

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年1月18日(2022.1.18)

【国際公開番号】WO2019/136368

【公表番号】特表2021-509678(P2021-509678A)

【公表日】令和3年4月1日(2021.4.1)

【出願番号】特願2020-537565(P2020-537565)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 K 31/536(2006.01)

A 6 1 K 31/453(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 K 45/06(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/536

A 6 1 K 31/453

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 45/06

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 U

20

【手続補正書】

30

【提出日】令和4年1月7日(2022.1.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)の治療方法であって、それを必要とする対象に有効量のケモカイン受容体2(CCR2)アンタゴニストを投与することを含む、方法における使用のための、ケモカイン受容体2(CCR2)アンタゴニストを含む医薬組成物。

40

【請求項2】

前記必要とする対象が、第IA期のCTCLを有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記必要とする対象が、第IB期のCTCLを有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記必要とする対象が、第IIA期のCTCLを有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記必要とする対象が、第IIB期のCTCLを有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

50

前記必要とする対象が、第III期のCTCLを有する、請求項1に記載の医薬組成物。

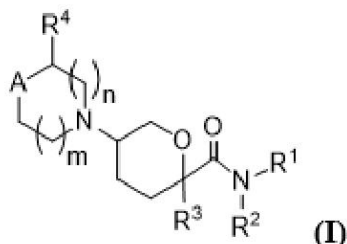
【請求項7】

前記必要とする対象が、第IV期のCTCLを有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記CCR2アンタゴニストが式

【化1】



10

を有する化合物、その医薬上許容される塩、水和物、立体異性体又は回転異性体であり、ここで

AはC(R⁵)(R⁶)又はN(R⁵)であり、

下付き文字のmとnは、各々独立に0～2の整数であり、m+nは3であり；

R¹はアリール、アリール-C₁₋₄アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₄アルキルからなる群より選ばれ、ここで前記ヘテロアリール部分はN、O及びSから選ばれた環員として1～3個のヘテロ原子を有し；前記アリール及びヘテロアリール基又は部分は、場合により1～5個のR^X置換基で置換されてよく；

20

R²はH、C₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、アリール、アリール-C₁₋₄アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₄アルキルからなる群より選ばれ、ここで前記ヘテロアリール部分は、N、O及びSから選ばれた環員として1～3個のヘテロ原子を有し；ここで前記アリール及びヘテロアリール基又は部分は、場合により1～4個のR^X置換基で置換されてよく；

又は、場合により、R¹とR²は、各々が結合している窒素原子と一緒にあって、6～11員の単環式もしくは縮合二環式の複素環又はヘテロアリール環を形成し、ここで-NR¹R²は、場合により1～4個のR^X置換基によりさらに置換されてよく；

30

R³は、H、C₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキル及びC₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₄アルキルからなる群より選ばれ、その各々は場合により1～3個のR^Y置換基で置換されてよく、R⁴は、H、場合により1～2個のR^Yで置換されてよいC₁₋₈アルキル、及びCO₂Hからなる群より選ばれ；

R⁵は、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルオキシ、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₁₋₈アルキルアミノ、ジ-C₁₋₈アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アリール-C₁₋₄アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ及びヘテロアリール-C₁₋₄アルキルからなる群より選ばれ、その各々は場合により1～5個のR^Z置換基で置換されてよく；

40

R⁶は、H、F、OH、C₁₋₈アルキル及びC₁₋₈アルコキシからなる群より選ばれ、ここで前記C₁₋₈アルキル及びC₁₋₈アルコキシ基は、場合により1～3個のR^Z置換基で置換されてよく；

又は、場合により、R⁵とR⁶は一緒になって、スピロ環系5員もしくは6員シクロアルキル環を形成してよく、前記環は場合により不飽和であってよく、そして場合により1～4個のR^Z置換基で置換されている縮合アリール基を有し；

各R^Xは独立に、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^aC(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-OR^a、-O-X¹-OR^a、-O-X¹-NR^aR^b、-O-X¹-CO₂R^a、-O-X¹-CONR^aR^b、-X¹-

50

ORa、-X¹-NR^aR^b、-X¹-CO₂R^a、-X¹-CONR^aR^b、-SF₅、-S(O)₂NR^aR^b、及び5員もしくは6員のアリールもしくはヘテロアリールからなる群より選ばれ、ここで各X¹は、C₁₋₄アルキレンであり、各R^a及びR^bは独立に、水素、C₁₋₈アルキル及びC₁₋₈ハロアルキルから選ばれ、又は、同一の窒素原子に結合している場合、その窒素原子と一緒になって、5員又は6員環を形成することができ、該環はN、O又はSから選ばれた環員として0~2個の追加のヘテロ原子を有し、場合によりオキソにより置換されてよく；各R^cは独立にC₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル及びC₃₋₆シクロアルキルからなる群より選ばれ；そして場合により2つのR^x置換基が隣接原子にあるとき、それらは一緒になって縮合5員もしくは6員炭素環を形成し、ここで前記アリール又はヘテロアリール基は場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル及びC₁₋₄ハロアルコキシから選ばれる1~3個の員により置換されてよく；各R^yは独立に、ハロゲン、-CN、-R^f、-CO₂R^d、-CONR^dR^e、-C(O)R^d、-OC(O)NR^dR^e、-NR^eC(O)R^d、-NR^eC(O)₂R^f、-NR^dC(O)NR^dR^e、-NR^dC(O)NR^dR^e、-NR^dR^e、-OR^d及び-S(O)₂NR^dR^eからなる群より選ばれ；各R^d及びR^eは独立に、水素、C₁₋₈アルキル及びC₁₋₈ハロアルキルから選ばれ、又は、同一の窒素原子に結合している場合、その窒素原子と一緒になって、5員又は6員環を形成することができ、該環はN、O又はSから選ばれる環員として0~2個の追加のヘテロ原子を有し；各R^fは独立にC₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル及びC₃₋₆シクロアルキルからなる群より選ばれ；各R^zは独立に、ハロゲン、-CN、-Rⁱ、-CO₂R^g、-CONR^gR^h、-C(O)R^g、-OC(O)NR^gR^h、-NR^hC(O)R^g、-NR^hC(O)₂Rⁱ、-NR^gC(O)NR^gR^h、-NR^gR^h、-OR^g、-S(O)₂NR^gR^h、-X¹-R^j、-X¹-NR^gR^h、-X¹-CONR^gR^h、-X¹-NR^hC(O)R^g、-NHR^j、-NHCH₂Rⁱ及びテトラゾールからなる群より選ばれ；ここで各R^g及びR^hは独立に、水素、C₁₋₈アルキル、C₃₋₆シクロアルキル及びC₁₋₈ハロアルキルから選ばれ、又は、同一の窒素原子に結合している場合には、その窒素原子と一緒になって、5員又は6員環を形成することができ、前記環はN、O又はSから選ばれた環員として0~2個の追加のヘテロ原子を有し、そして、場合により1又は2個のオキソにより置換されてよく；各Rⁱは独立に、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル及びC₃₋₆シクロアルキルからなる群より選ばれ；そして各R^jはC₃₋₆シクロアルキル、ピロリニル、ペペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフランニル及びテトラヒドロピラニルからなる群より選ばれる、請求項1~7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

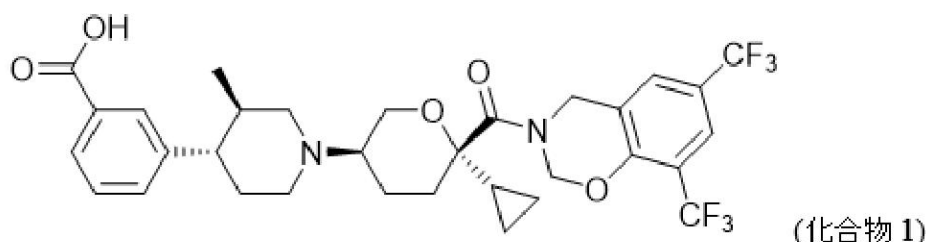
20

30

【請求項9】

前記CCR2アンタゴニストが式

【化2】



40

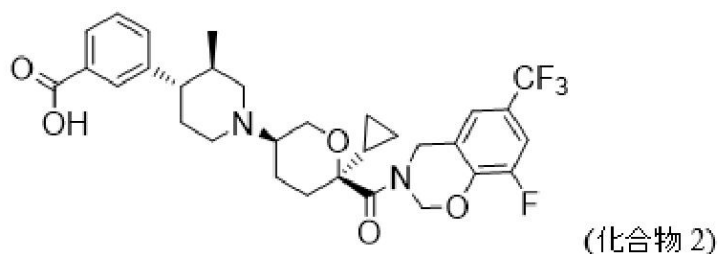
を有する化合物1又はその医薬上許容される塩である、請求項1~7のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記CCR2アンタゴニストが式

50

【化 3】

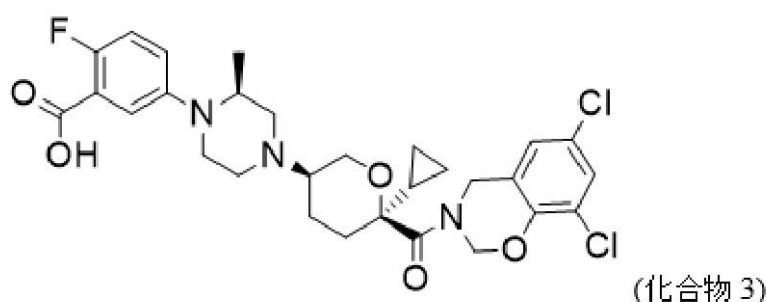


を有する化合物 2 又はその医薬上許容される塩である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 10

【請求項 1 1】

前記 CCR2 アンタゴニストが式

【化 4】



を有する化合物 3 又はその医薬上許容される塩である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 20

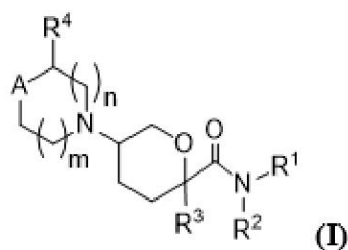
【請求項 1 2】

有効量のケモカイン受容体 2 (CCR2) アンタゴニストを投与することを含む、固形腫瘍の治療方法における使用のための、ケモカイン受容体 2 (CCR2) アンタゴニストを含む医薬組成物。 30

【請求項 1 3】

前記 CCR2 アンタゴニストが下式：

【化 5】



を有する化合物、その医薬上許容される塩、水和物、立体異性体又は回転異性体であり、ここで

A は C(R⁵)(R⁶) 又は N(R⁵) であり、

下付き文字の m と n は、各々独立に 0 ~ 2 の整数であり、そして m+n は 3 であり；

R¹ はアリール、アリール-C₁₋₄アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₄アルキルからなる群より選ばれ、ここで前記ヘテロアリール部分は N、O 及び S から選ばれた環員として 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有し；前記アリール及びヘテロアリール基又は部分は、場合により 1 ~ 5 個の R^x置換基で置換されてよく；

R² は H、C₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、 50

アリール、アリール-C₁₋₄アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール-C₁₋₄アルキルからなる群より選ばれ、ここで前記ヘテロアリール部分は、N、O及びSから選ばれた環員として1～3個のヘテロ原子を有し；ここで前記アリール及びヘテロアリール基又は部分は、場合により1～4個のRX置換基で置換されてよく；

又は場合により、R¹とR²は、各々が結合している窒素原子と一緒にあって、6～11員の単環式もしくは縮合二環式の複素環又はヘテロアリール環を形成し、ここで-NR¹R²は、場合により1～4個のRX置換基によりさらに置換されてよく；

R³は、H、C₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキル及びC₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₄アルキルからなる群より選ばれ、その各々は場合により1～3個のRY置換基で置換されてよく、

R⁴は、H、場合により1～2個のRYで置換されてよいC₁₋₈アルキル、及びCO₂Hからなる群より選ばれ；

R⁵は、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルキルオキシ、C₃₋₈シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₁₋₈アルキルアミノ、ジ-C₁₋₈アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アリール-C₁₋₄アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ及びヘテロアリール-C₁₋₄アルキルからなる群より選ばれ、その各々は場合により1～5個のRZ置換基で置換されてよく；

R⁶は、H、F、OH、C₁₋₈アルキル及びC₁₋₈アルコキシからなる群より選ばれ、ここで前記C₁₋₈アルキル及びC₁₋₈アルコキシ基は、場合により1～3個のRZ置換基で置換されてよく；

又は、場合により、R⁵とR⁶は一緒にあって、スピロ環系5員もしくは6員シクロアルキル環を形成してよく、前記環は場合により不飽和であってよく、そして場合により1～4個のRZ置換基で置換されている縮合アリール基を有し；

各RXは独立に、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^aC(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-OR^a、-O-X¹-OR^a、-O-X¹-NR^aR^b、-O-X¹-CO₂R^a、-O-X¹-CONR^aR^b、-X¹-OR^a、-X¹-NR^aR^b、-X¹-CO₂R^a、-X¹-CONR^aR^b、-SF₅、-S(O)₂NR^aR^b、及び5員もしくは6員のアリールもしくはヘテロアリールからなる群より選ばれ、ここで各X¹

は、C₁₋₄アルキレンであり、各R^a及びR^bは独立に、水素、C₁₋₈アルキル及びC₁₋₈ハロアルキルから選ばれ、又は、同一の窒素原子に結合している場合、その窒素原子と一緒にあって、5員又は6員環を形成することができ、該環はN、O又はSから選ばれた環員として0～2個の追加のヘテロ原子を有し、場合によりオキソにより置換されてよく；各R^cは独立にC₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル及びC₃₋₆シクロアルキルからなる群より選ばれ；そして場合により2つのRX置換基が隣接原子上にあるとき、それらは一緒にあって縮合5員もしくは6員炭素環を形成し、ここで前記アリール又はヘテロアリール基は場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル及びC₁₋₄ハロアルコキシから選ばれる1～3個の員により置換されてよく；

各RYは独立に、ハロゲン、-CN、-R^f、-CO₂R^d、-CONR^dR^e、-C(O)R^d、-OC(O)NR^dR^e、-NR^eC(O)R^d、-NR^eC(O)₂R^f、-NR^dC(O)NR^dR^e、-NR^dC(O)NR^dR^e、-NR^dR^e、-OR^d及び-S(O)₂NR^dR^eからなる群より選ばれ；各R^d及びR^eは独立に、水素、C₁₋₈アルキル及びC₁₋₈ハロアルキルから選ばれ、又は、同一の窒素原子に結合している場合、その窒素原子と一緒にあって、5員又は6員環を形成することができ、該環はN、O又はSから選ばれる環員として0～2個の追加のヘテロ原子を有し；各R^fは独立にC₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル及びC₃₋₆シクロアルキルからなる群より選ばれ；

各RZは独立に、ハロゲン、-CN、-Rⁱ、-CO₂R^g、-CONR^gR^h、-C(O)R^g、-OC(O)NR^gR^h、-NR^hC(O)R^g、-NR^hC(O)₂Rⁱ、-NR^gC(O)NR^gR^h、-NR^gR^h、-OR^g、-S(O)₂NR^gR^h、-X¹-Rⁱ、-X¹-NR^gR^h、-X¹-CONR^gR^h、-X¹-NR^hC(O)R^g、-NHRⁱ、-NHCH₂Rⁱ及びテトラゾールからなる群より選ばれ；ここで各R^g及びR^hは独立に、水素、C₁₋₈アルキル、C₃₋₆シクロアルキル及びC₁₋₈ハロアルキルから選ばれ、又は、同一の窒素原子に結合している場合には、その窒素原子と一緒にあって、5員又は6員環を形成す

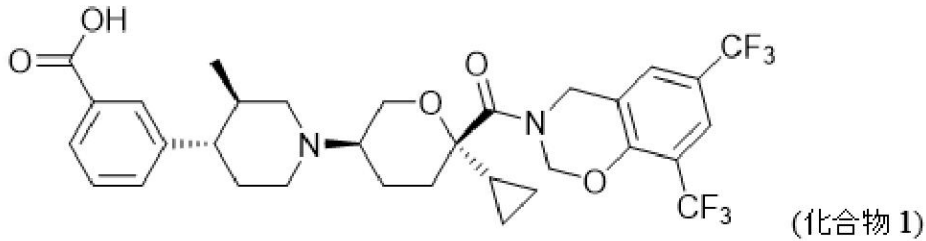
10
20
30
40
50

ることができ、前記環はN、O又はSから選ばれた環員として0～2個の追加のヘテロ原子を有し、そして、場合により1又は2個のオキソにより置換されてよく；各R¹は独立に、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル及びC₃₋₆シクロアルキルからなる群より選ばれ；そして各R²はC₃₋₆シクロアルキル、ピロリニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフランニル及びテトラヒドロピラニルからなる群より選ばれる、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記CCR2アンタゴニストが式

【化6】



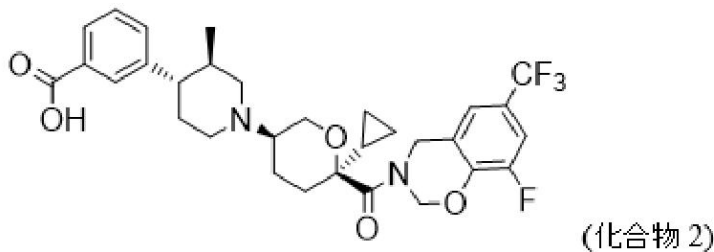
10

を有する化合物1又はその医薬上許容される塩である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記CCR2アンタゴニストが式

【化7】



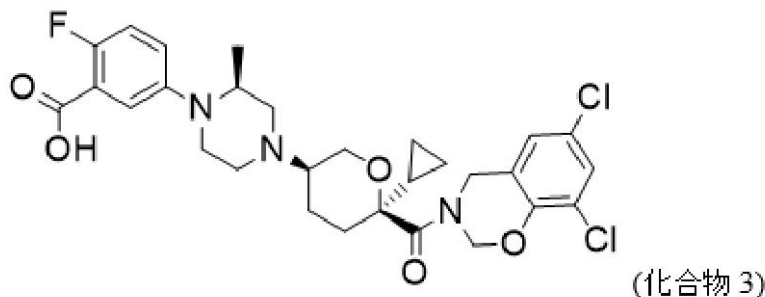
20

を有する化合物2又はその医薬上許容される塩である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記CCR2アンタゴニストが式

【化8】



30

40

を有する化合物3又はその医薬上許容される塩である、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記固形腫瘍が、皮膚癌、脳腫瘍、乳癌、トリプルネガティブ型乳癌、膀胱癌、骨肉腫、結腸直腸癌、肺癌、腎臓癌、肝臓癌、胃癌、前立腺癌、肉腫、黒色腫、癌腫及びリンパ腫からなる群より選ばれる、請求項12～16のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記固形腫瘍が、皮膚癌、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、膵臓癌及びリンパ腫からなる群

50

より選ばれる、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記固形腫瘍がリンパ腫である、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記リンパ腫が皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL) である、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記方法が、1 又は複数の追加の治療薬を投与することを更に含む、請求項 1 ~ 1 1 又は 1 2 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記 1 又は複数の追加の治療薬が免疫チェックポイント阻害剤である、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 2 3】

前記免疫チェックポイント阻害剤が PD-1 及び / 又は PD-L1 阻害剤である、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記 PD-1 及び / 又は PD-L1 阻害剤が、ペムプロリズマブ、ニボルマブ、IBI-308、mD X-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-2 26、STI-1110、そのバイオシミラー、そのバイオベター、及びその生物学的同等物からなる群より選ばれる、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】 20

前記 PD-1 及び / 又は PD-L1 阻害剤が、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、及びピジリズマブからなる群より選ばれる、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記 PD-1 及び / 又は PD-L1 阻害剤が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、CA-327、STI-1014、KY-1003、そのバイオシミラー、そのバイオベター、及びその生物学的同等物からなる群より選ばれる、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

有効量のケモカイン受容体 2 (CCR2) アンタゴニストを投与することを含む、固形腫瘍の微小環境における CD8+ T 細胞数を増加させる方法における使用のための、ケモカイン受容体 2 (CCR2) アンタゴニストを含む医薬組成物。 30