

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7554180号
(P7554180)

(45)発行日 令和6年9月19日(2024.9.19)

(24)登録日 令和6年9月10日(2024.9.10)

(51)国際特許分類	F I			
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/4545			
A 6 1 K 39/395(2006.01)	A 6 1 K 39/395		N	
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 0 5		
	A 6 1 P 43/00	1 2 1		
請求項の数 9 (全38頁)				

(21)出願番号	特願2021-510337(P2021-510337)	(73)特許権者	507416218
(86)(22)出願日	令和1年8月28日(2019.8.28)		ケモセントリックス，インコーポレイテ
(65)公表番号	特表2021-536442(P2021-536442		イド
	A)		アメリカ合衆国，カリフォルニア 9 4
(43)公表日	令和3年12月27日(2021.12.27)		0 7 0，サン カルロス，インダストリ
(86)国際出願番号	PCT/US2019/048461		アル ロード 8 3 5，スイート 6 0 0
(87)国際公開番号	WO2020/047030	(74)代理人	100099759
(87)国際公開日	令和2年3月5日(2020.3.5)		弁理士 青木 篤
審査請求日	令和4年8月26日(2022.8.26)	(74)代理人	100123582
(31)優先権主張番号	62/724,412		弁理士 三橋 真二
(32)優先日	平成30年8月29日(2018.8.29)	(74)代理人	100092624
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 鶴田 準一
	米国(US)	(74)代理人	100117019
(31)優先権主張番号	62/771,853		弁理士 渡辺 陽一
(32)優先日	平成30年11月27日(2018.11.27)	(74)代理人	100114018
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 C - C ケモカイン受容体 4 (C C R 4) 拮抗薬および 1 種以上のチェックポイント阻害剤を用いる併用療法

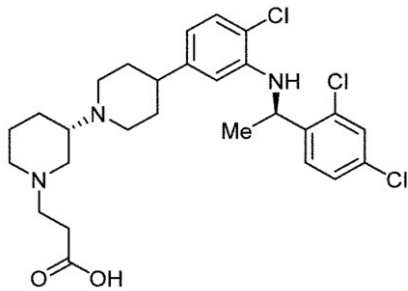
(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物の癌を治療する方法に使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、有効量の C - C ケモカイン受容体 4 (C C R 4) 拮抗薬を含み、かつ細胞傷害性 T リンパ球関連タンパク質 4 (C T L A - 4) 阻害剤と組み合わせて使用され、ここで、
前記 C C R 4 拮抗薬は、

式：

【化 1】

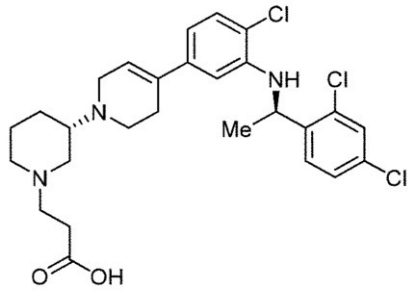


(化合物 1)

またはその薬学的に許容される塩、

式：

【化 2】



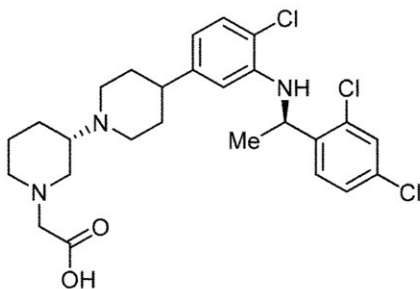
(化合物 2)

10

またはその薬学的に許容される塩、

式：

【化 3】



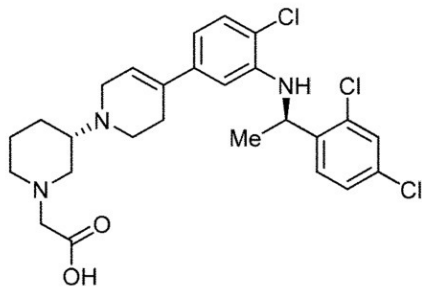
(化合物 3)

20

またはその薬学的に許容される塩、あるいは

式：

【化 4】



(化合物 4)

30

またはその薬学的に許容される塩を有し、

前記 CTLA - 4 阻害剤は、抗 CTLA - 4 抗体である、医薬組成物。

【請求項 2】

40

前記抗 CTLA - 4 抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、および AGEN2041 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記抗 CTLA - 4 抗体は、イピリムマブである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記抗 CTLA - 4 抗体は、トレメリムマブである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記抗 CTLA - 4 抗体は、AGEN1884 である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記抗 CTLA - 4 抗体は、AGEN2041 である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

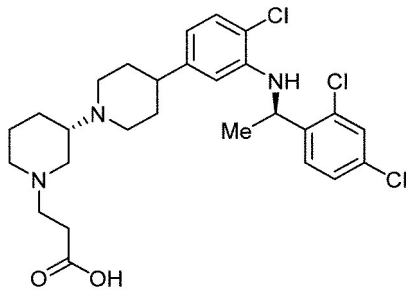
50

【請求項 7】

哺乳動物の癌を治療する方法に使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、有効量の細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）阻害剤を含み、かつＣ－Ｃケモカイン受容体４（ＣＣＲ４）拮抗薬と組み合わせて使用され、ここで、
前記ＣＣＲ４拮抗薬は、

式：

【化 5】



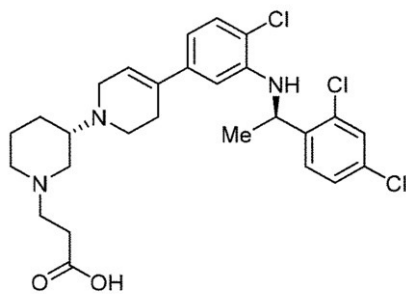
(化合物 1)

10

またはその薬学的に許容される塩；

式：

【化 6】



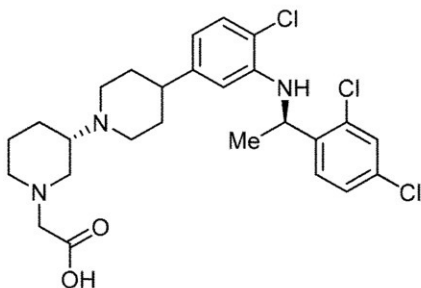
(化合物 2)

20

またはその薬学的に許容される塩；

式：

【化 7】



(化合物 3)

30

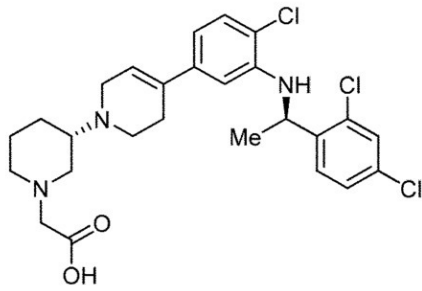
40

またはその薬学的に許容される塩；あるいは

式：

50

【化 8】



(化合物 4)

10

またはその薬学的に許容される塩を有し、

前記 C T L A - 4 阻害剤は、抗 C T L A - 4 抗体である、医薬組成物。

【請求項 8】

前記癌は大腸がんである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記癌は膵臓がんである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

関連出願の相互参照

本出願は、2018年8月29日に出願の米国仮出願第62/724,412号および2018年11月27日に提出の米国仮出願第62/771,853号について米国特許法第119条(e)に基づく優先権の利益を主張する。

【0002】

連邦政府支援の研究開発の下で実施された発明の権利に関する陳述

該当なし

【0003】

コンパクトディスクで提出された「配列リスト」、表、またはコンピュータプログラムリストの付録の参照

30

該当なし

【背景技術】

【0004】

癌は、細胞群が複製および増殖に調節不全を示す疾患の一分類である。最新の癌のモデルでは、細胞のホーミングおよび免疫チェックポイントを含む免疫系が、癌の発症と進行に関係するとしている。癌の生物学的な基礎の理解は大きく進展しているが、この疾患は依然として主要な死因のままである。

【0005】

Powerら (Power et al. (1995) J. Biol. Chem. 270:19495-19500) によって最初に見出された C C ケモカイン受容体 4、すなわち C C R (4) は、マクロファージ由来ケモカイン (M D C ; 末梢血 T 細胞、樹状細胞、および天然キラー (N K) 細胞の T h 2 部分集合に対する化学誘引物質であると報告されている C C ケモカイン) としても知られる C C L 2 2、および T A R C (胸腺制御および活性化制御ケモカイン) としても知られる C C L 1 7 を含むケモカインに結合する G タンパク質結合受容体であり、これはまた単球および樹状細胞によって産生される。

40

【0006】

C C R (4) は、皮膚および肺への T リンパ球のホーミングを含む特定の組織への細胞のホーミングなどの免疫調節プロセスに関与している (例えば、Campbell et al. (1999) Nature 400:776-780、Gonzalo et al. (1999) J. Immunol. 163:403- 5 411、Lloyd et al. (2000) J. Exp. Med. 191:265-273、および Kawasaki et al. (2001) J. Im

50

munol. 166:2055-2062を参照)。CCR4 活性の修飾因子は、例えば、国際特許出願 WO 2013/082490号に説明されている。

【0007】

細胞傷害性Tリンパ球抗原-4 (CTLA-4) は、適応免疫応答の重要な調節因子であると考えられている。特に、CTLA-4 は、緊急T細胞応答の維持およびその能力範囲に中心的な役割を果たすと理解されている。このように、CTLA-4 は、免疫チェックポイント阻害剤として癌および炎症の治療のために可能性のある治療標的として認識されている。CTLA-4 修飾因子は、例えば、国際特許出願 WO 2018/035710号に説明されている。

【0008】

プログラム死-1 (PD-1) は、2つの天然リガンド PD-L1 および PD-L2 との相互作用を通して、T細胞の機能を負に調節する膜貫通型受容体タンパク質である。CTLA4 と同様に、PD-1 も免疫系の中心的な調節因子であり、免疫チェックポイント阻害剤と見做されている。PD-1 / PD-L1 修飾因子は、例えば、国際特許出願 WO 2018/005374号に説明されている。

【0009】

癌の発症および進行での細胞ホーミングおよび免疫チェックポイントの経路の役割を考えると、癌治療を改善できる併用療法を開発する必要性が存在する。

【発明の概要】

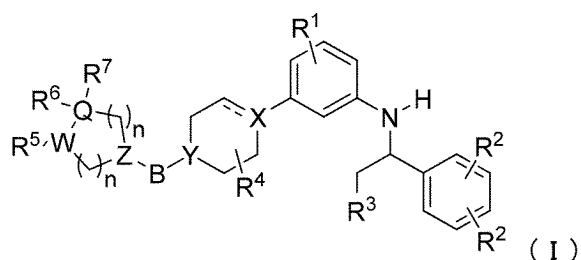
【0010】

本開示は、癌治療での C-Cケモカイン受容体4 (CCR4) 拮抗薬および1種以上のチェックポイント阻害剤の併用療法を対象とする。

【0011】

いくつかの実施形態では、CCR4 受容体拮抗薬は、式 I を有する。

【化1】

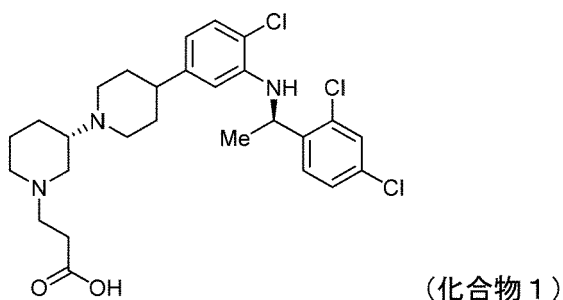


式中、各変数は後述の通りである。

【0012】

いくつかの実施形態では、CCR4 拮抗薬は、式：

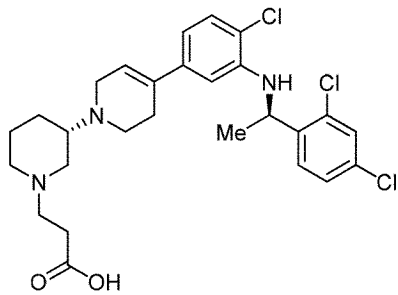
【化2】



またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0013】

いくつかの実施形態では、CCR4拮抗薬は、式：
【化3】



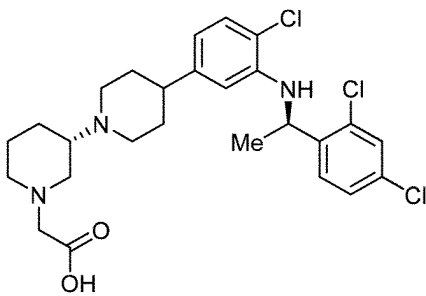
(化合物2)

10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0014】

いくつかの実施形態では、CCR4拮抗薬は、式：
【化4】



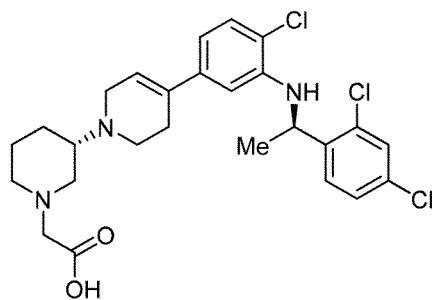
(化合物3)

20

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0015】

いくつかの実施形態では、CCR4拮抗薬は、式：
【化5】



(化合物4)

30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、KCMの同所性膵臓腫瘍モデルに使用した試験計画を示している。

【図2】図2A～Cは、各試験群での原発腫瘍＋膵臓の重量（図A）、腫瘍全体＋膵臓の重量（図B）、および脾臓の重量（図C）を示している。抗CTLA-4抗体と化合物1の併用療法では、抗体または化合物1の単独に比較して腫瘍重量が減少した。

【図3A～C】図3A～Fは、各試験群での抑制免疫細胞集団の相対量を示している。図A～Cは、組織1gあたりの細胞数を示し、図D～Fは、CD45+細胞の百分率を示す。図AおよびDは、Treg細胞（制御性T細胞）を示す。図BおよびEは、GMD

40

50

S C 細胞（顆粒球型骨髓由来抑制細胞）を示し、図 C および F は、M - M D S C 細胞（単球型骨髓由来抑制細胞）を示す。

【図 3 D - F】図 3 A ~ F は、各試験群での抑制免疫細胞集団の相対量を示している。図 A ~ C は、組織 1 g あたりの細胞数を示し、図 D ~ F は、C D 4 5 + 細胞の百分率を示す。図 A および D は、T - r e g 細胞（制御性 T 細胞）を示す。図 B および E は、G - M D S C 細胞（顆粒球型骨髓由来抑制細胞）を示し、図 C および F は、M - M D S C 細胞（単球型骨髓由来抑制細胞）を示す。

【図 4】図 4 は、C T 2 6 大腸がん腫瘍モデルに用いた試験計画を示している。

【図 5】図 5 は、C T 2 6 腫瘍モデルでの各試験群からの試験中のマウスの生存率を図示している。

10

【図 6】図 6 は、各試験群からのマウスの平均腫瘍体積を図示している。

【図 7】図 7 A ~ D は、各試験群からのマウスでの個々の腫瘍体積を図示している。図 A は抗体アイソタイプとビヒクルの群を示す。図 B は、抗体アイソタイプと化合物 1 の群を示す。図 C は、抗 C T L A - 4 抗体とビヒクルの群を示す。図 D は、抗 C T L A - 4 抗体と化合物 1 の群を示す。

【図 8 A - B】図 8 A ~ F は、C T 2 6 大腸がん細胞および 4 T 1 乳がん細胞を用いて、再誘発型マウスおよび無感作型マウスでの腫瘍体積を図示している。再誘発型マウスは、以前に抗 C T L A - 4 で処置（6 匹のマウス）、あるいは抗 C T L A - 4 と化合物 1 で処置（8 匹のマウス）されて完全に腫瘍が退縮したマウスである。無感作型マウスは、以前に C T 2 6 大腸がん細胞により誘発されたことがあるマウスである。図 A は、抗 C T L A - 4 処置群の 6 匹中の 5 匹のマウスが C T 2 6 腫瘍の再導入に耐性があったことを示している。図 B は、抗 C T L A - 4 処置群のいずれのマウスにも 4 T 1 腫瘍細胞に耐性が無かったことを示している。

20

【図 8 C - D】図 C は、抗 C T L A - 4 / 化合物 1 の処置群の 8 匹中の 8 匹のマウスが C T 2 6 腫瘍の再導入に耐性があったことを示している。図 D は、抗 C T L A - 4 / 化合物 1 の処置群の 8 匹中の 2 匹のマウスが 4 T 1 腫瘍細胞に耐性があることを示している。

【図 8 E - F】図 E は、全ての無感作型マウスで初めて C T 2 6 細胞により誘発された際に腫瘍が増殖したことを示している。図 F は、いずれの無感作型マウスにも 4 T 1 腫瘍細胞に耐性が無かったことを示している。

【図 9】図 9 A ~ C は、図 8 で試験されたマウスから採取された血液試料からの流動細胞計測の結果を図示している。図 A は、再誘発の前に、以前に C T 2 6 細胞に曝露された（かつ抗 C T L A - 4 または抗 C T L A - 4 および化合物 1 で処置された）マウスが、C T 2 6 腫瘍細胞に対して細胞傷害性 T 細胞を有し、無感作型マウスは有さないことを示している。図 B および C は、再誘発前および再誘発後 1 週間での C T 2 6 腫瘍細胞に応答する細胞傷害性 T 細胞の数を示している。

30

【発明を実施するための形態】

【0017】

I. 概要

本開示では、C C R 4 拮抗薬および 1 種以上の免疫チェックポイント阻害剤を用いる併用療法が、1 種以上のチェックポイント阻害剤それ自体と比較して、癌治療を顕著に改善するという驚異的なかつ予想外の発見が導かれた。

40

【0018】

II. 略語と定義

用語「アルキル」は、それ自体で、または別の置換基の一部として、特に明記しない限り、指定された炭素原子の数を有する直鎖状または分岐鎖状の炭化水素基を意味する（すなわち、C₁₋₈は 1 ~ 8 個の炭素を意味する）。アルキル基の例として、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、t - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチルなどが挙げられる。用語「アルケニル」は、1 つ以上の二重結合を有する不飽和アルキル基を指す。同様に、用語「アルキニル」は、1 つ以上の三重結合を有する不飽和アルキル基を指す。そのような不飽

50

和アルキル基の例として、ビニル、2 - プロペニル、クロチル、2 - イソペンテニル、2 - ブタジエニル、2, 4 - ペンタジエニル、3 - (1, 4 - ペンタジエニル)、エチニル、1 - および 3 - プロピニル、3 - ブチニル、およびより高次の相同体および異性体が挙げられる。用語「シクロアルキル」は、示された環原子数（例えば、C₃₋₆シクロアルキル）を有し、かつ完全に飽和しているか、または環の頂点間に 1 つ以下の二重結合を有する炭化水素環を指す。「シクロアルキル」はまた、例えば、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタンなどの二環式および多環式炭化水素環を指すことを意味する。用語「ヘテロシクロアルキル」は、N、O、および S から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指し、窒素原子および硫黄原子は場合によっては酸化され、窒素原子は場合によっては四級化されている。ヘテロシクロアルキルは、単環式、二環式、または多環式環系であってもよい。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例として、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、パレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ピペリジン、1, 4 - ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン - S - オキシド、チオモルホリン - S, S - オキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3 - ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、キヌクリジンなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基は、環炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合できる。シクロアルキルアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルなどの用語では、シクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基は、アルキルリンカーまたはアルキレンリンカーを介して分子の残りの部分に結合することを意味する。例えば、シクロブチルメチル - は、メチレンリンカーを介して分子の残りの部分に結合しているシクロブチル環である。

【0019】

用語「アルキレン」は、それ自体で、または別の置換基の一部として、-CH₂CH₂CH₂CH₂- によって例示されるように、アルカンに由来する二価の基を意味する。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は、1 ~ 24 個の炭素原子を有してもよいが、本開示では、10 個以下の炭素原子を有するこれらの基が好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、短鎖アルキル基またはアルキレン基であり、一般に 4 個以下の炭素原子を有する。同様に、「アルケニレン」および「アルキニレン」は、それぞれ二重結合または三重結合を有する「アルキレン」の不飽和形態を指す。

【0020】

用語「ヘテロアルキル」は、それ自体で、または別の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、示された数の炭素原子ならびに O、N、Si、および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子からなる安定な直鎖状もしくは分岐鎖状または環状の炭化水素基、あるいはそれらの組み合わせを意味し、ここで窒素原子および硫黄原子は場合によっては酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は場合によっては四級化されていてもよい。ヘテロ原子 O、N、および S は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置されてもよい。ヘテロ原子 Si は、アルキル基が分子の残りの部分に結合している位置を含むヘテロアルキル基の任意の位置に配置されてもよい。例として、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、および -CH=CH-N(CH₃)-CH₃ が挙げられ、例えば、-CH₂-NH-OCH₃ および -CH₂-O-Si(CH₃)₃ のように、最大 2 個のヘテロ原子が連続していてもよい。同様に、用語「ヘテロアルケニル」および「ヘテロアルキニル」は、それ自体で、または別の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、示された数の炭素を含み、かつ O、N、Si、および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有するアルケニル基またはアルキニル基をそれぞれ意味し、ここで窒素原子および硫黄原子は場合によっては酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は場合によっては四級化されていてもよい。ヘテロ原子である O、N、および S は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置されていてもよい。

【0021】

用語「ヘテロアルキレン」は、それ自体で、または別の置換基の一部として、 $-CH_2-CH_2-S-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=C(H)CH_2-O-CH_2-$ 、および $-S-CH_2-C\equiv C-$ によって例示されるように、ヘテロアルキルに由来する飽和または不飽和または多価不飽和の二価の基を意味する。ヘテロアルキレン基では、ヘテロ原子はまた、（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなどの）鎖末端のいずれか一方または両方を占有できる。

【0022】

用語「アルコキシ」、「アルキルアミノ」、および「アルキルチオ」（またはチオアルコキシ）は、それらの従来からの意味で使用され、酸素原子、アミノ基、または硫黄原子のそれぞれを介して、分子の残り部分に結合しているこれらのアルキル基を指す。さらに、ジアルキルアミノ基では、アルキル部分は、同じであっても異なってもよく、また組み合わせられてそれぞれが結合している窒素原子を有する3～7員環を形成できる。従って、 NR^aR^b として表される基は、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、アゼチジニルなどを含むことを意味する。

10

【0023】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、それ自体で、または別の置換基の一部として、特に明記しない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素の各原子を意味する。さらに、「ハロアルキル」のような用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むことを意味する。例えば、用語「 C_{1-4} ハロアルキル」は、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含むことを意味する。

20

【0024】

用語「アリール」は、特に明記しない限り、互いに融合または共有結合している単一の環または複数の環（最大3つの環）であり得る多価不飽和の、典型的には芳香族の炭化水素基を意味する。用語「ヘテロアリール」は、N、O、およびSから選択される1～5個のヘテロ原子を含むアリール基（または環）を指し、窒素原子および硫黄原子は場合によっては酸化され、窒素原子は場合によっては四級化されている。ヘテロアリール基は、ヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合できる。アリール基の非限定的な例として、フェニル、ナフチル、およびピフェニルが挙げられ、ヘテロアリール基の非限定的な例として、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニルなどが挙げられる。上記のアリール環系およびヘテロアリール環系のそれぞれの置換基は、以下に記載される許容可能な置換基の群から選択される。

30

40

【0025】

簡潔には、用語「アリール」は、他の用語（例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル）と組み合わせて使用される場合に、上記で定義されたアリール環およびヘテロアリール環の両方を含む。従って、用語「アリールアルキル」は、分子の残りの部分に結合しているアルキル基にアリール基が結合している基を含むことを意味する（例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチルなど）。

【0026】

上記の用語（例えば、「アルキル」、「アリール」、および「ヘテロアリール」）は、いくつかの実施形態では、示された基の置換形態および非置換形態の両方を含む。各形態

50

の基のための好ましい置換基を以下に示す。簡潔には、アリールおよびヘテロアリールという用語は、以下に示す置換型または非置換型を指し、「アルキル」および関連する脂肪族基という用語は、置換されることが示されない限り、非置換型を指すことを意味する。

【0027】

(アルキレン、アルケニル、アルキニル、およびシクロアルキルと呼ばれることが多い基を含む)アルキル基の置換基は、-ハロゲン、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、 -C(O)R' ₂、 -C(O)R' 、 -C(O)NR'R'' 、 -C(O)NR'R'' 、 -NR''C(O)R' 、 -NR' 、 -C(O)NR''R'' 、 -NR_2 、 $\text{-C(O)NH-C(NH}_2\text{)=NH}$ 、 $\text{-NR'C(NH}_2\text{)=NH}$ 、 $\text{-NH-C(NH}_2\text{)=NR'}$ 、 -S(O)R' 、 $\text{-S(O)}_2\text{R'}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{NR'R''}$ 、 -NR'S(OR)'' 、-CN、および-NO₂から0~(2m'+1)の数値範囲で選択される様々な基であってもよく、ここで、m'はこのアルキル基での炭素原子の総数である。R'、R''、およびR'''はそれぞれ独立して、水素、非置換C₁₋₈アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換アリール、1~3個のハロゲンで置換されたアリール、非置換C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシまたはC₁₋₈チオアルコキシ、あるいは非置換アリール-C₁₋₄アルキル基を指す。R'およびR''が同一の窒素原子に結合している場合には、それらを窒素原子と組み合わせて、3、4、5、6、または7員環を形成できる。例えば、-NR'R''は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含むことを意味する。それ自体でまたは別の基の一部として用いられる用語「アシル」は、基の結合点に最も近い炭素上の2つの置換基が、置換基=Oで置換されているアルキル基(例えば、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₂OR'など)を指す。

【0028】

同様に、アリール基およびヘテロアリール基の置換基は多様であり、一般に、-ハロゲン、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R''、-SR'、-R'、-CN₂、-NCO₂R'、-CONR'R''、-C(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''C(O)₂R'、 -NR' 、 -C(O)NR''R'' 、 $\text{-NH-C}_2\text{(N=HNH)}$ 、 $\text{-NR'C(NH}_2\text{)=NH}$ 、 $\text{-NH-C(NH}_2\text{)=NR'}$ 、 -S(O)R' 、 $\text{-S(O)}_2\text{R'}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{NR'R''}$ 、 -NR'S(OR)'' 、-N₃、ペルフルオロ(C₁-C₄)アルコキシ、およびペルフルオロ(C₁-C₄)アルキルから、0から芳香環系の開原子価の総数までの数値範囲で選択され、ここで、R'、R''およびR'''は、水素、C₁₋₈アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、非置換アリールおよびヘテロアリール、(非置換アリール)-C₁₋₄アルキル、および非置換アリールオキシ-C₁₋₄アルキルから独立して選択される。他の適切な置換基には、1~4個の炭素原子のアルキレン拘束によって環原子に結合された上述のアリール置換基のそれぞれが含まれる。

【0029】

アリール環またはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2個は、場合によっては、式： $\text{-T-C(O)-(CH}_2\text{)}_q\text{-U-}$ の置換基で置き換えてもよく、式中、TおよびUは独立して-NH-、-O-、-CH₂-、または単結合であり、qは0~2の整数である。あるいは、アリール環またはヘテロアリール環の隣接原子上の置換基のうちの2個は、場合によっては、式： $\text{-A-(CH}_2\text{)}_r\text{-B-}$ の置換基で置き換えてもよく、式中、AおよびBは独立して-CH₂-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-、または単結合であり、rは1~3の整数である。そのように形成された新規の環の単結合のうちの1個は、場合によっては、二重結合で置き換えてもよい。あるいは、アリール環またはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうちの2個は、場合によっては、式： $\text{-(CH}_2\text{)}_s\text{-X-(CH}_2\text{)}_t\text{-}$ の置換基で置き換えてもよく、式中、sおよびtは独立して0~3の整数であり、Xは-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、または-S(O)₂NR'-である。-NR'-および-S(O)₂NR'-での置換基R'は、水素または非置換C₆アルキルから選択される。

【0030】

本明細書で使用される用語「ヘテロ原子」は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)およびケイ素(Si)を含むことを意味する。

【 0 0 3 1 】

本明細書で提供される化合物では、置換基（典型的には R 基）から芳香環（例えば、ベンゼン、ピリジンなど）の中心に繋がる結合は、芳香環の利用可能な頂点のいずれかでの接続を提供する結合を指すことを意味している。いくつかの実施形態では、この記述にはまた、芳香環に縮合される環での接続も含む。例えば、インドールのベンゼン部分の中心に繋がれた結合は、インドールの 6 員環または 5 員環部分の利用可能な任意の頂点への結合を示している。

【 0 0 3 2 】

用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的毒性の低い酸または塩基で調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本開示の化合物が比較的酸性の官能性を含む場合に、塩基付加塩は、中性形態のそのような化合物を、生の溶媒または適切な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の塩基と接触させて得ることができる。薬学的に許容される無機塩基に由来する塩の例には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などが含まれる。薬学的に許容される有機塩基に由来する塩には、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの置換アミン、環状アミン、天然起源のアミンなどを含む、第一級、第二級および第三級アミンの塩が含まれる。本開示の化合物が比較的塩基性の官能性を含む場合に、酸付加塩は、中性形態のそのような化合物を、生の溶媒または適切な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の酸と接触させて得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例として、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、またはリン酸などの無機酸に由来する塩、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p - トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的毒性の低い有機酸に由来する塩が挙げられる。またアルギン酸などのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトン酸などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge, S.M., et al, " Pharmaceutical Salts ", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照）。本開示のある特定の化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性および酸性の両方の官能性を含む。

【 0 0 3 3 】

中性形態の化合物は、塩を塩基または酸と接触させ、かつ従来の方法で親化合物を単離して再生できる。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解度などの特定の物理的特性については種々の塩形態とは異なるが、それ以外の点では、この塩は、本開示の目的のための化合物の親形態と同等である。

【 0 0 3 4 】

塩形態に加えて、本開示は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に説明の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で化学変化を容易に受けて、本開示の化合物を提供する化合物である。さらに、プロドラッグは、生体外環境では化学的または生化学的な方法によって本開示の化合物に変換できる。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬とともに経皮貼付剤の貯留部に配置された場合に、本開示の化合物に緩やかに変換できる。

【 0 0 3 5 】

本開示の特定の化合物は、非溶媒和形態、ならびに水和形態を含む溶媒和形態で存在できる。一般に、溶媒和形態とは、非溶媒和形態と同等であり、本開示の範囲内に包含され

10

20

30

40

50

ることが意図される。本開示の特定の化合物は、複数の結晶形態または非晶質形態で存在してもよい。一般に、全ての物理的形態は、本開示により想定される使用では同等であり、本開示の範囲内にあることが意図される。

【0036】

本開示の特定の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有し、ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体、および個々の異性体（例えば、別々の鏡像異性体）は全て、本開示の範囲内に含まれることが意図される。化合物が本明細書で（RまたはSとして示されるか、または破線またはくさび形の結合表示で示される）識別された立体化学で提供される場合に、それらの化合物は、他の異性体を実質的に含まない（例えば、少なくとも80%、90%、95%、98%、99%、および最大100%で他の異性体を含まない）ことを当業者には分かっている。

10

【0037】

本開示の化合物はまた、そのような化合物を構成する1個以上の原子で非天然の比率の原子同位体を含んでもよい。同位体の非天然の比率は、問題の原子が自然界に見られる量から100%となる量までの範囲として定義できる。例えば、化合物は、例えば三重水素（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）または炭素-14（ ^{14}C ）などの放射性同位体、または重水素（ ^2H ）または炭素-13（ ^{13}C ）などの非放射性同位体を組み込んでいてもよい。このような様々な同位体は、本出願内の他の場所で説明される化合物にさらなる有用性を提供できる。例えば、本開示の化合物の同位体的変異体には、限定はされないが、例えば診断試薬および/または画像化試薬として、または細胞傷害性/放射線傷害性治療薬としてのさらなる有用性を見出すことができる。さらに、本開示の化合物の同位体的変異体は、治療中の安全性、許容性、または有効性の向上に寄与できる薬物動態学的特性および薬力学的特性を変化させることができる。本開示の化合物の全ての様々な同位体は、放射性であるかどうかにかかわらず、本開示の範囲内に包含されることが意図される。

20

【0038】

本明細書で使用される用語「選択性CCR4拮抗薬」は、CCR1、CCR2、CCR3、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR12、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、および/またはCXCR7などの非標的タンパク質に対して、交差反応性を殆どあるいは全く伴わずにCCR4活性を阻害する高度に識別可能な化合物を指す。いくつかの実施形態では、「選択性CCR4拮抗薬」は、本出願の実施例3で使用される分析法で測定した際に、少なくとも10、100、500、1000、2000、5000倍である IC_{50} を有する、あるいはCCR1、CCR2、CCR3、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR12、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、および/またはCXCR7などのタンパク質よりも低い IC_{50} を有する。いくつかの実施形態では、「選択性CCR4拮抗薬」は、本出願の実施例2で使用される分析法での $1\mu\text{M}$ 以下の濃度では、CCR1、CCR2、CCR3、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CCR12、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、および/またはCXCR7の活性を阻害しない。上述のタンパク質は、選択性CCR4拮抗薬を用いる参照条件下で、それらタンパク質の活性の100%、99%、95%、90%、または85%を維持する場合には、「阻害されない」と見做される。

30

40

【0039】

III. CCR4拮抗薬および1種以上の免疫チェックポイント阻害剤を使用する併用療法

本明細書では、癌の治療でCCR4拮抗薬および免疫チェックポイント阻害剤の相乗効果を利用する方法、組成物、およびキットが提供される。CCR4拮抗薬および1種以上の免疫チェックポイント阻害剤の両方を含む併用療法は、それぞれのそれ自体での治療に比較して、癌の治療においてより効果的である。

【0040】

癌は、一般に、周囲の組織に浸潤し、新規の身体部位に転移する傾向がある未分化細胞

50

の増殖を特徴とする様々な悪性新生物のいずれかを含む。本開示の組成物を用いる治療に適する種々の癌の非限定的な例として、卵巣がん、乳がん、肺がん（非小細胞肺がんなど）、膀胱がん、甲状腺がん、肝臓がん、胸膜がん、膵臓がん、子宮頸がん、前立腺がん、精巣がん、結腸がん、肛門がん、大腸がん、胆管がん、消化管カルチノイド腫瘍、食道がん、胆嚢がん、直腸がん、虫垂がん、小腸がん、胃がん、腎臓がん（すなわち腎細胞がん）、中枢神経系のがん、皮膚がん、絨毛がん、頭頸部がん、骨がん、骨肉腫、繊維肉腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、黒色腫、白血病（例えば、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、または毛細胞白血病）、リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、B細胞リンパ腫、またはパーキンソンリンパ腫）、および多発性骨髄腫が挙げられる。

10

【0041】

いくつかの実施形態では、癌は、肺がん（例えば非小細胞肺がん）、黒色腫、上皮がん（例えば、前立腺がん、卵巣がん、乳がん）、または血液がん（例えば、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫）である。

【0042】

いくつかの実施形態では、癌は固形がんである。いくつかの実施形態では、癌は膵臓がんである。いくつかの実施形態では、癌は大腸がんである。

【0043】

A. CCR4拮抗薬

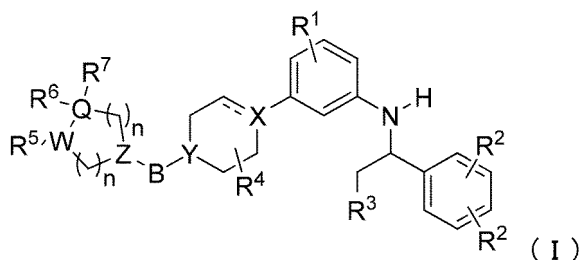
CCR4拮抗薬は、CCR4活性を低減または阻害する化合物である。複数のそのような化合物が当技術分野では知られている。いくつかの実施形態では、本開示のCCR4拮抗薬は、選択性CCR4拮抗薬である。

20

【0044】

いくつかの実施形態では、CCR4拮抗薬は、式(I)

【化6】



30

およびその薬学的に許容される塩を有するCCR4の小分子阻害剤であり、式中、R¹は、水素、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、C₁₋₈ヒドロキシアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、ハロゲン、-CN、-SO₂Me、および-C-(O)NH₂から選択され；

R²はそれぞれ、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、ハロゲン、-CN、およびC₁₋₈アルコキシから選択され、あるいは、隣接する炭素原子に結合した2つのR²基は、場合によっては結合して、5員環または6員環（脂肪族または芳香族のシクロアルキルあるいはヘテロシクロアルキル）を形成し；

40

R³は、水素、メチル、およびC₁₋₄ハロアルキルから選択され；

R⁴は、水素、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル、およびC₁₋₈ヒドロキシアルキルから選択され；

下付き文字nのそれぞれは、独立して0～3の整数であり；

Bは、結合またはC(O)であり；

Qは、C、CH、N、O、S、S(O)、およびSO₂から選択され；

W、X、Y、およびZは、C、CH、およびNから独立して選択されるが、QとWは両方ともNではなく；

R⁵およびR⁶は存在しないか、あるいは、H、-OH、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ヒドロキシ

50

アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 C_{1-8} アルキレン- $C(O)NR^aR^b$ 、 $-NH-C_{1-4}$ アルキレン- $C(O)NR^aR^b$ 、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキレン- NR^aR^b 、 $-CO_2H$ および酸同配体 (acid isosteres)、 C_{1-8} アルキレン- CO_2H および酸同配体、 $-N(R^a)C(O)NR^aR^b$ 、 C_{1-8} アルキレン- $N(R^a)C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 C_{1-8} アルキレン- NR^aR^b 、 C_{1-8} アルコキシ、 $-C(O)OR^a$ 、 C_{1-8} アルキレン- $C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、および $-N(R^a)C(O)R^b$ から独立して選択され、 R^a および R^b はそれぞれ、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ヒドロキシアルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、および C_{1-8} アルコキシから独立して選択され；かつ

R^7 は存在しないか、あるいは、 H 、 C_{1-8} アルキル、および C_{1-8} ハロアルキルから選択される。

10

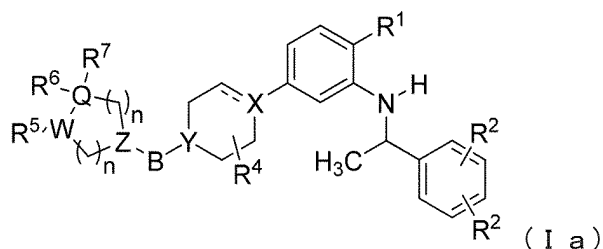
【0045】

一群の実施形態では、本明細書で提供の化合物は、 X および Y は両方とも N ではない化合物である。別の群の実施形態では、 R^3 は H であり、 R^2 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、ハロゲン、および $-CN$ から独立して選択される。

【0046】

別の群の実施形態では、本明細書で提供の化合物は、式(I a)を有する。

【化7】



20

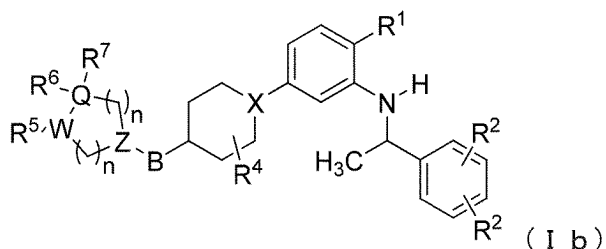
式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X 、 Y 、 Z 、 W 、 Q 、 B 、および下付き文字 n のそれぞれは、式Iに説明の通りである。選択された実施形態では、 X は C または CH である。

30

【0047】

別の群の実施形態では、本明細書で提供の化合物は、式(I b)を有する。

【化8】



40

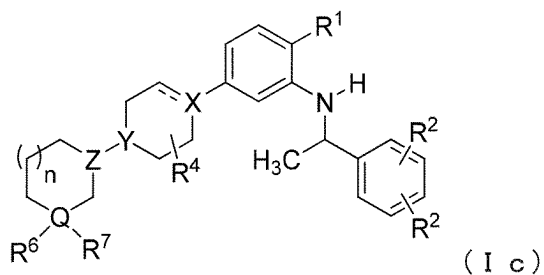
式中、 R^2 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、ハロゲン、および $-CN$ から選択され、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X 、 Z 、 W 、 Q 、 B 、および下付き文字 n のそれぞれは、式Iに説明の通りである。

【0048】

別の群の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式(I c)を有する。

50

【化 9】



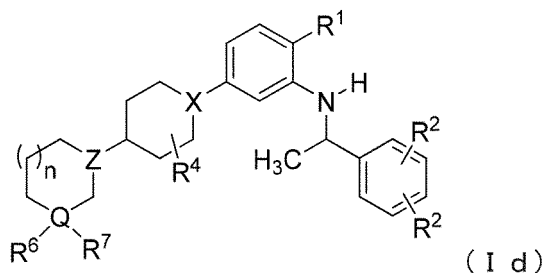
10

式中、 R^2 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、ハロゲン、および -CN から選択され、下付き文字 n は 0 または 1 であり、 R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 X 、 Y 、 Z 、および Q のそれぞれは、式 I に説明の通りである。選択された実施形態では、 n は 1 であり、 R^4 は水素またはメチルである。

【0049】

別の群の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式 (I d) を有する。

【化 10】



20

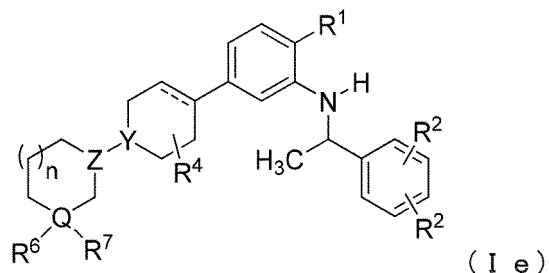
式中、 R^2 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、ハロゲン、および -CN から選択され、下付き文字 n は 0 または 1 であり、 R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 X 、 Z 、および Q のそれぞれは、式 I に説明の通りである。選択された実施形態では、 n は 1 であり、 R^4 は水素またはメチルである。

30

【0050】

別の群の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式 (I e) を有する。

【化 11】



40

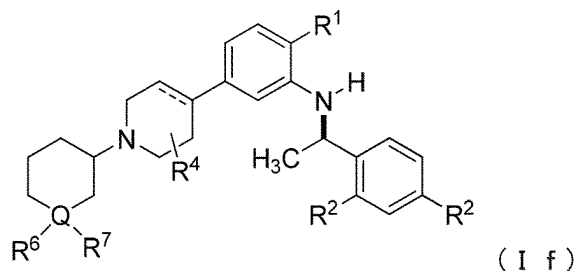
式中、 R^2 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、ハロゲン、および -CN から選択され、下付き文字 n は 0 または 1 であり、 R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 Y 、 Z 、および Q のそれぞれは、式 I に説明の通りである。選択された実施形態では、 n は 1 であり、 R^4 は水素またはメチルである。

【0051】

別の群の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、式 (I f) を有する。

50

【化 1 2】



10

式中、 R^2 はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、ハロゲン、および -CN から選択され、 R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、およびQのそれぞれは、式Iに説明の通りである。選択された実施形態では、 R^4 は水素またはメチルである。

【0052】

さらに他の実施形態では、前述の特定の実施形態を含む、式(I)、(Ia)、および (Ib)を有する化合物が提供され、式中、BはC(O)である。さらに、環の頂点としてZを有する環がピロリジンおよびピペリジンから選択される化合物が提供される。選択された実施形態では、環の頂点としてZを有する環がピロリジン - 2 - イルおよびピペリジン - 2 - イルから選択され、かつ R^5 、 R^6 、および R^7 のうちの少なくとも1つが水素以外である化合物が提供される。

20

【0053】

さらに他の実施形態では、前述の特定の実施形態を含む、式(I)、(Ia)、および (Ib)を有する化合物が提供され、Bは結合である。関連する実施形態では、Bは結合であり、かつ環の頂点としてZを有する環は、ピロリジン、ピペリジン、およびシクロヘキサンから選択される。特定の実施形態では、Bは結合であり、かつ環の頂点としてZを有する環は、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イル、およびシクロヘキサンから選択される。さらに他の実施形態では、Bは結合であり、環の頂点としてZを有する環は、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペリジン - 2 - イル、ピペリジン - 3 - イル、およびシクロヘキサンからなる群から選択され、かつ R^5 、 R^6 、および R^7 のうちの少なくとも1つは水素以外である。

30

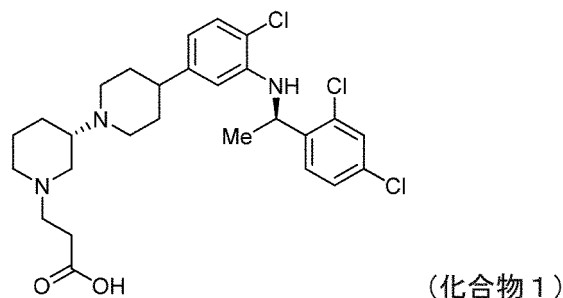
【0054】

一群の実施形態では、ZはCHまたはNである。

【0055】

いくつかの実施形態では、CCR4拮抗薬は、式：

【化 1 3】



40

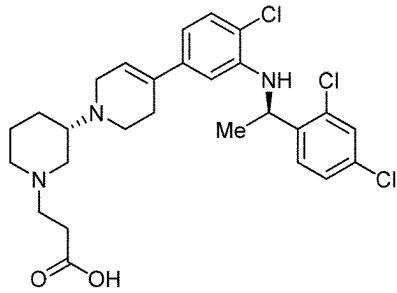
またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0056】

いくつかの実施形態では、CCR4拮抗薬は、式：

50

【化 1 4】



(化合物 2)

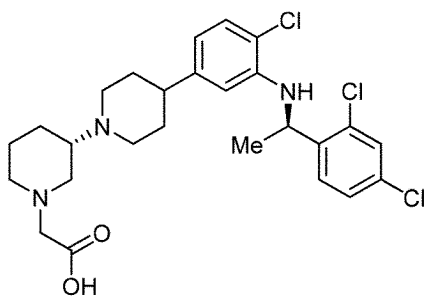
10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【 0 0 5 7】

いくつかの実施形態では、CCR4拮抗薬は、式：

【化 1 5】



(化合物 3)

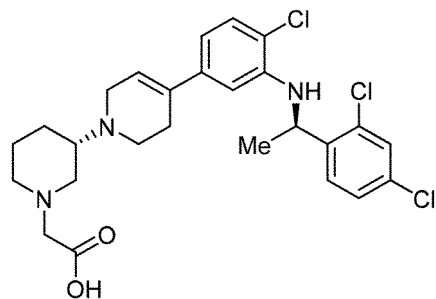
20

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【 0 0 5 8】

いくつかの実施形態では、CCR4拮抗薬は、式：

【化 1 6】



(化合物 4)

30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【 0 0 5 9】

いくつかの実施形態では、CCR4拮抗薬は、ChemoCentryx社が出願した国際特許出願WO 2013/082490号に開示されている化合物または医薬組成物から選択される。その内容は、あらゆる目的のために本明細書内に組み込まれる。

【 0 0 6 0】

B. 免疫チェックポイント阻害剤

免疫チェックポイントは、免疫応答を刺激または阻害するシグナル伝達タンパク質である。免疫チェックポイントを標的とする組成物は、これらのタンパク質を調節して、個体が持つ天然の免疫応答を変化させる。特定の癌細胞はこれらのチェックポイントを避けて、言い換えれば天然の免疫応答を回避する可能性があるため、この標的化手法は有用な方

50

法となる。2種の特定の免疫チェックポイントは、プログラム細胞死タンパク質1 (PD-1) および細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (CTLA-4) である。

【0061】

i. PD-1 阻害剤

プログラム細胞死タンパク質-1 (PD-1) は、T細胞に最も一般的に見られる免疫チェックポイントタンパク質である。通常、PD-1は、種々の細胞の表面に発現する天然のリガンドであるPD-L1およびPD-L2に結合する。その天然リガンドと結合した場合に、T細胞は「不活性(off)」位置になると考えられる。特に、複数の癌細胞は異常に高い濃度のPD-L1を発現し、このことは、T細胞活性およびそれに関連する抗癌免疫応答が極端に抑制されることを意味する。重要なことに、その天然リガンドとの相互作用を阻止するPD-1阻害剤の使用は、免疫応答を刺激して癌との闘争を支援する。

10

【0062】

本開示のPD-1阻害剤には、小分子および抗体が含まれる。

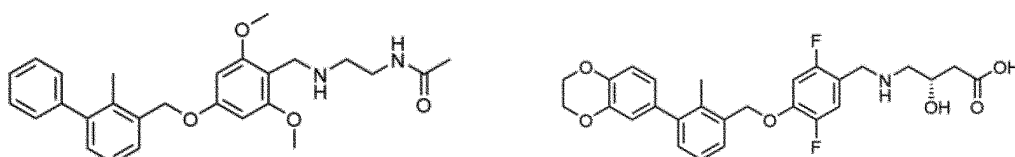
【0063】

いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤は、小分子のPD-1/PD-L1阻害剤である。

【0064】

いくつかの実施形態では、小分子のPD-1/PD-L1阻害剤は、以下の式を有する。

【化17】



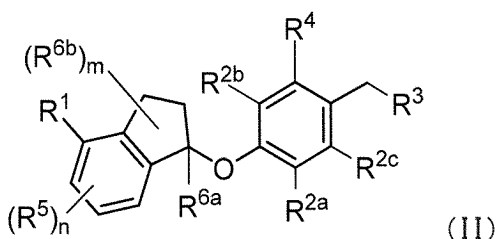
または

20

【0065】

いくつかの実施形態では、小分子のPD-1/PD-L1阻害剤は、式(II)：

【化18】



(II)

30

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

40

R¹は、ハロゲン、C₅₋₈シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、およびチエニルからなる群から選択され、これらのC₆₋₁₀アリールおよびチエニルは、場合によっては、1~5個のR^x置換基で置換され、

R^xはそれぞれ、ハロゲン、-CN、-R^c、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-C(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b、-NR^bC(O)R^a、-NR^bC(O)₂R^c、-NR^a-C(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-OR^a、-O-X¹-OR^a、-O-X¹-CO₂R^a、-O-X¹-CONR^aR^b、-X¹-OR^a、-X¹-NR^aR^b、-X¹-CO₂R^a、-X¹-CONR^aR^b、-SF₅、および-S(O)₂NR^aR^bからなる群から独立して選択され、

X¹はそれぞれC₁₋₄アルキレンであり、

R^aおよびR^bはそれぞれ、水素、C₁₋₈アルキル、およびC₁₋₈ハロアルキルから独立し

50

て選択され、あるいは同じ窒素原子に結合されると、 R^a および R^b は窒素原子と組み合わせられて、N、O、またはSから選択される環員としての0～2個の追加のヘテロ原子を有する5員環または6員環を形成でき、場合によっては、この5員環または6員環はオキソで置換され、

R^c はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、および C_{1-8} ハロアルキルからなる群から独立して選択され、

場合によっては、2つの R^x 置換基が隣接する原子上にある場合に、それらを組み合わせ、ハロ、オキソ、 C_{1-8} ハロアルキル、および C_{1-8} アルキルから独立して選択される1～3個の置換基で任意に置換された5員、6員、または7員の縮合炭素環または縮合複素環を形成し；

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^d$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CONR^eR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^e$ 、 $-NR^fC(O)_2R^d$ 、 $-NR^e-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-OR^e$ 、 $-O-X^2-OR^e$ 、 $-O-X^2-NR^eR^f$ 、 $-O-X^2-CO_2R^e$ 、 $-O-X^2-CONR^eR^f$ 、 $-X^2-OR^e$ 、 $-X^2-NR^eR^f$ 、 $-X^2-CO_2R^e$ 、 $-X^2-CONR^eR^f$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、 C_{6-10} アリール、および C_{5-10} ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

X^2 はそれぞれ、 C_{1-4} アルキレンであり、

R^e および R^f はそれぞれ、水素、 C_{1-8} アルキル、および C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択され、あるいは同じ窒素原子に結合されると、 R^e および R^f は窒素原子と組み合わせられて、N、O、およびSから選択される環員として0～2個の追加のヘテロ原子を有する5員環または6員環を形成でき、場合によっては、この5員環または6員環はオキソで置換され、

R^d はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、および C_{1-8} ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R^3 は、 $-NR^gR^h$ および C_{4-12} ヘテロシクリルからなる群から選択され、この C_{4-12} ヘテロシクリルは、場合によっては1～6個の R^y で置換され、

R^y はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^i$ 、 $-CO_2R^j$ 、 $-CONR^jR^k$ 、 $-CONHC_{1-6}$ アルキル-OH、 $-C(O)R^j$ 、 $-OC(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、 $-NR^jC(O)_2R^k$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $-NR^j-C_{1-6}$ アルキル- $C(O)_2R^k$ 、 $-NR^jC(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-OR^j$ 、 $-S(O)_2NR^jR^k$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- OR^j 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- NR^jR^k 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- CO_2R^j 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル- $CONR^jR^k$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- OR^j 、 $-C_{1-6}$ アルキル- NR^jR^k 、 $-C_{1-6}$ アルキル- CO_2R^j 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $CONR^jR^k$ 、および SF_5 からなる群から独立して選択され、

R^y の C_{1-6} アルキル部分は、場合によっては、OH、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ アルキル、または CO_2H でさらに置換され、

R^j および R^k はそれぞれ、水素、場合によってはOH、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ アルキル、または CO_2H から選択される1～2個の置換基で置換された C_{1-8} アルキル、および場合によってはOH、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ アルキル、または CO_2H から選択される1～2個の置換基で置換された C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択され、あるいは同じ窒素原子に結合されると、 R^j および R^k は窒素原子と組み合わせられて、N、O、またはSから選択される環員として0～2個の追加のヘテロ原子を有する5員環または6員環を形成でき、場合によっては、この5員環または6員環はオキソで置換され、

R^i はそれぞれ、 $-OH$ 、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、および C_{1-8} ハロアルキルからなる群から独立して選択され、これらのそれぞれは、場合によっては、OH、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ アルキル、または CO_2H で置換されてもよく、

R^g は、H、 C_{1-8} ハロアルキル、および C_{1-8} アルキルからなる群から選択され、

R^h は、 $-C_{1-8}$ アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 C_{1-8} アルキル- $COOH$ 、 C_{1-8} アル

10

20

30

40

50

キル - OH、 C_{1-8} アルキル - $CONH_2$ 、 C_{1-8} アルキル - SO_2NH_2 、 C_{1-8} アルキル - PO_3H_2 、 C_{1-8} アルキル - $CONOH$ 、 C_{1-8} アルキル - $NR^{h1}R^{h2}$ 、 $-C(O)-C_{1-8}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-8}$ アルキル - OH、 $-C(O)-C_{1-8}$ アルキル - $COOH$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル - $COOH$ 、 $-C_{3-10}$ シクロアルキル - OH、 C_{4-8} ヘテロシクリル、 $-C_{4-8}$ ヘテロシクリル - $COOH$ 、 $-C_{4-8}$ ヘテロシクリル - OH、 $-C_{1-8}$ アルキル - C_{4-8} ヘテロシクリル、 $-C_{1-8}$ アルキル - C_{3-10} シクロアルキル、 C_{5-10} ヘテロアリール、 $-C_{1-8}$ アルキル - C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{10} カルボシクリル、 $-C_{1-8}$ アルキル - C_{6-10} アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル - $(C=O)-C_{6-10}$ アリール、 $-C_{1-8}$ アルキル - $NH(C=O)-C_{1-8}$ アルケニル、 $-C_{1-8}$ アルキル - $NH(C=O)-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルキル - $NH(C=O)-C_{1-8}$ アルキニル、 $-C_{1-8}$ アルキル - $(C=O)-NH-C_{1-8}$ アルキル - $COOH$ 、および場合によっては CO_2H で置換された $-C_{1-8}$ アルキル - $(C=O)-NH-C_{1-8}$ アルキル - OH から選択され、あるいは

10

R^h が結合される N と組み合わせられた R^h は、1 ~ 3 個の天然アミノ酸および 0 ~ 2 個の非天然アミノ酸を含むモノペプチド、ジペプチド、またはトリペプチドであり、

非天然アミノ酸は、 C_{2-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルキルグアニジニル、および C_{1-4} アルキルヘテロアリールからなる群から選択される α 炭素置換基を有し、

天然または非天然アミノ酸のそれぞれの α 炭素は、場合によってはメチル基でさらに置換され、

モノペプチド、ジペプチド、またはトリペプチドの末端部分は、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および PO_3H_2 からなる群から選択され、

20

R^{h1} および R^{h2} はそれぞれ、H、 C_{1-6} アルキル、および C_{1-4} ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択され、

R^h の C_{1-8} アルキル部分は、場合によっては、OH、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 $COO-C_{1-8}$ アルキル、 PO_3H_2 、および場合によっては 1 ~ 2 個の C_{1-3} アルキル置換基で置換された C_{5-6} ヘテロアリールから独立して選択された 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換され、

R^h の C_{10} カルボシクリル部分、 C_{5-10} ヘテロアリール部分、および C_{6-10} アリール部分は、場合によっては、OH、 $B(OH)_2$ 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル - OH、 C_{1-4} アルキル - SO_2NH_2 、 C_{1-4} アルキル - $CONH_2$ 、 C_{1-4} アルキル - $CONOH$ 、 C_{1-4} アルキル - PO_3H_2 、 C_{1-4} アルキル - $COOH$ 、およびフェニルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換され、

30

R^h の C_{4-8} ヘテロシクリル部分および C_{3-10} シクロアルキル部分は、場合によっては、1 ~ 4 個の R^w 置換基で置換され、

R^w 置換基はそれぞれ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル - OH、 C_{1-4} アルキル - $COOH$ 、 C_{1-4} アルキル - SO_2NH_2 、 C_{1-4} アルキル $CONH_2$ 、 C_{1-4} アルキル - $CONOH$ 、 C_{1-4} アルキル - PO_3H_2 、OH、 $COO-C_{1-8}$ アルキル、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、およびオキソから独立して選択され；

R^4 は、 $O-C_{1-8}$ アルキル、 $O-C_{1-8}$ ハロアルキル、 $O-C_{1-8}$ アルキル - R^z 、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 $-O-C_{1-4}$ アルキル - C_{6-10} アリール、および $-O-C_{1-4}$ アルキル - C_{5-10} ヘテロアリールからなる群から選択され、これらの C_{6-10} アリールおよび C_{5-10} ヘテロアリールは、場合によっては、1 ~ 5 個の R^z で置換され、

40

R^z はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^m$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-CONR^nR^p$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nC(O)R^p$ 、 $-NR^nC(O)_2R^m$ 、 $-NR^n-C(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nR^p$ 、 $-OR^n$ 、 $-O-X^3-OR^n$ 、 $-O-X^3-NR^nR^p$ 、 $-O-X^3-CO_2R^n$ 、 $-O-X^3-CONR^nR^p$ 、 $-X^3-OR^n$ 、 $-X^3-NR^nR^p$ 、 $-X^3-CO_2R^n$ 、 $-X^3-CONR^nR^p$ 、 $-SF_5$ 、 $S(O)_2R^nR^p$ 、 $-S(O)_2NR^nR^p$ 、および 3 ~ 7 員の炭素環または 4 ~ 7 員の複素環からなる群から独立して選択され、この 3 ~ 7 員の炭素環または 4 ~ 7 員の複素環は、場合によっては、1 ~ 5 個の R^t で置換さ

50

れ、

R^t はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 $-CO_2R^n$ 、 $-CONR^nR^p$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nC(O)R^p$ 、 $-NR^nC(O)_2R^m$ 、 $-NR^n-C(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nR^p$ 、 $-OR^n$ 、 $-O-X^3-OR^n$ 、 $-O-X^3-NR^nR^p$ 、 $-O-X^3-CO_2R^n$ 、 $-O-X^3-CONR^nR^p$ 、 $-X^3-OR^n$ 、 $-X^3-NR^nR^p$ 、 $-X^3-CO_2R^n$ 、 $-X^3-CONR^nR^p$ 、 $-SF_5$ 、および $-S(O)_2NR^nR^p$ からなる群から独立して選択され、

X^3 はそれぞれ C_{1-4} アルキレンであり、

R^n および R^p はそれぞれ、水素、 C_{1-8} アルキル、および C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択され、あるいは同じ窒素原子に結合されると、 R^n および R^p は窒素原子と組み合わされて、N、O、またはSから選択される環員として0～2個の追加のヘテロ原子を有する5員環または6員環を形成でき、場合によっては、この5員環または6員環はオキソで置換され、

10

R^m はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、および C_{1-8} ハロアルキルからなる群から独立して選択され、

場合によっては、2つの R^z 置換基が隣接する原子上にある場合に、それらは組み合わされて、場合によってはオキソで置換された5員または6員の縮合炭素環または縮合複素環を形成し；

n は0、1、2、または3であり；

R^5 はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^q$ 、 $-CO_2R^r$ 、 $-CONR^rR^s$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-OC(O)NR^rR^s$ 、 $-NR^rC(O)R^s$ 、 $-NR^rC(O)_2R^q$ 、 $-NR^r-C(O)NR^rR^s$ 、 $-NR^rR^s$ 、 $-OR^r$ 、 $-O-X^4-OR^r$ 、 $-O-X^4-NR^rR^s$ 、 $-O-X^4-CO_2R^r$ 、 $-O-X^4-CONR^rR^s$ 、 $-X^4-OR^r$ 、 $-X^4-NR^rR^s$ 、 $-X^4-CO_2R^r$ 、 $-X^4-CONR^rR^s$ 、 $-SF_5$ 、および $-S(O)_2NR^rR^s$ からなる群から独立して選択され、

20

X^4 はそれぞれ C_{1-4} アルキレンであり、

R^r および R^s はそれぞれ、水素、 C_{1-8} アルキル、および C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択され、あるいは、同じ窒素原子に結合すると、 R^r および R^s は窒素原子と組み合わされて、N、O、またはSから選択される環員として0～2個の追加のヘテロ原子を有する5員環または6員環を形成でき、場合によっては、この5員環または6員環はオキソで置換され、

30

R^q はそれぞれ、 C_{1-8} アルキルおよび C_{1-8} ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R^{6a} は、H、 C_{1-4} アルキル、および C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{6b} はそれぞれ、F、 C_{1-4} アルキル、 $O-R^u$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、および NR^uR^v からなる群から独立して選択され、

R^u および R^v はそれぞれ、水素、 C_{1-8} アルキル、および C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択され、あるいは同じ窒素原子に結合すると、 R^u および R^v は窒素原子と組み合わされて、N、O、またはSから選択される環員としての0～2個の追加のヘテロ原子を有する5員環または6員環を形成でき、場合によっては、この5員環または6員環はオキソで置換され；かつ

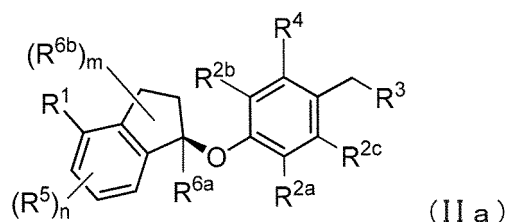
40

m は0、1、2、3、または4である。

【0066】

いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩は、式(IIa)を有する。

【化 19】

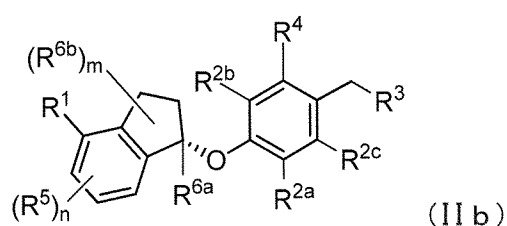


10

【0067】

いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容される塩は、式 (II b) 有する。

【化 20】



20

【0068】

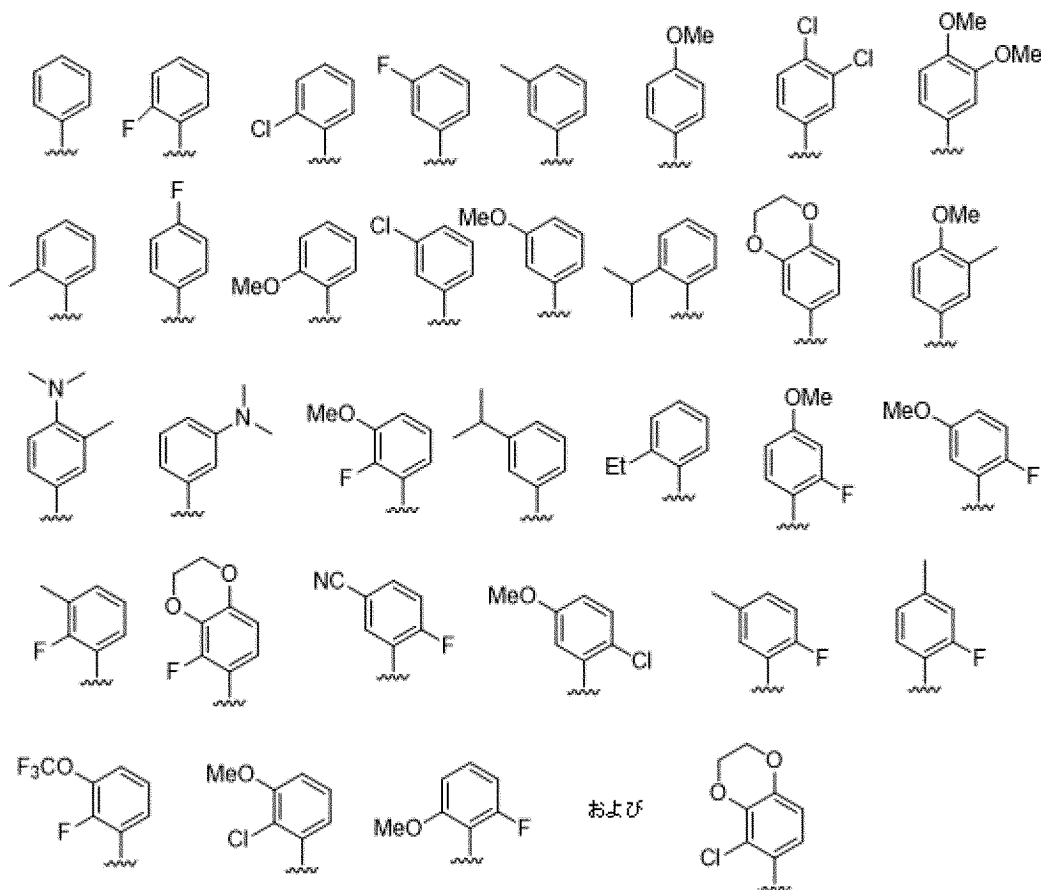
いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニルおよびチエニルからなる群から選択され、これらのフェニルおよびチエニルは、場合によっては、1～5個の R^x 置換基で置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、場合によっては、1個または2個の R^x で置換されたフェニルであり、 R^x はそれぞれ、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 $O-C_{1-8}$ アルキル、 $O-C_{1-8}$ ハロアルキル、 $-NR^aR^b$ 、およびCNから独立して選択され、場合によっては、2個の R^x 置換基が隣接する原子上にある場合に、それらは組み合わされて、場合によっては、オキソ、 C_{1-8} ハロアルキル、および C_{1-8} アルキルから独立して選択される1～3個の置換基で置換された6員の縮合複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 は、場合によっては、Fで置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、以下の式からなる群から選択される。

30

40

50

【化 2 1】



10

20

【0069】

いくつかの実施形態では、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} はそれぞれ、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^d$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-OR^e$ 、 $-X^2-OR^e$ 、 $-X^2-NR^eR^f$ からなる群から独立して選択され、 X^2 は C_{1-4} アルキレンであり、 R^e および R^f はそれぞれ、水素、 C_{1-8} アルキル、および C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択され、あるいは、同じ窒素原子に結合すると、 R^e および R^f は窒素原子と結合して、N、O、または S から選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 5 員環または 6 員環を形成でき、場合によってはオキソで置換され、 R^d はそれぞれ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、および C_{1-8} ハロアルキルからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^{2b} および R^{2c} は両方とも H であり、 R^{2a} は、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、および OEt からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{2b} および R^{2c} は両方とも H であり、 R^{2a} はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^{2b} および R^{2c} は両方とも H であり、 R^{2a} は Cl である。

30

40

【0070】

いくつかの実施形態では、 n は 0、1、または 2 であり、 R^5 はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^q$ 、 $-NR^rR^s$ 、および $-OR^r$ からなる群から独立して選択され、 R^r および R^s はそれぞれ、水素、 C_{1-8} アルキル、および C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択され、 R^q はそれぞれ、 C_{1-8} アルキルおよび C_{1-8} ハロアルキルからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 n は 0 である。

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^{6a} は H である。いくつかの実施形態では、 m は 0 である。いくつかの実施形態では、 m は 1 であり、 R^{6b} は、F、 C_{1-4} アルキル、 $O-R^u$ 、 C_{1-4} ハロアルキル、および NR^uR^v からなる群から選択され、 R^u および R^v はそれぞれ、水素

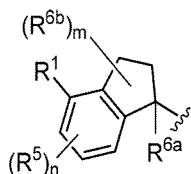
50

、 C_{1-8} アルキル、および C_{1-8} ハロアルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 m は1であり、 R^{6b} はFである。

【0072】

いくつかの実施形態では、

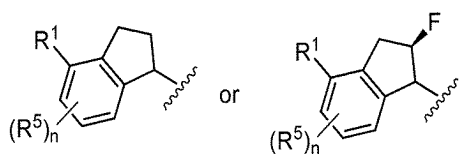
【化22】



10

は、

【化23】



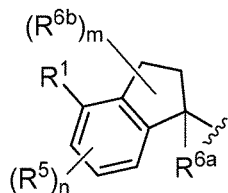
20

のいずれかである。

【0073】

いくつかの実施形態では、

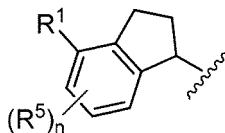
【化24】



30

は、

【化25】



40

である。

【0074】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-6}$ アルキル- R^2 、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 $-O-C_{1-4}$ アルキル- C_{6-10} アリール、および $-O-C_{1-4}$ アルキル- C_{5-10} ヘテロアリールからなる群から選択され、 C_{6-10} アリールおよび C_{5-10} ヘテロアリールは、場合によっては、1~2個の R^2 で置換され、 R^2 はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^m$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-CONR^nR^p$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nC(O)R^p$ 、 $-NR^nC(O)_2R^m$ 、 $-NR^n-C(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nR^p$ 、 $-OR^n$ 、 $-S(O)_2NR^nR^p$ 、3~7員の炭素環、および4~7員の複

50

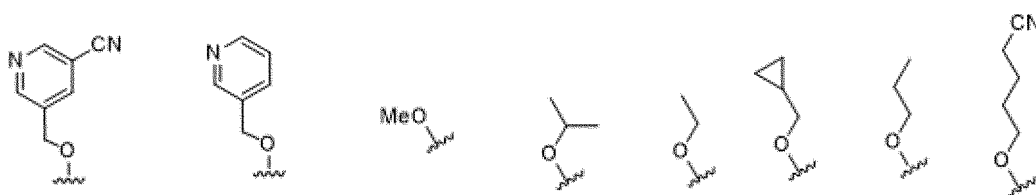
素環からなる群から独立して選択され、この3～7員の炭素環または4～7員の複素環は、場合によっては1～2個の R^1 で置換され、この R^1 のそれぞれは、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、 $-CO_2R^n$ 、 $-CONR^nR^p$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nC(O)R^p$ 、 $-NR^nC(O)_2R^m$ 、 $-NR^n-C(O)NR^nR^p$ 、 $-NR^nR^p$ 、 $-OR^n$ 、および $-S(O)_2NR^nR^p$ からなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-6}$ アルキル-CN、フェニル、ピリジニル、 $-O-C_{1-2}$ アルキル-ピリジニル、 $-O-C_{1-2}$ アルキル-ピリミジニル、 $-O-C_{1-2}$ アルキル-ピリダジニル、および $-O-C_{1-2}$ アルキル-フェニルからなる群から選択され、ピリジニル、フェニル、ピリミジニル、およびピリダジニルは、場合によっては、1～2個の R^2 で置換され、 R^2 のそれぞれは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-NR^nR^p$ 、 $-OR^n$ 、および場合によってはOHで置換されたピペリジニルからなる群から独立して選択される。

10

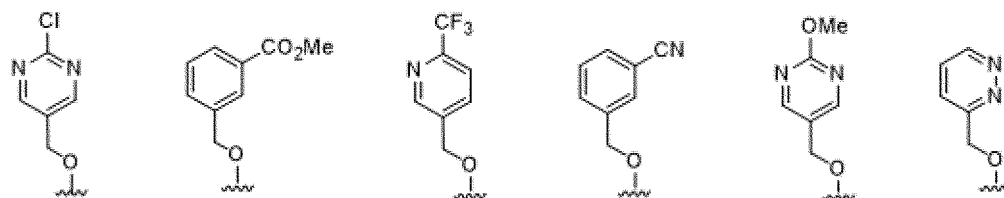
【0075】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

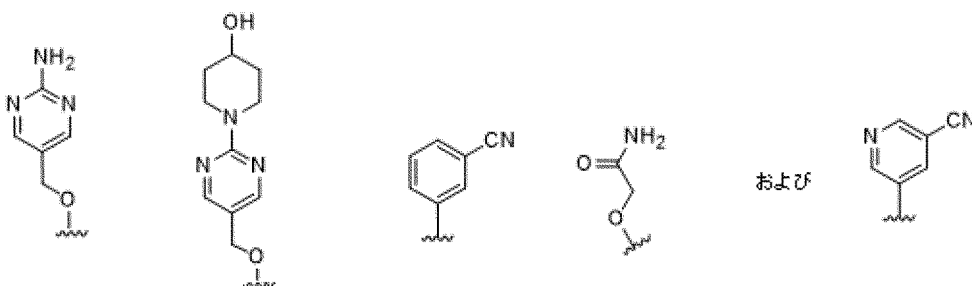
【化26】



20



30

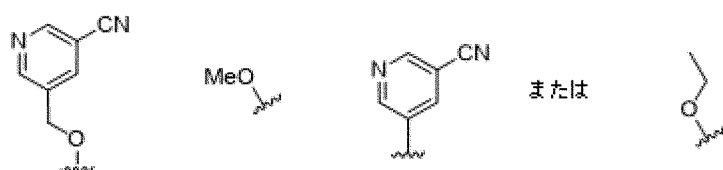


【0076】

いくつかの実施形態では、 R^4 は

【化27】

40



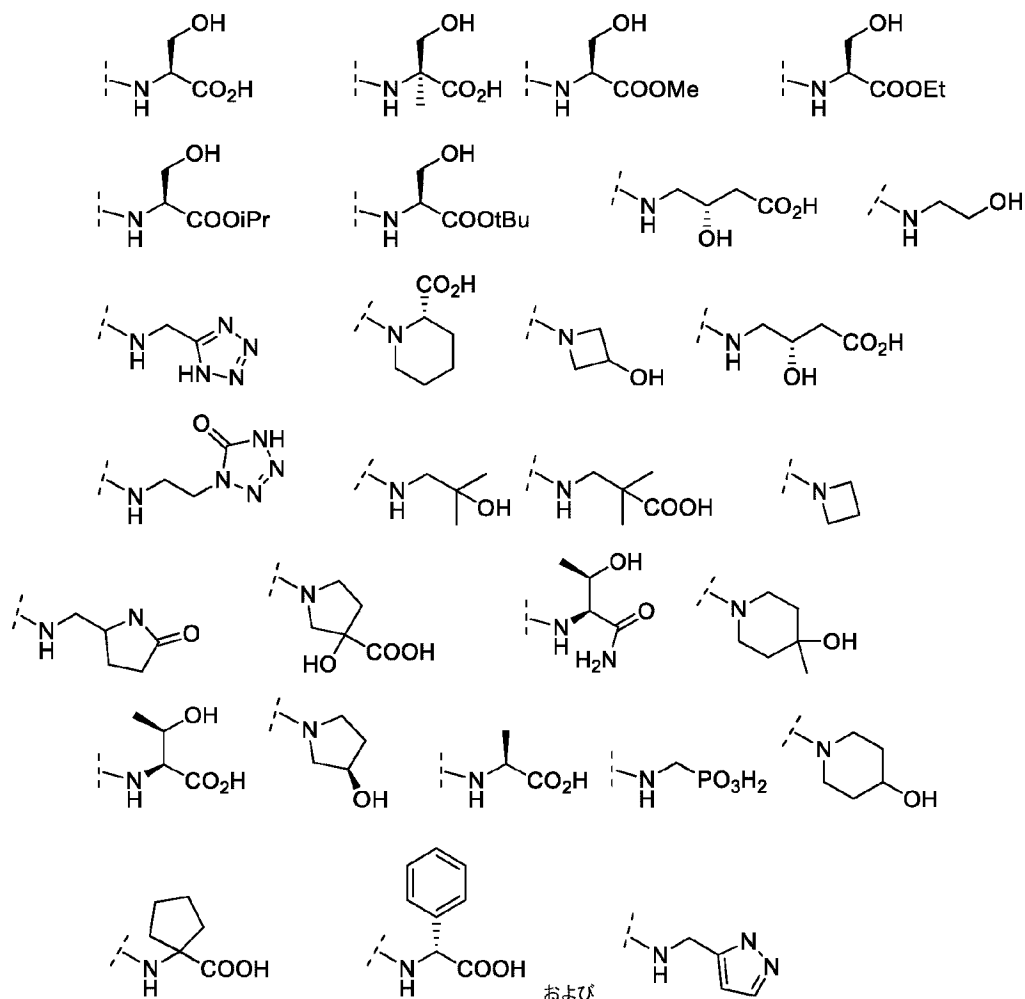
のいずれかである。

【0077】

50

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 NR^gR^h および C_{4-6} ヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_{4-6} ヘテロシクリルは、場合によっては、1～3個の R^y で置換され、 R^g は、 H 、 C_{1-8} ハロアルキル、および C_{1-8} アルキルからなる群から選択され、 R^h は、 OH 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 $COO-C_{1-8}$ アルキル、 C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{5-6} ヘテロシクリル、および PO_3H_2 から独立して選択される1～3個の置換基で置換された $-C_{1-8}$ アルキルであり、 C_{5-6} ヘテロアリールおよび C_{5-6} ヘテロシクリルは、場合によっては、 OH 、 $B(OH)_2$ 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル- OH 、 C_{1-4} アルキル- SO_2NH_2 、 C_{1-4} アルキル- $CONH_2$ 、 C_{1-4} アルキル- $CONOH$ 、 C_{1-4} アルキル- PO_3H_2 、および C_{1-4} アルキル- $COOH$ から独立して選択される1～3個の置換基で置換され、 C_{5-6} ヘテロシクリルはさらに、場合によってはオキソで置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、アゼチジニル、ピロリジニル、およびピペリジニルからなる群から選択され、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルは、窒素原子を介して連結され、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルは、場合によっては、1～3個の R^y で置換され、 R^y はそれぞれ、 $-CO_2H$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 OH 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、および $COO-C_{1-8}$ アルキルからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は NHR^h であり、 R^h は、 OH 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 PO_3H_2 、テトラゾリル、テトラゾロニル、およびピラゾリルから独立して選択される1～2個の置換基で置換された $-C_{1-8}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、以下からなる群から選択される。

【化28】



および

10

20

30

40

50

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NR^gR^h$ である。いくつかの実施形態では、 R^h が結合するNと組み合わされた R^h は、1～3個の天然アミノ酸および0～2個の非天然アミノ酸を含むモノペプチド、ジペプチド、またはトリペプチドであり、

非天然アミノ酸は、 C_{2-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-3} アルキルグアニジニル、および C_{1-4} アルキルヘテロアリールからなる群から選択される α 炭素置換基を有し、

天然アミノ酸または非天然アミノ酸のそれぞれの α 炭素は、場合によっては、メチル基でさらに置換され、かつ

モノペプチド、ジペプチド、またはトリペプチドの末端部分は、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、および PO_3H_2 からなる群から選択される。

10

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^h の天然アミノ酸のそれぞれは、セリン、アラニン、グリシン、リジン、アルギニン、スレオニン、フェニルアラニン、チロシン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、およびロイシンからなる群から独立して選択される。

【0080】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、場合によっては、1～3個の R^x で置換されたフェニルであり、 R^{6a} はHであり、 R^4 は、 $O-C_{1-4}$ アルキル、 $O-C_{1-6}$ アルキル-CN、フェニル、ピリジニル、 $-O-C_{1-2}$ アルキルピリジニル、 $-O-C_{1-2}$ アルキルピリミジニル、 $-O-C_{1-2}$ アルキルピリダジニル、および $-O-C_{1-2}$ アルキルフェニルからなる群から選択され、ピリジニル、フェニル、ピリミジニル、およびピリダジニルは、場合によっては、1～2個の R^z で置換され、 R^z のそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CO_2R^n$ 、 $-NR^nR^p$ 、 $-OR^n$ 、および場合によってはOHで置換されたピペリジニルからなる群から独立して選択され、 R^3 は、 NR^gR^h および C_{4-6} ヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_{4-6} ヘテロシクリルは、場合によっては、1～3個の R^y で置換され、 R^g は、H、 C_{1-8} ハロアルキル、および C_{1-8} アルキルからなる群から選択され、 R^h は、OH、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 $COO-C_{1-8}$ アルキル、 C_{5-6} ヘテロアリール、 C_{5-6} ヘテロシクリル、および PO_3H_2 から独立して選択される1～3個の置換基で置換された $-C_{1-8}$ アルキルであり、 C_{5-6} ヘテロアリールおよび C_{5-6} ヘテロシクリルは、場合によっては、OH、 $B(OH)_2$ 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル-OH、 C_{1-4} アルキル- SO_2NH_2 、 C_{1-4} アルキル- $CONH_2$ 、 C_{1-4} アルキル- $CONOH$ 、 C_{1-4} アルキル- PO_3H_2 、および C_{1-4} アルキル- $COOH$ から独立して選択される1～3個の置換基で置換され、 C_{5-6} ヘテロシクリルは、場合によっては、オキソでさらに置換される。

20

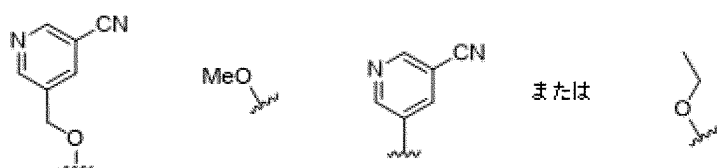
30

【0081】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、場合によっては、1個または2個の R^x で置換されたフェニルであり、 R^x はそれぞれ、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 $O-C_{1-8}$ アルキル、 $O-C_{1-8}$ ハロアルキル、 $-NR^aR^b$ 、およびCNから独立して選択され、 R^{2b} および R^{2c} は両方ともHであり、 R^{2a} はハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、およびOEtからなる群から選択され、 R^{6a} はHであり、mは0であり、nは0であり、 R^4 は、以下のいずれかであり、

40

【化29】



R^3 は、 NHR^h 、アゼチジニル、ピロリジニル、およびピペリジニルからなる群から選択され、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルは、窒素原子を介して連結され、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニルは、場合によっては、1～3個の R^y

50

で置換され、 R^y はそれぞれ、 CO_2H 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 OH 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、および $COO-C_{1-8}$ アルキルからなる群から独立して選択され、 R^h は、 OH 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 PO_3H_2 、テトラゾリル、テトラゾロニル、およびピラゾリルから独立して選択される1~2個の置換基で置換された C_{1-8} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{2a} はハロゲンである。

【0082】

いくつかの実施形態では、小分子のPD-1/PD-L1阻害剤は、2017年6月26日にChemoCentryx社が出願した国際特許出願WO 2018/005374号に開示された化合物または医薬組成物から選択される。その内容は、あらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。

10

【0083】

いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤は抗体である。いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、およびピジリズマブから選択される。いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤抗体はニボルマブである。いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤抗体はペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤抗体は、ピジリズマブである。

【0084】

本開示のPD-1阻害剤は、当技術分野で知られている方法を用いて調製できる。例えば、本開示のヒトモノクローナル抗体は、免疫化時にヒト抗体応答を生じるように、ヒト免疫細胞が再構成されたSCIDマウスを用いて調製できる。そのようなマウスは、例えば、Wilsonらの米国特許5,476,996号および5,698,767号に説明されている。本開示のPD-1阻害剤を、化合物または抗体の分解を遅延させるように、あるいは抗体の免疫原性を最小にするように処方できる。この目的を達成するための様々な技術が当技術分野では知られている。

20

【0085】

ii. CTLA-4阻害剤

細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4(CTLA-4)は、活性化されたT細胞によって最も一般的に発現される免疫チェックポイントタンパク質である。PD-1と同様に、CTLA-4はT細胞免疫機能の負の調節因子として機能する。CTLA-4阻害剤の提供によって、負の調節が減弱され、T細胞の抗腫瘍活性が増強される。

30

【0086】

いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤は抗体である。いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤抗体は、約 10^8 /M以上の結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤抗体は、約 10^9 /M以上の結合親和性を有する。いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤抗体は、ヒトCTLA-4のB7-1またはB7-2への結合を阻害する。

【0087】

いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、およびAGEN2041から選択される。いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤抗体はイピリムマブである。いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤抗体はトレメリムマブである。いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤抗体は、AGEN1884である。いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤抗体は、AGEN2041である。

40

【0088】

いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤は、国際特許出願WO/2009/100140号またはWO 2017/194265号に開示される化合物または医薬組成物から選択される。それぞれの内容は、あらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。

【0089】

本開示のCTLA-4阻害剤は、当技術分野で知られている方法を用いて調製できる。例えば、本開示のヒトモノクローナル抗体は、免疫化時にヒト抗体応答を発生できるよう

50

に、その中にヒト免疫細胞が再構成された S C I D マウスを用いて調製できる。そのようなマウスは、例えば、Wilsonらの米国特許5,476,996号および5,698,767号に説明されている。本開示の C T L A - 4 阻害剤をまた、化合物または抗体の分解を遅延させるように、または抗体の免疫原性を最小にするように処方できる。この目的を達成するための様々な技術が当技術分野で知られている。

【 0 0 9 0 】

IV . 併用療法での投与方法

別の態様では、本開示は、癌の治療のための併用療法を提供する。併用療法には、治療有効量の C C R 4 拮抗薬および治療有効量の 1 種以上の免疫チェックポイント阻害剤が含まれる。いくつかの実施形態では、1 種以上の免疫チェックポイント阻害剤は、P D - 1 阻害剤である。いくつかの実施形態では、1 種以上の免疫チェックポイント阻害剤は、C T L A - 4 阻害剤である。いくつかの実施形態では、1 種以上の免疫チェックポイント阻害剤は、P D - 1 阻害剤および C T L A - 4 阻害剤である。治療薬の併用は相乗的に作用して、癌の治療または予防に影響を及ぼす。

【 0 0 9 1 】

用語「治療有効量」は、研究者、獣医、医師、またはその他の治療提供者が求める、細胞、組織、系、またはヒトなどの動物での生物学的または医学的応答を誘発する対象化合物の量を意味する。

【 0 0 9 2 】

疾患状態および対象の病状に応じて、本開示の化合物、抗体、および製剤は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、脳室内、嚢内注射または注入、皮下注射、あるいは移植）、吸入、鼻、膺、直腸、舌下、または局所の各投与経路によって投与されてもよい。さらに、化合物および抗体は、単独でまたは混合して、各投与経路に適する従来からの非毒性の薬学的に許容される担体、補助剤、およびビヒクルを含有する適切な投与単位製剤に処方してもよい。本開示では、持効性製剤での本開示の化合物および抗体の投与も想定する。

【 0 0 9 3 】

当然のことであるが、特定の患者での特定の用量濃度および投与の頻度は、変更されてもよく、かつ使用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用持続時間、年齢、体重、遺伝的特徴、一般的な健康状態、性別、食事制限、投与方式および時間、排泄速度、薬剤の併用、特定の病状の重症度、および治療を受ける宿主などの種々の因子に依存する。

【 0 0 9 4 】

併用療法は、C C R 4 拮抗薬および 1 種以上の免疫チェックポイント阻害剤の同時投与、C C R 4 拮抗薬および 1 種以上のチェックポイント阻害剤の連続投与、C C R 4 拮抗薬および 1 種以上のチェックポイント阻害剤を含有する組成物の投与、または 1 つの組成物が C C R 4 拮抗薬を含みかつ 1 つ以上の組成物が 1 種以上のチェックポイント阻害剤を含むような別々の組成物の同時投与を含む。2 種の免疫チェックポイント阻害剤が投与される実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤のそれぞれは、別々に処方されてもよく、あるいは単一の投薬単位として処方されてもよいことは当然である。

【 0 0 9 5 】

同時投与は、本開示の 1 種以上の免疫チェックポイント阻害剤の 0 . 5、1、2、4、6、8、10、12、16、20、または 24 時間以内に、本開示の C C R 4 拮抗薬を投与することを含む。同時投与はまた、同時に、ほぼ同時に（例えば、互いに約 1、5、10、15、20、または 30 分以内に）、または任意の順序で連続的に投与することを含む。さらに、C C R 4 拮抗薬および 1 種以上のチェックポイント阻害剤を、それぞれ、1 日に 1 回、または 1 日に 2 回、3 回、またはそれ以上の回数で投与して、1 日あたりの好ましい投与量を提供してもよい。

【 0 0 9 6 】

V . キット

いくつかの態様では、癌の治療に有用である C C R 4 拮抗薬および 1 種以上の免疫チェックポイント阻害剤を含むキットが、本明細書に提供される。キットは、C C R 4 の小分子阻害剤などの C C R 4 拮抗薬化合物を含む医薬組成物、および抗 P D - 1 阻害剤および / または抗 C T L A - 4 阻害剤などの免疫チェックポイント阻害剤を含む 1 種以上の医薬組成物を含んでもよい。場合によっては、キットは、化合物、抗体、またはそれらの医薬組成物の使用説明書などの書面資料を含む。キットは、限定はされないが、本明細書に開示される任意の方法を実行するための説明書とともに、緩衝液、希釈剤、フィルター、針、注射器、および添付文書を含んでもよい。

【実施例】

【0097】

10

VI. 実施例

実施例 1 : C - C ケモカイン受容体 4 (C C R 4) の拮抗作用は、マウス腫瘍モデルでのチェックポイント阻害の有効性を増強する (要約)

ケモカインおよびそれらの受容体は、癌での多くの特徴的プロセスに影響を与え、それらは、浸潤する白血球に作用するだけでなく、繊維芽細胞、内皮細胞、およびいくつかの型の腫瘍細胞にも直接作用する。C - C ケモカイン受容体 4 (C C R 4) およびそのリガンドは、複数の型のヒト腫瘍で高度に発現していることが分かっており、これらは予後が不良となることに関与している。C C R 4 拮抗作用により、様々なマウスの腫瘍モデルで腫瘍の成長が抑制されることが実証されている。今回、発明者らは、C T 2 6 および K C M の腫瘍モデルでのチェックポイント阻害剤の効果を増強する治療薬として、C C R 4 の小分子阻害を評価する。

20

【0098】

方法

皮下の C T 2 6 大腸がんモデルおよび同所性の K C M 膵臓がんモデルを用いて、抗 C T L A - 4 抗体 (BioXcell 社製 : シリアハムスター中で生育され、かつプロテイン G で精製された抗マウス C T L A - 4 (クローン : 9 H 1 0)) との併用で C C R 4 阻害剤である化合物 1 の効果を評価した。C T 2 6 細胞を 9 週齢の B a l b / c 雌マウスの横腹部中に移植した。マウスを 6 日目での腫瘍サイズに基づいて試験群に無作為に分類し、化合物 1 と抗 C T L A - 4 の両方の投与を 7 日目に開始した。同所性の膵臓がんモデルでは、K C M 細胞を膵臓内に直接移植して、化合物 1 と抗 C T L A - 4 の投与を同様に 7 日目に開始した。化合物 1 を 3 0 m g / k g で 1 日 2 回経口投与し、抗 C T L A - 4 を 1 0 0 μ g / マウスで 7、11、および 15 日目に腹腔内投与した。

30

【0099】

結果

C C R 4 の阻害により、両方のモデルで抗 C T L A - 4 の処置効果が明らかに増強された。併用された抗 C T L A - 4 / C C R 4 阻害剤は、C T 2 6 モデルでの腫瘍サイズを顕著に減少させ、かつ長期生存マウスの比率を増加させた。抗腫瘍応答は C T 2 6 に特異的であった。長期生存マウスは、(いずれの薬剤の追加投与もなしに) C T 2 6 細胞による再接種には耐性があったが、4 T 1 乳房腫瘍は、C T 2 6 生存マウスで誘発するとかなり増殖した。腫瘍退縮を伴うマウスは、A H 1 ペプチド - M H C テトラマー染色によって示されるように、C T 2 6 に特異的な新生抗原を認識する C D 8 T 細胞の高い比率を示していた。

40

【0100】

長期生存率についてまだ K C M モデルでは検討されていないが、化合物 1 の単独により、3 回の個別の試験では腫瘍重量が顕著に減少した。抗 C T L A - 4 の単独により、このモデルで腫瘍成長の実質的な阻害が提供され、この阻害は、さらに化合物 1 によって増強された。

【0101】

実施例 2 : 化合物 1 は、非常に強力な選択性 C C R 4 阻害剤である

化合物 1 の選択性を、受容体、酵素、およびイオン経路の種々の条件に対する I C₅₀ 値

50

の決定により試験した。化合物 1 は、CCR4 に対し非常に特異的であることが分かった。表 1 を参照。

【 0 1 0 2 】

【表 1】

表 1：化合物 1 の選択性

受容体	緩衝液 I C ₅₀ (nM)	受容体	緩衝液 I C ₅₀ (nM)
CCR1	>10,000	CCR10	>10,000
CCR2	>10,000	CCR12	>10,000
CCR4	2	CXCR1	>10,000
CCR5	>10,000	CXCR2	>10,000
CCR6	>10,000	CXCR3	>10,000
CCR7	>10,000	CXCR4	>10,000
CCR8	>10,000	CXCR6	>10,000
CCR9	>10,000	CXCR7	>10,000
		ダフィー抗原	>10,000

【 0 1 0 3 】

ヒトおよびマウスでの化合物 1 の結合活性を表 2 に示す。

【 0 1 0 4 】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2：種間活性

種	細胞	結合 IC ₅₀ (nM)	走化性 A ₂ (nM)	
		緩衝液	緩衝液	100%血清
		¹²⁵ I-CCL17	CCL22	CCL22
ヒト	GEM	23	2	20
	リンパ球	37	10	20
マウス	mCCR4-Baf3		4	60
	mCCR4-293	27		

10

20

【0105】

実施例 3：同所性の KCM 脾臓腫瘍モデルを用いる併用療法

上述の実施例 1 での簡潔な説明のように、KCM 脾臓がんモデルを用いて、抗 CTLA-4 抗体と併用した CCR4 阻害剤の有効性を評価した。試験計画を図 1 に示す。マウスを 4 つの群：アイソタイプ抗体 + ビヒクル、アイソタイプ抗体 + 化合物 1、抗 CTLA-4 + ビヒクル、および抗 CTLA-4 + 化合物 1（各群あたり 12 匹）に区分した。使用したマウスは、7～8 週齢の C57BL/6 雌マウスであった。抗 CTLA-4（BioXcell 社製：シリアハムスター中で生育され、かつプロテイン G で精製された抗マウス CTLA-4（クローン：9H10））およびアイソタイプを一致させた標準抗体を、100 μg / マウスで 7、11、および 16 日目に腹腔内注射し、化合物 1（40 mg / kg）およびビヒクルを 1 日 2 回経口投与した。マトリゲル中の KCM 細胞を脾臓に注入した。

30

【0106】

試験完了後に、各群での腫瘍 / 脾臓の重量を測定した。結果を図 2 A～C に示す。この図に示すように、化合物 1 の単独、または抗 CTLA-4 との併用により、KCM 腫瘍モデルでの腫瘍重量が減少した。このモデルでは、殆どのマウスは、切開部位近傍の腹壁に二次腫瘍を発症する。これらの二次腫瘍を解剖して、その重量には、腫瘍全体 + 脾臓の重量を含めた。原発腫瘍は外科的に分離できないので、脾臓とともに秤量した。脾臓の重量も化合物 1 の処置によって減少した。適切な化合物濃度は、12 日目のトラフでの（投薬直前の最低）血漿中化合物濃度を測定することにより確認した。

40

【0107】

免疫抑制細胞集団の変化をまた、この検討の完了時に測定した。KCM 細胞の接種後 25 日目に、（脾臓とともに）原発腫瘍および二次腫瘍を解剖し、細かく切り刻み、かつ流動細胞計測による免疫細胞分析のためにコラーゲン分解酵素 D で消化した。偽処置のマウスからの脾臓を処理・分析した。プロセス材料からの T 制御性細胞、G-MDSC、およ

50

びM - M D S Cでの変化を表す結果を図3 A ~ Fに示す。これらの細胞集団を、組織1 gあたりの細胞数(図A ~ C)として、またはC D 4 5 + 細胞の百分率(図D ~ F)として示す。制御性T細胞(C D 4 + / F o x P 3 +)では変化は観察されなかったが、単球型骨髓由来抑制細胞(m M D S C - C D 1 1 b + / L y 6 G - / L y 6 C - 高)および顆粒球型骨髓由来抑制細胞(g M D S C - C D 1 1 b + / L y 6 G + / L y 6 C - 低)の両方では、抗C T L A - 4の単独処置に対して、抗C T L A - 4 / 化合物1の処置では減少傾向を示した。

【0108】

実施例4 : C T 2 6 大腸がんモデルを用いる併用療法

上述の実施例1での簡潔な説明のように、C T 2 6 大腸がんモデルを用いて、抗C T L A - 4抗体と併用したC C R 4 阻害剤の有効性を評価した。試験計画を図4に示す。マウスを4つの群: アイソタイプ抗体 + ビヒクル、アイソタイプ抗体 + 化合物1、抗C T L A - 4 + ビヒクル、および抗C T L A - 4 + 化合物1(各群あたり12匹)に区分した。使用したマウスは、7 ~ 8週齢のC 5 7 B L / 6 雌マウスであった。抗C T L A - 4 (BioX cell社製: シリアハムスターで生育され、かつプロテインGで精製された抗マウスC T L A - 4 (クローン: 9 H 1 0))およびアイソタイプを一致させた標準抗体を、100 μg / マウスで7、11、および16日目に腹腔内注射し、化合物1(40 mg / kg)およびビヒクルを1日2回経口投与した。試験の開始時に、C T 2 5 細胞を皮下注射した。

【0109】

腫瘍体積および生存率を、試験全体を通して監視した。生存率を図5に図示し、平均腫瘍体積を図6に図示する。図6に示されるように、化合物1と抗C T L A - 4との併用は、腫瘍増殖を低減させ、生存率を向上させた。各処置群の個々の腫瘍サイズを図7 A ~ Dに示す。抗C T L A - 4 + ビヒクル群(図C)での特定のマウスが、抗C T L A - 4処置に完全に非応答性の腫瘍を有するのに対し、抗C T L A + 化合物1の併用(図D)では、全ての腫瘍が処置に応答性があることを示すことに注目すべきである。

【0110】

最終投与の3ヶ月後に、過去に抗C T L A - 4(6匹のマウス)または抗C T L A - 4 / 化合物1(8匹のマウス)で処置され完全に腫瘍が退縮したマウスを、左側腹部への皮下注射によりC T 2 6 腫瘍細胞で再誘発し、これらのマウスにまた、右側腹部に4 T 1 マウス乳がん細胞を皮下注射した。それらの結果を図8 A ~ Fに示す。これらの図に見られるように、過去に抗C T L A - 4で処置された6匹のマウス中の1匹はC T 2 6 腫瘍を発症したが(図A)、過去に抗C T L A - 4 / 化合物1で処置された8匹のマウスのいずれもが発症しなかった(図B)。過去に抗C T L A - 4で処置された6匹のマウス全てが4 T 1 腫瘍を発症したが(図D)、過去に抗C T L A - 4 / 化合物1で処置された8匹中の2匹は4 T 1 腫瘍を発症しなかった(図E)。5匹の全ての無感作型マウスは、C T 2 6 腫瘍および4 T 1 腫瘍の両方を発症した(図Cおよび図F)。

【0111】

図8のマウスからの血液細胞を、C T 2 6による再誘発前かつ再誘発後7日目の両方で、蛍光標識A H 1 ペプチドにより染色した。A H 1は、C T 2 6 腫瘍細胞に対する細胞傷害性T細胞応答のための免疫優性ペプチドであり、かつC T 2 6 抗原反応性のC D 8 + T細胞を標識する。これらの試料の流動細胞計測分析を図9 A ~ Cに示す。これらのC T 2 6 抗原反応性のC D 8 + T細胞は、無感作型マウスの末梢血には殆ど存在しないが、最終投与から3ヶ月後でも生存しているC T 2 6 マウスの大部分には豊富に存在している(図Aおよび図B)。C T 2 6 細胞による再誘発は、生存しているマウス中のこれらの細胞の数を過去の処置後よりもさらに増加させたが、無感作型マウスでは最小限の効果しかなかった(図C)。

【0112】

前述の発明を、理解を確実にする目的のために例示および実施例によってある程度詳細に説明してきたが、当業者なら、特定の変更および修正が添付の特許請求の範囲内で実施されてもよいことは分かっている。さらに、本明細書で提供されるそれぞれの参照には、

10

20

30

40

50

それぞれの参照が参照によって個別に組み込まれる場合と同じ程度に、その全体が参照によって組み込まれている。本出願と本明細書で提供される参照との間に矛盾が存在する場合には、本出願が優先されるものとする。

【図面】

【図 1】

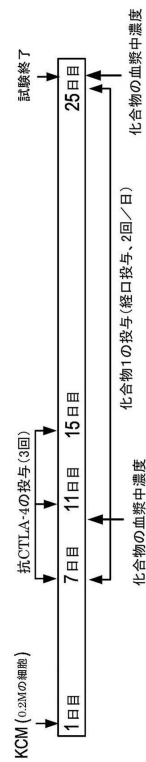


FIG. 1

【図 2】

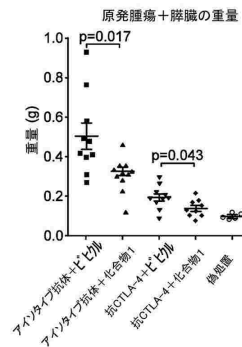


FIG. 2A

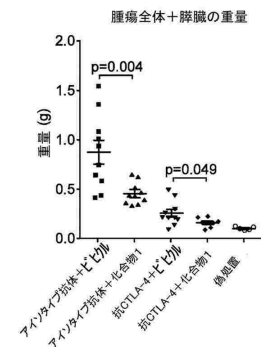


FIG. 2B

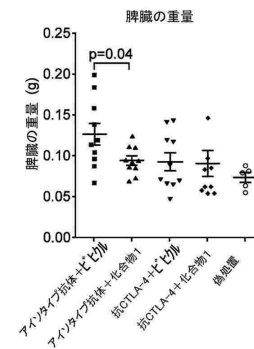


FIG. 2C

10

20

30

40

50

【図 3 A - C】

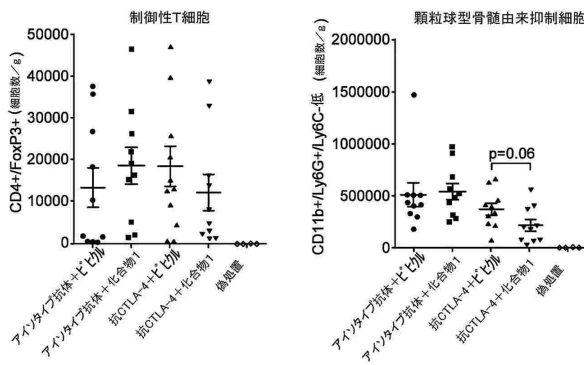


FIG. 3A

FIG. 3B

【図 3 D - F】

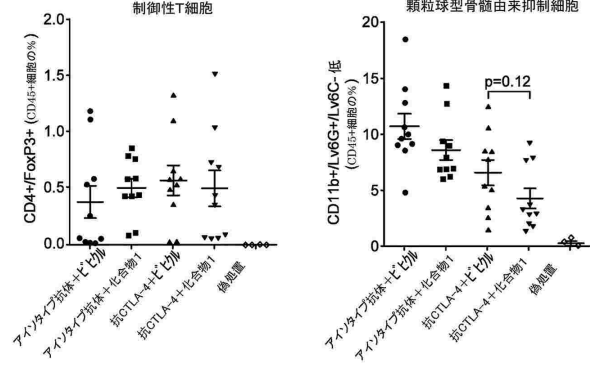


FIG. 3D

FIG. 3E

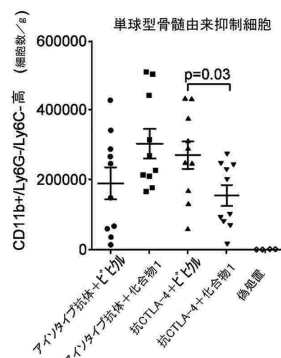


FIG. 3C

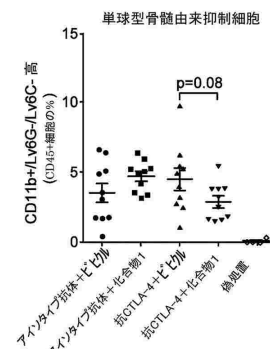


FIG. 3F

【図 4】

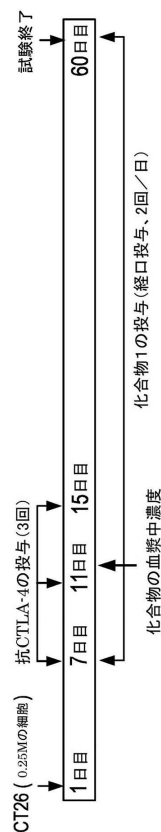


FIG. 4

【図 5】

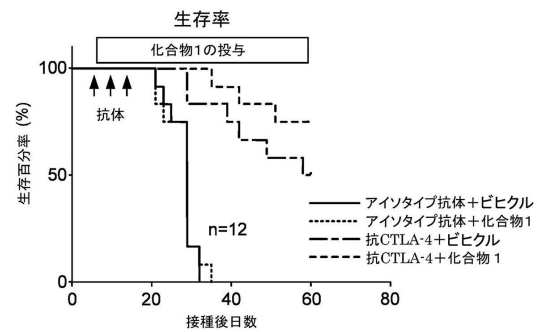


FIG. 5

10

20

30

40

50

【図 6】

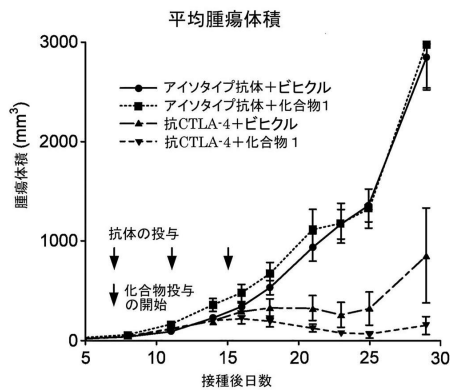


FIG. 6

【図 7】

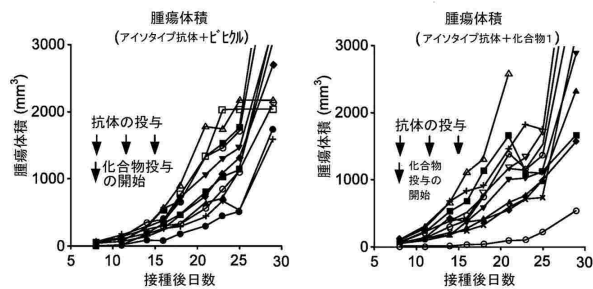


FIG. 7A

FIG. 7B

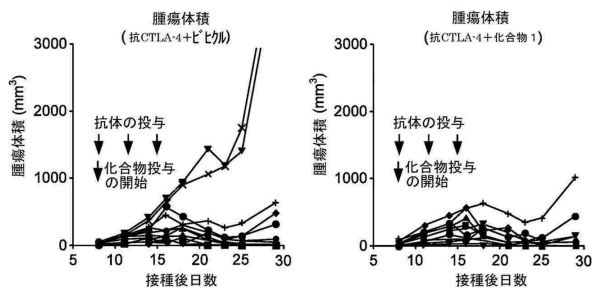


FIG. 7C

FIG. 7D

【図 8 A - B】

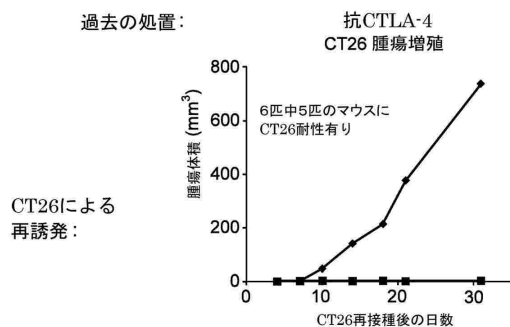


FIG. 8A

【図 8 C - D】

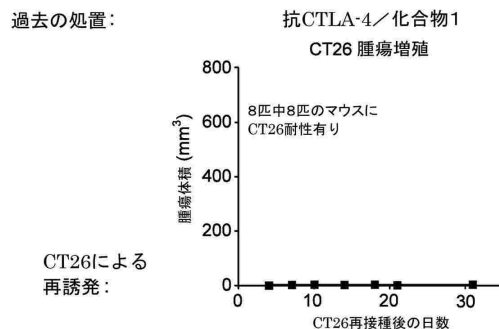


FIG. 8C

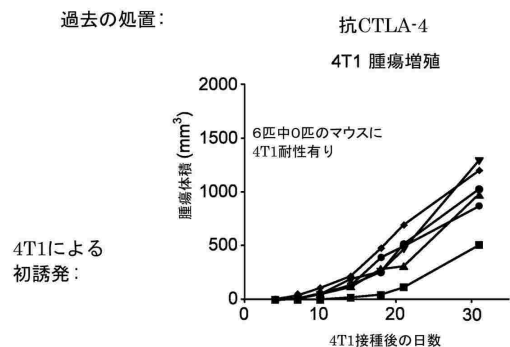


FIG. 8B

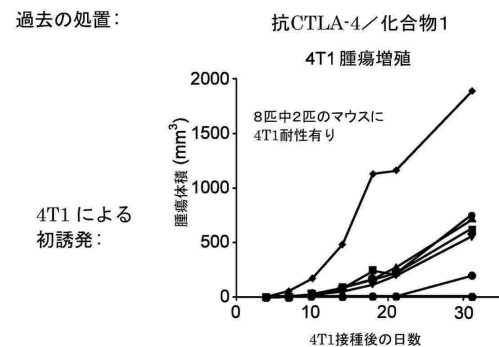


FIG. 8D

10

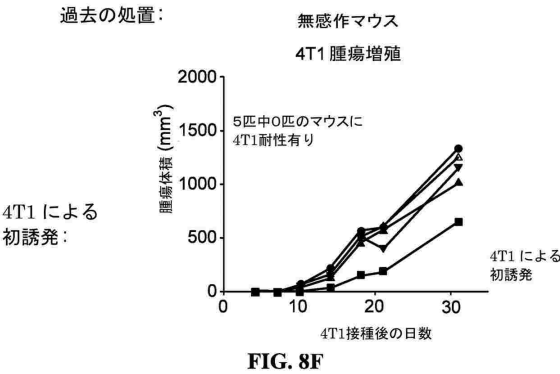
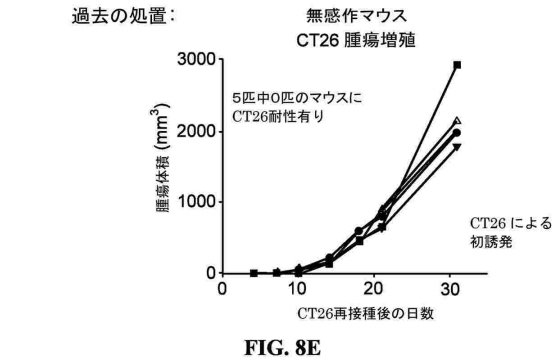
20

30

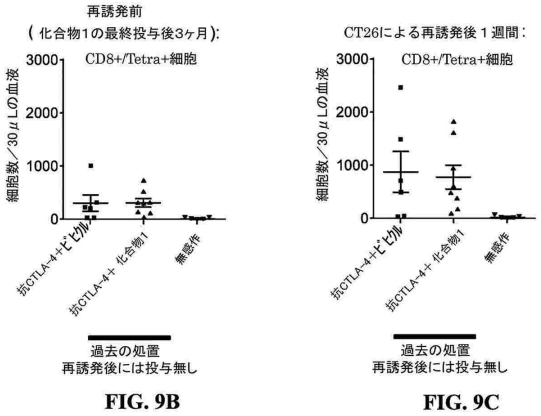
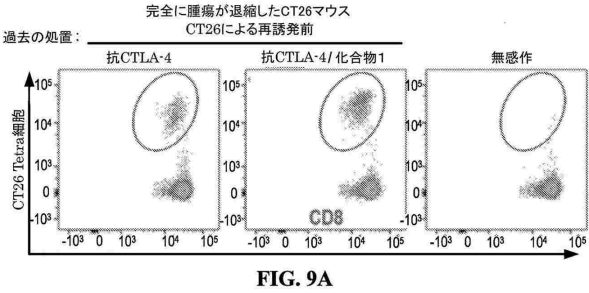
40

50

【 図 8 E - F 】



【 図 9 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

弁理士 南山 知広

- (72)発明者 シーチエ リー
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 2 2 , ロスアルトス, ロスアルトス アベニュー 8 6
- (72)発明者 ベンカット レディ マリ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 5 0 1 4 , クパチーノ, バレー グリーン ドライブ 2 0 8
0 0 , # 4 2 7
- (72)発明者 ラジンダー シン
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 0 0 2 , ベルモント, ヒルマン アベニュー 1 8 3 2
- (72)発明者 ヤン チュイ
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 3 0 3 , パロアルト, クララ ドライブ 9 6 6
- (72)発明者 ペングリー チャン
アメリカ合衆国, カリフォルニア 9 4 4 0 4 , フォスター シティ, ジャマイカ ストリート 1
0 3 6

審査官 長部 喜幸

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 8 / 1 0 1 4 4 8 (WO , A 1)
特表 2 0 1 5 - 5 0 0 2 4 2 (JP , A)
国際公開第 2 0 1 8 / 0 0 5 3 7 4 (WO , A 1)
特表 2 0 1 7 - 5 3 8 6 8 0 (JP , A)
特表 2 0 1 6 - 5 2 0 5 4 8 (JP , A)
国際公開第 2 0 1 8 / 0 2 2 9 9 2 (WO , A 1)
J.Med.Chem. , Vol.60 , 2017年 , pp.5857-5867

- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
- A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
- A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4
- A 6 1 K 4 5 / 0 0