

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-522211

(P2021-522211A)

(43) 公表日 令和3年8月30日(2021.8.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/435 (2006.01)	A 6 1 K 31/435	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 143 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-558435 (P2020-558435)	(71) 出願人 520401712 アリーズ セラピューティクス, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, サマー ストリート 645, スイート 101
(86) (22) 出願日 平成31年4月16日 (2019. 4. 16)	
(85) 翻訳文提出日 令和2年12月14日 (2020. 12. 14)	
(86) 国際出願番号 PCT/US2019/027603	(71) 出願人 513043352 株式会社 A s k A t 愛知県名古屋市中村区名駅三丁目2番8号
(87) 国際公開番号 W02019/204257	
(87) 国際公開日 令和1年10月24日 (2019. 10. 24)	
(31) 優先権主張番号 62/658, 494	(74) 代理人 100078282 弁理士 山本 秀策
(32) 優先日 平成30年4月16日 (2018. 4. 16)	(74) 代理人 100113413 弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	
(31) 優先権主張番号 62/737, 219	
(32) 優先日 平成30年9月27日 (2018. 9. 27)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 EP4阻害剤およびその使用

(57) 【要約】

本発明は、がんの処置のために、EP4活性を阻害する薬剤およびがん免疫療法剤、またはその組成物の使用を提供する。EP4阻害剤は、がんを含む増殖性障害の処置のためにがん免疫療法剤と組み合わせて使用できることが現在判明している。一態様では、本発明は、患者において増殖性障害を処置するための方法であって、患者に、プロスタグランジンEP4受容体 (EP4) 活性を阻害する薬剤、およびがん免疫療法剤を投与するステップを含む方法を提供する。EP4活性を阻害する薬剤、がん免疫療法剤、および増殖性障害の例は本明細書に記載されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者においてがんを処置するための方法であって、前記患者に、プロスタグランジン E P 4 受容体 (E P 4) 活性を阻害する薬剤を、がん免疫療法剤と組み合わせて投与するステップを含む、方法。

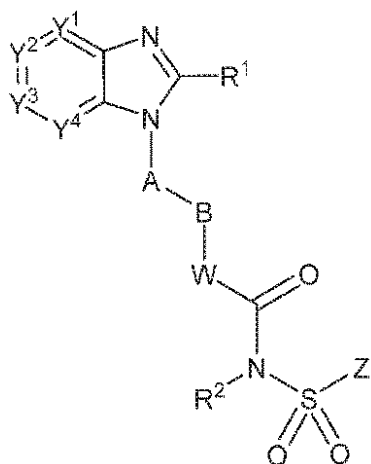
【請求項 2】

E P 4 活性を阻害する前記薬剤が E P 4 選択的である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

E P 4 活性を阻害する前記薬剤が、式 I の化合物：

【化 2 7】



(I),

10

20

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

Y¹、Y²、Y³ および Y⁴ は、N、CH または C (L) から独立して選択され、

R¹ は、H、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₂ - 8 アルキニル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₁ - 8 アルコキシ、ハロ置換 C₁ - 8 アルコキシ、C₁ - 8 アルキル - S (O)_m -、Q¹ -、ピロリジニル、ペリリジル、オキソピロリジニル、オキソペリリジル、アミノ、モノ - もしくはジ - (C₁ - 8 アルキル) アミノ、C₁ - 4 アルキル - C (= O) - N (R³) - または C₁ - 4 アルキル - S (O)_m - N (R³) - であり、前記 C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニルおよび C₂ - 8 アルキニルは、ハロ、C₁ - 3 アルキル、ヒドロキシ、オキソ、C₁ - 4 アルコキシ -、C₁ - 4 アルキル - S (O)_m -、C₃ - 7 シクロアルキル -、シアノ、インダニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、1, 2 - ジヒドロナフチル、ピロリジニル、ペリリジル、オキソピロリジニル、オキソペリリジル、Q¹ -、Q¹ - C (= O) -、Q¹ - O -、Q¹ - S (O)_m -、Q¹ - C₁ - 4 アルキル - O -、Q¹ - C₁ - 4 アルキル - S (O)_m -、Q¹ - C₁ - 4 アルキル - C (O) - N (R³) -、Q¹ - C₁ - 4 アルキル - N (R³) - または C₁ - 4 アルキル - C (O) - N (R³) - により必要に応じて置換されており、

30

40

Q¹ は、O、N および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 - 12 員単環式または二環式芳香族環であり、ハロ、C₁ - 4 アルキル、ハロ置換 C₁ - 4 アルキル、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルコキシ、ハロ置換 C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C₁ - 4 アルキル) アミノ、シアノ、HO - C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ - C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁ - 4 アルキル C (= O) -、HO (O =) C -、C₁ - 4 アルキル - O (O =) C -、R³ N (R⁴) C (= O) -、C₁ - 4 アルキルスルホニルアミノ、C₃ - 7 シクロアルキル、R³ C (= O) N (R⁴) - または NH₂ (HN =) C - により必要に応じて置換されており、

A は、O、N および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5

50

~ 6員単環式芳香族環であり、前記5~6員単環式芳香族環は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、八口置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アセチル、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ および $NH_2(HN=)C-$ から選択される3つまでの置換基により必要に応じて置換されており、

Bは、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている、八口置換 C_{1-6} アルキレン、 C_{3-7} シクロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 $-O-C_{1-5}$ アルキレン、 C_{1-2} アルキレン- $O-C_{1-2}$ アルキレンまたは C_{1-6} アルキレンであり、

Wは、 NH 、 $N-C_{1-4}$ アルキル、 O 、 S 、 $N-OR^5$ または共有結合であり、

R^2 は、 H 、 C_{1-4} アルキル、 OH または C_{1-4} アルコキシであり、

Zは、 O 、 N および S から選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、八口置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $NH_2(HN=)C-$ 、 $Q^2-S(O)m-$ 、 Q^2-O- 、 $Q^2-N(R^3)-$ または Q^2- により必要に応じて置換されており、

Lは、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、八口置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 、 $NH_2(HN=)C-$ 、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 、 $R^3N(R^4)S(O)m-$ 、 Q^2- 、 $Q^2-C(=O)-$ 、 Q^2-O- 、 Q^2-C_{1-4} アルキル- $O-$ であるか、または2つの隣接するL基は必要に応じて一緒に結合して、1または2個(隣接しない)の炭素原子が、酸素原子により必要に応じて置き換えられている3または4員を有するアルキレン鎖を形成し、

mは0、1または2であり、

R^3 および R^4 は、独立して、 H および C_{1-4} アルキルから選択され、

R^5 は、 H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル- $(O=)C-$ または C_{1-4} アルキル- $O-(O=)C-$ であり、

Q^2 は、 O 、 N および S から選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する、5~12員単環式もしくは二環式芳香族環、または5~12員の三環式環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、八口置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-8} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル- $(O=)C$ 、 $R^3(R^4)C(=O)N-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル- $C(=O)NH-$ または $NH_2(HN=)C-$ により必要に応じて置換されている、

10

20

30

40

50

請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

Y¹、Y²、Y³、および Y⁴ が、N、CH および C(L) から独立して選択され、
R¹ が、H、C₁₋₈ アルキル、C₂₋₈ アルケニル、C₂₋₈ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₁₋₈ アルコキシ、ハ口置換 C₁₋₈ アルコキシ、C₁₋₈ アルキル - S(O)_m -、Q¹ -、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、アミノ、モノ - もしくはジ - (C₁₋₈ アルキル) アミノ、C₁₋₄ アルキル - C(=O) - N(R³) - または C₁₋₄ アルキル - S(O)_m - N(R³) - であり、前記 C₁₋₈ アルキル、C₂₋₈ アルケニル および C₂₋₈ アルキニルが、ハ口、C₁₋₃ アルキル、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₄ アルコキシ -、C₁₋₄ アルキル - S(O)_m -、C₃₋₇ シクロアルキル -、シアノ、インダニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、1, 2 - ジヒドロナフチル、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、Q¹ -、Q¹ - C(=O) -、Q¹ - O -、Q¹ - S(O)_m -、Q¹ - C₁₋₄ アルキル - O -、Q¹ - C₁₋₄ アルキル - S(O)_m -、Q¹ - C₁₋₄ アルキル - C(=O) - N(R³) - または C₁₋₄ アルキル - C(=O) - N(R³) - により必要に応じて置換されており、

Q¹ が、O、N および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環であり、ハ口、C₁₋₄ アルキル、ハ口置換 C₁₋₄ アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルコキシ、ハ口置換 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C₁₋₄ アルキル) アミノ、シアノ、HO - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₄ アルキル C(=O) -、HO(O=)C、C₁₋₄ アルキル - O(O)C -、R³ N(R⁴) C(=O) -、C₁₋₄ アルキルスルホニルアミノ、C₃₋₇ シクロアルキル、R³ C(=O) N(R⁴) - または NH₂ (HN=) C - により必要に応じて置換されており、

A が、O、N、および S から選択される 2 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 6 員単環式芳香族環であり、前記 5 ~ 6 員単環式芳香族環が、ハ口、C₁₋₄ アルキル、ハ口置換 C₁₋₄ アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルコキシ および ハ口置換 C₁₋₄ アルコキシ から選択される 2 つまでの置換基により必要に応じて置換されており、

B が、オキソ基または C₁₋₃ アルキル により必要に応じて置換されている、C₃₋₇ シクロアルキレン または C₁₋₆ アルキレン であり、

W が、NH、N - C₁₋₄ アルキル、O または N - OH であり、

R² が、H または C₁₋₄ アルキル であり、

Z が、O、N および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環であり、前記 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環が、ハ口、C₁₋₄ アルキル、ハ口置換 C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルケニル、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルコキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、HO - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₄ アルキル C(=O) -、R³ C(=O) N(R⁴) -、HO(O=)C -、C₁₋₄ アルキル - O(O=)C -、C₁₋₄ アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₄ アルキル - C(=O) NH -、Q² - S(O)_m -、Q² - O -、Q² - N(R³) - または Q² - により必要に応じて置換されており、

L が、ハ口、C₁₋₄ アルキル、ハ口置換 C₁₋₄ アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₄ アルコキシ、モノ - もしくはジ - (C₁₋₄ アルキル) アミノ、ハ口置換 C₁₋₄ アルコキシ、シアノ、HO - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ - C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₄ アルキル C(=O) -、HO(O=)C -、C₁₋₄ アルキル - O(O=)C -、C₁₋₄ アルキルスルホニルアミノ、C₃₋₇ シクロアルキル、R³ C(=O) N(R⁴) -、R³ N(R⁴) C(=O) -、R³ N(R⁴) S(O)_m -、Q² -、Q² - C(=O) -、Q² - O -、Q² - C₁₋₄ アルキル - O - であるか、または 2 つの隣接する L 基が必要に応じて一緒に結合して、1 または 2 個の (隣接しない) 炭素原子が必要に応じて酸素原子で置き換えられている 3 また

10

20

30

40

50

は4員を有するアルキレン鎖を形成し、

mが0または2であり、

R³およびR⁴が、独立して、HおよびC₁₋₄アルキルから選択され、

Q²が、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する、5~12員単環式もしくは二環式芳香族環、または8~12員三環式環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環が、八口、C₁₋₄アルキル、八口置換C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルケニル、C₁₋₄アルキニル、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、八口置換C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ、シアノ、HO-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₄アルキル-(O=C)-、R³(R⁴)C(=O)N-、HO(O=C)-、C₁₋₄アルキル-O(O=C)-、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ、C₃₋₇シクロアルキルまたはC₁₋₄アルキル-C(=O)NH-により必要に応じて置換されている、請求項3に記載の方法。

10

【請求項5】

Y¹、Y²、Y³、およびY⁴が、独立して、N、CHおよびC(L)から選択され、

R¹が、H、C₁₋₈アルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、Q¹-、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、アミノ、モノ-またはジ-(C₁₋₈アルキル)アミノであり、前記C₁₋₈アルキルが、八口、C₁₋₃アルキル、ヒドロキシ、オキソ、C₁₋₄アルコキシ-、C₁₋₄アルキル-S(O)m-、C₃₋₇シクロアルキル-、シアノ、インダニル、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、Q¹-、Q¹-C(O)-、Q¹-O-、Q¹-S-、Q¹-C₁₋₄アルキル-O-、またはC₁₋₄アルキル-C(O)-N(R³)-により必要に応じて置換されており、

20

Q¹が、NおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式芳香族環であり、八口、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルスルホニルまたはC₁₋₄アルキルC(=O)-により必要に応じて置換されており、

Aが、八口、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシにより必要に応じて置換されている5~6員単環式芳香族環であり、

Bが、オキソ基またはC₁₋₃アルキルにより必要に応じて置換されている、C₃₋₇シクロアルキレンまたはC₁₋₆アルキレンであり、

30

Wが、NH、N-C₁₋₄アルキル、OまたはN-OHであり、

R²が、HまたはC₁₋₄アルキルであり、

Zが、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する、5~12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環が八口、C₁₋₄アルキル、八口置換C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルケニル、C₁₋₄アルコキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、R³C(=O)N(R⁴)-、C₁₋₄アルキル-O(O=C)-、Q²-S(O)m-、Q²-O-、Q²-N(R³)-またはQ²-により必要に応じて置換されており、

Lが、八口、C₁₋₄アルキル、八口置換C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、八口置換C₁₋₄アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ、シアノ、HO-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₄アルキルC(=O)-、HO(O=C)-、C₁₋₄アルキル-O(O=C)-、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ、C₃₋₇シクロアルキル、R³C(=O)N(R⁴)-、R³N(R⁴)C(=O)-、R³N(R⁴)S(O)m-、Q²-、Q²-C(=O)-、Q²-O-、Q²-C₁₋₄アルキル-O-であるか、または2つの隣接するL基が、必要に応じて一緒に結合して、1または2個の(隣接しない)炭素原子が酸素原子により必要に応じて置き換えられている、3または4員を有するアルキレン鎖を形成し、

40

mが0または2であり、

R³およびR⁴が、HおよびC₁₋₄アルキルから独立して選択され、

50

Q²が、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を含有する、5もしくは6員単環式芳香族環、または8~12員三環式環であり、前記5または6員単環式芳香族環が八口により必要に応じて置換されている、請求項3または4に記載の方法。

【請求項6】

Y¹、Y²、Y³およびY⁴が、N、CHおよびC(L)から独立して選択され、R¹が、H、C₁~₈アルキル、C₂~₈アルケニル、C₂~₈アルキニルまたはC₃~₇シクロアルキルであり、前記C₁~₈アルキルが、八口、C₁~₃アルキル、ヒドロキシ、オキソ、C₁~₄アルコキシ、C₁~₄アルキル-S(O)_m、C₃~₇シクロアルキル、シアノ、インダニル、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、Q¹、Q¹-C(=O)、Q¹-O、Q¹-S、Q¹-C₁~₄アルキル-O、またはC₁~₄アルキル-C(O)-N(R³)により必要に応じて置換されており、

Q¹が、NおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5または6員単環式芳香族環であり、

Aが、八口またはC₁~₄アルキルにより必要に応じて置換されている5~6員単環式芳香族環系であり、

Bが、オキソ基またはC₁~₃アルキルにより必要に応じて置換されている、またはC₃~₇シクロアルキレンまたはC₁~₆アルキレンであり、

Wが、NH、N-C₁~₄アルキル、OまたはN-OHであり、

R²がHまたはC₁~₄アルキルであり、

Zが、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環が、八口、C₁~₄アルキル、八口置換C₁~₄アルキル、C₁~₄アルケニル、C₁~₄アルコキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、R³C(=O)N(R⁴)、C₁~₄アルキル-O(O=)C、Q²-S(O)_m、Q²-O、Q²-N(R³)またはQ²により必要に応じて置換されており、

Lが、八口、C₁~₄アルキル、八口置換C₁~₄アルキル、ヒドロキシ、C₁~₄アルコキシ、八口置換C₁~₄アルコキシ、シアノ、HO-C₁~₄アルキル、C₁~₄アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁~₄アルキルC(=O)、HO(O=)C、C₁~₄アルキル-O(O=)C、C₁~₄アルキルスルホニルアミノ、C₃~₇シクロアルキル、R³C(=O)NR⁴、R³N(R⁴)C(=O)、R³N(R⁴)S(O)_m、Q²、Q²-C(=O)、Q²-O、Q²-C₁~₄アルキル-Oであるか、または2つの隣接するL基が、必要に応じて一緒に結合して、1または2個の(隣接しない)炭素原子が酸素原子により必要に応じて置き換えられている、3または4員を有するアルキレン鎖を形成し、

mが0または2であり、

R³およびR⁴が、HおよびC₁~₄アルキルから独立して選択され、

Q²が、1個の硫黄原子を必要に応じて含有する、5もしくは6員単環式芳香族環または8~12員三環式環であり、前記5または6員の単環式芳香族環が八口により必要に応じて置換されている、請求項3から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

Y¹、Y²、Y³およびY⁴が、N、CHおよびC(L)から独立して選択され、R¹が、C₁~₅アルキルまたはC₃~₇シクロアルキルであり、前記C₁~₅アルキルが、C₁~₃アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、Q¹、またはC₁~₄アルキル-C(O)-N(H)により必要に応じて置換されており、

Q¹が、NおよびSから選択される2個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式芳香族環系であり、

Aが5~6員単環式芳香族環系であり、

Bが、C₁~₃アルキルにより必要に応じて置換されているC₁~₃アルキレンであり

、
 Wが、NH、N - C₁ - 2 アルキルまたはOであり、
 R²がHであり、

Zが、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5～12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5～12員単環式芳香族環が、ハロ、C₁ - 4 アルキル、ニトロ、R³ C (= O) N (R⁴) - またはQ² - により必要に応じて置換されており、Lがハロ、C₁ - 4 アルキル、ハロ置換C₁ - 4 アルキル、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルコキシ、ハロ置換C₁ - 4 アルコキシ、シアノ、HO - C₁ - 4 アルキル、アセチル、R³ N (R⁴) C (= O) - 、R³ N (R⁴) S (O) m - 、Q² - 、Q² - C (= O) - であるか、または2つの隣接するL基が、一緒に結合して、メチレンジオキシ基を形成し、

R³ およびR⁴ が、HおよびC₁ - 4 アルキルから独立して選択され、

Q² が5または6員単環式芳香族環系である、請求項3から6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

Y¹、Y²、Y³ およびY⁴ が、N、CHおよびC - Lから独立して選択され、

R¹ が、C₁ - 3 アルキル、ヒドロキシ、オキソ、5または6員単環式芳香族環により必要に応じて置換されているC₁ - 5 アルキルであり、前記5または6員単環式芳香族環が、NおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子、またはC₁ - 4 アルキル - C (O) - N (R³) - を含有し、

Aがフェニルであり、

Bが、メチルにより必要に応じて置換されているC₁ - 2 アルキレンであり、

Wが、NH、N - CH₃ またはOであり、

R²がHであり、

Zが、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5～10員単環式または二環式芳香族環であり、前記5～10員単環式芳香族環が、クロロ、プロモ、メチル、ニトロ、CH₃ C (= O) NH - 、tBu C (= O) NH - またはフェニルにより必要に応じて置換されており、

Lが、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、シアノ、アセチル、- C (= O) NH₂、トリフルオロメチルオキシ、メタンスルホニル、もしくは1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルであるか、または2つの隣接するL基が一緒に結合して、メチレンジオキシ基を形成する、請求項3から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

Y¹、Y²、Y³ およびY⁴ が、N、CHおよびC - Lから独立して選択され、

R¹ が、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、ネオペンチル、チアゾリルエチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピリジル、または1 - アセチルアミノ - 1 - メチルエチルであり、

Aがフェニルであり、

Bがエチレンまたはプロピレンであり、

WがNH、N - CH₃ またはOであり、

R²がHであり、

Zが、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ナフチルまたはベンゾチエニルであり、前記フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリルおよびチエニルが、クロロ、プロモ、メチル、アセチルアミノ、ピバロイルアミノ、ニトロおよびフェニルから独立して選択される1～3つの置換基により必要に応じて置換されており、

Lが、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、シアノ、アセチル、- C (= O) NH₂、トリフルオロメチルオキシ、メタンスルホニル、もしくは1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルであるか、または2つの隣接するL基が一緒に結合して、メチレンジオキシ基を形成する、請求項3から8のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項10】

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 が、

- a) Y^1 および Y^3 は C(L) であり、 Y^2 は CH であり、 Y^4 は N であること、
- b) Y^1 は CH であり、 Y^2 および Y^3 は C(L) であり、 Y^4 は N であること、
- c) Y^1 、 Y^2 および Y^3 は C(L) であり、 Y^4 は N であること、
- d) Y^1 および Y^3 は C(L) であり、 Y^2 は N であり、 Y^4 は CH であること、
- e) Y^1 は C(L) であり、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は CH であること、
- f) Y^1 、 Y^3 および Y^4 は CH であり、 Y^2 は C(L) であること、
- g) Y^1 、 Y^2 および Y^3 は CH であり、 Y^4 は C(L) であること、
- h) Y^1 および Y^2 は C(L) であり、 Y^3 および Y^4 は CH であること、
- i) Y^1 および Y^3 は C(L) であり、 Y^2 および Y^4 は CH であること、
- j) Y^1 および Y^4 は CH であり、 Y^2 および Y^3 は C(L) であること、
- k) Y^1 および Y^2 は CH であり、 Y^3 は C(L) であり、 Y^4 は N であること、
- l) Y^1 および Y^3 は CH であり、 Y^2 は C(L) であり、 Y^4 は N であること、
- m) Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は CH であること、
- n) Y^1 および Y^2 は C(L) であり、 Y^3 は CH であり、 Y^4 は N であること、
- o) Y^1 、 Y^2 および Y^4 は CH であり、 Y^3 は C(L) であること、
- p) Y^1 および Y^2 は C(L) であり、 Y^3 は N であり、 Y^4 は CH であること、
- q) Y^1 および Y^3 は C(L) であり、 Y^2 および Y^4 は N であること、
- r) Y^1 は C(L) であり、 Y^2 および Y^3 は CH であり、 Y^4 は N であること、

10

20

らびに

s) Y^2 は C(L) であり、 Y^1 および Y^3 は CH であり、 Y^4 は N であること

からなる群より選択され、

R^1 が、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、チアゾリルエチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピリジル、または1-アセチルアミノ-1-メチルエチルであり、

A がフェニルであり、

B がエチレンまたはプロピレンであり、

W が NH、N-CH₃ または O であり、

R^2 が H であり、

30

Z が、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ナフチルまたはベンゾチエニルであり、前記フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリルおよびチエニルが、クロロ、プロモ、メチル、アセチルアミノ、ピバロイルアミノ、ニトロおよびフェニルから独立して選択される1~3つの置換基により必要に応じて置換されており、

L が、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、シアノ、アセチル、-C(=O)NH₂、トリフルオロメチルオキシ、メタンスルホニル、もしくは1-ヒドロキシ-1-メチル-エチルであるか、または2つの隣接するL基が一緒に結合して、メチレンジオキシ基を形成する、請求項3から9のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項11】

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 が、

- a) Y^1 および Y^3 は C(L) であり、 Y^2 は CH であり、 Y^4 は N であること、
- b) Y^1 は CH であり、 Y^2 および Y^3 は C(L) であり、 Y^4 は N であること、
- c) Y^1 、 Y^2 および Y^3 は C(L) であり、 Y^4 は N であること、
- d) Y^1 および Y^3 は C(L) であり、 Y^2 は N であり、 Y^4 は CH であること、
- e) Y^1 は C(L) であり、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は CH であること、
- f) Y^1 、 Y^3 および Y^4 は CH であり、 Y^2 は C(L) であること、
- g) Y^1 、 Y^2 および Y^3 は CH であり、 Y^4 は C(L) であること、
- h) Y^1 および Y^2 は C(L) であり、 Y^3 および Y^4 は CH であること、
- i) Y^1 および Y^3 は C(L) であり、 Y^2 および Y^4 は CH であること、

50

j) Y^1 および Y^4 は CH であり、 Y^2 および Y^3 は C (L) であること
 からなる群より選択され、

R^1 が、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、ネオペンチル、チアゾリルエチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピリジル、または 1 - アセチルアミノ - 1 - メチルエチルであり、

A がフェニルであり、

B がエチレンまたはプロピレンであり、

W が NH、N - CH₃ または O であり、

R^2 が H であり、

Z が、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ナフチルまたはベンゾチエニルであり、前記フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリルおよびチエニルが、クロロ、プロモ、メチル、アセチルアミノ、ピバロイルアミノ、ニトロおよびフェニルから独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、

L が、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、シアノ、アセチル、- C (= O) NH₂、トリフルオロメチルオキシ、メタンスルホニル、もしくは 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルであるか、または 2 つの隣接する L 基が一緒に結合して、メチレンジオキシ基を形成する、請求項 3 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

EP4 活性を阻害する前記薬剤が、表 1 から選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 3 から 11 のいずれか一項に記載の方法。

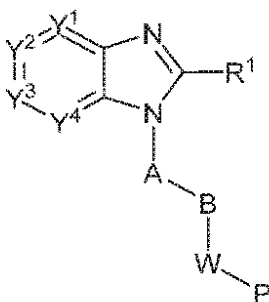
【請求項 13】

EP4 活性を阻害する前記薬剤が、I - 4、I - 5、I - 8、I - 14、I - 18、I - 22 ~ I - 24、I - 27、I - 30 ~ I - 34、I - 40、I - 42、および I - 52 ~ I - 77 からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 3 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

EP4 活性を阻害する前記薬剤が、式 II の化合物：

【化 28】



(II),

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、N、CH または C (L) から独立して選択され、

R^1 は、H、C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、C₂ ~ 8 アルキニル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、C₁ ~ 8 アルコキシ、ハロ置換 C₁ ~ 8 アルコキシ、C₁ ~ 8 アルキル - S (O)_m -、Q¹ -、アミノ、モノ - もしくはジ - (C₁ ~ 8 アルキル) アミノ、C₁ ~ 4 アルキル - C (= O) - N (R³) - または C₁ ~ 4 アルキル - S (O)_m - N (R³) - であり、前記 C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニルおよび C₂ ~ 8 アルキニルは、ハロ、C₁ ~ 3 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ -、C₁ ~ 4 アルキル - S (O)_m -、C₃ ~ 7 シクロアルキル -、シアノ、インダニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、1, 2 - ジヒドロナフチル、Q¹ -、Q¹ - C (= O) -、Q¹ - O -、Q¹ - S (O)_m -、Q¹ - C₁ ~ 4 アルキル - O -、Q¹ - C₁ ~ 4 アルキル - S (O)_m -、

$Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $N(R^3)$ - または C_{1-4} アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ により必要に応じて置換されており、

Q^1 は、O、N および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環であり、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、 $HO - C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O) -$ 、 $HO(O=)C -$ 、 C_{1-4} アルキル - $O(O=)C -$ 、 $R^3 N(R^4) C(=O) -$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3 C(=O) N(R^4) -$ または $NH_2(HN=)C -$ により必要に応じて置換されており、

10

A は、3 個までの置換基により必要に応じて置換されたベンゼン環または 3 個までの置換基により必要に応じて置換されたピリジン環であり、ここで、前記置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - またはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、 $HO - C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アセチル、 $R^3 N(R^4) C(=O) -$ 、 $HO(O=)C -$ 、 C_{1-4} アルキル - $O(O=)C -$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3 C(=O) N(R^4) -$ および $NH_2(HN=)C -$ から選択され、

20

B は、 C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている、 C_{2-6} アルキレン、 C_{3-7} シクロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレンまたは C_{2-6} アルキニレンであり、

W は、NH または O であり、

P は、H、保護基または $Q^3 - OC(=O) -$ であり、

Q^3 は、ハロにより必要に応じて置換された 6 ~ 10 員単環式もしくは二環式芳香族環、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、シアノ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O) -$ 、 $HO(O=)C -$ 、または C_{1-4} アルキル - $O(O=)C -$ であり、

30

L は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、 $HO - C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O) -$ 、 $HO(O=)C -$ 、 C_{1-4} アルキル - $O(O=)C -$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3 C(=O) N(R^4) -$ 、 $NH_2(HN=)C -$ 、 $R^3 N(R^4) C(=O) -$ 、または $R^3 N(R^4) S(O)m -$ であるか、または 2 つの隣接する L 基は必要に応じて一緒に結合して、1 または 2 個 (隣接しない) の炭素原子が、酸素原子により必要に応じて置き換えられている 3 または 4 員を有するアルキレン鎖を形成し、

40

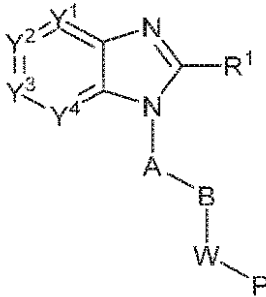
m は 0、1 または 2 であり、

R^3 および R^4 は、独立して、H および C_{1-4} アルキルから選択される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 15】

EP4 活性を阻害する前記薬剤が、式 III の化合物：

【化 2 9】



(III)

10

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、N、CH または C(L) から独立して選択され、

R^1 は、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル - S(O) m -、 Q^1 -、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-8} アルキル) アミノ、 C_{1-4} アルキル - C(=O) - N(R^3) - または C_{1-4} アルキル - S(O) m - N(R^3) - であり、前記 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル および C_{2-8} アルキニルは、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ -、 C_{1-4} アルキル - S(O) m -、 C_{3-7} シクロアルキル -、シアノ、インダニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、1, 2 - ジヒドロナフチル、 Q^1 -、 Q^1 - C(=O) -、 Q^1 - O -、 Q^1 - S(O) m -、 Q^1 - C_{1-4} アルキル - O -、 Q^1 - C_{1-4} アルキル - S(O) m -、 Q^1 - C_{1-4} アルキル - C(O) - N(R^3) -、 Q^1 - C_{1-4} アルキル - N(R^3) - または C_{1-4} アルキル - C(O) - N(R^3) - により必要に応じて置換されており、

20

Q^1 は、O、N および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環であり、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、HO - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル C(=O) -、HO(O=)C -、 C_{1-4} アルキル - O(O=)C -、 R^3 N(R^4) C(=O) -、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 R^3 C(=O)N(R^4) - または NH₂(HN=)C - により必要に応じて置換されており、

30

A は、3 個までの置換基により必要に応じて置換されたベンゼン環または 3 個までの置換基により必要に応じて置換されたピリジン環であり、ここで、前記置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - またはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、HO - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アセチル、 R^3 N(R^4) C(=O) -、HO(O=)C -、 C_{1-4} アルキル - O(O=)C -、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 R^3 C(=O)N(R^4) - および NH₂(HN=)C - から選択され、

40

B は、 C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている、 C_{2-6} アルキレン、 C_{3-7} シクロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、または C_{2-6} アルキニレンであり、

W は、NH または O であり、

P は、H、保護基、または Z - S(O)₂ - N(R_2) - C(=O) - であり、

Z は、O、N および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環であり、前記 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族

50

環は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、八口置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 、 $R^3 C(=O)N(R^4)-$ 、 $HO(O=C)-$ 、 C_{1-4} アルキル - $O(O=C)-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $NH_2(HN=)C-$ 、 $Q^2-S(O)_m-$ 、 Q^2-O- 、 $Q^2-N(R^3)-$ - または Q^2- - により必要に応じて置換されており、

L は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、八口置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 、 $HO(O=C)-$ 、 C_{1-4} アルキル - $O(O=C)-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3 C(=O)N(R^4)-$ 、 $NH_2(HN=)C-$ 、 $R^3 N(R^4)C(=O)-$ 、または $R^3 N(R^4)S(O)_m-$ であるか、または 2 つの隣接する L 基は必要に応じて一緒に結合して、1 または 2 個 (隣接しない) の炭素原子が、酸素原子により必要に応じて置き換えられている 3 または 4 員を有するアルキレン鎖を形成し、

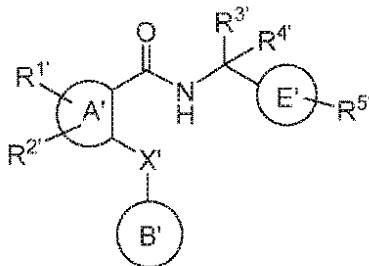
m は 0、1 または 2 であり、

R^2 、 R^3 および R^4 は、独立して、H および C_{1-4} アルキルから選択される、
請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 16】

EP4 活性を阻害する前記薬剤が、式 (I') の化合物：

【化 30】



(I')

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

A' は、フェニル基またはピリジル基を表し、

B' は、アリール基またはヘテロアリール基を表し、

E' は、1,4-フェニレン基を表し、

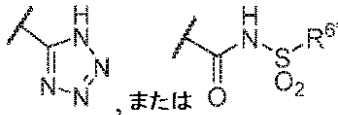
$R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、1~4 個の炭素原子を有するアルキル基、1~4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~4 個の炭素原子を有する八口アルキル基、1~4 個の炭素原子を有する八口アルコキシ基、シアノ基またはアミノカルボニル基を表し、

$R^{3'}$ および $R^{4'}$ は、独立して、水素原子もしくは 1~4 個の炭素原子を有するアルキル基を表すか、または $R^{3'}$ および $R^{4'}$ 基は、一緒に結合して、2~6 個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成してもよく、

$R^{5'}$ は、

-CO₂H、-CO₂W'、

【化 3 1】



を表し、

R⁶ は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の環原子を有するシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を表し、

X' は、メチレン基、酸素原子または硫黄原子を表し、

前記アリール基は、6～10個の炭素原子を有し、

前記ヘテロアリール基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～10員芳香族複素環式基であり、

B' の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

E' の定義において言及された前記1,4-フェニレン基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

R⁶ および の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

前記置換基 は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基、1～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の環原子を有するシクロアルキル基、ヘテロアリール基、アリール基、7～10個の炭素原子を有するアラルコキシ基、アリールカルボニル基、(2つの隣接する 基は、必要に応じて一緒に結合して3または4個の炭素原子を有するアルキレンまたはアルケニレン鎖を形成する)、アミノカルボニル基、2～5個の炭素原子を有するアルケニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、2～5個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルカノイルアミノ基、1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノ基、アルカノイル部分とアルキル部分の両方に1～6個の炭素原子を有するアルカノイルアミノアルキル基、アルカノイル部分と各アルキル部分の両方に1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノカルボニル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルフィニル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノ基、各アルキル部分に1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノアルキル基、7～10個の炭素原子を有するアラルキル基、アルキル部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルキル基、アルコキシ部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルコキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択され、

前記置換基 は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基およびシアノ基からなる群より選択され、

W' は薬学的に受容可能なエステルプロドラッグ基であるが、

10

20

30

40

50

ただし、 R^1 および R^2 は水素原子を同時に表さないものとする、
請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 17】

E' が非置換 1, 4 - フェニレン基を表す、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

E' が、ハロゲン原子および 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている 1, 4 - フェニレン基を表す、請求項 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 19】

B' が、フェニルまたはピリジル基を表し、

前記基が、非置換であるか、または置換基からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されており、

前記置換基 が、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキニル基、1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルカノイル基、3 ~ 7 個の環原子を有するシクロアルキル基、ヘテロアリール基、アリール基、7 ~ 10 個の炭素原子を有するアラルコキシ基、アリールカルボニル基、(2 つの隣接する基は、必要に応じて一緒に結合して 3 個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成する)、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルチオ基、およびアルキル部分に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するジ - アルキルアミノアルキル基からなる群より選択され、

の定義において言及された前記ヘテロアリール基が非置換であるか、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている、請求項 16 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

B' が、置換基 からなる群より選択される置換基により必要に応じて置換されているフェニル基を表し、

前記置換基 が、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルカノイル基、3 ~ 7 個の環原子を有するシクロアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルチオ基、アルキル部分に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するジ - アルキルアミノアルキル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基またはベンゾイル基からなる群より選択され、

の定義において言及された前記チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル基およびピリジル基が、非置換であるか、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている、請求項 16 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

B' が、置換基 からなる群より選択される置換基により必要に応じて置換されているフェニル基を表し、

前記置換基 が、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、エチニル基、アセチル基、シクロペンチル基、メチルチオ基、ジメチルアミノエチル基、フェニル基、メチル基により必要に応じて置換されているイミダゾリル基、メチル基により必要に応じて置換されているチアゾリル基、ピリジル基またはベンジルオキシ基からなる群より選択される、請求項 16 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

X' がメチレン基または酸素原子を表す、請求項 16 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 23】

R¹′ がハロゲン原子を表し、R²′ が水素原子を表す、請求項 16 から 22 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

R³′ および R⁴′ が、独立して、水素原子または 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表す、請求項 16 から 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

R³′ が 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表し、R⁴′ が水素原子を表す、請求項 16 から 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 26】

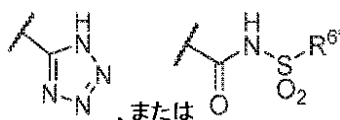
R³′ がメチル基を表し、R⁴′ が水素原子を表す、請求項 16 から 25 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 27】

R⁵′ が、
-CO₂H、

【化 3 2】



20

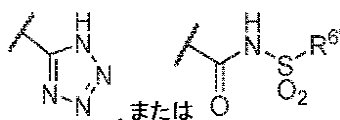
を表し、

R⁶′ が、ハロゲン原子により必要に応じて置換されているアリール基またはヘテロアリール基を表す、請求項 16 から 26 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

R⁵′ が、
-CO₂H、

【化 3 3】



30

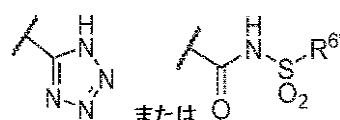
を表し、

R⁶′ が、ハロゲン原子により必要に応じて置換されているアリール基を表す、請求項 16 から 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

R⁵′ が、
-CO₂H、

【化 3 4】



40

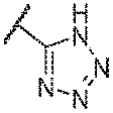
を表し、

R⁶′ が、ハロゲン原子により必要に応じて置換されているフェニル基を表す、請求項 16 から 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

R⁵′ が、
-CO₂Hまたは

【化 3 5】



を表す、請求項 16 から 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 1】

E P 4 活性を阻害する前記薬剤が、表 2 から選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 16 から 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

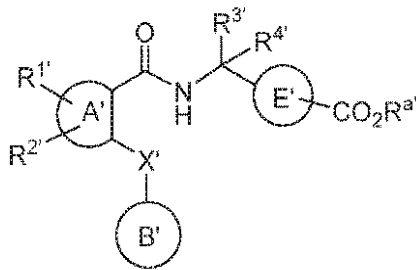
E P 4 活性を阻害する前記薬剤が、I' - 1 ~ I' - 7、I' - 8、I' - 11 ~ I' - 13、I' - 15、I' - 16、I' - 18、I' - 20、I' - 22、I' - 23、I' - 25、I' - 26、I' - 28、I' - 29、I' - 34 ~ I' - 38、I' - 40 ~ I' - 43 からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 16 から 30 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 3 3】

E P 4 活性を阻害する前記薬剤が、式 (I I') の化合物：

【化 3 6】



(II'),

20

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

A' は、フェニル基またはピリジル基を表し、

30

B' は、アリール基またはヘテロアリール基を表し、

E' は、1,4-フェニレン基を表し、

R^{1'} および R^{2'} は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基またはアミノカルボニル基を表し、

R^{3'} および R^{4'} は、独立して、水素原子もしくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表すか、または R^{3'} および R^{4'} 基は、一緒に結合して、2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成してもよく、

R^{a'} は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、または 7 ~ 12 個の炭素原子を有するアラルキル基を表し、

40

X' は、メチレン基、酸素原子または硫黄原子を表し、

前記アリール基は、6 ~ 10 個の炭素原子を有し、

前記ヘテロアリール基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 10 員芳香族複素環式基であり、

B' の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されており、

E' の定義において言及された前記 1,4-フェニレン基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されており、

50

R^{6'} および の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

前記置換基 は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基、1～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の環原子を有するシクロアルキル基、ヘテロアリール基、アリール基、7～10個の炭素原子を有するアラルコキシ基、アリールカルボニル基、(2つの隣接する 基は、必要に応じて一緒に結合して3または4個の炭素原子を有するアルキレンまたはアルケニレン鎖を形成する)、アミノカルボニル基、2～5個の炭素原子を有するアルケニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、2～5個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルカノイルアミノ基、1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノ基、アルカノイル部分とアルキル部分の両方に1～6個の炭素原子を有するアルカノイルアミノアルキル基、アルカノイル部分と各アルキル部分の両方に1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノカルボニル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルフィニル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノ基、各アルキル部分に1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノアルキル基、7～10個の炭素原子を有するアラルキル基、アルキル部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルキル基、アルコキシ部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルコキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択され、

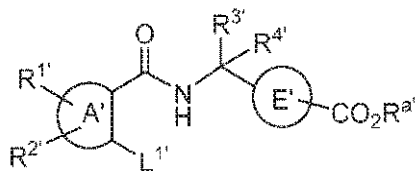
前記置換基 は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基およびシアノ基からなる群より選択され、

ただし、R^{1'} および R^{2'} は水素原子を同時に表さないものとする、
請求項1または2に記載の方法。

【請求項34】

EP4活性を阻害する前記薬剤が、式(III')の化合物：

【化37】



(III')

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

A' は、フェニル基またはピリジル基を表し、

E' は、1,4-フェニレン基を表し、

R^{1'} および R^{2'} は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基またはアミ

10

20

30

40

50

ノカルボニル基を表し、

$R^{3'}$ および $R^{4'}$ は、独立して、水素原子もしくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表すか、または $R^{3'}$ および $R^{4'}$ 基は、一緒に結合して、2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成してもよく、

$R^{a'}$ は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基または 7 ~ 12 個の炭素原子を有するアラルキル基を表し、

$L^{1'}$ は、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルカンシルホニルオキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基により必要に応じて置換されているアリールスルホニルオキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルカンシルホニルオキシ基またはボロン酸 ($B(OH)_2$) 基を表し、

E' の定義において言及された前記 1, 4 - フェニレン基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されており、

前記置換基 は、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基およびシアノ基からなる群より選択されるが

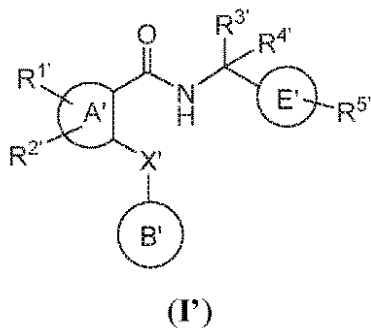
ただし、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が水素原子を同時に表すことはない、

請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 35】

EP 4 活性を阻害する前記薬剤が、式 (I') の化合物：

【化 38】



またはその薬学的に受容可能なエステルまたは塩であり、ここで式中、

A' は、フェニル基またはピリジル基を表し、

B' は、アリール基またはヘテロアリール基を表し、

E' は、フェニレン基を表し、

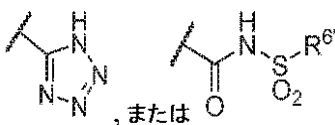
$R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基またはアミノカルボニル基を表し、

$R^{3'}$ および $R^{4'}$ は、独立して、水素原子もしくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表すか、または $R^{3'}$ および $R^{4'}$ 基は、一緒に結合して、3 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成してもよく、

$R^{5'}$ は、

- CO_2H 、

【化 39】



を表し、

$R^{6'}$ は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基、3 ~ 7 個の環原子を有するシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を表し、

X' は、メチレン基、酸素原子または硫黄原子を表し、

前記アリール基は、6～10個の炭素原子を有し、

前記ヘテロアリール基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～10員芳香族複素環式基であり、

B' の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

E' の定義において言及された前記フェニレン基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

R⁶ および の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

10

前記置換基 は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基、1～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の環原子を有するシクロアルキル基、ヘテロアリール基、アリール基、7～10個の炭素原子を有するアラルコキシ基、アリールカルボニル基、(2つの隣接する 基は、必要に応じて一緒に結合して3または4個の炭素原子を有するアルキレンまたはアルケニレン鎖を形成する)、アミノカルボニル基、2～5個の炭素原子を有するアルケニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、2～5個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルカノイルアミノ基、1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノ基、アルカノイル部分とアルキル部分に1～6個の炭素原子を有するアルカノイルアミノアルキル基、アルカノイル部分と各アルキル部分に1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノカルボニル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルフィニル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノ基、アルキル部分に1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノアルキル基、7～10個の炭素原子を有するアラルキル基、アルキル部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルキル基、アルコキシ部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルコキシ基または1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択され、

20

30

前記置換基 は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基またはシアノ基からなる群より選択される、

40

【請求項36】

E' が、非置換の1,4-フェニレン基を表す、請求項35に記載の方法。

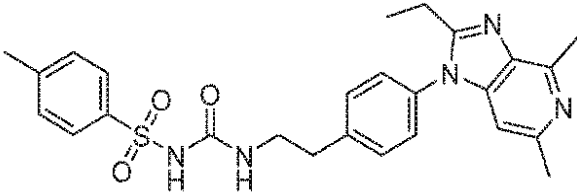
【請求項37】

E' が、ハロゲン原子および1～4個の炭素原子を有するアルキル基からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されている1,4-フェニレン基を表す、請求項35に記載の方法。

【請求項38】

EP4活性を阻害する前記薬剤が、化合物：

【化 4 0】

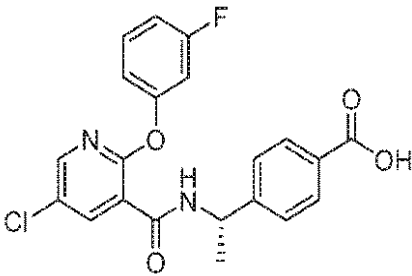


またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1、2、および 16 から 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

E P 4 活性を阻害する前記薬剤が化合物：

【化 4 1】



またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1、2、および 16 から 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

前記がん免疫療法剤が、プログラム細胞死 1 (PD-1) 受容体に特異的に結合し、PD-1 活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分である、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

前記がん免疫療法剤が CTLA-4 アンタゴニストである、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記がん免疫療法剤が LAG-3 アンタゴニストである、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記がん免疫療法剤が CD137 (4-1BB) アゴニストである、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記がん免疫療法剤が GITR アゴニストである、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記がん免疫療法剤が IDO アンタゴニストである、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記がん免疫療法剤が OX40 アゴニストである、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 47】

前記がん免疫療法剤が OX40L アンタゴニストである、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

前記がん免疫療法剤が CD40 アゴニストである、請求項 1 から 39 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 49】

前記がん免疫療法剤がCD27アゴニストである、請求項1から39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

前記がん免疫療法剤がMGA271(B7H3に対する)(WO11/109400)である、請求項1から39のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記がんが、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、直腸結腸がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、膵臓がん、肝臓がん、肝細胞がん、神経芽細胞腫、他の固形腫瘍または他の血液がんである、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 52】

前記がんが、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、直腸結腸がん、多発性骨髄腫、またはAMLである、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

EP4活性を阻害する前記薬剤および前記がん免疫療法剤が単一剤形で投与される、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

EP4活性を阻害する前記薬剤および前記がん免疫療法剤が別個の剤形で投与される、先行する請求項のいずれか一項に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、増殖性障害の処置のための、がん免疫療法剤と組み合わせたEP4阻害剤、およびその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

プロスタグランジンは、炎症に伴う疼痛、発熱および他の症状の媒介因子である。プロスタグランジンE₂(PGE₂)は、炎症状態において検出される主要なエイコサノイドである。加えて、PGE₂はまた、様々な生理学および/または病理学的状態、例えば、痛覚過敏、子宮収縮、消化のぜん動、覚醒、胃酸分泌の抑制、血圧、血小板機能、骨代謝、血管新生などにも関与している。

30

【0003】

異なる薬理学的特性を示す4種のPGE₂受容体サブタイプ(EP1、EP2、EP3およびEP4)が存在する。EP4サブタイプであるGs共役受容体は、cAMP産生ならびにPI3KおよびGSK3シグナル伝達を刺激し、多種多様な組織に分配され、PGE₂媒介性生物学的事象における主要な役割を示唆している。様々なEP4阻害剤が、例えば、その内容がそれら全体において参照により本明細書に組み込まれるWO2002/032900、WO2005/021508、US6,710,054、およびUS7,238,714においてこれまで記載されてきた。

40

がん免疫療法は、悪性腫瘍の成長と闘うよう身体の免疫系に助けを求める。がん免疫療法剤の例は、例えば、その内容がそれら全体において参照により本明細書に組み込まれる、Nature Reviews Drug Discovery 14 (2015) 603-622およびBioorganic & Medicinal Chemistry Letters 28 (2018) 319-329に論じられている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第2002/032900号

50

【特許文献2】国際公開第2005/021508号

【特許文献3】米国特許第6,710,054号明細書

【特許文献4】米国特許第7,238,714号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

EP4阻害剤は、がんを含む増殖性障害の処置のためにがん免疫療法剤と組み合わせて使用できることが現在判明している。一態様では、本発明は、患者において増殖性障害を処置するための方法であって、患者に、プロスタグランジンEP4受容体(EP4)活性を阻害する薬剤、およびがん免疫療法剤を投与するステップを含む方法を提供する。EP4活性を阻害する薬剤、がん免疫療法剤、および増殖性障害の例は本明細書に記載されている。

10

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】図1は、CT-26腫瘍を保持するBALB/Cマウスにおける成長動態を表している。CT-26腫瘍を保持するBALB/Cマウスを、ピヒクル(0.5%メチルセルロースおよびIgG2a)、抗PD-1、または化合物Bを、15mg/kg QDおよびBIDで、単独でまたは抗PD-1と組み合わせて処置した。平均腫瘍体積(mm^3)および平均の標準誤差($n=10$ /群)が示されている。

【0007】

【図2】図2は、腫瘍を保持するマウスのKaplan-Meier曲線を表している。ピヒクル(0.5%メチルセルロースおよびIgG2a)、抗PD-1、または化合物Bを、15mg/kg QDおよびBIDで、単独でまたは抗PD-1と組み合わせて処置した腫瘍保持マウスのKaplan-Meier曲線。マウスは腫瘍接種後から99日モニターし、動物は腫瘍サイズが 3000mm^3 を超えた時点で屠殺した。

20

【0008】

【図3】図3は、4T1腫瘍を保持するBALB/Cマウスにおける腫瘍成長動態を表している。4T1腫瘍を保持するBALB/Cマウスは、ピヒクル、抗CTLA4、または化合物Bを、15mg/kg BIDで、単独でまたは抗CTLA4と組み合わせて処置した。平均腫瘍体積(mm^3)および平均の標準誤差($n=10$ /群)が示されている。

30

【0009】

【図4】図4は腫瘍保持マウス研究のKaplan-Meier曲線を表している。ピヒクル、抗CTLA4、または化合物Bを15mg/kg BIDで、単独でまたは抗CTLA4と組み合わせて処置した腫瘍保持マウスのKaplan-Meier曲線。マウスは腫瘍接種後、41日間モニターし、動物は腫瘍サイズが 3000mm^3 を超えた時点で屠殺した。

【0010】

【図5】図5は、ピヒクル(0.5%メチルセルロースおよびPBS)、抗PD1、または化合物Bを15mg/kg BIDで、単独でまたは抗PD1と組み合わせて処置したCT-26腫瘍を保持するBALB/Cマウスを表している。平均腫瘍体積(mm^3)および平均の標準誤差($n=7$ /群)が示されている。

40

【0011】

【図6】図6は、ピヒクル(0.5%メチルセルロースおよびPBS)、抗PD1、または化合物Bを15mg/kg BIDで、単独でまたは抗PD1と組み合わせて処置した4T1腫瘍を保持するBALB/Cマウスを表している。平均腫瘍体積(mm^3)および平均の標準誤差($n=7$ /群)が示されている。

【0012】

【図7】図7は、ピヒクル(0.5%メチルセルロースおよびPBS)、抗PD1、または化合物B(CPD-B)を15mg/kg BIDで、単独でまたは抗PD1と組み合わせて処置したBALB/cマウスにおいて成長させたCT-26腫瘍の免疫細胞の組成を

50

表している。制御性T細胞(a)、樹状細胞(b)、活性化T細胞(c)および活性化PD-1高T細胞(d)のパーセンテージが示されている。ビヒクルを処置群と比較するスチューデントのt検定を使用してp値を決定した；* p < 0.05、** p < 0.01。

【発明を実施するための形態】

【0013】

1. 本発明のある種の実施形態の一般的説明

一態様では、本発明は、患者において、増殖性障害を処置するための方法であって、患者に、プロスタグランジンEP4受容体(EP4)活性を阻害する薬剤、およびがん免疫療法剤を投与するステップを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は選択的EP4阻害剤である。いくつかの実施形態において、がん免疫療法剤はPD-1阻害剤である。いくつかの実施形態において、増殖性障害は本明細書に記載されている通りである。いくつかの実施形態において、増殖性障害は、過去においてPD-1またはPD-L1チェックポイント阻害剤のいずれかで12週より長く処置していたNSCLC被験体である。いくつかの実施形態において、増殖性障害はMSS疾患を有するCRC患者である。いくつかの実施形態において、プロスタグランジンEP4受容体(EP4)活性を阻害する薬剤は化合物A、またはその薬学的に受容可能な塩である。いくつかの実施形態において、プロスタグランジンEP4受容体(EP4)活性を阻害する薬剤は化合物B、またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0014】

2. EP4活性を阻害する例示的薬剤

20

2.1. 定義

本発明の化合物は、本明細書において一般に記載されているものを含み、本明細書において開示されているクラス、部分クラスおよび種によってさらに例示される。本明細書で使用する場合、特に示さない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的のために、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics、第75版、元素周期表CAS版に従って特定される。さらに、有機化学の一般的な原理は、それらの全内容が参照により本明細書に組み込まれている、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito:1999年および「March's Advanced Organic Chemistry」、第5版、編:Smith, M. B. およびMarch, J., John Wiley & Sons, New York:2001年に記載されている。

30

【0015】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書で使用する場合、完全に飽和であるか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有する、直鎖状(すなわち、非分岐状)または分岐状の置換または無置換の炭化水素鎖、あるいは完全に飽和であるか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有するが、芳香族ではない単環式炭化水素または二環式炭化水素(本明細書において、「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも称される)を意味し、これらは、分子の残りへの結合点を1つ有する。別段の指定がない限り、脂肪族基は、1~6個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1~5個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態において、脂肪族基は、1~4個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1~3個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1~2個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、「脂環式」(または「炭素環」もしくは「シクロアルキル」とは、完全に飽和であるか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有するが、芳香族ではない単環式C₃~C₆炭化水素を指し、これは、分子の残りへの1つの結合点を有する。好適な脂肪族基には、以下に限定されないが、線状もしくは分岐状の、置換または無置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、および(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニルなどのそれらの混成体が含まれる。

40

50

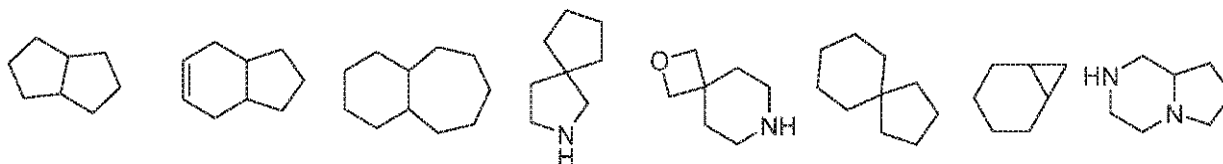
【 0 0 1 6 】

本明細書で使用する場合、用語「二環式環」または「二環式環系」とは、任意の二環式環系、すなわち、炭素環式または複素環式の、飽和している、または1つもしくは複数の不飽和単位を有しており、環系の2つの環の間に共通した1個または複数の原子を有するものを指す。したがって、この用語は、オルト縮合またはスピロ環式などの任意の許容可能な環縮合を含む。本明細書で使用する場合、用語「ヘテロ二環式」は、1個または複数のヘテロ原子が、この二環の一方または両方に存在していることを必要とする、「二環式」のサブセットである。このようなヘテロ原子は、環の連結部に存在していてもよく、かつ必要に応じて置換されており、窒素（N-オキシドを含む）、酸素、硫黄（スルホンおよびスルホネートなどの酸化形態を含む）、リン（ホスフェートなどの酸化形態を含む）、ホウ素などから選択され得る。いくつかの実施形態において、二環式基は、7～12個の環員、および窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する。本明細書で使用する場合、用語「架橋二環式」とは、少なくとも1つの橋を有する任意の二環式環系、すなわち、炭素環式または複素環式の、飽和または部分不飽和なものを指す。IUPACによって定義されている通り、「橋」は、2つ橋頭を連結する、原子の非分岐鎖、または原子もしくは原子価結合であり、この場合、「橋頭」は、3個またはそれより多い骨格原子（水素を除外する）に結合した環系の任意の骨格原子である。いくつかの実施形態において、架橋二環式基は、7～12個の環員、および窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する。このような架橋二環式基は、当技術分野で周知であり、以下に示されている基を含み、基はそれぞれ、任意の置換可能な炭素原子または窒素原子において、分子の残りに結合している。別段の指定がない限り、架橋二環式基は、脂肪族基に関して示されているような1つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されている。さらにまたは代替的に、架橋二環式基の置換可能ないずれの窒素も、必要に応じて置換されている。例示的な二環式環には、以下が含まれる：

10

20

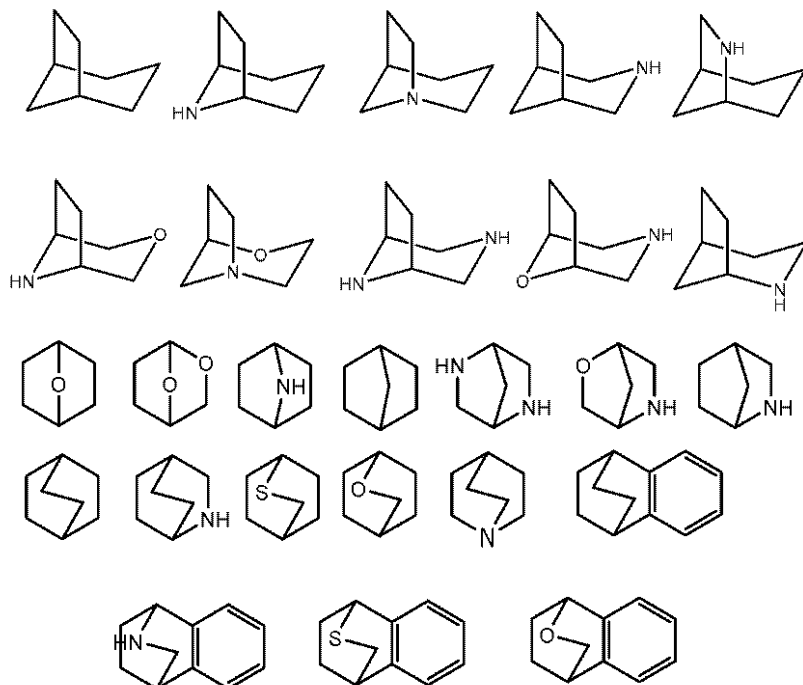
【化1】



30

。例示的な架橋二環式には、以下が含まれる：

【化 2】



10

20

。

【0017】

用語「低級アルキル」とは、直鎖状または分岐状の C_{1-4} アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルである。

【0018】

用語「低級ハロアルキル」とは、1個または複数のハロゲン原子により置換されている直鎖状または分岐状の C_{1-4} アルキル基を指す。

【0019】

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素（窒素、硫黄、リンまたはケイ素の任意の酸化形態、任意の塩基性窒素の四級化形態、または複素環式環の置換可能な窒素、例えば、 $N(3,4\text{-ジヒドロ-}2H\text{-ピロリル}$ におけるような)、 NH （ピロリジニルにおけるような）または NR^+ （ N -置換ピロリジニルにおけるような）を含めて）のうちの1つまたは複数进行意味する。

30

【0020】

用語「不飽和」は、本明細書で使用する場合、ある部分が1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0021】

本明細書で使用する場合、用語「二価の飽和または不飽和な、直鎖状または分岐状 C_{1-8} （または C_{1-6} ）炭化水素鎖」とは、本明細書で定義されている直鎖状または分岐状である、二価のアルキレン鎖、アルケニレン鎖およびアルキニレン鎖を指す。

40

【0022】

用語「アルキレン」とは、二価のアルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ であり、 n は、正の整数、好ましくは1~6、1~4、1~3、1~2または2~3である。置換アルキレン鎖は、1個または複数のメチレン水素原子が置換基により置き換えられているポリメチレン基である。好適な置換基には、置換脂肪族基に関して以下に記載されているものが含まれる。

【0023】

用語「アルケニレン」とは、二価のアルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、1個または複数の水素原子が置換基により置き換えられている、少なくとも1つの二重結合を

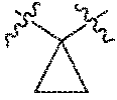
50

含有するポリメチレン基である。好適な置換基には、置換脂肪族基に関して以下に記載されているものが含まれる。

【0024】

本明細書で使用する場合、用語「シクロプロピレニル」とは、以下の構造である、二価のシクロプロピル基を指す：

【化3】



【0025】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0026】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリーロキシアルキル」におけるような、より大きな部分の一部として使用されている、用語「アリール」は、合計が5～14個の環員を有する単環式環系または二環式環系であって、これらの系中の少なくとも1つの環は芳香族であり、これらの系中の各環は、3～7個の環員を含有するものを指す。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用することができる。本発明のある種の実施形態において、「アリール」とは、以下に限定されないが、1つまたは複数の置換基を有してもよい、フェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラシルなどを含む、芳香族環系を指す。同様に、用語「アリール」の範囲内には、本明細書において使用されている場合、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロナフチルなどの、芳香族環が1つまたは複数の非芳香族環に縮合している基も含まれる。

【0027】

単独で、またはより大きな部分、例えば、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用されている、用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ- (heteroar-)」は、5～10個の環原子、好ましくは5個、6個または9個の環原子を有しており、環式配列中に共有されている6個、10個または14個の電子を有し、かつ炭素原子に加えて、1～5個のヘテロ原子を有する基を指す。用語「ヘテロ原子」とは、窒素、酸素または硫黄を指し、窒素または硫黄の任意の酸化形態、および塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。ヘテロアリール基には、非限定的に、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、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、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルが含まれる。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラ- (heteroar-)」はまた、本明細書で使用する場合、複素芳香族環が、1つまたは複数のアリール環、脂環式環またはヘテロシクリル環に縮合している基であって、ラジカルまたは結合点が複素芳香族環上に存在するものを含む。非限定例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フトラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オンが含まれる。ヘテロアリール基は、単環式または二環式とすることができる。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「複素芳香族」と互換的に使用することができ、これらの用語のいずれも、必要に応じて置換されている環を含む。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリールによって置換されているアルキル基を指し、アルキルおよびヘテロアリール部分は、独立して、必要に応じて置換されている。

【0028】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」および「複素環式環」は、互換的に使用され、飽和しているかまたは部分不飽和であるかのいずれかの、安定な5～7員の単環式または7～10員の二環式の複素環式部分であって、炭素原子に加えて、1個または複数の、好ましくは1～4個の上で定義したヘテロ原子を有する、複素環式部分を指す。複素環の環原子を参照して使用する時、用語「窒素」は、置換されている窒素を含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0～3個のヘテロ原子を有する、飽和または部分不飽和な環では、窒素は、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)、NH(ピロリジニルにおけるような)または⁺NR(N-置換ピロリジニルにおけるような)であってもよい。

【0029】

複素環式環は、安定な構造をもたらす、任意のヘテロ原子または炭素原子において、そのペンダント基に結合され得、これらの環原子のいずれも、必要に応じて置換され得る。このような飽和または部分不飽和な複素環式ラジカルの例には、非限定的に、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルが含まれる。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」および「複素環式ラジカル」は、本明細書において互換的に使用され、同様に、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロキノリニルなどの、ヘテロシクリル環が1つまたは複数のアリール、ヘテロアリールまたは脂環式環に縮合している基を含む。ヘテロシクリル基は、単環式または二環式とすることができる。用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロシクリルによって置換されているアルキル基を指し、アルキルおよびヘテロシクリル部分は、独立して、必要に応じて置換されている。

【0030】

本明細書で使用する場合、用語「部分不飽和な」とは、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む、環部分を指す。用語「部分不飽和な」は、複数の不飽和部位を有する環を包含することが意図されているが、本明細書において定義されている、アリール部分またはヘテロアリール部分を含むことは意図されていない。

【0031】

本明細書に記載されている通り、本発明の化合物は、「必要に応じて置換されている」部分を含有してもよい。一般に、用語「置換されている」とは、用語「必要に応じて」が前に付いていようがないなかろうが、指定部分の1個または複数の水素が好適な置換基により置き換えられていることを意味する。特に示さない限り、「必要に応じて置換されている」基は、この基のそれぞれの置換可能な位置に好適な置換基を有することがあり、任意の所与の構造中の1つより多くの位置が、特定の群から選択される1つより多くの置換基により置換され得る場合、この置換基は、各位置において、同一であってもよく、または異なってもよい。本発明によって想起される置換基の組合せは、好ましくは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。用語「安定な」とは、本明細書で使用する場合、その生成、検出、ならびにある種の実施形態において、本明細書において開示されている1つまたは複数の目的のための、その回収、精製および使用を可能にする条件が施されても、実質的に変質しない化合物を指す。

【0032】

置換可能な炭素原子上の各必要に応じた置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_0-4R^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_0-4R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_0-4C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_0-4SR^\circ$ ； $-(CH_2)_0-4Ph$ (これは R° で置換され得る)； $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1Ph$ (これは R° で置換され得る)； $-CH=CHPh$ (これは R° で置換され得る)； $-(CH_2)_0-4O(CH_2)_0-1$ -ピリジル(これは R° で置換され

10

20

30

40

50

得る) ; -NO₂ ; -CN ; -N₃ ; -(CH₂)₀₋₄N(R°)₂ ; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R° ; -N(R°)C(S)R° ; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂ ; -N(R°)C(S)NR°₂ ; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR° ; -N(R°)N(R°)C(O)R° ; -N(R°)N(R°)C(O)NR°₂ ; -N(R°)N(R°)C(O)OR° ; -(CH₂)₀₋₄C(O)R° ; -C(S)R° ; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR° ; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR° ; -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR°₃ ; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R° ; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR°、-SC(S)SR° ; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R° ; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR°₂ ; -C(S)NR°₂ ; -C(S)SR° ; -SC(S)SR° ; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR°₂ ; -C(O)N(OR°)R° ; -C(O)C(O)R° ; -C(O)CH₂C(O)R° ; -C(NOR°)R° ; -(CH₂)₀₋₄SSR° ; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R° ; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR° ; -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R° ; -S(O)₂NR°₂ ; -S(O)(NR°)R° ; -S(O)₂N=C(NR°₂)₂ ; -(CH₂)₀₋₄S(O)R° ; -N(R°)S(O)₂NR°₂ ; -N(R°)S(O)₂R° ; -N(OR°)R° ; -C(NH)NR°₂ ; -P(O)₂R° ; -P(O)R°₂ ; -OP(O)R°₂ ; -OP(O)(OR°)₂ ; -SiR°₃ ; -(C₁₋₄の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン)O-N(R°)₂ ; または -(C₁₋₄の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン)C(O)O-N(R°)₂ から選択される一価置換基である。

10

20

30

40

50

【0033】

各R は、独立して、水素、C₁₋₆脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph、-CH₂-(5~6員のヘテロアリアル環)または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の飽和環、部分不飽和環またはアリアル環であるか、あるいは上の定義にかかわらず、介在原子(単数もしくは複数)と一緒にあった、R の2つの独立した出現が、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する3~12員の飽和、部分不飽和もしくはアリアル環の単環式環もしくは二環式環を形成し、これらの環は、R の飽和炭素原子上で、=Oおよび=Sから選択される二価の置換基により置換されていてもよく、あるいはR はそれぞれ、ハロゲン、-(CH₂)₀₋₂R、-(ハロR)、-(CH₂)₀₋₂OH、-(CH₂)₀₋₂OR、-(CH₂)₀₋₂CH(OR)₂ ; -O(ハロR)、-CN、-N₃、-(CH₂)₀₋₂C(O)R、-(CH₂)₀₋₂C(O)OH、-(CH₂)₀₋₂C(O)OR、-(CH₂)₀₋₂SR、-(CH₂)₀₋₂SH、-(CH₂)₀₋₂NH₂、-(CH₂)₀₋₂NHR、-(CH₂)₀₋₂NR₂、-NO₂、-SiR₃、-OSiR₃、-C(O)SR、-(C₁₋₄直鎖状または分岐状アルキレン)C(O)OR あるいは -SSR から独立して選択される、一価の置換基により必要に応じて置換されている。

【0034】

各R は、C₁₋₄脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の飽和環、部分不飽和環もしくはアリアル環から独立して選択され、R はそれぞれ、無置換であるか、またはハロが前に付く場合、1個もしくは複数のハロゲンだけによって置換されており、あるいは飽和炭素上の必要に応じた置換基は、=O、=S、=NNR*₂、=NNHC(O)R*、=NNHC(O)OR*、=NNHS(O)₂R*、=NR*、=NOR*、-O(C(R*₂))₂₋₃O-もしくは-S(C(R*₂))₂₋₃S-から独立して選択される二価の置換基であるか、または「必要に応じて置換されている」基の置換可能なピシナル炭素に結合している二価の置換基は-O(CR*₂)₂₋₃O-であり、R*の独立した出現はそれぞれ、水素、C₁₋₆脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0~4個のヘテロ原子を有する5~6員の無置換の飽和環、部分不飽和環もしくはアリアル環から選択される。

【0035】

R* が C₁ ~ 6 脂肪族である場合、R* は、ハロゲン、-R、-(ハロR)、-OH、-OR、-O(ハロR)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH₂、-NHR、-NR₂ または -NO₂ により必要に応じて置換されており、R はそれぞれ、C₁ ~ 4 脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和環、部分不飽和環もしくはアリアル環から独立して選択され、R はそれぞれ、無置換であるか、またはハロが前に付く場合、1 個もしくは複数のハロゲンだけによって置換されている。

【0036】

置換可能な窒素上の必要に応じた置換基は、独立して、-R⁺、-NR⁺₂、-C(O)R⁺、-C(O)OR⁺、-C(O)C(O)R⁺、-C(O)CH₂C(O)R⁺、-S(O)₂R⁺、-S(O)₂NR⁺₂、-C(S)NR⁺₂、-C(NH)NR⁺₂ または -N(R⁺)S(O)₂R⁺ であり、R⁺ はそれぞれ、独立して、水素、C₁ ~ 6 脂肪族、無置換 -OPh、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する無置換の 5 ~ 6 員の飽和環、部分不飽和環もしくはアリアル環であるか、あるいは R⁺ の 2 つの独立した出現は、それらの介在原子 (単数もしくは複数) と一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する無置換の 3 ~ 12 員の飽和、部分不飽和もしくはアリアル単環式もしくは二環式環を形成し、R⁺ が C₁ ~ 6 脂肪族である場合、R⁺ は、ハロゲン、-R、-(ハロR)、-OH、-OR、-O(ハロR)、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR、-NH₂、-NHR、-NR₂ または -NO₂ により必要に応じて置換されており、R はそれぞれ、C₁ ~ 4 脂肪族、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph、あるいは窒素、酸素または硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和環、部分不飽和環またはアリアル環から独立して選択され、R はそれぞれ、無置換であるか、またはハロが前に付いている場合、1 個または複数のハロゲンだけによって置換されている。

【0037】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に受容可能な塩」は、妥当な医療的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、ヒトおよび下等動物の組織に接触させて使用するのに好適であり、かつ妥当な利益/リスク比に見合う塩を意味する。薬学的に受容可能な塩は、当技術分野において周知である。例えば、S. M. Berge らが、参照により本明細書に組み込まれている、J. Pharmaceutical Sciences、1977年、66巻、1~19頁に薬学的に受容可能な塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩は、好適な無機酸および有機酸、ならびに無機塩基および有機塩基から誘導されるものを含む。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸と共に、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と共に、またはイオン交換などの当技術分野において使用されている他の方法を使用することにより形成される、アミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸酸塩、エタンズルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンズルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンズルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンズルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

【0038】

適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が含まれる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらに、薬学的に受容可能な塩には、適切な場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成される、非毒性のアンモニウム陽イオン、四級アンモニウム陽イオン、およびアミン陽イオンが含まれる。

【0039】

特に明記しない限り、本明細書において図示されている構造は、該構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー異性体および幾何（または立体構造）異性体）、例えば、各不斉中心に関してRおよびS立体配置、ZおよびE二重結合異性体、ならびにZおよびE立体構造異性体を含むことがやはり意図される。したがって、本化合物の単一立体化学異性体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー異性体および幾何（または立体構造）異性体混合物が、本発明の範囲内にある。特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体が、本発明の範囲内にある。さらに、特に明記しない限り、本明細書において図示されている構造は、1個または複数の同位体に富む原子が存在することしか違いのない化合物も含まれることがやはり意図される。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C に富む炭素による炭素の置き換えを含む、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。このような化合物は、例えば、分析用手段として、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または本発明による治療剤として有用である。ある種の実施形態において、提供される化合物の弾頭部分 R^1 は、1個または複数の重水素原子を含む。

【0040】

本明細書で使用される場合、「EP4活性を阻害する薬剤」または「EP4阻害剤」という用語は、EP4受容体の生物学的活性を減少させるまたは減衰させる薬剤を指す。このような薬剤は、タンパク質、例えば、抗EP4抗体、核酸、アミノ酸、ペプチド炭水化物、小分子（有機または無機）、あるいは細胞中に存在するEP4受容体の量を減少させること、またはEP4受容体の結合もしくはシグナル伝達活性を低下させることのいずれかによりEP4受容体の活性を低下させる任意の他の化合物または組成物を含むことができる。

【0041】

本明細書で使用される場合、用語「EP4受容体活性」または「EP4活性」は、 $PG E_2$ 刺激によるcAMPレベルのEP4媒介性増加を指す。

【0042】

本明細書で使用される場合、用語「選択的EP4阻害剤」とは、当技術分野で公知の標準的方法により決定された場合、EP1、EP2、またはEP3活性の阻害に対する IC_{50} の10分の1以下、好ましくは100分の1以下の IC_{50} でEP4活性を阻害する薬剤である。

【0043】

本明細書で使用される場合、用語「測定可能な親和性」または「測定可能な程度に阻害する」とは、本明細書に記載されているEP4阻害剤、またはその塩もしくは組成物およびEP4を含むサンプルと、前記化合物またはその組成物の非存在下でEP4を含む同等のサンプルとの間のEP4活性における測定可能な変化を指す。

【0044】

2.2.式I、II、およびIIIの化合物

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、式Iの化合物：

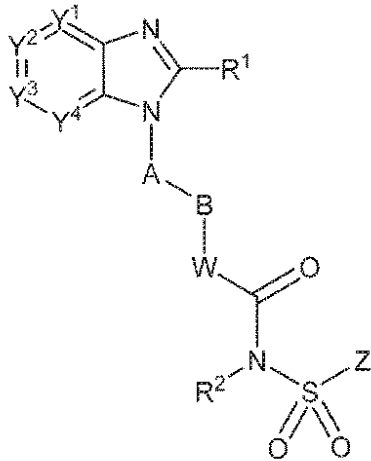
10

20

30

40

【化 4】



(I),

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

Y¹、Y²、Y³およびY⁴は、N、CHまたはC(L)から独立して選択され、

R¹は、H、C₁~8アルキル、C₂~8アルケニル、C₂~8アルキニル、C₃~7シクロアルキル、C₁~8アルコキシ、ハロ置換C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキル-S(O)_m-、Q¹-、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、アミノ、モノ-もしくはジ-(C₁~8アルキル)アミノ、C₁~4アルキル-C(=O)-N(R³)-またはC₁~4アルキル-S(O)_m-N(R³)-であり、前記C₁~8アルキル、C₂~8アルケニルおよびC₂~8アルキニルは、ハロ、C₁~3アルキル、ヒドロキシ、オキソ、C₁~4アルコキシ-、C₁~4アルキル-S(O)_m-、C₃~7シクロアルキル-、シアノ、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、Q¹-、Q¹-C(=O)-、Q¹-O-、Q¹-S(O)_m-、Q¹-C₁~4アルキル-O-、Q¹-C₁~4アルキル-S(O)_m-、Q¹-C₁~4アルキル-C(O)-N(R³)-、Q¹-C₁~4アルキル-N(R³)-またはC₁~4アルキル-C(O)-N(R³)-により必要に応じて置換されており、

Q¹は、O、NおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式または二環式芳香族環であり、ハロ、C₁~4アルキル、ハロ置換C₁~4アルキル、ヒドロキシ、C₁~4アルコキシ、ハロ置換C₁~4アルコキシ、C₁~4アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-(C₁~4アルキル)アミノ、シアノ、HO-C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ-C₁~4アルキル、C₁~4アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁~4アルキルC(=O)-、HO(O=)C-、C₁~4アルキル-O(O=)C-、R³N(R⁴)C(=O)-、C₁~4アルキルスルホニルアミノ、C₃~7シクロアルキル、R³C(=O)N(R⁴)-またはNH₂(HN=)C-により必要に応じて置換されており、

Aは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~6員単環式芳香族環であり、前記5~6員単環式芳香族環は、ハロ、C₁~4アルキル、ハロ置換C₁~4アルキル、ヒドロキシ、C₁~4アルコキシ、ハロ置換C₁~4アルコキシ、C₁~4アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ-(C₁~4アルキル)アミノ、シアノ、HO-C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ-C₁~4アルキル、C₁~4アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アセチル、R³N(R⁴)C(=O)-、HO(O=)C-、C₁~4アルキル-O(O=)C-、C₁~4アルキルスルホニルアミノ、C₃~7シクロアルキル、R³C(=O)N(R⁴)-およびNH₂(HN=)C-から選択される3つまでの置換基により必要に応じて置換されており、

Bは、オキソ基またはC₁~3アルキルにより必要に応じて置換されている、ハロ置換C₁~6アルキレン、C₃~7シクロアルキレン、C₂~6アルケニレン、C₂~6アル

10

20

30

40

50

キニレン、 $-O-C_{1-5}$ アルキレン、 C_{1-2} アルキレン $-O-C_{1-2}$ アルキレンまたは C_{1-6} アルキレンであり、

Wは、NH、 $N-C_{1-4}$ アルキル、O、S、 $N-OR^5$ または共有結合であり、

R^2 は、H、 C_{1-4} アルキル、OHまたは C_{1-4} アルコキシであり、

Zは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、八口置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $NH_2(HN=)C-$ 、 $Q^2-S(O)m-$ 、 Q^2-O- 、 $Q^2-N(R^3)-$ または Q^2- により必要に応じて置換されており、

Lは、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、八口置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 、 $NH_2(HN=)C-$ 、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 、 $R^3N(R^4)S(O)m-$ 、 Q^2- 、 $Q^2-C(=O)-$ 、 Q^2-O- 、 Q^2-C_{1-4} アルキル- $O-$ であるが、または2つの隣接するL基は必要に応じて一緒に結合して、1または2個(隣接しない)の炭素原子が、酸素原子により必要に応じて置き換えられている3または4員を有するアルキレン鎖を形成し、

mは0、1または2であり、

R^3 および R^4 は、独立して、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択され、

R^5 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル- $(O=)C-$ または C_{1-4} アルキル- $O-(O=)C-$ であり、

Q^2 は、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式もしくは二環式芳香族環、または5~12員の三環式環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、八口置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-8} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル- $(O=)C$ 、 $R^3(R^4)C(=O)N-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル- $C(=O)NH-$ または $NH_2(HN=)C-$ により必要に応じて置換されている。

【0045】

上で一般的に定義されたように、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、独立して、N、CHまたはC(L)から選択される。

【0046】

いくつかの実施形態において、 Y^1 はNである。いくつかの実施形態において、 Y^1 はCHである。いくつかの実施形態において、 Y^1 はC(L)であり、Lは本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0047】

いくつかの実施形態において、 Y^2 はNである。いくつかの実施形態において、 Y^2 はCHである。いくつかの実施形態において、 Y^2 はC(L)であり、Lは本明細書に記載

10

20

30

40

50

されている実施形態において定義されている通りである。

【0048】

いくつかの実施形態において、 Y^3 はNである。いくつかの実施形態において、 Y^3 はCHである。いくつかの実施形態において、 Y^3 はC(L)であり、Lは本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0049】

いくつかの実施形態において、 Y^4 はNである。いくつかの実施形態において、 Y^4 はCHである。いくつかの実施形態において、 Y^4 はC(L)であり、Lは本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0050】

いくつかの実施形態において、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、

- a) Y^1 および Y^3 はC(L)であり、 Y^2 はCHであり、 Y^4 はNであること、
- b) Y^1 はCHであり、 Y^2 および Y^3 はC(L)であり、 Y^4 はNであること、
- c) Y^1 、 Y^2 および Y^3 はC(L)であり、 Y^4 はNであること、
- d) Y^1 および Y^3 はC(L)であり、 Y^2 はNであり、 Y^4 はCHであること、
- e) Y^1 はC(L)であり、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 はCHであること、
- f) Y^1 、 Y^3 および Y^4 はCHであり、 Y^2 はC(L)であること、
- g) Y^1 、 Y^2 および Y^3 はCHであり、 Y^4 はC(L)であること、
- h) Y^1 および Y^2 はC(L)であり、 Y^3 および Y^4 はCHであること、
- i) Y^1 および Y^3 はC(L)であり、 Y^2 および Y^4 はCHであること、
- j) Y^1 および Y^4 はCHであり、 Y^2 および Y^3 はC(L)であること、
- k) Y^1 および Y^2 はCHであり、 Y^3 はC(L)であり、 Y^4 はNであること、
- l) Y^1 および Y^3 はCHであり、 Y^2 はC(L)であり、 Y^4 はNであること、
- m) Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 はCHであること、
- n) Y^1 および Y^2 はC(L)であり、 Y^3 はCHであり、 Y^4 はNであること、
- o) Y^1 、 Y^2 および Y^4 はCHであり、 Y^3 はC(L)であること、
- p) Y^1 および Y^2 はC(L)であり、 Y^3 はNであり、 Y^4 はCHであること、
- q) Y^1 および Y^3 はC(L)であり、 Y^2 および Y^4 はNであること、
- r) Y^1 はC(L)であり、 Y^2 および Y^3 はCHであり、 Y^4 はNであること、ま

たは

- s) Y^2 はC(L)であり、 Y^1 および Y^3 はCHであり、 Y^4 はNであること

から選択される。

【0051】

いくつかの実施形態において、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、

- a) Y^1 および Y^3 はC(L)であり、 Y^2 はCHであり、 Y^4 はNであること、
- b) Y^1 はCHであり、 Y^2 および Y^3 はC(L)であり、 Y^4 はNであること、
- c) Y^1 、 Y^2 および Y^3 はC(L)であり、 Y^4 はNであること、
- d) Y^1 および Y^3 はC(L)であり、 Y^2 はNであり、 Y^4 はCHであること、
- e) Y^1 はC(L)であり、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 はCHであること、
- f) Y^1 、 Y^3 および Y^4 はCHであり、 Y^2 はC(L)であること、
- g) Y^1 、 Y^2 および Y^3 はCHであり、 Y^4 はC(L)であること、
- h) Y^1 および Y^2 はC(L)であり、 Y^3 および Y^4 はCHであること、
- i) Y^1 および Y^3 はC(L)であり、 Y^2 および Y^4 はCHであること、または
- j) Y^1 および Y^4 はCHであり、 Y^2 および Y^3 はC(L)であること

から選択される。

【0052】

いくつかの実施形態において、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のそれぞれは、表1に示されているものから独立して選択される。

【0053】

上で一般的に定義されたように、 R^1 は、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル

10

20

30

40

50

、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル-S(O)m-、 Q^1 -、ピロリジニル、ピペリジル、オキソピロリジニル、オキソピペリジル、アミノ、モノ-もしくはジ-(C_{1-8} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル-C(=O)-N(R³)-または C_{1-4} アルキル-S(O)m-N(R³)-であり、前記 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニルおよび C_{2-8} アルキニルは、ハロ、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルコキシ-、 C_{1-4} アルキル-S(O)m-、 C_{3-7} シクロアルキル-、シアノ、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、ピロリジニル、ピペリジル、オキソピロリジニル、オキソピペリジル、 Q^1 -、 Q^1 -C(=O)-、 Q^1 -O-、 Q^1 -S(O)m-、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-O-、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-S(O)m-、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R³)-、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-N(R³)-または C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R³)-により必要に応じて置換されている。

10

【0054】

いくつかの実施形態において、 R^1 はHである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル-S(O)m-、 Q^1 -、ピロリジニル、ピペリジル、オキソピロリジニル、オキソピペリジル、アミノ、モノ-もしくはジ-(C_{1-8} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル-C(=O)-N(R³)-または C_{1-4} アルキル-S(O)m-N(R³)-であり、前記 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニルおよび C_{2-8} アルキニルは、ハロ、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルコキシ-、 C_{1-4} アルキル-S(O)m-、 C_{3-7} シクロアルキル-、シアノ、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル(tetrahydronaphthyl)、1,2-ジヒドロナフチル(dihydronaphthyl)、ピロリジニル、ピペリジル、オキソピロリジニル、オキソピペリジル、 Q^1 -、 Q^1 -C(=O)-、 Q^1 -O-、 Q^1 -S(O)m-、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-O-、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-S(O)m-、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R³)-、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-N(R³)-または C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R³)-により必要に応じて置換されており、 Q^1 、m、および R^3 のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

20

30

【0055】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 Q^1 -、ピロリジニル、ピペリジル、オキソピロリジニル、オキソピペリジル、アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-8} アルキル)アミノであり、前記 C_{1-8} アルキルは、ハロ、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルコキシ-、 C_{1-4} アルキル-S(O)m-、 C_{3-7} シクロアルキル-、シアノ、インダニル、ピロリジニル、ピペリジル、オキソピロリジニル、オキソピペリジル、 Q^1 -、 Q^1 -C(O)-、 Q^1 -O-、 Q^1 -S-、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-O-、または C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R³)-により必要に応じて置換されており、 Q^1 、 R^3 、およびmのそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

40

【0056】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり、前記 C_{1-8} アルキルは、ハロ、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルコキシ-、 C_{1-4} アルキル-S(O)m-、 C_{3-7} シクロアルキル-、シアノ、インダニル、ピロリジニル、ピペリジル、オキソピロリジニル、オキソピペリジル、 Q^1 -、 Q^1 -C(=O)-、 Q^1 -O-、 Q^1 -S-、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-O-、または C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R³)-により必要に応じて置換されており、 Q^1 、 R^3 、およびmのそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

50

【0057】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、ハロ、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルコキシ -、 C_{1-4} アルキル - $S(O)_m$ -、 C_{3-7} シクロアルキル -、シアノ、インダニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、1, 2 - ジヒドロナフチル、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、 Q^1 -、 $Q^1 - C(=O) -$ 、 $Q^1 - O -$ 、 $Q^1 - S(O)_m -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $O -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $S(O)_m -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $N(R^3) -$ または C_{1-4} アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ により必要に応じて置換されている C_{1-8} アルキルであり、 Q^1 、 m 、および R^3 のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

10

【0058】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、ハロ、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルコキシ -、 C_{1-4} アルキル - $S(O)_m$ -、 C_{3-7} シクロアルキル -、シアノ、インダニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、1, 2 - ジヒドロナフチル、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、 Q^1 -、 $Q^1 - C(=O) -$ 、 $Q^1 - O -$ 、 $Q^1 - S(O)_m -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $O -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $S(O)_m -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $N(R^3) -$ または C_{1-4} アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ により必要に応じて置換されている C_{2-8} アルケニルであり、 Q^1 、 m 、および R^3 のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

20

【0059】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、ハロ、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルコキシ -、 C_{1-4} アルキル - $S(O)_m$ -、 C_{3-7} シクロアルキル -、シアノ、インダニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、1, 2 - ジヒドロナフチル、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、 Q^1 -、 $Q^1 - C(=O) -$ 、 $Q^1 - O -$ 、 $Q^1 - S(O)_m -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $O -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $S(O)_m -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $N(R^3) -$ または C_{1-4} アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ により必要に応じて置換されている C_{2-8} アルキニルであり、 Q^1 、 m 、および R^3 のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

30

【0060】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_{1-5} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり、前記 C_{1-5} アルキルは、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ピロリジニル (pynolidinyl)、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、 Q^1 -、または C_{1-4} アルキル - $C(O) - N(H) -$ により必要に応じて置換されており、 Q^1 は、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

40

【0061】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、5 または 6 員単環式芳香族環により必要に応じて置換されている C_{1-5} アルキルであり、前記 5 または 6 員単環式芳香族環は、 N および S から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子、または C_{1-4} アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ (式中、 R^3 は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである) を含有する。

【0062】

いくつかの実施形態において、 R^1 は C_{3-7} シクロアルキルである。

【0063】

いくつかの実施形態において、 R^1 は C_{1-8} アルコキシである。

【0064】

50

いくつかの実施形態において、 R^1 はハロ置換 C_{1-8} アルコキシである。

【0065】

いくつかの実施形態において、 R^1 は C_{1-8} アルキル - $S(O)_m$ - であり、 m は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0066】

いくつかの実施形態において、 R^1 は Q^1 - であり、 Q^1 は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0067】

いくつかの実施形態において、 R^1 はピロリジニルである。

【0068】

いくつかの実施形態において、 R^1 はピペリジルである。

10

【0069】

いくつかの実施形態において、 R^1 はオキソピロリジニルである。

【0070】

いくつかの実施形態において、 R^1 はオキソピペリジルである。

【0071】

いくつかの実施形態において、 R^1 はアミノである。

【0072】

いくつかの実施形態において、 R^1 はモノ - またはジ - (C_{1-8} アルキル) アミノである。

20

【0073】

いくつかの実施形態において、 R^1 は C_{1-4} アルキル - $C(=O)$ - $N(R^3)$ - であり、 R^3 は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0074】

いくつかの実施形態において、 R^1 は C_{1-4} アルキル - $S(O)_m$ - $N(R^3)$ - であり、 m および R^3 のそれぞれは本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0075】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、メチル、エチル、 n - プロピル、イソプロピル、 n - ブチル、イソブチル、ネオペンチル、チアゾリルエチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピリジル、または 1 - アセチルアミノ - 1 - メチルエチルである。

30

【0076】

いくつかの実施形態において、 R^1 は表 1 に示されているものから選択される。

【0077】

上で一般的に定義されたように、 Q^1 は、 O 、 N および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環であり、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、 $HO - C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)$ -、 $HO(O=)C$ -、 C_{1-4} アルキル - $O(O=)C$ -、 $R^3N(R^4)C(=O)$ -、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3C(=O)N(R^4)$ - または $NH_2(HN=)C$ - により必要に応じて置換されている。

40

【0078】

いくつかの実施形態において、 Q^1 は、 O 、 N および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 12 員単環式芳香族環であり、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、 $HO - C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)$ -、

50

HO(O=)C-、C₁~₄アルキル-O(O=)C-、R³N(R⁴)C(=O)-、C₁~₄アルキルスルホニルアミノ、C₃~₇シクロアルキル、R³C(=O)N(R⁴)-またはNH₂(HN=)C-により必要に応じて置換されており、R³およびR⁴のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0079】

いくつかの実施形態において、Q¹は、O、NおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5または6員単環式芳香族環であり、ハロ、C₁~₄アルキル、ハロ置換C₁~₄アルキル、ヒドロキシ、C₁~₄アルコキシ、ハロ置換C₁~₄アルコキシ、C₁~₄アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-(C₁~₄アルキル)アミノ、シアノ、HO-C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ-C₁~₄アルキル、C₁~₄アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁~₄アルキルC(=O)-、HO(O=)C-、C₁~₄アルキル-O(O=)C-、R³N(R⁴)C(=O)-、C₁~₄アルキルスルホニルアミノ、C₃~₇シクロアルキル、R³C(=O)N(R⁴)-またはNH₂(HN=)C-により必要に応じて置換されており、R³およびR⁴のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

10

【0080】

いくつかの実施形態において、Q¹は、O、NおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員二環式芳香族環であり、ハロ、C₁~₄アルキル、ハロ置換C₁~₄アルキル、ヒドロキシ、C₁~₄アルコキシ、ハロ置換C₁~₄アルコキシ、C₁~₄アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-(C₁~₄アルキル)アミノ、シアノ、HO-C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ-C₁~₄アルキル、C₁~₄アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁~₄アルキルC(=O)-、HO(O=)C-、C₁~₄アルキル-O(O=)C-、R³N(R⁴)C(=O)-、C₁~₄アルキルスルホニルアミノ、C₃~₇シクロアルキル、R³C(=O)N(R⁴)-またはNH₂(HN=)C-により必要に応じて置換されており、R³およびR⁴のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

20

【0081】

いくつかの実施形態において、Q¹は、O、NおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する8~10員二環式芳香族環であり、ハロ、C₁~₄アルキル、ハロ置換C₁~₄アルキル、ヒドロキシ、C₁~₄アルコキシ、ハロ置換C₁~₄アルコキシ、C₁~₄アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-(C₁~₄アルキル)アミノ、シアノ、HO-C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ-C₁~₄アルキル、C₁~₄アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁~₄アルキルC(=O)-、HO(O=)C-、C₁~₄アルキル-O(O=)C-、R³N(R⁴)C(=O)-、C₁~₄アルキルスルホニルアミノ、C₃~₇シクロアルキル、R³C(=O)N(R⁴)-またはNH₂(HN=)C-により必要に応じて置換されており、R³およびR⁴のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

30

40

【0082】

いくつかの実施形態において、Q¹は、NおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を必要に応じて含有し、ハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルキルスルホニルまたはC₁~₄アルキルC(=O)-により必要に応じて置換されている5~12員単環式芳香族環である。

【0083】

いくつかの実施形態において、Q¹は、NおよびSから選択される2個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式芳香族環系である。

【0084】

50

いくつかの実施形態において、 Q^1 は、NおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5または6員単環式芳香族環である。

【0085】

いくつかの実施形態において、 Q^1 は表1に示されているものから選択される。

【0086】

上で一般的に定義されたように、Aは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~6員単環式芳香族環であり、前記5~6員単環式芳香族環は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アセチル、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ および $NH_2(HN=)C-$ から選択される3つまでの置換基により必要に応じて置換されている。

10

【0087】

いくつかの実施形態において、Aは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5員単環式芳香族環であり、前記5員単環式芳香族環は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アセチル、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ および $NH_2(HN=)C-$ から選択される3つまでの置換基により必要に応じて置換されており、 R^3 および R^4 のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

20

【0088】

いくつかの実施形態において、Aは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する6員単環式芳香族環であり、前記6員単環式芳香族環は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アセチル、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ および $NH_2(HN=)C-$ から選択される3つまでの置換基により必要に応じて置換されており、 R^3 および R^4 のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

30

【0089】

いくつかの実施形態において、Aは、O、N、およびSから選択される2個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~6員単環式芳香族環であり、前記5~6員単環式芳香族環は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシおよびハロ置換 C_{1-4} アルコキシから選択される2つまでの置換基により必要に応じて置換されている。

40

【0090】

いくつかの実施形態において、Aは、ハロ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシにより必要に応じて置換されている5~6員単環式芳香族環である。

【0091】

いくつかの実施形態において、Aは、ハロまたは C_{1-4} アルキルにより必要に応じて

50

置換されている 5 ~ 6 員単環式芳香族環である。

【0092】

いくつかの実施形態において、A は 5 ~ 6 員単環式芳香族環である。

【0093】

いくつかの実施形態において、A はフェニルである。

【0094】

いくつかの実施形態において、A は表 1 に示されているものから選択される。

【0095】

上で一般的に定義されたように、B は、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている、八口置換 C_{1-6} アルキレン、 C_{3-7} シクロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 $-O-C_{1-5}$ アルキレン、 C_{1-2} アルキレン- $O-C_{1-2}$ アルキレンまたは C_{1-6} アルキレンである。

10

【0096】

いくつかの実施形態において、B は、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている八口置換 C_{1-6} アルキレンである。

【0097】

いくつかの実施形態において、B は、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている C_{3-7} シクロアルキレンである。

【0098】

いくつかの実施形態において、B は、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている C_{2-6} アルケニレンである。

20

【0099】

いくつかの実施形態において、B は、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている C_{2-6} アルキニレンである。

【0100】

いくつかの実施形態において、B は、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている $-O-C_{1-5}$ アルキレンである。

【0101】

いくつかの実施形態において、B は、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている C_{1-2} アルキレン- $O-C_{1-2}$ アルキレンである。

30

【0102】

いくつかの実施形態において、B は、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている C_{1-6} アルキレンである。

【0103】

いくつかの実施形態において、B は、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている、 C_{3-7} シクロアルキレンまたは C_{1-6} アルキレンである。

【0104】

いくつかの実施形態において、B は、 C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている C_{1-3} アルキレンである。

【0105】

いくつかの実施形態において、B は、メチルにより必要に応じて置換されている C_{1-2} アルキレンである。

40

【0106】

いくつかの実施形態において、B はエチレンまたはプロピレンである。

【0107】

いくつかの実施形態において、B は表 1 に示されているものから選択される。

【0108】

上で一般的に定義されたように、W は、NH、 $N-C_{1-4}$ アルキル、O、S、 $N-O$ R^5 または共有結合である。

【0109】

50

いくつかの実施形態において、Wは、NH、N - C₁ - 4 アルキル、OまたはN - OHである。

【0110】

いくつかの実施形態において、Wは、NH、N - C₁ - 2 アルキルまたはOである。

【0111】

いくつかの実施形態において、Wは、NH、N - CH₃またはOである。

【0112】

いくつかの実施形態において、WはNHである。

【0113】

いくつかの実施形態において、WはN - C₁ - 4 アルキルである。

10

【0114】

いくつかの実施形態において、WはOである。

【0115】

いくつかの実施形態において、WはSである。

【0116】

いくつかの実施形態において、WはN - OR⁵であり、R⁵は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0117】

いくつかの実施形態において、Wは共有結合である。

【0118】

いくつかの実施形態において、Wは表1に示されているものから選択される。

20

【0119】

上で一般的に定義されたように、R²は、H、C₁ - 4 アルキル、OHまたはC₁ - 4 アルコキシである。

【0120】

いくつかの実施形態において、R²はHである。いくつかの実施形態において、R²は、C₁ - 4 アルキル、OHまたはC₁ - 4 アルコキシである。

【0121】

いくつかの実施形態において、R²は、HまたはC₁ - 4 アルキルである。

【0122】

いくつかの実施形態において、R²はC₁ - 4 アルキルである。

30

【0123】

いくつかの実施形態において、R²はOHである。

【0124】

いくつかの実施形態において、R²はまたはC₁ - 4 アルコキシである。

【0125】

いくつかの実施形態において、R²は表1に示されているものから選択される。

【0126】

上で一般的に定義されたように、Zは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5 ~ 12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5 ~ 12員単環式または二環式芳香族環は、八口、C₁ - 4 アルキル、八口置換C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルケニル、C₁ - 4 アルキニル、ヒドロキシ、C₁ - 4 アルコキシ、八口置換C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C₁ - 4 アルキル)アミノ、シアノ、HO - C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ - C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁ - 4 アルキルC(=O) - 、R³C(=O)N(R⁴) - 、HO(O=)C、C₁ - 4 アルキル - O(O=)C - 、C₁ - 4 アルキルスルホニルアミノ、C₃ - 7 シクロアルキル、NH₂(HN=)C - 、Q² - S(O)_m - 、Q² - O - 、Q² - N(R³) - またはQ² - により必要に応じて置換されている。

40

【0127】

50

いくつかの実施形態において、Zは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5員単環式芳香族環であり、前記5員単環式芳香族環は、ハロ、C₁₋₄アルキル、ハロ置換C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルケニル、C₁₋₄アルキニル、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、ハロ置換C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ、シアノ、HO-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₄アルキルC(=O)-、R³C(=O)N(R⁴)-、HO(O=)C、C₁₋₄アルキル-O(O=)C-、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ、C₃₋₇シクロアルキル、NH₂(HN=)C-、Q²-S(O)m-、Q²-O-、Q²-N(R³)-またはQ²-により必要に応じて置換されており、R³、R⁴およびQ²のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

10

【0128】

いくつかの実施形態において、Zは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する6員単環式芳香族環であり、前記6員単環式芳香族環は、ハロ、C₁₋₄アルキル、ハロ置換C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルケニル、C₁₋₄アルキニル、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、ハロ置換C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ、シアノ、HO-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₄アルキルC(=O)-、R³C(=O)N(R⁴)-、HO(O=)C、C₁₋₄アルキル-O(O=)C-、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ、C₃₋₇シクロアルキル、NH₂(HN=)C-、Q²-S(O)m-、Q²-O-、Q²-N(R³)-またはQ²-により必要に応じて置換されており、R³、R⁴およびQ²のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

20

【0129】

いくつかの実施形態において、Zは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する8員二環式芳香族環であり、前記8員二環式芳香族環は、ハロ、C₁₋₄アルキル、ハロ置換C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルケニル、C₁₋₄アルキニル、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、ハロ置換C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ、シアノ、HO-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₄アルキルC(=O)-、R³C(=O)N(R⁴)-、HO(O=)C、C₁₋₄アルキル-O(O=)C-、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ、C₃₋₇シクロアルキル、NH₂(HN=)C-、Q²-S(O)m-、Q²-O-、Q²-N(R³)-またはQ²-により必要に応じて置換されており、R³、R⁴およびQ²のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

30

【0130】

いくつかの実施形態において、Zは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する9員二環式芳香族環であり、前記9員二環式芳香族環は、ハロ、C₁₋₄アルキル、ハロ置換C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルケニル、C₁₋₄アルキニル、ヒドロキシ、C₁₋₄アルコキシ、ハロ置換C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-(C₁₋₄アルキル)アミノ、シアノ、HO-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁₋₄アルキルC(=O)-、R³C(=O)N(R⁴)-、HO(O=)C、C₁₋₄アルキル-O(O=)C-、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ、C₃₋₇シクロアルキル、NH₂(HN=)C-、Q²-S(O)m-、Q²-O-、Q²-N(R³)-またはQ²-により必要に応じて置換されており、R³、R⁴およびQ²のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義

40

50

されている通りである。

【0131】

いくつかの実施形態において、Zは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する10員二環式芳香族環であり、前記10員二環式芳香族環は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、八口置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 、 $HO(O=)C$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $NH_2(HN=)C-$ 、 $Q^2-S(O)m-$ 、 Q^2-O- 、 $Q^2-N(R^3)-$ または Q^2- により必要に応じて置換されており、 R^3 、 R^4 および Q^2 のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

10

【0132】

いくつかの実施形態において、Zは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-4} アルキル- $C(=O)NH-$ 、 $Q^2-S(O)m-$ 、 Q^2-O- 、 $Q^2-N(R^3)-$ または Q^2- により必要に応じて置換されており、 R^3 、 R^4 、 Q^2 、およびmのそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

20

【0133】

いくつかの実施形態において、Zは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 $Q^2-S(O)m-$ 、 Q^2-O- 、 $Q^2-N(R^3)-$ または Q^2- により必要に応じて置換されており、 R^3 、 R^4 、 Q^2 、およびmのそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

30

【0134】

いくつかの実施形態において、Zは、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C$ 、 $Q^2-S(O)m-$ 、 Q^2-O- 、 $Q^2-N(R^3)-$ または Q^2- により必要に応じて置換されており、 R^3 、 R^4 、 Q^2 、およびmのそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

40

【0135】

いくつかの実施形態において、Zは、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5~12員単環式芳香族環は、八口、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ または Q^2- により必要に応じて置換されており、 R^3 、 R^4 、および Q^2 のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0136】

50

いくつかの実施形態において、Zは、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5～10員単環式または二環式芳香族環であり、前記5～10員単環式芳香族環は、クロロ、プロモ、メチル、ニトロ、 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{tBuC}(=\text{O})\text{NH}-$ またはフェニルにより必要に応じて置換されている。

【0137】

いくつかの実施形態において、Zは、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ナフチルまたはベンゾチエニルであり、前記フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリルおよびチエニルは、クロロ、プロモ、メチル、アセチルアミノ、ピパロイルアミノ、ニトロおよびフェニルから独立して選択される1～3つの置換基により必要に応じて置換されている。

10

【0138】

いくつかの実施形態において、Zは表1に示されているものから選択される。

【0139】

上で一般的に定義されたように、Lは、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{HO}(\text{O}=\text{O})\text{C}-$ 、 C_{1-4} アルキル- $\text{O}(\text{O}=\text{O})\text{C}-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $\text{NH}_2(\text{HN}=\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{O})\text{m}-$ 、 Q^2- 、 $\text{Q}^2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{Q}^2-\text{O}-$ 、 $\text{Q}^2-\text{C}_{1-4}$ アルキル- $\text{O}-$ であるか、または2つの隣接するL基は必要に応じて一緒に結合して、1または2個(隣接しない)の炭素原子が、酸素原子により必要に応じて置き換えられている3または4員を有するアルキレン鎖を形成する。

20

【0140】

いくつかの実施形態において、Lは、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、モノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル)アミノ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{HO}(\text{O}=\text{O})\text{C}-$ 、 C_{1-4} アルキル- $\text{O}(\text{O}=\text{O})\text{C}-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{O})\text{m}-$ 、 Q^2- 、 $\text{Q}^2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{Q}^2-\text{O}-$ 、 $\text{Q}^2-\text{C}_{1-4}$ アルキル- $\text{O}-$ であるか、または2つの隣接するL基は必要に応じて一緒に結合して、1または2個(隣接しない)の炭素原子が、酸素原子により必要に応じて置き換えられている3または4員を有するアルキレン鎖を形成し、 R^3 、 R^4 、 Q^2 およびmのそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

30

【0141】

いくつかの実施形態において、Lはハロである。いくつかの実施形態において、LはFである。いくつかの実施形態において、LはClである。いくつかの実施形態において、LはBrである。いくつかの実施形態において、LはIである。

40

【0142】

いくつかの実施形態において、Lは C_{1-4} アルキルである。

【0143】

いくつかの実施形態において、Lはハロ置換 C_{1-4} アルキルである。

【0144】

いくつかの実施形態において、Lはヒドロキシルである。

【0145】

いくつかの実施形態において、Lは C_{1-4} アルコキシである。

【0146】

50

- いくつかの実施形態において、Lはハロ置換 C_{1-4} アルコキシである。
- 【0147】
いくつかの実施形態において、Lは C_{1-4} アルキルチオである。
- 【0148】
いくつかの実施形態において、Lはニトロである。
- 【0149】
いくつかの実施形態において、Lはアミノである。
- 【0150】
いくつかの実施形態において、Lはモノ-またはジ- (C_{1-4} アルキル) アミノである。
- 【0151】
いくつかの実施形態において、Lはシアノである。
- 【0152】
いくつかの実施形態において、Lは $HO-C_{1-4}$ アルキルである。
- 【0153】
いくつかの実施形態において、Lは C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキルである。
- 【0154】
いくつかの実施形態において、Lは C_{1-4} アルキルスルホニルである。
- 【0155】
いくつかの実施形態において、Lはアミノスルホニルである。
- 【0156】
いくつかの実施形態において、Lは C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ である。
- 【0157】
いくつかの実施形態において、Lは $HO(O)C-$ である。
- 【0158】
いくつかの実施形態において、Lは C_{1-4} アルキル- $O(O)C-$ である。
- 【0159】
いくつかの実施形態において、Lは C_{1-4} アルキルスルホニルアミノである。
- 【0160】
いくつかの実施形態において、Lは C_{3-7} シクロアルキルである。
- 【0161】
いくつかの実施形態において、Lは $R^3 C(=O)N(R^4)-$ であり、 R^3 および R^4 のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。
- 【0162】
いくつかの実施形態において、Lは $NH_2(HN)C-$ である。
- 【0163】
いくつかの実施形態において、Lは $R^3 N(R^4)C(=O)-$ であり、 R^3 および R^4 のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。
- 【0164】
いくつかの実施形態において、Lは $R^3 N(R^4)S(O)_m-$ であり、 R^3 、 R^4 、および m のそれぞれは、独立して、本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。
- 【0165】
いくつかの実施形態において、Lは Q^2- であり、 Q^2 は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。
- 【0166】
いくつかの実施形態において、Lは $Q^2-C(=O)-$ であり、 Q^2 は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

10

20

30

40

50

【0167】

いくつかの実施形態において、Lは $Q^2 - O -$ であり、 Q^2 は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0168】

いくつかの実施形態において、Lは $Q^2 - C_{1-4}$ アルキル $-O-$ であり、 Q^2 は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0169】

いくつかの実施形態において、2つの隣接するL基は、必要に応じて一緒に結合して、1または2個の（隣接しない）炭素原子が酸素原子により必要に応じて置き換えられている、3または4員を有するアルキレン鎖を形成する。

10

【0170】

いくつかの実施形態において、Lは、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、 $HO - C_{1-4}$ アルキル、アセチル、 $R^3 N(R^4)C(=O)-$ 、 $R^3 N(R^4)S(O)m-$ 、 $Q^2 -$ 、 $Q^2 - C(=O)-$ であるか、または2つの隣接するL基と一緒に結合して、メチレンジオキシ基（式中、 R^3 、 R^4 、 Q^2 、およびmのそれぞれが独立して本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである）を形成する。

【0171】

いくつかの実施形態において、Lは、クロロ、メチル、トリフルオロメチル（trifluoromethyl）、ヒドロキシ、メトキシ、シアノ、アセチル、 $-C(=O)NH_2$ 、トリフルオロメチルオキシ（trifluoromethyloxy）、メタンスルホニル、もしくは1-ヒドロキシ-1-メチル-エチルであるか、または2つの隣接するL基と一緒に結合して、メチレンジオキシ基を形成する。

20

【0172】

いくつかの実施形態において、Lは表1に示されているものから選択される。

【0173】

上で一般的に定義されたように、mは0、1または2である。

【0174】

いくつかの実施形態において、mは0または2である。

【0175】

いくつかの実施形態において、mは0である。いくつかの実施形態において、mは1である。いくつかの実施形態において、mは2である。

30

【0176】

いくつかの実施形態において、mは表1に示されているものから選択される。

【0177】

上で一般的に定義されたように、 R^3 および R^4 のそれぞれは、Hおよび C_{1-4} アルキルから独立して選択される。

【0178】

いくつかの実施形態において、 R^3 はHである。

【0179】

いくつかの実施形態において、 R^3 は C_{1-4} アルキルである。

40

【0180】

いくつかの実施形態において、 R^4 はHである。

【0181】

いくつかの実施形態において、 R^4 は C_{1-4} アルキルである。

【0182】

いくつかの実施形態において、 R^3 および R^4 それぞれは表1に示されているものから独立して選択される。

【0183】

上で一般的に定義されたように、 R^5 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル -

50

(O =) C - または C₁ ~ 4 アルキル - O - (O =) C - である。

【0184】

いくつかの実施形態において、R⁵ は H である。

【0185】

いくつかの実施形態において、R⁵ は C₁ ~ 4 アルキルである。

【0186】

いくつかの実施形態において、R⁵ は C₁ ~ 4 アルキル - (O =) C - である。

【0187】

いくつかの実施形態において、R⁵ は C₁ ~ 4 アルキル - O - (O =) C - である。

【0188】

いくつかの実施形態において、R⁵ は表 1 に示されているものから選択される。

【0189】

上で一般的に定義されたように、Q² は、O、N および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する、5 ~ 12 員単環式もしくは二環式芳香族環、または 5 ~ 12 員の三環式環であり、前記 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環は、八口、C₁ ~ 4 アルキル、八口置換 C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルケニル、C₁ ~ 4 アルキニル、ヒドロキシ、C₁ ~ 4 アルコキシ、八口置換 C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C₁ ~ 8 アルキル) アミノ、シアノ、HO - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁ ~ 4 アルキル - (O =) C、R³ (R⁴) C (= O) N -、H O (O =) C -、C₁ ~ 4 アルキル - O (O =) C -、C₁ ~ 4 アルキルスルホニルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル、C₁ ~ 4 アルキル - C (= O) NH - または NH₂ (HN =) C - により必要に応じて置換されている。

【0190】

いくつかの実施形態において、Q² は、O、N および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する、5 ~ 12 員単環式もしくは二環式芳香族環、または 8 ~ 12 員の三環式環であり、前記 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環は、八口、C₁ ~ 4 アルキル、八口置換 C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルケニル、C₁ ~ 4 アルキニル、ヒドロキシ、C₁ ~ 4 アルコキシ、八口置換 C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 アルキルチオ、モノ - もしくはジ - (C₁ ~ 4 アルキル) アミノ、シアノ、HO - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁ ~ 4 アルキル - (O =) C、R³ (R⁴) C (= O) N -、H O (O =) C -、C₁ ~ 4 アルキル - O (O =) C -、C₁ ~ 4 アルキルスルホニルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル、または C₁ ~ 4 アルキル - C (= O) NH - により必要に応じて置換されており、R³ および R⁴ のそれぞれが独立して本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0191】

いくつかの実施形態において、Q² は、5 ~ 12 員単環式もしくは二環式芳香族環であり、前記 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環は、八口、C₁ ~ 4 アルキル、八口置換 C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルケニル、C₁ ~ 4 アルキニル、ヒドロキシ、C₁ ~ 4 アルコキシ、八口置換 C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 4 アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C₁ ~ 8 アルキル) アミノ、シアノ、HO - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ - C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C₁ ~ 4 アルキル - (O =) C、R³ (R⁴) C (= O) N -、H O (O =) C -、C₁ ~ 4 アルキル - O (O =) C -、C₁ ~ 4 アルキルスルホニルアミノ、C₃ ~ 7 シクロアルキル、C₁ ~ 4 アルキル - C (= O) NH - または NH₂ (HN =) C - により必要に応じて置換されており、R³ および R⁴ が本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0192】

いくつかの実施形態において、Q² は、5 または 6 員単環式芳香族環であり、前記 5 ま

10

20

30

40

50

たは6員単環式芳香族環は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、八口置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-8} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル- ($O=$) C 、 R^3 (R^4) $C(=O)N-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル- $C(=O)NH-$ または $NH_2(HN=)C-$ により必要に応じて置換されており、 R^3 および R^4 が本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0193】

いくつかの実施形態において、 Q^2 は、8~10員二環式芳香族環であり、前記8~10員二環式芳香族環は、八口、 C_{1-4} アルキル、八口置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、八口置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-8} アルキル)アミノ、シアノ、 $HO-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル- ($O=$) C 、 R^3 (R^4) $C(=O)N-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキル- $O(O=)C-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキル- $C(=O)NH-$ または $NH_2(HN=)C-$ により必要に応じて置換されており、 R^3 および R^4 が本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0194】

いくつかの実施形態において、 Q^2 はO、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員三環式環である。

【0195】

いくつかの実施形態において、 Q^2 は、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を含有する、5もしくは6員単環式芳香族環または8~12員三環式環であり、前記5または6員単環式芳香族環は八口により必要に応じて置換されている。

【0196】

いくつかの実施形態において、 Q^2 は、1個の硫黄原子を必要に応じて含有する、5もしくは6員単環式芳香族環または8~12員三環式環であり、前記5または6員単環式芳香族環は八口により必要に応じて置換されている。

【0197】

いくつかの実施形態において、 Q^2 は5または6員単環式芳香族環である。

【0198】

いくつかの実施形態において、 Q^2 は、表1に示されているものから選択される。

【0199】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物は表1に示されている化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

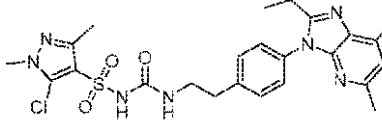
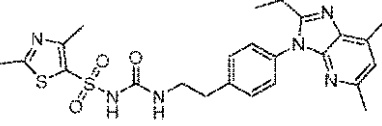
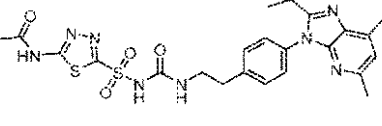
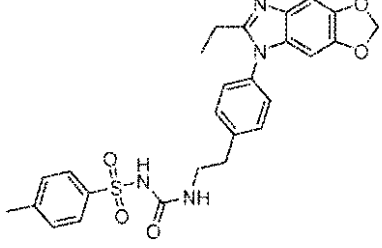
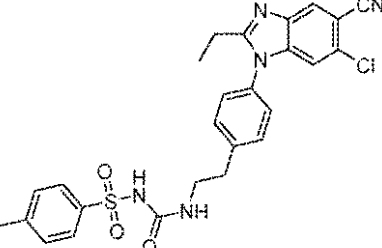
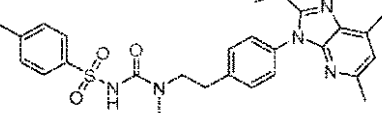
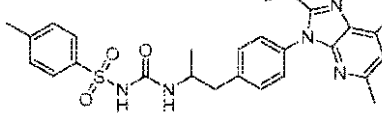
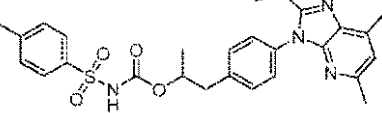
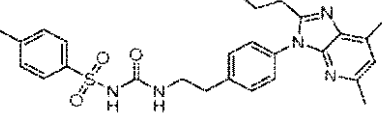
10

20

30

【表 1 - 1】

表 1

I-1 	I-2 	I-3 
I-4 	I-5 	I-6 
I-7 	I-8 	I-9 

10

20

【表 1 - 2】

I-10 	I-11 	I-12
I-13 	I-14 	I-15
I-16 	I-17 	I-18
I-19 	I-20 	I-21
I-22 	I-23 	I-24
I-25 	I-26 	I-27

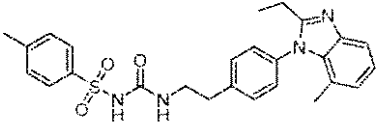
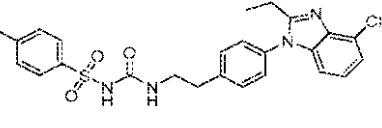
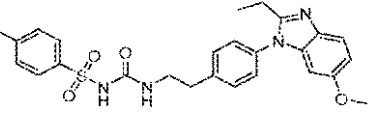
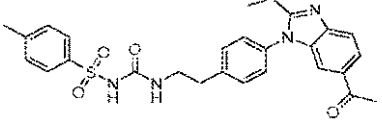
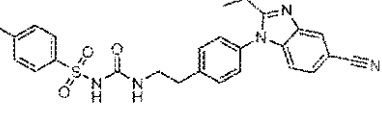
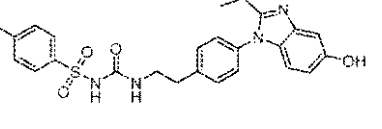
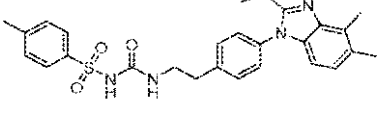
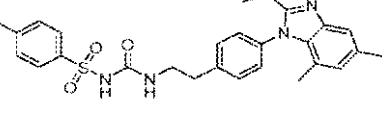
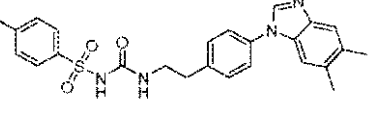
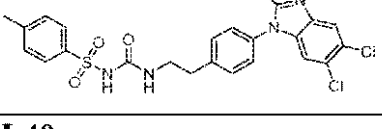
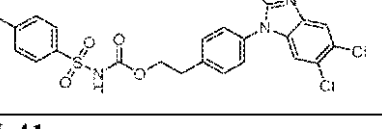
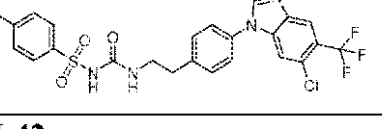
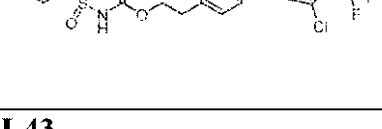
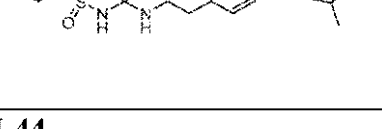
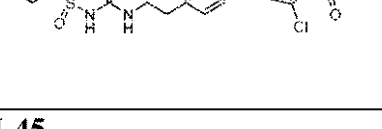
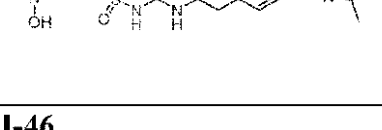
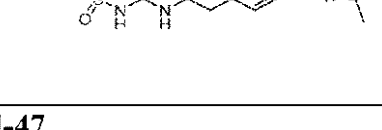
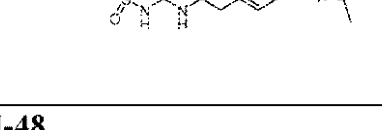
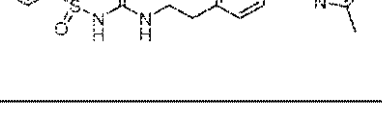
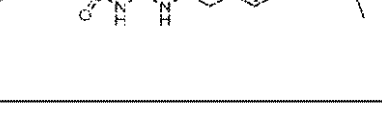
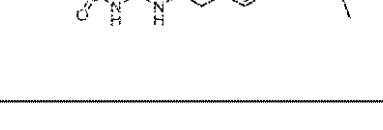
10

20

30

40

【表 1 - 3】

I-28 	I-29 	I-30 
I-31 	I-32 	I-33 
I-34 	I-35 	I-36 
I-37 	I-38 	I-39 
I-40 	I-41 	I-42 
I-43 	I-44 	I-45 
I-46 	I-47 	I-48 

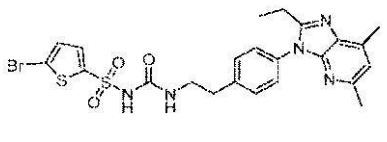
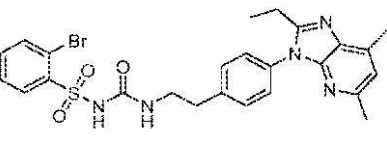
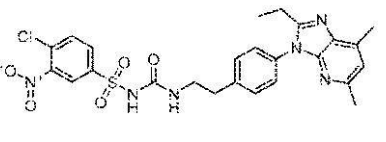
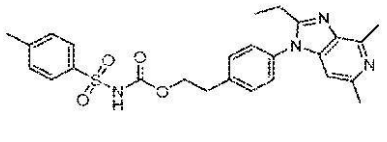
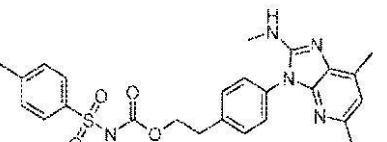
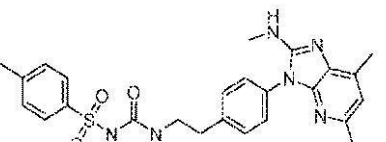
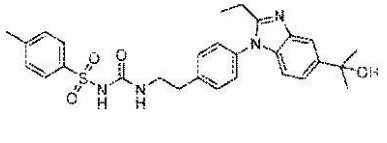
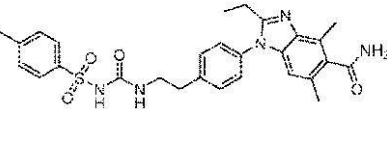
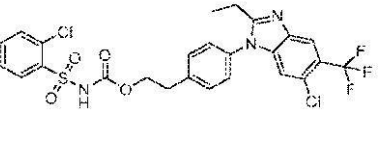
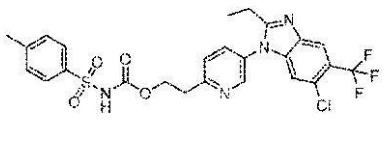
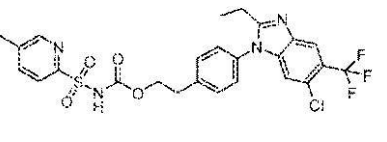
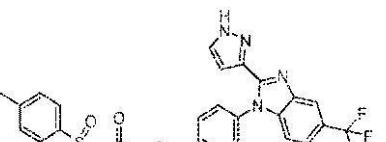
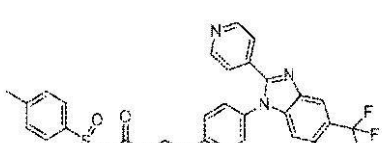
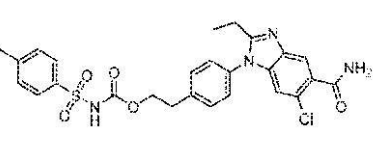
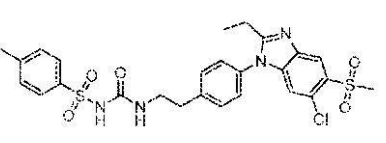
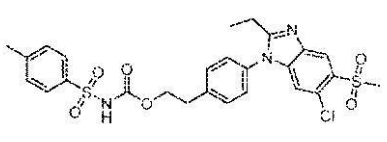
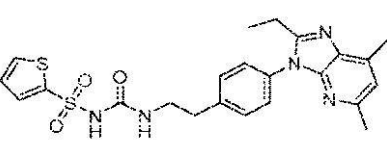
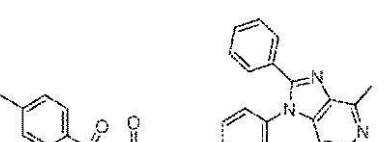
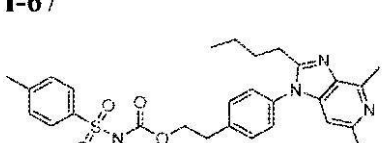
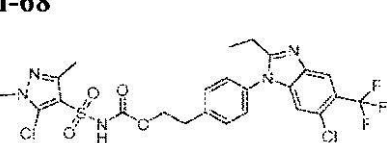
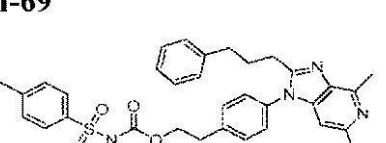
10

20

30

40

【表 1 - 4】

I-49 	I-50 	I-51 
I-52 	I-53 	I-54 
I-55 	I-56 	I-57 
I-58 	I-59 	I-60 
I-61 	I-62 	I-63 
I-64 	I-65 	I-66 
I-67 	I-68 	I-69 

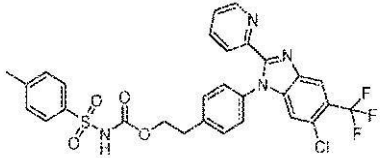
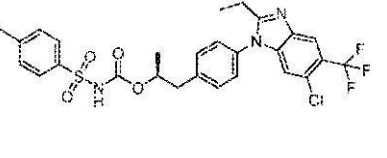
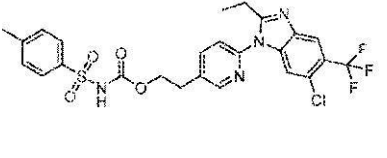
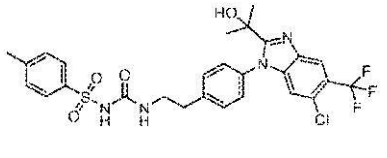
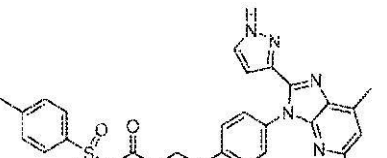
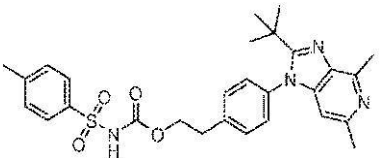
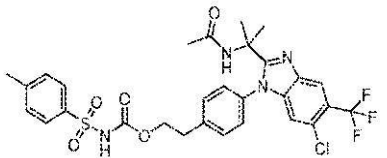
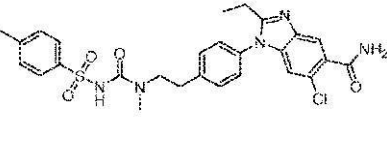
10

20

30

40

【表 1 - 5】

I-70 	I-71 	I-72 
I-73 	I-74 	I-75 
I-76 	I-77 	

10

20

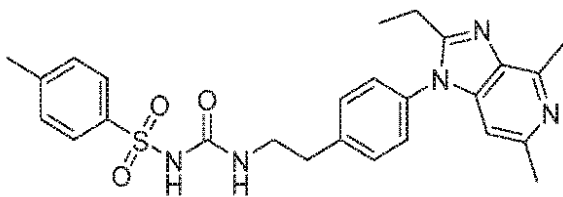
【 0 2 0 0 】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、I - 4、I - 5、I - 8、I - 14、I - 18、I - 22 ~ I - 24、I - 27、I - 30 ~ I - 34、I - 40、I - 42、および I - 52 ~ I - 77 からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 2 0 1 】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、化合物 A :

【 化 5 】



30

(グラピبران (grapiprant) としても公知)、または薬学的に受容可能なその塩である。いくつかの実施形態では、化合物 A は結晶形である。いくつかの実施形態において、化合物 A は、その内容がそれら全体において参照により本明細書に組み込まれる米国特許第 7,960,407 号および第 9,265,756 号に記載されているような多形形態 A である。いくつかの実施形態において、化合物 A の多形形態 A は、CuK 放射線の照射により得られた粉末 X 線回折パターンを特徴とし、これは、2 - シータ° 9.8、13.2、13.4、13.7、14.1、17.5、19.0、21.6、24.0 および 25.7 + / - 0.2 において主要ピークを含む。いくつかの実施形態において、化合物 A の多形形態 A は、それが約 160 で吸熱性事象を示す示差走査熱量測定 (DSC) を特徴とする。いくつかの実施形態において、化合物 A の多形形態 A は、約 9.9、約 13.5、約 14.3、約 16.1、約 17.7、約 21.8、約 24.14、および約 25.8 において 2 - シータ度で表現される特徴的ピークを有する粉末 X 線回折パターンを示す。いくつかの実施形態において、化合物 A の多形形態 A は、約 155 ~ 170 において吸熱 / 発熱を示した示差走査熱量測定プロファイルを示す。いくつかの実施形態において、化合物 A の多形形態 A は、約 30 から約 150 へと加熱した場合、0 .

40

50

5 ~ 0 . 6 % の質量損失を示す熱重量分析を示す。

【 0 2 0 2 】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの 1 つが N であり、その他は、CH および C (L) から独立して選択され、

R^1 は、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル - S (O) m -、 Q^1 -、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-8} アルキル) アミノ、 C_{1-4} アルキル - C (= O) - N (R^3) - または C_{1-4} アルキル - S (O) m - N (R^3) - であり、前記 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニルおよび C_{2-8} アルキニルは、ハロ、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルコキシ -、 C_{1-4} アルキル - S (O) m -、 C_{3-7} シクロアルキル -、シアノ、インダニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、1, 2 - ジヒドロナフチル、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、 Q^1 -、 Q^1 - C (= O) -、 Q^1 - O -、 Q^1 - S (O) m -、 Q^1 - C_{1-4} アルキル - O -、 Q^1 - C_{1-4} アルキル - S (O) m -、 Q^1 - C_{1-4} アルキル - C (O) - N (R^3) -、 Q^1 - C_{1-4} アルキル - N (R^3) - または C_{1-4} アルキル - C (O) - N (R^3) - により必要に応じて置換されており、

Q^1 は、O、N および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環であり、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、HO - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル C (= O) -、HO (O =) C -、 C_{1-4} アルキル - O (O =) C -、 R^3 N (R^4) C (= O) -、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 R^3 C (= O) N (R^4) - または NH₂ (HN =) C - により必要に応じて置換されており、

A は、O、N および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 6 員単環式芳香族環であり、前記 5 ~ 6 員単環式芳香族環は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - またはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、HO - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アセチル、 R^3 N (R^4) C (= O) -、HO (O =) C -、 C_{1-4} アルキル - O (O =) C -、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 R^3 C (= O) N (R^4) - および NH₂ (HN =) C - から選択される 3 つまでの置換基により必要に応じて置換されており、

B は、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている、ハロ置換 C_{1-6} アルキレン、 C_{3-7} シクロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、- O - C_{1-5} アルキレン、 C_{1-2} アルキレン - O - C_{1-2} アルキレンまたは C_{1-6} アルキレンであり、

W は、NH、N - C_{1-4} アルキル、O、S、N - OR⁵ または共有結合であり、

R^2 は、H、 C_{1-4} アルキル、OH または C_{1-4} アルコキシであり、

Z は、O、N および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環であり、前記 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、HO - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル C (= O) -、 R^3 C (= O)

10

20

30

40

50

N (R ⁴) - 、 H O (O =) C 、 C ₁ ~ 4 アルキル - O (O =) C - 、 C ₁ ~ 4 アルキル
 スルホニルアミノ、 C ₃ ~ 7 シクロアルキル、 N H ₂ (H N =) C - 、 Q ² - S (O) m
 - 、 Q ² - O - 、 Q ² - N (R ³) - または Q ² - により必要に応じて置換されており、
 L は、ハロ、 C ₁ ~ 4 アルキル、ハロ置換 C ₁ ~ 4 アルキル、ヒドロキシ、 C ₁ ~ 4 ア
 ルコキシ、ハロ置換 C ₁ ~ 4 アルコキシ、 C ₁ ~ 4 アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ
 - もしくはジ - (C ₁ ~ 4 アルキル) アミノ、シアノ、 H O - C ₁ ~ 4 アルキル、 C ₁ ~
 4 アルコキシ - C ₁ ~ 4 アルキル、 C ₁ ~ 4 アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C
 1 ~ 4 アルキル C (= O) - 、 H O (O =) C - 、 C ₁ ~ 4 アルキル - O (O =) C - 、
 C ₁ ~ 4 アルキルスルホニルアミノ、 C ₃ ~ 7 シクロアルキル、 R ³ C (= O) N (R ⁴
) - 、 N H ₂ (H N =) C - 、 R ³ N (R ⁴) C (= O) - 、 R ³ N (R ⁴) S (O) m
 - 、 Q ² - 、 Q ² - C (= O) - 、 Q ² - O - 、 Q ² - C ₁ ~ 4 アルキル - O - であるか
 、または2つの隣接する L 基は必要に応じて一緒に結合して、1または2個 (隣接しない
) の炭素原子が、酸素原子により必要に応じて置き換えられている3または4員を有する
 アルキレン鎖を形成し、

m は 0 、 1 または 2 であり、

R ³ および R ⁴ は、独立して、H および C ₁ ~ 4 アルキルから選択され、

R ⁵ は、H、C ₁ ~ 4 アルキル、C ₁ ~ 4 アルキル - (O) C - または C ₁ ~ 4 アルキ
 ル - O - (O =) C - であり、

Q ² は、O、N および S から選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する
 、 5 ~ 12 員単環式もしくは二環式芳香族環、または5 ~ 12 員の三環式環であり、前記
 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環は、ハロ、 C ₁ ~ 4 アルキル、ハロ置換 C ₁ ~ 4
 アルキル、 C ₂ ~ 4 アルケニル、 C ₂ ~ 4 アルキニル、ヒドロキシ、 C ₁ ~ 4 アルコキシ
 、ハロ置換 C ₁ ~ 4 アルコキシ、 C ₁ ~ 4 アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしく
 はジ - (C ₁ ~ 4 アルキル) アミノ、シアノ、 H O - C ₁ ~ 4 アルキル、 C ₁ ~ 4 アルコ
 キシ - C ₁ ~ 4 アルキル、 C ₁ ~ 4 アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C ₁ ~ 4 ア
 ルキル - (O =) C 、 R ³ (R ⁴) C (= O) N - 、 H O (O =) C - 、 C ₁ ~ 4 アルキ
 ル - O (O =) C - 、 C ₁ ~ 4 アルキルスルホニルアミノ、 C ₃ ~ 7 シクロアルキル、 C
 1 ~ 4 アルキル - C (= O) N H - または N H ₂ (H N =) C - により必要に応じて置換
 されている。

【 0 2 0 3 】

いくつかの実施形態において、E P 4 活性を阻害する薬剤は、式 I の化合物またはその
 薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、Y ¹ 、 Y ² 、 Y ³ 、 および Y ⁴ のうちの1つ
 が N であり、その他は、C H および C (L) から独立して選択され、

R ¹ が、H、C ₁ ~ 8 アルキル、 C ₂ ~ 8 アルケニル、 C ₂ ~ 8 アルキニル、 C ₃ ~ 7
 シクロアルキル、 C ₁ ~ 8 アルコキシ、ハロ置換 C ₁ ~ 8 アルコキシ、 C ₁ ~ 8 アルキル
 - S (O) m - 、 Q ¹ - 、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペ
 ペリジル、アミノ、モノ - もしくはジ - (C ₁ ~ 8 アルキル) アミノ、 C ₁ ~ 4 アルキル -
 C (= O) - N (R ³) - または C ₁ ~ 4 アルキル - S (O) m - N (R ³) - であり、
 前記 C ₁ ~ 8 アルキル、 C ₂ ~ 8 アルケニルおよび C ₂ ~ 8 アルキニルが、ハロ、 C ₁ ~
 3 アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C ₁ ~ 4 アルコキシ - 、 C ₁ ~ 4 アルキル - S (O)
 m - 、 C ₃ ~ 7 シクロアルキル - 、シアノ、インダニル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ
 ナフチル、1 , 2 - ジヒドロナフチル、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル
 、オキソペペリジル、Q ¹ - 、 Q ¹ - C (= O) - 、 Q ¹ - O - 、 Q ¹ - S (O) m - 、
 Q ¹ - C ₁ ~ 4 アルキル - O - 、 Q ¹ - C ₁ ~ 4 アルキル - S (O) m - 、 Q ¹ - C ₁ ~
 4 アルキル - C (= O) - N (R ³) - または C ₁ ~ 4 アルキル - C (= O) - N (R ³
) - により必要に応じて置換されており、

Q ¹ が、O、N および S から選択される4個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する
 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環であり、ハロ、 C ₁ ~ 4 アルキル、ハロ置換 C ₁
 ~ 4 アルキル、ヒドロキシ、 C ₁ ~ 4 アルコキシ、ハロ置換 C ₁ ~ 4 アルコキシ、 C ₁ ~
 4 アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C ₁ ~ 4 アルキル) アミノ、シ

アノ、 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{HO}(\text{O}=\text{O})\text{C}$ 、 C_{1-4} アルキル- $\text{O}(\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ または $\text{NH}_2(\text{HN}=\text{O})\text{C}-$ により必要に応じて置換されており、

Aが、O、N、およびSから選択される2個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~6員単環式芳香族環であり、前記5~6員単環式芳香族環が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシおよびハロ置換 C_{1-4} アルコキシから選択される2つまでの置換基により必要に応じて置換されており、

Bが、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている、 C_{3-7} シクロアルキレンまたは C_{1-6} アルキレンであり、

Wが、NH、N- C_{1-4} アルキル、OまたはN-OHであり、

R^2 が、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、

Zが、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $\text{HO}(\text{O}=\text{O})\text{C}-$ 、 C_{1-4} アルキル- $\text{O}(\text{O}=\text{O})\text{C}-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-4} アルキル- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{Q}^2-\text{S}(\text{O})\text{m}-$ 、 $\text{Q}^2-\text{O}-$ 、 $\text{Q}^2-\text{N}(\text{R}^3)-$ または Q^2- により必要に応じて置換されており、

Lが、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{HO}(\text{O}=\text{O})\text{C}-$ 、 C_{1-4} アルキル- $\text{O}(\text{O}=\text{O})\text{C}-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $\text{R}^3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^3\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{O})\text{m}-$ 、 Q^2- 、 $\text{Q}^2-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{Q}^2-\text{O}-$ 、 $\text{Q}^2-\text{C}_{1-4}$ アルキル- $\text{O}-$ であるか、または2つの隣接するL基が必要に応じて一緒に結合して、1または2個の(隣接しない)炭素原子が必要に応じて酸素原子で置き換えられている3または4員を有するアルキレン鎖を形成し、

mが0または2であり、

R^3 および R^4 が、独立して、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択され、

Q^2 が、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する、5~12員単環式もしくは二環式芳香族環、または8~12員三環式環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、モノ-もしくはジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、 $\text{HO}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル- $(\text{O}=\text{O})\text{C}-$ 、 $\text{R}^3(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{N}-$ 、 $\text{HO}(\text{O}=\text{O})\text{C}$ 、 C_{1-4} アルキル- $\text{O}(\text{O}=\text{O})\text{C}-$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキルまたは C_{1-4} アルキル- $\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ により必要に応じて置換されている。

【0204】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 のうちの1つがNであり、その他は、独立して、CHおよびC(L)から選択され、

R^1 が、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 Q^1- 、ピロリジニル、ペペリジニル、オキソピロリジニル、オキソペペリジニル、アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-8} アルキル)アミノであり、前記 C_{1-8} ア

10

20

30

40

50

ルキルが、ハロ、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルコキシ-、 C_{1-4} アルキル-S(O)m-、 C_{3-7} シクロアルキル-、シアノ、インダニル、ピロリジニル、ピペリジル、オキソピロリジニル、オキソピペリジル、 Q^1 -、 $Q^1-C(O)$ -、 Q^1-O -、 Q^1-S -、 Q^1-C_{1-4} アルキル-O-、または C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R³)-により必要に応じて置換されており、

Q^1 が、NおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式芳香族環であり、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニルおよび C_{1-4} アルキルC(=O)-により必要に応じて置換されており、

Aが、ハロ、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシにより必要に応じて置換されている5~6員単環式芳香族環であり、

Bが、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている、 C_{3-7} シクロアルキレンまたは C_{1-6} アルキレンであり、

Wが、NH、N- C_{1-4} アルキル、OまたはN-OHであり、

R^2 が、Hまたは C_{1-4} アルキルであり、

Zが、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する、5~12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環がハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、 $R^3C(=O)N(R^4)$ -、 C_{1-4} アルキル-O(O=)C-、 $Q^2-S(O)m$ -、 Q^2-O -、 $Q^2-N(R^3)$ -または Q^2 -により必要に応じて置換されており、

Lが、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、モノ-もしくはジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、HO- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキルC(=O)-、HO(O=)C、 C_{1-4} アルキル-O(O=)C-、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3C(=O)N(R^4)$ -、 $R^3N(R^4)C(=O)$ -、 $R^3N(R^4)S(=O)m$ -、 Q^2 -、 $Q^2-C(=O)$ -、 Q^2-O -、 Q^2-C_{1-4} アルキル-O-であるか、または2つの隣接するL基が、必要に応じて一緒に結合して、1または2個の(隣接しない)炭素原子が酸素原子により必要に応じて置き換えられている、3または4員を有するアルキレン鎖を形成し、

mが0または2であり、

R^3 および R^4 が、Hおよび C_{1-4} アルキルから独立して選択され、

Q^2 が、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を含有する、5もしくは6員単環式芳香族環、または8~12員三環式環であり、前記5または6員単環式芳香族環がハロにより必要に応じて置換されている。

【0205】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの1つがNであり、その他は、CHおよびC(L)から独立して選択され、

R^1 が、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり、前記 C_{1-8} アルキルが、ハロ、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、 C_{1-4} アルコキシ-、 C_{1-4} アルキル-S(O)m-、 C_{3-7} シクロアルキル-、シアノ、インダニル、ピロリジニル、ピペリジル、オキソピロリジニル、オキソピペリジル、 Q^1 -、 $Q^1-C(=O)$ -、 Q^1-O -、 Q^1-S -、 Q^1-C_{1-4} アルキル-O-、または C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R³)-により必要に応じて置換されており、

Q^1 が、NおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5または6員単環式芳香族環であり、

Aが、ハロまたは C_{1-4} アルキルにより必要に応じて置換されている5~6員単環式芳香族環系であり、

10

20

30

40

50

B が、オキソ基または C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている、または C_{3-7} シクロアルキレンまたは C_{1-6} アルキレンであり、

W が、NH、N - C_{1-4} アルキル、O または N - OH であり、

R^2 が H または C_{1-4} アルキルであり、

Z が、N および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環であり、前記 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{1-4} アルコキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、 $R^3 C(=O)N(R^4)-$ 、 C_{1-4} アルキル - O (O =) C、 $Q^2 - S(O)m-$ 、 $Q^2 - O-$ 、 $Q^2 - N(R^3)-$ または Q^2- により必要に応じて置換されており、

10

L が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、HO - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)$ 、HO (O =) C -、 C_{1-4} アルキル - O (O =) C -、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3 C(=O)NR^4-$ 、 $R^3 N(R^4)C(=O)-$ 、 $R^3 N(R^4)S(O)m-$ 、 Q^2- 、 $Q^2 - C(=O)-$ 、 $Q^2 - O-$ 、 $Q^2 - C_{1-4}$ アルキル - O - であるか、または 2 つの隣接する L 基が、必要に応じて一緒に結合して、1 または 2 個の (隣接しない) 炭素原子が酸素原子により必要に応じて置き換えられている、3 または 4 員を有するアルキレン鎖を形成し、

m が 0 または 2 であり、

20

R^3 および R^4 が、H および C_{1-4} アルキルから独立して選択され、

Q^2 が、1 個の硫黄原子を必要に応じて含有する、5 もしくは 6 員単環式芳香族環または 8 ~ 12 員三環式環であり、前記 5 または 6 員の単環式芳香族環がハロにより必要に応じて置換されている。

【0206】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの 1 つが N であり、その他は、CH および C (L) から独立して選択され、

R^1 が、 C_{1-5} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルであり、前記 C_{1-5} アルキルが、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、ピロリジニル、ペペリジル、オキソピロリジニル、オキソペペリジル、 Q^1- 、または C_{1-4} アルキル - C (O) - N (H) - により必要に応じて置換されており、

30

Q^1 が、N および S から選択される 2 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 12 員単環式芳香族環系であり、

A が 5 ~ 6 員単環式芳香族環系であり、

B が、 C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている C_{1-3} アルキレンであり、

W が、NH、N - C_{1-2} アルキルまたは O であり、

R^2 が H であり、

Z が、N および S から選択される 3 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5 ~ 12 員単環式または二環式芳香族環であり、前記 5 ~ 12 員単環式芳香族環が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ニトロ、 $R^3 C(=O)N(R^4)-$ または Q^2- により必要に応じて置換されており、

40

L がハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、HO - C_{1-4} アルキル、アセチル、 $R^3 N(R^4)C(=O)-$ 、 $R^3 N(R^4)S(O)m-$ 、 Q^2- 、 $Q^2 - C(=O)-$ であるか、または 2 つの隣接する L 基が、一緒に結合して、メチレンジオキシ基を形成し、

R^3 および R^4 が、H および C_{1-4} アルキルから独立して選択され、

Q^2 が 5 または 6 員単環式芳香族環系である。

50

【0207】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの1つがNであり、その他は、CHおよびC-Lから独立して選択され、

R^1 が、 C_{1-3} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、5または6員単環式芳香族環により必要に応じて置換されている C_{1-5} アルキルであり、前記5または6員単環式芳香族環が、NおよびSから選択される1または2個のヘテロ原子、または C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R^3)-を含有し、

Aがフェニルであり、

Bが、メチルにより必要に応じて置換されている C_{1-2} アルキレンであり、

Wが、NH、N-CH₃またはOであり、

R^2 がHであり、

Zが、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~10員単環式または二環式芳香族環であり、前記5~10員単環式芳香族環が、クロロ、プロモ、メチル、ニトロ、CH₃C(=O)NH-、tBuC(=O)NH-またはフェニルにより必要に応じて置換されており、

Lが、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、シアノ、アセチル、-C(=O)NH₂、トリフルオロメチルオキシ、メタンスルホニル、もしくは1-ヒドロキシ-1-メチル-エチルであるか、または2つの隣接するL基と一緒に結合して、メチレンジオキシ基を形成する。

【0208】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 のうちの1つがNであり、その他は、CHおよびC-(L)から独立して選択され、

R^1 が、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、チアゾリルエチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピリジル、または1-アセチルアミノ-1-メチルエチルであり、

Aがフェニルであり、

Bがエチレンまたはプロピレンであり、

WがNH、N-CH₃またはOであり、

R^2 がHであり、

Zが、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ナフチルまたはベンゾチエニルであり、前記フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリルおよびチエニルが、クロロ、プロモ、メチル、アセチルアミノ、ピバロイルアミノ、ニトロおよびフェニルから独立して選択される1~3つの置換基により必要に応じて置換されており、

Lが、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、シアノ、アセチル、-C(=O)NH₂、トリフルオロメチルオキシ、メタンスルホニル、もしくは1-ヒドロキシ-1-メチル-エチルであるか、または2つの隣接するL基と一緒に結合して、メチレンジオキシ基を形成する。

【0209】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、式Iの化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、

- a) Y^1 および Y^3 はC(L)であり、 Y^2 はCHであり、 Y^4 はNであること、
- b) Y^1 はCHであり、 Y^2 および Y^3 はC(L)であり、 Y^4 はNであること、
- c) Y^1 、 Y^2 および Y^3 はC(L)であり、 Y^4 はNであること、
- d) Y^1 および Y^3 はC(L)であり、 Y^2 はNであり、 Y^4 はCHであること、
- k) Y^1 および Y^2 はCHであり、 Y^3 はC(L)であり、 Y^4 はNであること、
- l) Y^1 および Y^3 はCHであり、 Y^2 はC(L)であり、 Y^4 はNであること、
- n) Y^1 および Y^2 はC(L)であり、 Y^3 はCHであり、 Y^4 はNであること、

10

20

30

40

50

p) Y^1 および Y^2 は C (L) であり、 Y^3 は N であり、 Y^4 は CH であること、

r) Y^1 は C (L) であり、 Y^2 および Y^3 は CH であり、 Y^4 は N であること、ならびに

s) Y^2 は C (L) であり、 Y^1 および Y^3 は CH であり、 Y^4 は N であることからなる群より選択され、

R^1 が、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、ネオペンチル、チアゾリルエチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピリジル、または 1 - アセチルアミノ - 1 - メチルエチルであり、

A がフェニルであり、

B がエチレンまたはプロピレンであり、

W が NH、N - CH₃ または O であり、

R^2 が H であり、

Z が、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ナフチルまたはベンゾチエニルであり、前記フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリルおよびチエニルが、クロロ、プロモ、メチル、アセチルアミノ、ピバロイルアミノ、ニトロおよびフェニルから独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、

L が、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、シアノ、アセチル、- C (= O) NH₂、トリフルオロメチルオキシ、メタンシルホニル、もしくは 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルであるか、または 2 つの隣接する L 基と一緒に結合して、メチレンジオキシ基を形成する。

【 0 2 1 0 】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、

a) Y^1 および Y^3 は C (L) であり、 Y^2 は CH であり、 Y^4 は N であること、

b) Y^1 は CH であり、 Y^2 および Y^3 は C (L) であり、 Y^4 は N であること、

c) Y^1 、 Y^2 および Y^3 は C (L) であり、 Y^4 は N であること、ならびに

d) Y^1 および Y^3 は C (L) であり、 Y^2 は N であり、 Y^4 は CH であること、

からなる群より選択され、

R^1 が、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、ネオペンチル、チアゾリルエチルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ピロリジニル、ピリジル、または 1 - アセチルアミノ - 1 - メチルエチルであり、

A がフェニルであり、

B がエチレンまたはプロピレンであり、

W が NH、N - CH₃ または O であり、

R^2 が H であり、

Z が、フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、ナフチルまたはベンゾチエニルであり、前記フェニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリルおよびチエニルが、クロロ、プロモ、メチル、アセチルアミノ、ピバロイルアミノ、ニトロおよびフェニルから独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基により必要に応じて置換されており、

L が、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、シアノ、アセチル、- C (= O) NH₂、トリフルオロメチルオキシ、メタンシルホニル、もしくは 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチルであるか、または 2 つの隣接する L 基と一緒に結合して、メチレンジオキシ基を形成する。

【 0 2 1 1 】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、式 II の化合物：

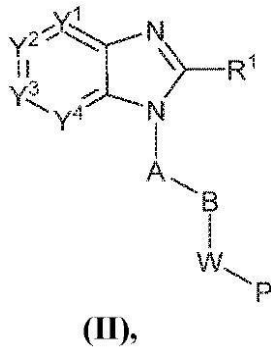
10

20

30

40

【化 6】



10

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、N、CH または C(L) から独立して選択され、

R^1 は、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル-S(O) m -、 Q^1 -、アミノ、モノ-もしくはジ-(C_{1-8} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル-C(=O)-N(R^3)-または C_{1-4} アルキル-S(O) m -N(R^3)-であり、前記 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニルおよび C_{2-8} アルキニルは、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ-、 C_{1-4} アルキル-S(O) m -、 C_{3-7} シクロアルキル-、シアノ、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、 Q^1 -、 Q^1 -C(=O)-、 Q^1 -O-、 Q^1 -S(O) m -、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-O-、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-S(O) m -、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R^3)-、 Q^1 - C_{1-4} アルキル-N(R^3)-または C_{1-4} アルキル-C(O)-N(R^3)-により必要に応じて置換されており、

20

Q^1 は、O、N および S から選択される 4 個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する 5~12 員単環式または二環式芳香族環であり、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、HO- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキルC(=O)-、HO(O=)C-、 C_{1-4} アルキル-O(O=)C-、 R^3 N(R^4)C(=O)-、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 R^3 C(=O)N(R^4)-または NH₂(HN=)C-により必要に応じて置換されており、

30

A は、3 個までの置換基により必要に応じて置換されたベンゼン環または 3 個までの置換基により必要に応じて置換されたピリジン環であり、ここで、前記置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ-(C_{1-4} アルキル)アミノ、シアノ、HO- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ- C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アセチル、 R^3 N(R^4)C(=O)-、HO(O=)C-、 C_{1-4} アルキル-O(O=)C-、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 R^3 C(=O)N(R^4)-および NH₂(HN=)C- から選択され、

40

B は、 C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている、 C_{2-6} アルキレン、 C_{3-7} シクロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレンまたは C_{2-6} アルキニレンであり、

W は、NH または O であり、

P は、H、保護基または Q^3 -OC(=O)- であり、

Q^3 は、ハロにより必要に応じて置換された 6~10 員単環式もしくは二環式芳香族環、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、シアノ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルC(=O)-、HO(O=)C-、または

50

C_{1-4} アルキル - O (O =) C - であり、

L は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、HO - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル C (= O) - 、HO (O =) C - 、 C_{1-4} アルキル - O (O =) C - 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3 C (= O) N (R^4) -$ 、 $NH_2 (HN =) C -$ 、 $R^3 N (R^4) C (= O) -$ 、または $R^3 N (R^4) S (O) m -$ であるか、または 2 つの隣接する L 基は必要に応じて一緒に結合して、1 または 2 個 (隣接しない) の炭素原子が、酸素原子により必要に応じて置き換えられている 3 または 4 員を有するアルキレン鎖を形成し、

m は 0、1 または 2 であり、

R^3 および R^4 は、独立して、H および C_{1-4} アルキルから選択される。

【 0 2 1 2 】

いくつかの実施形態において、P は H である。

【 0 2 1 3 】

いくつかの実施形態において、P は保護基である。例示的な保護基は、その内容がその全体において参照により本明細書に組み込まれる Greene(2006) に詳細に記載されている。

【 0 2 1 4 】

いくつかの実施形態において、P は適切なアミノ保護基である。適切なアミノ保護基は当技術分野で周知であり、Greene(2006) に詳細に記載されているものを含む。いくつかの実施形態において、それらが結合している - NH - 部分と一緒に適切なアミノ保護基は、これらに限定されないが、アラルキルアミン、カルバメート、アリルアミン、アミドなどを含む。ある種の実施形態において、P は、t - ブチルオキシカルボニル (BOC)、エチルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニル、トリクロロエチルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル (Alloc)、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、アリル、ベンジル (Bn)、フルオレニルメチルカルボニル (Fmoc)、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、フェニルアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、またはピバロイルから選択されるアミノ保護基である。いくつかの実施形態において、P は、t - ブチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、ピバロイル、およびアセチルから選択されるアミノ保護基である。いくつかの実施形態において、P はピバロイルである。

【 0 2 1 5 】

いくつかの実施形態において、P は適切なヒドロキシル保護基である。適切なヒドロキシル保護基は当技術分野で周知であり、Greene(2006) に詳細に記載されているものを含む。ある種の実施形態において、それが結合している酸素原子と一緒に適切なヒドロキシル保護基は、エステル、エーテル、シリルエーテル、アルキルエーテル、アリールアルキルエーテル、およびアルコキシアルキルエーテルから選択される。このようなエステルの例には、ギ酸エステル、酢酸エステル、炭酸エステルおよびスルホン酸エステルが含まれる。具体例には、ギ酸エステル、ベンゾイルギ酸エステル、クロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、p - クロロフェノキシ酢酸エステル、3 - フェニルプロピオン酸エステル、4 - オキソペントン酸エステル、4, 4 - (エチレンジチオ) ペントン酸エステル、ピバル酸エステル (トリメチルアセチル)、クロトン酸エステル、4 - メトキシ - クロトン酸エステル、安息香酸エステル、p - ベニル安息香酸エステル (p - benzyl benzoate)、2, 4, 6 - トリメチル安息香酸エステル、炭酸エステル (メチル、9 - フルオレニルメチル、エチル、2, 2, 2 - トリクロロエチル、2 - (トリメチルシリル) エチル、2 - (フェニルスルホニル) エチル、ビニル、アリルおよび p - ニトロベンジルなど) が含まれる。このようなシリルエーテルの例には、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t - ブチルジメチルシリル、t - ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルおよび他の

10

20

30

40

50

トリアルキシルエーテルが含まれる。アルキルエーテルには、メチル、ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、トリチル、t-ブチル、アリルおよびアリルオキシカルボニルエーテルまたは誘導体が含まれる。アルコキシアルキルエーテルには、メトキシメチル、メチルチオメチル、(2-メトキシエトキシ)メチル、ベンジルオキシメチル、ベータ-(トリメチルシリル)エトキシメチルおよびテトラヒドロピラニルエーテルなどのアセタールが含まれる。アリールアルキルエーテルの例には、ベンジル、p-メトキシベンジル(MPM)、3,4-ジメトキシベンジル、O-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、2-および4-ピコリルが含まれる。ある種の実施形態において、それが結合している酸素原子と一緒に適切なヒドロキシル保護基はシリルエーテルまたはアリールアルキルエーテルである。いくつかの実施形態において、Pはt-ブチルジメチルシリルおよびベンゾイルから選択される適切なヒドロキシル保護基である。いくつかの実施形態において、Pはt-ブチルジメチルシリル(「TBS」)である。

10

【0216】

いくつかの実施形態において、Pは $Q^3-O-C(=O)-$ であり、 Q^3 は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0217】

いくつかの実施形態において、 Q^3 は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、シアノ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 、 $HO(O=C)-$ 、または C_{1-4} アルキル- $O(O=C)-$ により必要に応じて置換されている6員単環式芳香族環である。

20

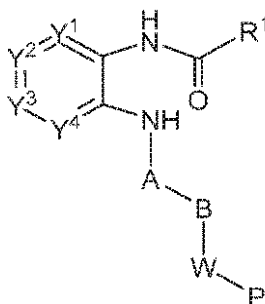
【0218】

いくつかの実施形態において、 Q^3 は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、シアノ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O)-$ 、 $HO(O=C)-$ 、または C_{1-4} アルキル- $O(O=C)-$ により必要に応じて置換されている8~10員二環式芳香族環である。

【0219】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、式IIIの化合物：

【化7】



30

(III)

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

40

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、N、CHまたはC(L)から独立して選択され、

R^1 は、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキル-S(O)m-、 Q^1- 、アミノ、モノ-もしくはジ-(C_{1-8} アルキル)アミノ、 C_{1-4} アルキル-C(=O)-N(R^3)-または C_{1-4} アルキル-S(O)m-N(R^3)-であり、前記 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニルおよび C_{2-8} アルキニルは、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ-、 C_{1-4} アルキル-S(O)m-、 C_{3-7} シクロアルキル-、シアノ、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、 Q^1- 、 $Q^1-C(=O)-$ 、 Q^1-O- 、 $Q^1-S(O)m-$ 、 Q^1-C_{1-4} アルキル-O-、 Q^1-C_{1-4} アルキル-S(O)m-、

50

$Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ 、 $Q^1 - C_{1-4}$ アルキル - $N(R^3) -$ または C_{1-4} アルキル - $C(O) - N(R^3) -$ により必要に応じて置換されており、

Q^1 は、O、NおよびSから選択される4個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式または二環式芳香族環であり、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、 $HO - C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O) -$ 、 $HO(O=)C -$ 、 C_{1-4} アルキル - $O(O=)C -$ 、 $R^3 N(R^4) C(=O) -$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3 C(=O) N(R^4) -$ または $NH_2(HN=)C -$ により必要に応じて置換されており、

10

Aは、3個までの置換基により必要に応じて置換されたベンゼン環または3個までの置換基により必要に応じて置換されたピリジン環であり、ここで、前記置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、 $HO - C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、アセチル、 $R^3 N(R^4) C(=O) -$ 、 $HO(O=)C -$ 、 C_{1-4} アルキル - $O(O=)C -$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3 C(=O) N(R^4) -$ および $NH_2(HN=)C -$ から選択され、

20

Bは、 C_{1-3} アルキルにより必要に応じて置換されている、 C_{2-6} アルキレン、 C_{3-7} シクロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、または C_{2-6} アルキニレンであり、
Wは、NHまたはOであり、

Pは、H、保護基、または $Z - S(O)_2 - N(R_2) - C(=O) -$ であり、

Zは、O、NおよびSから選択される3個までのヘテロ原子を必要に応じて含有する5~12員単環式または二環式芳香族環であり、前記5~12員単環式または二環式芳香族環は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 C_{1-4} アルキニル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、 $HO - C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O) -$ 、 $R^3 C(=O) N(R^4) -$ 、 $HO(O=)C -$ 、 C_{1-4} アルキル - $O(O=)C -$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $NH_2(HN=)C -$ 、 $Q^2 - S(O)_m -$ 、 $Q^2 - O -$ 、 $Q^2 - N(R^3) -$ または $Q^2 -$ により必要に応じて置換されており、

30

Lは、ハロ、 C_{1-4} アルキル、ハロ置換 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ置換 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ニトロ、アミノ、モノ-もしくはジ- (C_{1-4} アルキル) アミノ、シアノ、 $HO - C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 C_{1-4} アルキル $C(=O) -$ 、 $HO(O=)C -$ 、 C_{1-4} アルキル - $O(O=)C -$ 、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、 C_{3-7} シクロアルキル、 $R^3 C(=O) N(R^4) -$ 、 $NH_2(HN=)C -$ 、 $R^3 N(R^4) C(=O) -$ 、または $R^3 N(R^4) S(O)_m -$ であるか、または2つの隣接するL基は必要に応じて一緒に結合して、1または2個(隣接しない)の炭素原子が、酸素原子により必要に応じて置き換えられている3または4員を有するアルキレン鎖を形成し、

40

mは0、1または2であり、

R^2 、 R^3 および R^4 は、独立して、Hおよび C_{1-4} アルキルから選択される。

【0220】

いくつかの実施形態において、PはHである。

【0221】

50

いくつかの実施形態において、Pは保護基である。

【0222】

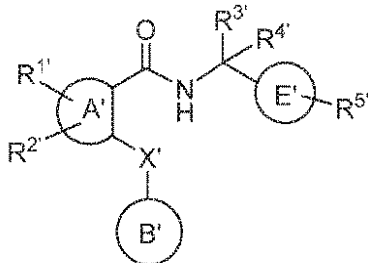
いくつかの実施形態において、Pは、 $Z - S(O)_2 - N(R^2) - C(=O) -$ であり、Zは本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0223】

2.3.式I'、II'、およびIII'の化合物

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、式(I')の化合物：

【化8】



(I')

10

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

A'は、フェニル基またはピリジル基を表し、

B'は、アリール基またはヘテロアリール基を表し、

E'は、1,4-フェニレン基を表し、

R^{1'}およびR^{2'}は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、1~4個の炭素原子を有するアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1~4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基またはアミノカルボニル基を表し、

R^{3'}およびR^{4'}は、独立して、水素原子もしくは1~4個の炭素原子を有するアルキル基を表すか、またはR^{3'}およびR^{4'}基は、一緒に結合して、2~6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成してもよく、

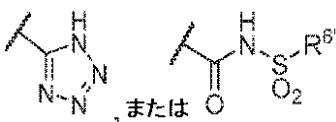
R^{5'}は、

-CO₂H、-CO₂W'、

20

30

【化9】



を表し、

R^{6'}は、1~6個の炭素原子を有するアルキル基、3~7個の環原子を有するシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を表し、

X'は、メチレン基、酸素原子または硫黄原子を表し、

前記アリール基は、6~10個の炭素原子を有し、

前記ヘテロアリール基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~10員芳香族複素環式基であり、

B'の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

E'の定義において言及された前記1,4-フェニレン基は、非置換であるか、または置換基からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

R^{6'}およびの定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

40

50

前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基、1～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の環原子を有するシクロアルキル基、ヘテロアリール基、アリール基、7～10個の炭素原子を有するアラルコキシ基、アリールカルボニル基、(2つの隣接する基は、必要に応じて一緒に結合して3または4個の炭素原子を有するアルキレンまたはアルケニレン鎖を形成する)、アミノカルボニル基、2～5個の炭素原子を有するアルケニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、2～5個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルカノイルアミノ基、1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノ基、アルカノイル部分とアルキル部分の両方に1～6個の炭素原子を有するアルカノイルアミノアルキル基、アルカノイル部分と各アルキル部分の両方に1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノカルボニル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルフィニル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノ基、各アルキル部分に1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノアルキル基、7～10個の炭素原子を有するアラルキル基、アルキル部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルキル基、アルコキシ部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルコキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択され、

前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基およびシアノ基からなる群より選択され、

W' は薬学的に受容可能なエステルプロドラッグ基であるが、

ただし、R^{1'} および R^{2'} は水素原子を同時に表さないものとする。

【0224】

上で一般的に定義されているように、A' はフェニル基またはピリジル基を表す。

【0225】

いくつかの実施形態において、A' はフェニルである。いくつかの実施形態において、A' はピリジルである。

【0226】

いくつかの実施形態において、A' は表2に示されているものから選択される。

【0227】

上で一般的に定義されているように、B' はアリール基またはヘテロアリール基を表す。

【0228】

いくつかの実施形態において、B' はアリールである。

【0229】

いくつかの実施形態において、B' はヘテロアリールである。

【0230】

いくつかの実施形態において、B' はフェニルまたはピリジル基を表し、前記基は非置換であるか、または置換基からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、各置換基は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0231】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、B'は、置換基 からなる群より選択される置換基により必要に応じて置換されているフェニル基を表し、各置換基 は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0232】

いくつかの実施形態において、B'は表2に示されているものから選択される。

【0233】

上で一般的に定義されているように、R¹'およびR²'は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、1~4個の炭素原子を有するアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1~4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基またはアミノカルボニル基を表す。

10

【0234】

いくつかの実施形態において、R¹'は、水素原子、ハロゲン原子、1~4個の炭素原子を有するアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1~4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基またはアミノカルボニル基を表す。

【0235】

いくつかの実施形態において、R¹'は水素原子である。いくつかの実施形態において、R¹'は、ハロゲン原子、1~4個の炭素原子を有するアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1~4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基またはアミノカルボニル基である。

20

【0236】

いくつかの実施形態において、R¹'はハロゲン原子である。いくつかの実施形態において、R¹'は1~4個の炭素原子を有するアルキル基である。いくつかの実施形態において、R¹'は1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基である。いくつかの実施形態において、R¹'は1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基である。いくつかの実施形態において、R¹'は1~4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基である。いくつかの実施形態において、R¹'はシアノ基である。いくつかの実施形態において、R¹'はアミノカルボニル基である。

【0237】

いくつかの実施形態において、R²'は、水素原子、ハロゲン原子、1~4個の炭素原子を有するアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1~4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基またはアミノカルボニル基を表す。

30

【0238】

いくつかの実施形態において、R²'は水素原子である。いくつかの実施形態において、R²'は、ハロゲン原子、1~4個の炭素原子を有するアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1~4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基またはアミノカルボニル基である。

【0239】

いくつかの実施形態において、R²'はハロゲン原子である。いくつかの実施形態において、R²'は1~4個の炭素原子を有するアルキル基である。いくつかの実施形態において、R²'は1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基である。いくつかの実施形態において、R²'は1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基である。いくつかの実施形態において、R²'は1~4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基である。いくつかの実施形態において、R²'はシアノ基である。いくつかの実施形態において、R²'はアミノカルボニル基である。

40

【0240】

いくつかの実施形態において、R¹'はハロゲン原子を表し、R²'は水素原子を表す。

【0241】

50

いくつかの実施形態において、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ のそれぞれは表 2 に示されているものから独立して選択される。

【0242】

上で一般的に定義されているように、 $R^{3'}$ および $R^{4'}$ は、独立して、水素原子もしくは 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表すか、または $R^{3'}$ および $R^{4'}$ 基は、一緒に結合して、2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成してもよい。

【0243】

いくつかの実施形態において、 $R^{3'}$ は水素原子または 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。

【0244】

いくつかの実施形態において、 $R^{3'}$ は水素原子である。いくつかの実施形態において、 $R^{3'}$ は 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0245】

いくつかの実施形態において、 $R^{4'}$ は、水素原子または 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。

【0246】

いくつかの実施形態において、 $R^{4'}$ は水素原子である。いくつかの実施形態において、 $R^{4'}$ は 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0247】

いくつかの実施形態において、 $R^{3'}$ および $R^{4'}$ 基は、一緒に結合して 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成してもよい。

【0248】

いくつかの実施形態において、 $R^{3'}$ および $R^{4'}$ は、独立して、水素原子または 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表す。

【0249】

いくつかの実施形態において、 $R^{3'}$ は 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表し、 $R^{4'}$ は水素原子を表す。

【0250】

いくつかの実施形態において、 $R^{3'}$ はメチル基を表し、 $R^{4'}$ は水素原子を表す。

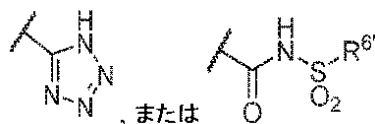
【0251】

いくつかの実施形態において、 $R^{3'}$ および $R^{4'}$ のそれぞれは表 2 に示されているものから独立して選択される。

【0252】

上で一般的に定義されているように、 $R^{5'}$ は、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2W'$ 、

【化10】



【0253】

いくつかの実施形態において、 $R^{5'}$ は $-CO_2H$ である。

【0254】

いくつかの実施形態において、 $R^{5'}$ は $-CO_2W'$ であり、 W' は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0255】

いくつかの実施形態において、 $R^{5'}$ は

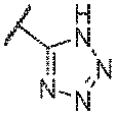
10

20

30

40

【化 1 1】

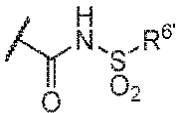


である。

【0 2 5 6】

いくつかの実施形態において、 $R^{5'}$ は、

【化 1 2】



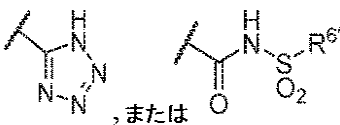
10

であり、 $R^{6'}$ は本明細書に記載されている実施形態において定義されている通りである。

【0 2 5 7】

いくつかの実施形態において、 $R^{5'}$ は $-CO_2H$ 、

【化 1 3】



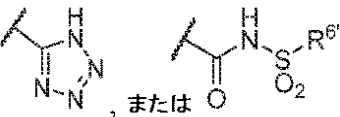
20

を表し、 $R^{6'}$ は、ハロゲン原子またはヘテロアリアル基により必要に応じて置換されているアリアル基を表す。

【0 2 5 8】

いくつかの実施形態において、 $R^{5'}$ は $-CO_2H$ 、

【化 1 4】



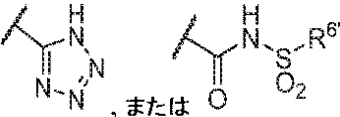
30

を表し、 $R^{6'}$ は、ハロゲン原子により必要に応じて置換されているアリアル基を表す。

【0 2 5 9】

いくつかの実施形態において、 $R^{5'}$ は $-CO_2H$ 、

【化 1 5】



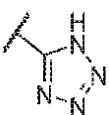
40

を表し、 $R^{6'}$ はハロゲン原子により必要に応じて置換されているフェニル基を表す。

【0 2 6 0】

いくつかの実施形態において、 $R^{5'}$ は、 $-CO_2H$ または

【化 1 6】



を表す。

【0 2 6 1】

いくつかの実施形態において、 $R^{5'}$ は表 2 に示されているものから選択される。

50

【0262】

上で一般的に定義されているように、R⁶は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の環原子を有するシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を表す。

【0263】

いくつかの実施形態において、R⁶は1～6個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0264】

いくつかの実施形態において、R⁶は3～7個の環原子を有するシクロアルキル基である。

10

【0265】

いくつかの実施形態において、R⁶はアリール基である。

【0266】

いくつかの実施形態において、R⁶はヘテロアリール基である。

【0267】

いくつかの実施形態において、R⁶は表2に示されているものから選択される。

【0268】

上で一般的に定義されているように、Xは、メチレン基、酸素原子または硫黄原子を表す。

【0269】

いくつかの実施形態において、Xはメチレン基である。

20

【0270】

いくつかの実施形態において、Xは酸素原子である。

【0271】

いくつかの実施形態において、Xは硫黄原子である。

【0272】

いくつかの実施形態において、Xはメチレン基または酸素原子を表す。

【0273】

いくつかの実施形態において、Xは表2に示されているものから選択される。

【0274】

上で一般的に定義されているように、前記アリール基は6～10個の炭素原子を有する。

30

【0275】

いくつかの実施形態において、アリール基は6個の炭素項目(carbon item)を有する。いくつかの実施形態において、アリール基は7個の炭素項目を有する。いくつかの実施形態において、アリール基は8個の炭素項目を有する。いくつかの実施形態において、アリール基は9個の炭素項目を有する。いくつかの実施形態において、アリール基は10個の炭素項目を有する。

【0276】

いくつかの実施形態において、アリール基は表2に示されているものから選択される。

40

【0277】

上で一般的に定義されているように、前記ヘテロアリール基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～10員芳香族複素環式基である。

【0278】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5員芳香族複素環式基である。

【0279】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原

50

子からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 6 員芳香族複素環式基である。

【0280】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 7 員芳香族複素環式基である。

【0281】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 8 員芳香族複素環式基である。

10

【0282】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 9 員芳香族複素環式基である。

【0283】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 10 員芳香族複素環式基である。

【0284】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は表 2 に示されているものから選択される。

20

【0285】

一般的に上で定義されているように、B' の定義において言及された前記アリアル基および前記ヘテロアリアル基は非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている。

【0286】

いくつかの実施形態において、B' の定義において言及されたアリアル基は非置換である。いくつかの実施形態において、B' の定義において言及されたアリアル基は置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている。

【0287】

いくつかの実施形態において、B' の定義において言及されたヘテロアリアル基は非置換である。いくつかの実施形態において、B' の定義において言及されたヘテロアリアル基は、置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている。

30

【0288】

いくつかの実施形態において、B' の定義において言及された前記アリアル基および前記ヘテロアリアル基は、表 2 に示されているものから選択される。

【0289】

上で一般的に定義されているように、E' の定義において言及された前記 1, 4 - フェニレン基は非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている。

40

【0290】

いくつかの実施形態において、E' の定義において言及された 1, 4 - フェニレン基は非置換である。いくつかの実施形態において、E' の定義において言及された 1, 4 - フェニレン基は、置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている。

【0291】

いくつかの実施形態において、E' の定義において言及された 1, 4 - フェニレン基は、ハロゲン原子および 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている 1, 4 - フェニレン基である。

【0292】

50

いくつかの実施形態において、E' の定義において言及された前記 1, 4 - フェニレン基は、表 2 に示されているものから選択される。

【0293】

上で一般的に定義されているように、R⁶' および の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている。

【0294】

いくつかの実施形態において、R⁶' の定義において言及されたアリール基は非置換である。いくつかの実施形態において、R⁶' の定義において言及されたアリール基は、置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている。

10

【0295】

いくつかの実施形態において、 の定義において言及されたアリール基は非置換である。いくつかの実施形態において、 の定義において言及されたアリール基は、置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている。

【0296】

いくつかの実施形態において、R⁶' の定義において言及されたヘテロアリール基は非置換である。いくつかの実施形態において、R⁶' の定義において言及されたヘテロアリール基は、置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている。

【0297】

いくつかの実施形態において、 の定義において言及されたヘテロアリール基は非置換である。いくつかの実施形態において、 の定義において言及されたヘテロアリール基は、置換基 からなる群より選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されている。

20

【0298】

いくつかの実施形態において、R⁶' および の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基のそれぞれは、表 2 に示されているものから独立して選択される。

【0299】

上で一般的に定義されたように、前記置換基 は、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキニル基、1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルカノイル基、3 ~ 7 個の環原子を有するシクロアルキル基、ヘテロアリール基、アリール基、7 ~ 10 個の炭素原子を有するアラルコキシ基、アリールカルボニル基、(2 つの隣接する 基は、必要に応じて一緒に結合して 3 または 4 個の炭素原子を有するアルキレンまたはアルケニレン鎖を形成する)、アミノカルボニル基、2 ~ 5 個の炭素原子を有するアルケニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルチオ基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、ヒドロキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、2 ~ 5 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルカノイルアミノ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノ基、アルカノイル部分とアルキル部分に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルカノイルアミノアルキル基、アルカノイル部分と各アルキル部分に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するモノ - またはジ - アルキルアミノカルボニル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するモノ - またはジ - アルキルアミノスルフィニル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するモノ - またはジ - アルキルアミノスルホニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するモノ - またはジ - アルキルアミノ基、アルキル部分に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するモノ - またはジ - アルキルアミノアルキル基、7 ~ 10 個の炭素原子を有するアラルキル基、ア

30

40

50

ルキル部分に 1 ~ 4 個の炭素原子を有するヘテロアリーールアルキル基、アルコキシ部分に 1 ~ 4 個の炭素原子を有するヘテロアリーールアルコキシ基および 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択される。

【0300】

いくつかの実施形態において、置換基 は、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキニル基、1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルカノイル基、3 ~ 7 個の環原子を有するシクロアルキル基、ヘテロアリーール基、アリーール基、7 ~ 10 個の炭素原子を有するアラルコキシ基、アリーールカルボニル基、アミノカルボニル基、2 ~ 5 個の炭素原子を有するアルケニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルチオ基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、ヒドロキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、2 ~ 5 個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルカノイルアミノ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノ基、アルカノイル部分とアルキル部分の両方に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルカノイルアミノアルキル基、アルカノイル部分と各アルキル部分の両方に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノカルボニル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルフィニル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルホニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1 ~ 6 個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノ基、アルキル部分に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノアルキル基、7 ~ 10 個の炭素原子を有するアラルキル基、各アルキル部分に 1 ~ 4 個の炭素原子を有するヘテロアリーールアルキル基、アルコキシ部分に 1 ~ 4 個の炭素原子を有するヘテロアリーールアルコキシ基および 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択される。

10

20

【0301】

いくつかの実施形態において、置換基 はハロゲン原子である。

30

【0302】

いくつかの実施形態において、置換基 は 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0303】

いくつかの実施形態において、置換基 は 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基である。

【0304】

いくつかの実施形態において、置換基 は 1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルキル基である。

【0305】

いくつかの実施形態において、置換基 は 1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基である。

40

【0306】

いくつかの実施形態において、置換基 はシアノ基である。

【0307】

いくつかの実施形態において、置換基 は 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキニル基である。

【0308】

いくつかの実施形態において、置換基 は 1 ~ 5 個の炭素原子を有するアルカノイル基である。

50

- 【0309】
いくつかの実施形態において、置換基は3～7個の環原子を有するシクロアルキル基である。
- 【0310】
いくつかの実施形態において、置換基はヘテロアリアル基である。
- 【0311】
いくつかの実施形態において、置換基はアリアル基である。
- 【0312】
いくつかの実施形態において、置換基は7～10個の炭素原子を有するアラルコキシ基である。 10
- 【0313】
いくつかの実施形態において、置換基はアリアルカルボニル基である。
- 【0314】
いくつかの実施形態において、置換基はアミノカルボニル基である。
- 【0315】
いくつかの実施形態において、置換基は2～5個の炭素原子を有するアルケニル基である。
- 【0316】
いくつかの実施形態において、置換基は1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基である。 20
- 【0317】
いくつかの実施形態において、置換基はアミノスルフィニル基である。
- 【0318】
いくつかの実施形態において、置換基はアミノスルホニル基である。
- 【0319】
いくつかの実施形態において、置換基はヒドロキシ基である。
- 【0320】
いくつかの実施形態において、置換基は1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基である。
- 【0321】
いくつかの実施形態において、置換基はニトロ基である。 30
- 【0322】
いくつかの実施形態において、置換基はアミノ基である。
- 【0323】
いくつかの実施形態において、置換基はカルボキシ基である。
- 【0324】
いくつかの実施形態において、置換基は2～5個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基である。
- 【0325】
いくつかの実施形態において、置換基は1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基である。 40
- 【0326】
いくつかの実施形態において、置換基は1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基である。
- 【0327】
いくつかの実施形態において、置換基は1～4個の炭素原子を有するアルカノイルアミノ基である。
- 【0328】
いくつかの実施形態において、置換基は1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノ基である。 50

【0329】

いくつかの実施形態において、置換基はアルカノイルとアルキル部分の両方において1～6個の炭素原子を有するアルカノイルアミノアルキル基である。

【0330】

いくつかの実施形態において、置換基はアルカノイルと各アルキル部分の両方において1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノアルキル基である。

【0331】

いくつかの実施形態において、置換基は1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基である。

【0332】

いくつかの実施形態において、置換基は1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノカルボニル基である。

【0333】

いくつかの実施形態において、置換基は1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルフィニル基である。

【0334】

いくつかの実施形態において、置換基は1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルホニル基である。

【0335】

いくつかの実施形態において、置換基は1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基である。

【0336】

いくつかの実施形態において、置換基は1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノ基である。

【0337】

いくつかの実施形態において、置換基は各アルキル部分に1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノアルキル基である。

【0338】

いくつかの実施形態において、置換基は7～10個の炭素原子を有するアラルキル基である。

【0339】

いくつかの実施形態において、置換基はアルキル部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルキル基である。

【0340】

いくつかの実施形態において、置換基はアルコキシ部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルコキシ基である。

【0341】

いくつかの実施形態において、置換基は1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基である。

【0342】

いくつかの実施形態において、2つの隣接する基は、必要に応じて一緒に結合して、3または4個の炭素原子を有するアルキレン鎖またはアルケニレン鎖を形成する。

【0343】

いくつかの実施形態において、2つの隣接する基は、必要に応じて一緒に結合して、3または4個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成する。いくつかの実施形態において、2つの隣接する基は、必要に応じて一緒に結合して、3または4個の炭素原子を有するアルケニレン鎖を形成する。

【0344】

いくつかの実施形態において、前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有

10

20

30

40

50

するハロアルコキシ基、シアノ基、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基、1～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の環原子を有するシクロアルキル基、ヘテロアリール基、アリール基、7～10個の炭素原子を有するアラルコキシ基、アリールカルボニル基、(2つの隣接する基は、必要に応じて一緒に結合して3個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成する)、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、およびアルキル部分に1～6個の炭素原子を有するジ-アルキルアミノアルキル基からなる群より選択され、の定義において言及された前記ヘテロアリール基は非置換であるか、または1～4個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている。

【0345】

いくつかの実施形態において、前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基、1～4個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の環原子を有するシクロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、アルキル部分に1～6個の炭素原子を有するジ-アルキルアミノアルキル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基またはベンゾイル基からなる群より選択され、の定義において言及された前記チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル基およびピリジル基は、非置換であるか、または1～4個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている。

10

20

【0346】

いくつかの実施形態において、前記置換基は、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、エチニル基、アセチル基、シクロペンチル基、メチルチオ基、ジメチルアミノエチル基、フェニル基、メチル基により必要に応じて置換されているイミダゾリル基、メチル基により必要に応じて置換されているチアゾリル基、ピリジル基またはベンジルオキシ基からなる群より選択される。

【0347】

いくつかの実施形態において、前記置換基は表2に示されているものから選択される。

【0348】

上で一般的に定義されているように、前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基およびシアノ基からなる群より選択される。

30

【0349】

いくつかの実施形態において、置換基はハロゲン原子である。

【0350】

いくつかの実施形態において、置換基は1～4個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0351】

いくつかの実施形態において、置換基は1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基である。

40

【0352】

いくつかの実施形態において、置換基は1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基である。

【0353】

いくつかの実施形態において、置換基は1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基である。

【0354】

いくつかの実施形態において、置換基はシアノ基である。

50

【0355】

いくつかの実施形態において、前記置換基は表2に示されているものから選択される。

【0356】

上で一般的に定義されているように、W'は薬学的に受容可能なエステルプロドラッグ基である。

【0357】

いくつかの実施形態において、W'は表2に示されているものから選択される。

【0358】

いくつかの実施形態において、式I'の化合物は表2に示されている化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【表2-1】

表2.

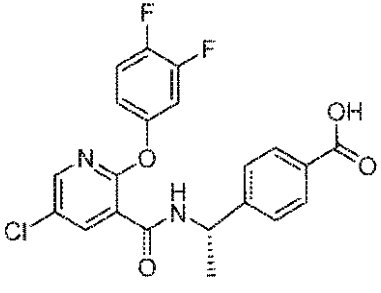
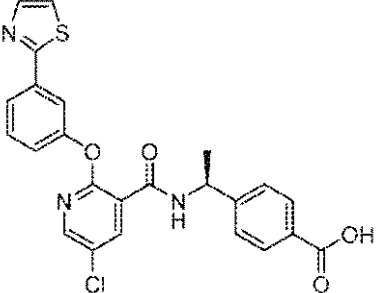
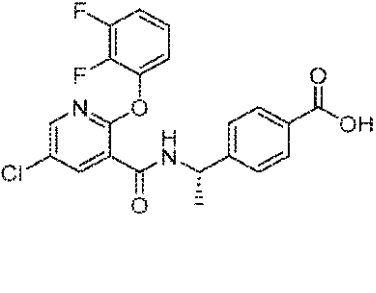
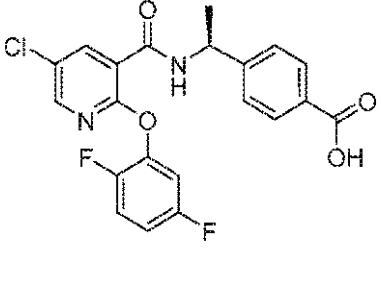
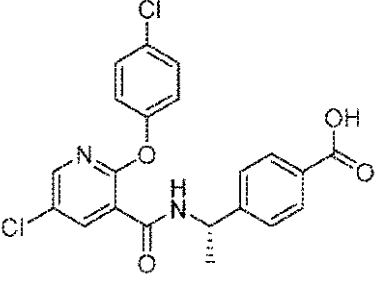
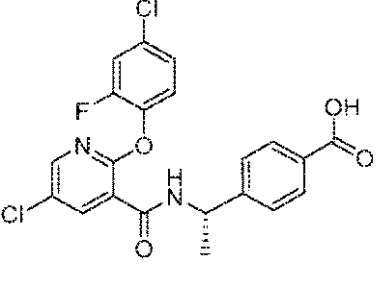
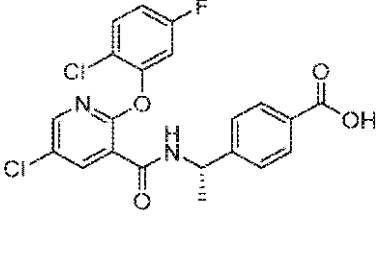
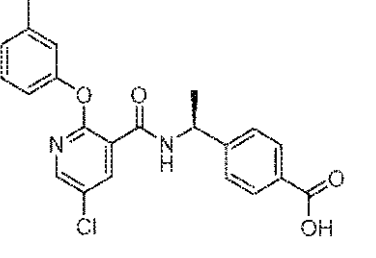
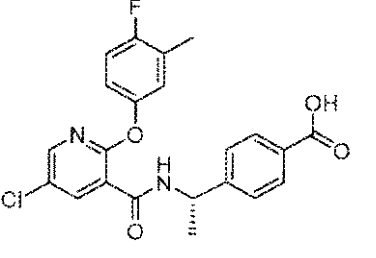
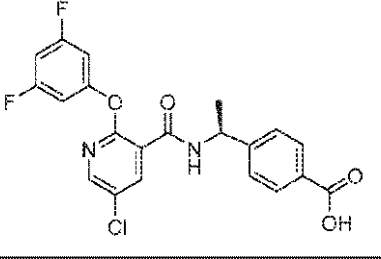
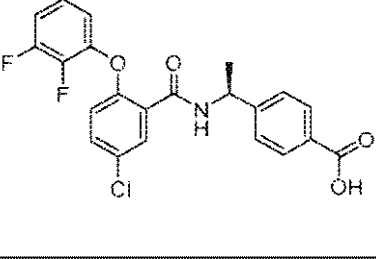
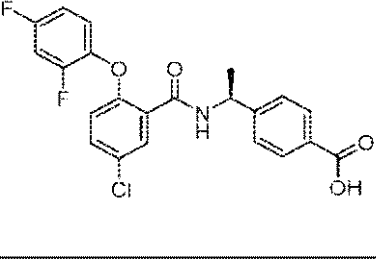
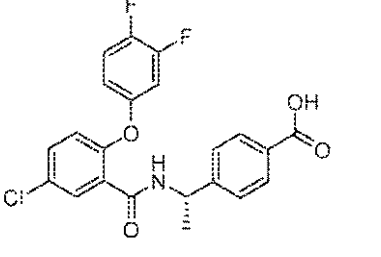
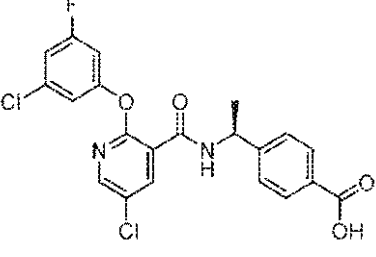
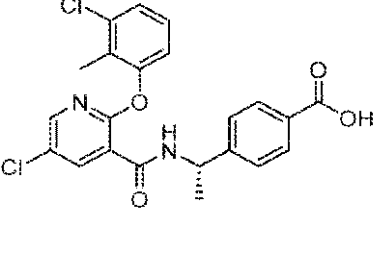
<p>I'-1</p>	<p>I'-2</p>	<p>I'-3</p>
<p>I'-4</p>	<p>I'-5</p>	<p>I'-6</p>
<p>I'-7</p>	<p>I'-8</p>	<p>I'-9</p>
<p>I'-10</p>	<p>I'-11</p>	<p>I'-12</p>

20

30

40

【表 2 - 2】

<p>I'-13</p> 	<p>I'-14</p> 	<p>I'-15</p> 
<p>I'-16</p> 	<p>I'-17</p> 	<p>I'-18</p> 
<p>I'-19</p> 	<p>I'-20</p> 	<p>I'-21</p> 
<p>I'-22</p> 	<p>I'-23</p> 	<p>I'-24</p> 
<p>I'-25</p> 	<p>I'-26</p> 	<p>I'-27</p> 

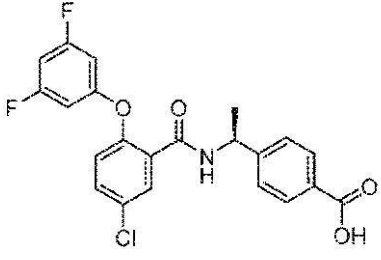
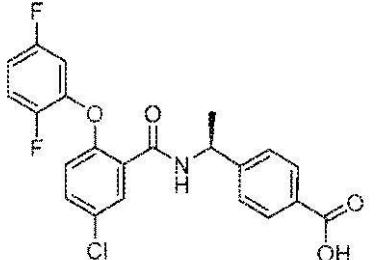
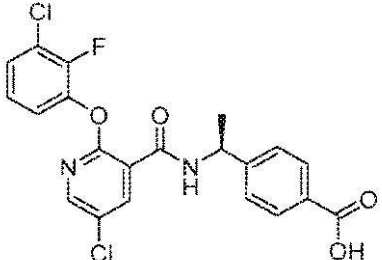
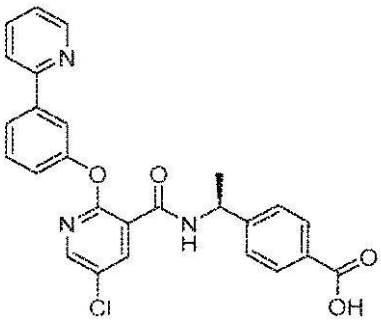
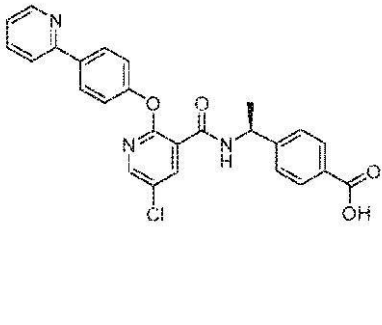
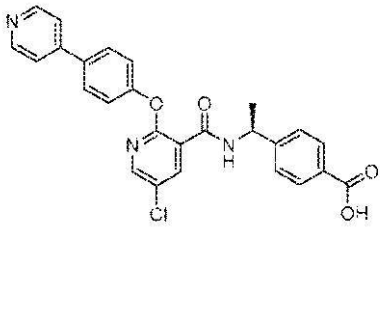
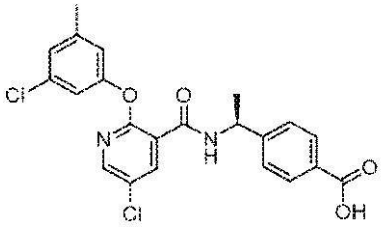
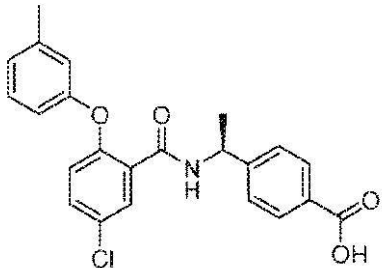
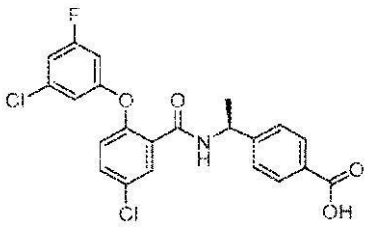
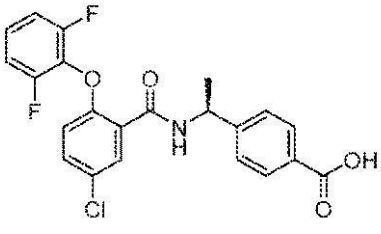
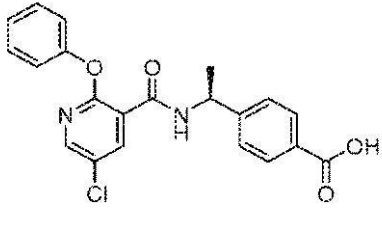
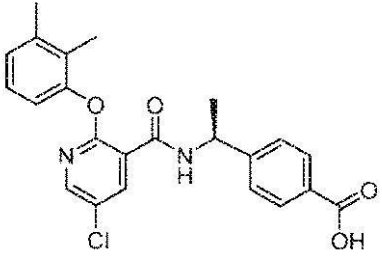
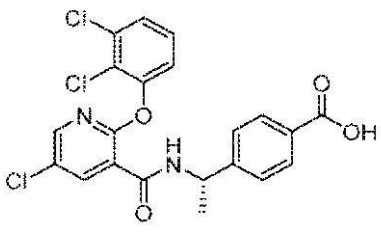
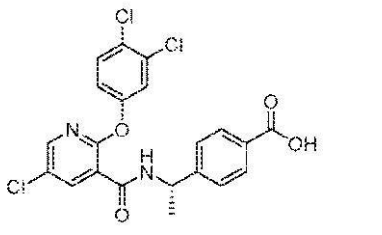
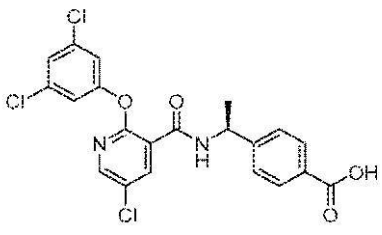
10

20

30

40

【表 2 - 3】

<p>I'-28</p> 	<p>I'-29</p> 	<p>I'-30</p> 
<p>I'-31</p> 	<p>I'-32</p> 	<p>I'-33</p> 
<p>I'-34</p> 	<p>I'-35</p> 	<p>I'-36</p> 
<p>I'-37</p> 	<p>I'-38</p> 	<p>I'-39</p> 
<p>I'-40</p> 	<p>I'-41</p> 	<p>I'-42</p> 

10

20

30

40

で置換されており、

前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基、1～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の環原子を有するシクロアルキル基、ヘテロアリール基、アリール基、7～10個の炭素原子を有するアラルコキシ基、アリールカルボニル基、(2つの隣接する基は、必要に応じて一緒に結合して3または4個の炭素原子を有するアルキレンまたはアルケニレン鎖を形成する)、アミノカルボニル基、2～5個の炭素原子を有するアルケニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、2～5個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルカノイルアミノ基、1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノ基、アルカノイル部分とアルキル部分の両方に1～6個の炭素原子を有するアルカノイルアミノアルキル基、アルカノイル部分と各アルキル部分の両方に1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノカルボニル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルフィニル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノ基、各アルキル部分に1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノアルキル基、7～10個の炭素原子を有するアラルキル基、アルキル部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルキル基、アルコキシ部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルコキシ基および1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択され、

前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基およびシアノ基からなる群より選択され、

W'は薬学的に受容可能なエステルプロドラッグ基であるが、

ただし、R¹'およびR²'は水素原子を同時に表さないものとする。

【0361】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、E'が非置換1,4-フェニレン基を表す、式(I')の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0362】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、E'がハロゲン原子および1～4個の炭素原子を有するアルキル基からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されている1,4-フェニレン基を表す、式(I')の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0363】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、式(I')の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、B'は、フェニルまたはピリジル基を表し、前記基は、非置換であるか、または置換基からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基、1～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の環原子を有するシクロアルキル基、ヘテロアリール基、アリール基、7～10個の炭素原子を有するアラルコキシ基、アリールカルボニル基、(2つの隣接する基は、必要に応じて一緒に結合して3個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成する)、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、およびア

10

20

30

40

50

ルキル部分に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するジ - アルキルアミノアルキル基からなる群より選択され、 の定義において言及された前記ヘテロアリール基は非置換であるか、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている。

【0364】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、式 I' の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、B' は、置換基 からなる群より選択される置換基により必要に応じて置換されているフェニル基を表し、前記置換基 は、ハロゲン原子、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルコキシ基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキニル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルカノイル基、3 ~ 7 個の環原子を有するシクロアルキル基、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキルチオ基、アルキル部分に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するジ - アルキルアミノアルキル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ベンジルオキシ基、フェニル基またはベンゾイル基からなる群より選択され、 の定義において言及された前記チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イミダゾリル基およびピリジル基は、非置換であるか、または 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基で置換されている。

10

【0365】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、式 (I') の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、B' は、置換基 からなる群より選択される置換基により必要に応じて置換されているフェニル基を表し、前記置換基 は、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、エチニル基、アセチル基、シクロペンチル基、メチルチオ基、ジメチルアミノエチル基、フェニル基、メチル基により必要に応じて置換されているイミダゾリル基、メチル基により必要に応じて置換されているチアゾリル基、ピリジル基またはベンジルオキシ基からなる群より選択される。

20

【0366】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、X' がメチレン基または酸素原子を表す、式 (I') の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0367】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、R¹' がハロゲン原子を表し、R²' が水素原子を表す、式 (I') の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0368】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、R³' および R⁴' が独立して水素原子または 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表す、式 (I') の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0369】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、式 (I') の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である

40

【0370】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、R³' が 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基を表し、R⁴' が水素原子を表す、式 (I') の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0371】

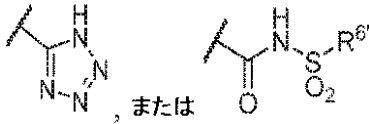
いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、R³' がメチル基を表し、R⁴' が水素原子を表す、式 (I') の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0372】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、R⁵' が -CO₂H、

50

【化 1 8】



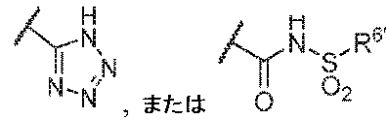
を表し、R^{6'} がハロゲン原子またはヘテロアリアル基により必要に応じて置換されているアリアル基を表す、式 (I') の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0373】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、R^{5'} が -CO₂H、

【化 1 9】

10



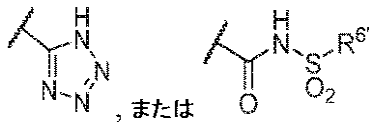
を表し、R^{6'} がハロゲン原子により必要に応じて置換されているアリアル基を表す、式 (I') の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0374】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、R^{5'} が -CO₂H、

【化 2 0】

20



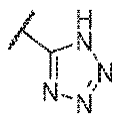
を表し、R^{6'} がハロゲン原子により必要に応じて置換されているフェニル基を表す、式 (I') の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0375】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、R^{5'} が -CO₂H、または

【化 2 1】

30

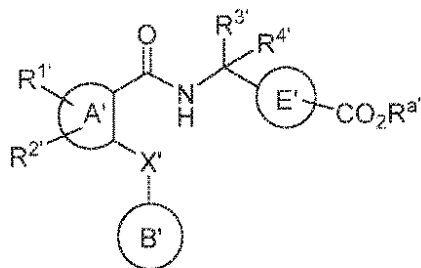


を表す、式 (I') の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0376】

いくつかの実施形態において、EP4 活性を阻害する薬剤は、式 (II') の化合物：

【化 2 2】



(II'),

40

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

A' は、フェニル基またはピリジル基を表し、

B' は、アリアル基またはヘテロアリアル基を表し、

50

E' は、1,4-フェニレン基を表し、

R^{1'} および R^{2'} は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、1~4個の炭素原子を有するアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1~4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基またはアミノカルボニル基を表し、

R^{3'} および R^{4'} は、独立して、水素原子もしくは1~4個の炭素原子を有するアルキル基を表すか、または R^{3'} および R^{4'} 基は、一緒に結合して、2~6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成してもよく、

R^{a'} は、1~6個の炭素原子を有するアルキル基、または7~12個の炭素原子を有するアラルキル基を表し、

X' は、メチレン基、酸素原子または硫黄原子を表し、

前記アリール基は、6~10個の炭素原子を有し、

前記ヘテロアリール基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~10員芳香族複素環式基であり、

B' の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

E' の定義において言及された前記1,4-フェニレン基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

R^{6'} および の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基 からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

前記置換基 は、ハロゲン原子、1~4個の炭素原子を有するアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1~4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2~6個の炭素原子を有するアルキニル基、1~5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3~7個の環原子を有するシクロアルキル基、ヘテロアリール基、アリール基、7~10個の炭素原子を有するアラルコキシ基、アリールカルボニル基、(2つの隣接する 基は、必要に応じて一緒に結合して3または4個の炭素原子を有するアルキレンまたはアルケニレン鎖を形成する)、アミノカルボニル基、2~5個の炭素原子を有するアルケニル基、1~4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、ヒドロキシ基、1~4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、2~5個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1~4個の炭素原子を有するアルカノイルアミノ基、1~6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノ基、アルカノイル部分とアルキル部分の両方に1~6個の炭素原子を有するアルカノイルアミノアルキル基、アルカノイル部分と各アルキル部分の両方に1~6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、1~6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノカルボニル基、1~6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルフィニル基、1~6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルホニル基、1~4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1~6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノ基、各アルキル部分に1~6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノアルキル基、7~10個の炭素原子を有するアラルキル基、アルキル部分に1~4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルキル基、アルコキシ部分に1~4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルコキシ基および1~4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択され、

前記置換基 は、ハロゲン原子、1~4個の炭素原子を有するアルキル基、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1~4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1~4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基およびシアノ基からなる群より選択され、

10

20

30

40

50

ただし、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ は水素原子を同時に表さないものとする。

【0377】

上で一般的に定義されているように、 R^a は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基または7～12個の炭素原子を有するアラルキル基を表す。

【0378】

いくつかの実施形態において、 R^a は1～6個の炭素原子を有するアルキル基を表す。いくつかの実施形態において、 R^a は1～5個の炭素原子を有するアルキル基を表す。いくつかの実施形態において、 R^a は1～4個の炭素原子を有するアルキル基を表す。いくつかの実施形態において、 R^a は1～3個の炭素原子を有するアルキル基を表す。いくつかの実施形態において、 R^a はメチルである。いくつかの実施形態において、 R^a はエチルである。いくつかの実施形態において、 R^a はプロピルまたはイソプロピルである。

10

【0379】

いくつかの実施形態において、 R^a は7～12個の炭素原子を有するアラルキル基を表す。いくつかの実施形態において、 R^a は7～11個の炭素原子を有するアラルキル基を表す。いくつかの実施形態において、 R^a は7～10個の炭素原子を有するアラルキル基を表す。いくつかの実施形態において、 R^a は7～9個の炭素原子を有するアラルキル基を表す。いくつかの実施形態において、 R^a は8～10個の炭素原子を有するアラルキル基を表す。

20

【0380】

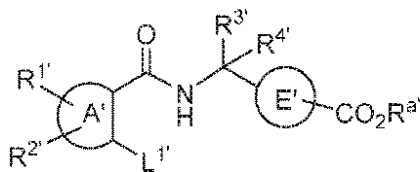
いくつかの実施形態において、 R^a は表2に示されているものから選択される。

【0381】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、式(III')の化合物

:

【化23】



30

(III'),

またはその薬学的に受容可能な塩であり、ここで式中、

A' は、フェニル基またはピリジル基を表し、

E' は、1,4-フェニレン基を表し、

$R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基またはアミノカルボニル基を表し、

$R^{3'}$ および $R^{4'}$ は、独立して、水素原子もしくは1～4個の炭素原子を有するアルキル基を表すか、または $R^{3'}$ および $R^{4'}$ 基は、一緒に結合して、2～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成してもよく、

40

R^a は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基または7～12個の炭素原子を有するアラルキル基を表し、

$L^{1'}$ は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルカンシルホニルオキシ基、1～4個の炭素原子を有するアルキル基により必要に応じて置換されているアリールシルホニルオキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルカンシルホニルオキシ基またはボロン酸 ($B(OH)_2$) 基を表し、

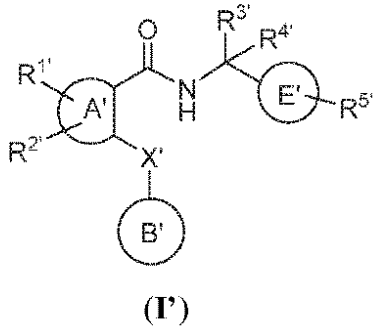
E' の定義において言及された前記1,4-フェニレン基は、非置換であるか、または置換基からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

50

前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基およびシアノ基からなる群より選択されるが
ただし、 $R^{1'}$ および $R^{2'}$ が水素原子を同時に表すことはない。

【0382】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、式(I')の化合物：
【化24】



10

またはその薬学的に受容可能なエステルまたは塩であり、ここで式中、

A' は、フェニル基またはピリジル基を表し、

B' は、アリール基またはヘテロアリール基を表し、

E' は、フェニレン基を表し、

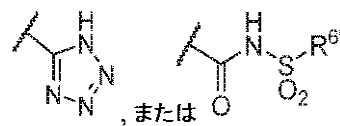
$R^{1'}$ および $R^{2'}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基またはアミノカルボニル基を表し、

$R^{3'}$ および $R^{4'}$ は、独立して、水素原子もしくは1～4個の炭素原子を有するアルキル基を表すか、または $R^{3'}$ および $R^{4'}$ 基は、一緒に結合して、3～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖を形成してもよく、

$R^{5'}$ は、

-CO₂H、

【化25】



を表し、

$R^{6'}$ は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、3～7個の環原子を有するシクロアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を表し、

X' は、メチレン基、酸素原子または硫黄原子を表し、

前記アリール基は、6～10個の炭素原子を有し、

前記ヘテロアリール基は、硫黄原子、酸素原子および窒素原子からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～10員芳香族複素環式基であり、

B' の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

E' の定義において言及された前記フェニレン基は、非置換であるか、または置換基からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

$R^{6'}$ および の定義において言及された前記アリール基および前記ヘテロアリール基は、非置換であるか、または置換基からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されており、

50

前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基、シアノ基、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基、1～5個の炭素原子を有するアルカノイル基、3～7個の環原子を有するシクロアルキル基、ヘテロアリール基、アリール基、7～10個の炭素原子を有するアラルコキシ基、アリールカルボニル基、(2つの隣接する基は、必要に応じて一緒に結合して3または4個の炭素原子を有するアルキレンまたはアルケニレン鎖を形成する)、アミノカルボニル基、2～5個の炭素原子を有するアルケニル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルチオ基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、ヒドロキシ基、1～4個の炭素原子を有するヒドロキシアルキル基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、2～5個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアルカノイルアミノ基、1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノ基、アルカノイル部分とアルキル部分に1～6個の炭素原子を有するアルカノイルアミノアルキル基、アルカノイル部分と各アルキル部分に1～6個の炭素原子を有するアルカノイル(アルキル)アミノアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノカルボニル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルフィニル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノスルホニル基、1～4個の炭素原子を有するアミノアルキル基、1～6個の炭素原子を有するモノ-またはジ-アルキルアミノアルキル基、7～10個の炭素原子を有するアラルキル基、アルキル部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルキル基、アルコキシ部分に1～4個の炭素原子を有するヘテロアリールアルコキシ基または1～4個の炭素原子を有するアルキルスルホニルアミノ基からなる群より選択され、

前記置換基は、ハロゲン原子、1～4個の炭素原子を有するアルキル基、1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基、1～4個の炭素原子を有するハロアルキル基、1～4個の炭素原子を有するハロアルコキシ基またはシアノ基からなる群より選択される。

【0383】

いくつかの実施形態において、E'は、非置換1,4-フェニレン基を表す。

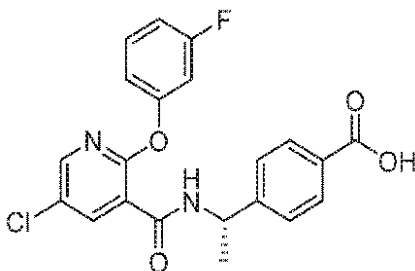
【0384】

いくつかの実施形態において、E'は、ハロゲン原子および1～4個の炭素原子を有するアルキル基からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されている1,4-フェニレン基を表す。

【0385】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は、化合物B：

【化26】



またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0386】

3. 例示的がん免疫療法剤

ある種の実施形態において、がん免疫療法剤は、本明細書に記載されているような増殖性障害の処置のために、EP4活性を阻害する薬剤と共に投与することができる。本明細

10

20

30

40

50

書で使用される場合、用語「がん免疫療法剤」は、被験体において免疫応答を向上させる、刺激する、および/または上方調節するのに有効な薬剤を指す。いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤とのがん免疫療法剤の投与は、がんを処置する上で相乗効果を有する。いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は化合物A、またはその薬学的に受容可能な塩である。いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は化合物B、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0387】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤はがん免疫療法剤の投与前に逐次的に投与される。いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤はがん免疫療法剤と同時進行的に投与される。いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤はがん免疫療法剤の投与後に逐次的に投与される。

10

【0388】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤はがん免疫療法剤と共に共製剤化(c o - f o r m u l a t e)され得る。

【0389】

腫瘍免疫剤は、例えば、低分子薬物、抗体、または生物学的もしくは低分子であり得る。生物学的腫瘍免疫剤の例としては、がんワクチン、抗体、およびサイトカインが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、モノクローナル抗体は、ヒト抗体またはヒト抗体である。

20

【0390】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、T細胞の(i)刺激(共刺激を含む)受容体のアゴニスト、または(ii)阻害(共阻害を含む)シグナルのアンタゴニストであり、これらの両方が、抗原特異的T細胞応答の増幅をもたらす。

【0391】

刺激分子および阻害分子の特定のもの、免疫グロブリンスーパーファミリー(IgSF)のメンバーである。共刺激受容体または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドの1つの重要なファミリーは、B7ファミリーであり、これは、B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)、およびB7-H6を含む。共刺激受容体または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドの別のファミリーは、コグネイトTNF受容体ファミリーメンバーに結合する分子のTNFファミリーであり、これは、CD40およびCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT_R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシン₁/TNF、TNFR2、TNF、LT_R、リンホトキシン₁、2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFRを含む。

30

40

【0392】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、T細胞活性化を阻害するサイトカイン(例えば、IL-6、IL-10、TGF- β 、VEGF、および他の免疫抑制性サイトカイン)、または免疫反応を刺激するための、T細胞活性化を刺激するサイトカインである。

【0393】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤と腫瘍免疫剤との組み合わせ物は、T細胞応答を刺激し得る。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、(i)T細胞活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト(例えば、免疫チェックポイント阻害

50

剤) (例えば、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、およびTIM-4) ; または(ii) T細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト(例えば、B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3およびCD28H)である。

【0394】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、NK細胞の阻害受容体のアンタゴニスト、またはNK細胞の活性化受容体のアゴニストである。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、リリルマブなどの、KIRのアンタゴニストである。

10

【0395】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、マクロファージまたは単球を阻害または枯渇する薬剤であり、CSF-1Rアンタゴニスト(例えば、RG7155(WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)またはFPA-008(WO11/140249; WO13169264; WO14/036357)が挙げられるCSF-1Rアンタゴニスト抗体)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0396】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、正の共刺激受容体を連結するアゴニスト性剤、阻害性の受容体、アンタゴニスト、および抗腫瘍T細胞の頻度を全身的に増大させる1つまたはそれより多くの薬剤を介してシグナル伝達を減衰させる遮断剤、腫瘍微小環境内の異なる免疫抑制経路に打ち勝つ(例えば、阻害受容体の関与を遮断する(例えば、PD-L1/PD-1相互作用)、Tregsを枯渇もしくは阻害する(例えば、抗CD25モノクローナル抗体(例えば、ダクリズマブ(dacalizumab))を使用して、またはエキソピボ抗CD25ビーズ枯渇により)、IDOなどの代謝酵素を阻害する、あるいはT細胞のエネルギーまたは枯渇を逆転/防止する)薬剤、ならびに先天性免疫活性化および/または炎症を腫瘍部位で誘発する薬剤から選択される。

20

【0397】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、CTLA-4アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、CTLA-4アンタゴニストは、アンタゴニスト性CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態において、アンタゴニスト性CTLA-4抗体は、YERVOY(イピリムマブ)またはトレメリムマブ(tremelimumab)である。

30

【0398】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、PD-1アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、PD-1アンタゴニストは、注入により投与される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、プログラム細胞死-1(PD-1)受容体に特異的に結合し、そしてPD-1活性を阻害する、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態において、PD-1アンタゴニストは、アンタゴニスト性PD-1抗体である。いくつかの実施形態において、アンタゴニスト性PD-1抗体は、OPDIVO(ニボルマブ)、KEYTRUDA(ペムプロリズマブ)、またはMEDI-0680(AMP-514; WO2012/145493)である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ピディリズマブ(pidilizumab)(CT-011)であり得る。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、IgG1のFc部分に融合したPD-L2(B7-DC)の細胞外ドメインからなる、AMP-224と呼ばれる組換えタンパク質である。

40

【0399】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、PD-L1アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、PD-L1アンタゴニストは、アンタゴニスト性PD-L1抗

50

体である。いくつかの実施形態において、PD-L1抗体は、MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634)、デュルバルマブ (durvalumab) (MEDI4736)、BMS-936559 (WO2007/005874)、およびMSB0010718C (WO2013/79174)である。

【0400】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、LAG-3アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、LAG-3アンタゴニストは、アンタゴニスト性LAG-3抗体である。いくつかの実施形態において、LAG3抗体は、BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)、またはIMP-731もしくはIMP-321 (WO08/132601、WO009/44273)である。

10

【0401】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、CD137 (4-1BB)アゴニストである。いくつかの実施形態において、CD137 (4-1BB)アゴニストは、アゴニスト性CD137抗体である。いくつかの実施形態において、CD137抗体は、ウレルマブ (urelumab) またはPF-05082566 (WO12/32433)である。

【0402】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、GITRアゴニストである。いくつかの実施形態において、GITRアゴニストは、アゴニスト性GITR抗体である。いくつかの実施形態において、GITR抗体は、BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO006/105021、WO009/009116)、またはMK-4166 (WO11/028683)である。

20

【0403】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、IDOアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、IDOアンタゴニストは、INCB-024360 (WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)；インドキシモドまたはNLG-919 (WO09/73620、WO009/1156652、WO11/56652、WO12/142237)から選択される。

【0404】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、OX40アゴニストである。いくつかの実施形態において、OX40アゴニストは、アゴニスト性OX40抗体である。いくつかの実施形態において、OX40抗体は、MEDI-6383またはMEDI-6469である。

30

【0405】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、OX40Lアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、OX40Lアンタゴニストは、アンタゴニスト性OX40抗体である。いくつかの実施形態において、OX40Lアンタゴニストは、RG-7888 (WO06/029879)である。

【0406】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、CD40アゴニストである。いくつかの実施形態において、CD40アゴニストは、アゴニスト性CD40抗体である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、CD40アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、CD40アンタゴニストは、アンタゴニスト性CD40抗体である。いくつかの実施形態において、CD40抗体は、ルカツムマブ (lucatumumab) またはダセツズマブ (dacetuzumab) である。

40

【0407】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、CD27アゴニストである。いくつかの実施形態において、CD27アゴニストは、アゴニスト性CD27抗体である。いくつかの実施形態において、CD27抗体は、バーリルマブ (varlilumab) である。

【0408】

50

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、MGA271 (B7H3に対して) (WO11/109400)である。

【0409】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、アバゴボマブ (abagovomab)、アデカツムマブ (adecatumumab)、アフツズマブ (afutuzumab)、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトクス (anatumomab mafenatox)、アポリズマブ (apolizumab)、アテゾリマブ (atezolimumab)、アベルマブ (avelumab)、ブリナツモマブ (blinatumomab)、BMS-936559、カツマキソマブ (catumaxomab)、デュルバルマブ、エパカドスタット (epacadostat)、エブラツズマブ (epratuzumab)、インドキシモド (indoximod)、イノツズマブオゾガマイシン、インテルムマブ (intelumumab)、イピリムマブ、イサツキシマブ (isatuximab)、ランブロリズマブ (lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ (obinutuzumab)、オカラツズマブ (ocaratumumab)、オフアツムマブ、オラタツマブ (olatatumab)、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ (ticilimumab)、サマリズマブ (samalizumab)、またはトレメリムマブである。

10

【0410】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、免疫刺激薬である。例えば、PD-1およびPD-L1阻害性軸を遮断する抗体は、活性化された腫瘍反応性T細胞を開放することができ、免疫療法に感受性があるとは従来、考えられていなかった一部の腫瘍タイプを含めた、増加している数の腫瘍組織学における永続的な抗腫瘍応答を誘発することが臨床試験において示された。例えば、Okazaki, T.ら (2013年) Nat. Immunol. 14巻、1212~1218頁; Zouら (2016年) Sci. Transl. Med. 8巻を参照されたい。抗PD-1抗体であるニボルマブ (Opdivo (登録商標)、Bristol-Myers Squibb、ONO-4538、MDX1106およびBMS-936558としても公知) は、以前の抗血管新生治療法の間またはその後、疾患進行を経験したRCCを有する患者における、全生存率を改善させる可能性を示した。

20

30

【0411】

いくつかの実施形態において、免疫調節治療剤は、腫瘍細胞のアポトーシスを特異的に誘発する。本発明において使用することができる承認を受けている免疫調節治療剤には、ポマリドミド (Pomalyst (登録商標)、Celgene); レナリドマイド (Revlimid (登録商標)、Celgene); インゲノールメブテート (Picato (登録商標)、LEO Pharma) が含まれる。

【0412】

他の実施形態において、免疫調節治療剤はがんワクチンである。いくつかの実施形態において、がんワクチンは、シプリューセル-T (Provenge (登録商標)、Dendreon/Valeant Pharmaceuticals) (無症候性または最小限の症候性転移性の去勢抵抗性 (ホルモン不応性) 前立腺がんの処置に承認を受けている); およびタリモジンラヘルパレブベク (Imlygic (登録商標)、BioVex/Amgem、以前はT-VECとして公知であった) (黒色腫における、切除不能な皮膚、皮下および節病巣の処置に承認を受けた、遺伝子修飾した腫瘍溶解性ウイルス治療法) から選択される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、肝細胞癌 (NCT02562755) および黒色腫 (NCT00429312) に対する、GM-CSFを発現するように操作されているチミジンキナーゼ- (TK-) 欠損ワクシニアウイルスである、ペキサスチモジンデバシレブベク (PexaVec/JX-594、SillaJen/以前のJennerex Biotherapeutics) などの腫瘍溶解性ウイルス治療法; ペラレオレップ (Reolysin (登録商標)、Oncolytics Bio

40

50

tech) (結腸直腸がん(NCT01622543);前立腺がん(NCT01619813)、頭頸部扁平上皮細胞がん(NCT01166542)、膵臓腺癌(NCT00998322)および非小細胞肺癌(NSCLC)(NCT00861627)を含めた多数のがんにおける、RASにより活性化されていない細胞では複製しない呼吸器腸管孤立ウイルス(レオウイルス)の変異体);卵巣がん(NCT02028117)、結腸直腸がん、膀胱がん、頭頸部扁平上皮癌および唾液腺がん(NCT02636036)などの転移性または進行性上皮腫瘍における、エナデノツシレブ(NG-348、PsiOxus、以前はColoAd1として公知であった)(T細胞受容体CD3タンパク質に特異的な完全長CD80および抗体断片を発現するよう操作されているアデノウイルス);黒色腫(NCT03003676)、および腹膜疾患、結腸直腸がんまたは卵巣がん(NCT02963831)における、ONCOS-102(Targovax/以前のOncos)(GM-CSFを発現するよう操作されているアデノウイルス);GL-ONC1(GLV-1h68/GLV-1h153、GeneLux GmbH)(癌性腹膜炎(NCT01443260);卵管がん、卵巣がん(NCT02759588)において、それぞれ、ベータ-ガラクトシダーゼ(ベータ-gal)/ベータ-グルコロニダーゼまたはベータ-gal/ヒトナトリウムヨウ素共輸送体(hNIS)を発現するよう操作されているワクシニアウイルスが検討された);あるいは膀胱がん(NCT02365818)における、CG0070(Cold Genesys)(GM-CSFを発現するよう操作されているアデノウイルス)から選択される。

10

【0413】

20

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、JX-929(SillaJen/以前のJennerex Biotherapeutics)(プロドラッグである5-フルオロシトシンを細胞毒性薬5-フルオロウラシルに変換することが可能な、シトシンデアミナーゼを発現するよう操作されている、TKおよびワクシニア成長因子欠損ワクシニアウイルス);TG01およびTG02(Targovax/以前のOncos)(難治性RAS変異を標的とするペプチドをベースとする免疫療法剤);およびTILT-123(TILT Biotherapeutics)(Ad5/3-E2F-デルタ24-hTNF-IRE5-hIL20と表される操作されたアデノウイルス);およびVSV-GP(ViraTherapeutics)(リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)のグリコタンパク質(GP)を発現するよう操作されており、抗原特異的CD8⁺T細胞応答を向上するよう設計されている抗原を発現するようさらに操作され得る、水泡性口内炎ウイルス(VSV))から選択される。

30

【0414】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、キメラ抗原受容体すなわちCARを発現するよう操作されているT細胞である。このようなキメラ抗原受容体を発現するよう操作されているT細胞は、CAR-T細胞と呼ばれる。

【0415】

結合ドメインからなるCARが構築され、このドメインは、細胞表面抗原に特異的なモノクローナル抗体から誘導される、天然リガンドである一本鎖可変断片(scFv)であって、Tリンパ球において活性化シグナルを生じることが可能な、TCRに由来するCD3-ゼータシグナル伝達ドメインなどの、T細胞受容体(TCR)の機能端部であるエンドドメインに融合している、一本鎖可変断片(scFv)から誘導され得る。抗原に結合すると、このようなCARは、エフェクター細胞における内因性シグナル伝達経路にリンクし、TCR複合体により開始されるものと類似の活性シグナルを生じる。

40

【0416】

例えば、いくつかの実施形態において、CAR-T細胞は、米国特許第8,906,682号(June、その全体が参照により本明細書に組み込まれている)に記載されているものの1つであり、この特許は、抗原結合ドメイン(CD19に結合するドメインなど)を有する細胞外ドメインであって、T細胞抗原受容体複合体ゼータ鎖(CD3ゼータなど)の細胞内シグナル伝達ドメインに融合している、細胞外ドメインを含むよう操作され

50

ているCAR-T細胞を開示している。CARは、T細胞において発現する場合、抗原結合特異性に基づいて、抗原認識の方向を変えることができる。CD19の場合、抗原は、悪性B細胞上で発現する。200を超える臨床試験が、現在、幅広い範囲の適応症において、CAR-Tを使用して、進行中である[<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>]。

【0417】

いくつかの実施形態において、免疫刺激剤は、レチノイン酸受容体関連オーファン受容体（ROR γ t）のアクチベーターである。ROR γ tは、CD4+（Th17）およびCD8+（Tc17）T細胞のタイプ17エフェクターサブセットの分化および維持、ならびにNK細胞などの、IL-17を発現する自然免疫細胞部分集合の分化において、重要な役割を有する転写因子である。いくつかの実施形態において、のアクチベーターは、固形腫瘍（NCT02929862）の処置に関する臨床試験において現在評価されているLYC-55716（Lycera）である。

10

【0418】

いくつかの実施形態において、免疫刺激剤は、toll様受容体（TLR）のアゴニストまたはアクチベーターである。TLRの好適なアクチベーターは、SD-101（Dynavax）などのTLR9のアゴニストまたはアクチベーターを含む。SD-101は、濾胞性B細胞および他のリンパ腫（NCT02254772）に関して現在、検討されている免疫刺激性CpGである。本発明において使用することができるTLR8のアゴニストまたはアクチベーターには、頭頸部の扁平上皮細胞がん（NCT02124850）および卵巣がん（NCT02431559）に関して、現在、検討中のモトリモド（VTX-2337、VentiriX Pharmaceuticals）が含まれる。

20

【0419】

本発明において使用され得る他の腫瘍免疫剤としては、ウレルマブ（BMS-663513、Bristol-Myers Squibb）、抗CD137モノクローナル抗体；パーリルマブ（CDX-1127、Celldex Therapeutics）、抗CD27モノクローナル抗体；BMS-986178（Bristol-Myers Squibb）、抗OX40モノクローナル抗体；リリルマブ（IPH2102/BMS-986015、Innate Pharma、Bristol-Myers Squibb）、抗KIRモノクローナル抗体；モナリズマブ（monalizumab）（IPH2201、Innate Pharma、AstraZeneca）抗NKG2Aモノクローナル抗体；アンデカリキシマブ（andecaliximab）（GS-5745、Gilead Sciences）、抗MMP9抗体；MK-4166（Merck & Co.）、抗GITRモノクローナル抗体が挙げられる。

30

【0420】

いくつかの実施形態において、免疫刺激剤は、エロツズマブ、ミファミルチド、toll様受容体のアゴニストまたはアクチベーター、およびROR γ tのアクチベーターから選択される。

【0421】

いくつかの実施形態において、免疫刺激治療剤は、組換えヒトインターロイキン15（rhIL-15）である。rhIL-15は、診療所において、黒色腫および腎細胞癌（NCT01021059およびNCT01369888）、ならびに白血病（NCT02689453）に対する治療剤として、試験されている。いくつかの実施形態において、免疫刺激剤は、組換えヒトインターロイキン12（rhIL-12）である。いくつかの実施形態において、IL-15ベースの免疫治療剤は、ヘテロ二量体IL-15（hetIL-15、Novartis/Admune）であり、これは、可溶性IL-15結合タンパク質IL-15受容体鎖に複合体化した、内因性IL-15の合形成態からなる融合複合体（IL15:sIL-15RA）であり、これは、黒色腫、腎細胞癌、非小細胞肺癌および頭頸部扁平上皮癌（NCT02452268）に関して、第1相臨床試験

40

50

で試験されている。いくつかの実施形態において、組換えヒトインターロイキン12 (rhIL-12) は、NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.)、NCT02544724、またはNCT02542124である。

【0422】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Jerry L. Adams et al., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology," *Cancer Therapy* 2015, Vol. 14, pages 603-622に記載されるものから選択され、その内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Jerry L. Adams et al.の表1に記載される例から選択される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Jerry L. Adams et al.の表2に列挙されるものから選択される腫瘍免疫的標的を標的化する、低分子である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Jerry L. Adams et al.の表2に列挙されるものから選択される低分子薬剤である。

10

【0423】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2018, Vol. 28, pages 319-329に記載される低分子腫瘍免疫剤から選択され、その内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Peter L. Toogoodに記載される経路を標的化する薬剤である。

20

【0424】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE (R)) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing," *PLoS ONE* 12(8): e0183390に記載されるものから選択され、その内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、二重特異的T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体構築物である。いくつかの実施形態において、二重特異的T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体構築物は、CD19/CD3二重特異的抗体構築物である。いくつかの実施形態において、二重特異的T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体構築物は、EGFR/CD3二重特異的抗体構築物である。いくつかの実施形態において、二重特異的T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体構築物は、T細胞を活性化させる。いくつかの実施形態において、二重特異的T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体構築物は、T細胞を活性化させ、これは、細胞間接着分子1 (ICAM-1) および巻き添え (bystander) 細胞のFASの上方調節を誘導するサイトカインを放出する。いくつかの実施形態において、二重特異的T細胞エンゲージャー (BiTE (登録商標)) 抗体構築物は、T細胞を活性化させ、これは、巻き添え細胞溶解の誘導をもたらす。いくつかの実施形態において、巻き添え細胞は、固形腫瘍内にある。いくつかの実施形態において、溶解する巻き添え細胞は、BiTE (登録商標) により活性化されたT細胞の近隣にある。いくつかの実施形態において、巻き添え細胞は、腫瘍関連抗原 (TAA) ネガティブがん細胞を含む。いくつかの実施形態において、巻き添え細胞は、EGFRネガティブがん細胞を含む。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、PD-L1/PD1軸および/またはCTLA4を遮断する抗体である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、エキソピボで増殖した腫瘍浸潤T細胞である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、T細胞を腫瘍関連表面抗原 (TAAs) と直接接続させる、二重特異的抗体構築物またはキメラ抗体受容体 (CAR) である。

30

40

3.1. 例示的な免疫チェックポイント阻害剤

50

【0425】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、本明細書中に記載されるような免疫チェックポイント阻害剤である。

【0426】

用語「チェックポイント阻害剤」は、本明細書で使用する場合、がん細胞が患者の免疫系を回避するのを阻止するのに有用な作用剤に関する。抗腫瘍免疫破壊の主な機序の1つは「T細胞の疲弊」として公知であり、これは、阻害性受容体の上方調節をもたらす抗原への長期曝露に起因する。これらの阻害性受容体は、無差別な免疫反応を予防するために、免疫チェックポイントとして働く。

【0427】

PD-1、および細胞毒性T-リンパ球抗原4(CTLA-4、BおよびTリンパ球アテニュエータ(BTLA; CD272)、T細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン-3(Tim-3)、リンパ球活性化遺伝子-3(Lag-3; CD223)などの共阻害性受容体は、チェックポイント調節因子と称されることが多い。それらは、細胞周期進行および他の細胞内シグナル伝達過程が進行するべきかを細胞外情報が指令することを可能にする、分子「ゲートキーパー」として働く。

【0428】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1への抗体である。PD-1は、プログラム細胞死1受容体(PD-1)に結合して、この受容体が阻害性リガンドPDL-1に結合するのを阻止し、こうして、腫瘍が宿主の抗腫瘍免疫応答を抑制する能力を無効にする。

【0429】

1つの局面において、チェックポイント阻害剤は、生物学的治療剤または低分子である。別の局面において、チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、融合タンパク質またはそれらの組合せである。さらなる局面において、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーのリガンドまたはそれらの組合せから選択されるチェックポイントタンパク質を阻害する。追加的な局面において、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーのリガンドまたはそれらの組合せから選択されるチェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する。ある局面において、チェックポイント阻害剤は、免疫刺激剤、T細胞成長因子、インターロイキン、抗体、ワクチンまたはそれらの組合せである。さらなる局面において、インターロイキンはIL-7またはIL-15である。特定の局面において、インターロイキンは、グリコシル化IL-7である。追加的な局面において、ワクチンは樹状細胞(DC)ワクチンである。

【0430】

チェックポイント阻害剤には、免疫系の阻害経路を統計的に有意な方法で、遮断または阻害する任意の薬剤が含まれる。このような阻害剤は、低分子阻害剤を含むことができる、あるいは免疫チェックポイント受容体に結合して遮断または阻害する抗体またはその抗原結合断片、あるいは免疫チェックポイント受容体リガンドに結合して遮断または阻害する抗体を含むことができる。遮断または阻害のために標的とされ得る例示的な免疫チェックポイント分子には、以下に限定されないが、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4(CD2ファミリーの分子に属し、NK、およびメモリCD8⁺()T細胞のすべてに発現する)、CD160(BY55とも称される)、CGEN-15049、CHK1およびCHK2キナーゼ、A2aRおよび様々なB-7ファミリーのリガンドが含まれる。B7ファミリーのリガンドには、以下に限定されないが

10

20

30

40

50

、B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6およびB7-H7が含まれる。チェックポイント阻害剤には、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160およびCGEN-15049のうちの一つまたは複数に結合して、その活性を遮断または阻害する、抗体もしくはその抗原結合断片、他の結合タンパク質、生物治療剤または低分子が含まれる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、トレメリムマブ（CTLA-4ブロック抗体）（抗OX40）、PD-L1モノクローナル抗体（抗B7-H1；MED14736）、MK-3475（PD-1ブロッカー）、ニボルマブ（抗PD1抗体）、CT-011（抗PD1抗体）、BY55モノクローナル抗体、AMP224（抗PDL1抗体）、BMS-936559（抗PDL1抗体）、MPLDL3280A（抗PDL1抗体）、MSB0010718C（抗PDL1抗体）およびイピリムマブ（抗CTLA-4チェックポイント阻害剤）が含まれる。チェックポイントタンパク質リガンドには、以下に限定されないが、PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86およびTIM-3が含まれる。

【0431】

特定の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニストおよびCTLA-4アンタゴニストから選択される。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、イピリムマブ（Yervoy（登録商標））およびペムプロリズマブ（Keytruda（登録商標））からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ（抗PD-1抗体、Opdivo（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）；ペムプロリズマブ（抗PD-1抗体、Keytruda（登録商標）、Merck）；イピリムマブ（抗CTLA-4抗体、Yervoy（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）；デュルバルマブ（抗PD-L1抗体、Imfinzi（登録商標）、AstraZeneca）；およびアテゾリズマブ（抗PD-L1抗体、Tecentriq（登録商標）、Genentech）から選択される。

【0432】

いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ランプロリズマブ（MK-3475）、ニボルマブ（BMS-936558）、ピジリズマブ（CT-011）、AMP-224、MDX-1105、MED14736、MPLDL3280A、BMS-936559、イピリムマブ、リリルマブ（lirlumab）、IPH2101、ペムプロリズマブ（Keytruda（登録商標））またはトレメリムマブからなる群より選択される。

【0433】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、REGN2810（Regeneron）（基底細胞癌（NCT03132636）；NSCLC（NCT03088540）；皮膚扁平上皮癌（NCT02760498）；リンパ腫（NCT02651662）；および黒色腫（NCT03002376）を有する患者において試験された抗PD-1抗体）；びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫および多発性骨髄腫に関する臨床試験中の、ピジリズマブ（CureTech）（CT-011としても公知であり、PD-1に結合する抗体）；非小細胞肺癌、メルケル細胞癌、中皮腫、固形腫瘍、腎がん、卵巣がん、膀胱がん、頭頸部がん、および胃がんに関する臨床試験中の、アベルマブ（Bavencio（登録商標）、Pfizer/Merck KGaA）（MSB0010718Cとしても公知であり、完全ヒトIgG1抗PD-L1抗体）；または非小細胞肺癌、黒色腫、トリプルネガティブ乳がんおよび進行性、または転移性固形腫瘍に関する臨床試験中の、PDR001（Novartis）（PD-1に結合する阻害性抗体）である。トレメリムマブ（CP-675,206；AstraZeneca）は、中皮腫、結腸直腸がん、腎臓がん、乳がん、肺がんおよび非小細胞肺癌、膵臓導管腺癌、膵臓

10

20

30

40

50

がん、生殖細胞がん、頭頸部の扁平上皮細胞がん、肝細胞癌、前立腺がん、子宮内膜がん、肝臓における転移性がん、肝臓がん、大細胞型B細胞性リンパ腫、卵巣がん、子宮頸がん、転移性未分化甲状腺がん、尿路上皮がん、卵管がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、軟組織肉腫および黒色腫を含めた、いくつかの適応症に関する臨床試験において検討された、CTLA-4に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。AGEN-1884 (AgenuS) は、進行性固形腫瘍 (NCT02694822) について、第1相臨床試験において現在検討中の、抗CTLA4抗体である。

【0434】

いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、T細胞免疫グロブリンムチン含有タンパク質-3 (TIM-3) の阻害剤である。本発明において使用することができるTIM-3阻害剤には、TSR-022、LY3321367およびMBG453が含まれる。TSR-022 (Tesarro) は、固形腫瘍 (NCT02817633) において現在、検討中の抗TIM-3抗体である。LY3321367 (Eli Lilly) は、固形腫瘍 (NCT03099109) において現在、検討中の抗TIM-3抗体である。MBG453 (Novartis) は、進行性悪性腫瘍 (NCT02608268) において現在、検討中の抗TIM-3抗体である。

10

【0435】

いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ある種のT細胞およびNK細胞上の免疫受容体である、IgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体、すなわちTIGITの阻害剤である。本発明において使用することができるTIGIT阻害剤には、BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb)、抗TIGITモノクローナル抗体 (NCT02913313) ; OMP-313M32 (Oncomed) ; および抗TIGITモノクローナル抗体 (NCT03119428) が含まれる。

20

【0436】

いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、リンパ球活性化遺伝子-3 (LAG-3) の阻害剤である。本発明において使用することができるLAG-3阻害剤には、BMS-986016およびREGN3767およびIMP321が含まれる。抗LAG-3抗体である、BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) は、神経膠芽腫および膠肉腫 (NCT02658981) において、現在、検討されている。REGN3767 (Regeneron) もまた、抗LAG-3抗体であり、悪性腫瘍 (NCT03005782) において現在、検討中である。IMP321 (Immutep S.A.) は、LAG-3-Ig融合タンパク質であり、黒色腫 (NCT02676869) ; 腺癌 (NCT02614833) ; および転移性乳がん (NCT00349934) において検討されている。

30

【0437】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、OX40アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のOX40アゴニストには、転移性腎臓がん (NCT03092856) ならびに進行性がんおよび新生物 (NCT02554812 ; NCT05082566) における、PF-04518600 / PF-8600 (Pfizer) (アゴニスト性抗OX40抗体) ; がんの第1相臨床試験 (NCT02528357) におけるGSK3174998 (Merck) (アゴニスト性抗OX40抗体) ; 進行性固形腫瘍 (NCT02318394およびNCT02705482) におけるMEDI0562 (Medimmune / AstraZeneca) (アゴニスト性抗OX40抗体) ; 結腸直腸がん (NCT02559024) 、乳がん (NCT01862900) 、頭頸部がん (NCT02274155) および転移性前立腺がん (NCT01303705) を有する患者における、MEDI6469 (アゴニスト性抗OX40抗体) (Medimmune / AstraZeneca) ; ならびに進行性がん (NCT02737475) におけるBMS-986178 (Bristol-Myers Squibb) (アゴニスト性抗OX40抗体) が含まれる。

40

50

【0438】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、CD137(4-1BBとも呼ばれる)アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のCD137アゴニストには、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(NCT02951156)、ならびに進行性がんおよび新生物(NCT02554812およびNCT05082566)における、ウトミルマブ(PF-05082566、Pfizer)(アゴニスト性抗CD137抗体); 黒色腫および皮膚がん(NCT02652455)ならびに神経膠芽腫および膠肉腫(NCT02658981)におけるウレルマブ(BMS-663513、Bristol-Myers Squibb)(アゴニスト性抗CD137抗体)が含まれる。

【0439】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、CD27アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のCD27アゴニストには、扁平上皮細胞頭頸部がん、卵巣癌、結腸直腸がん、腎細胞がんおよび神経膠芽腫(NCT02335918)、リンパ腫(NCT01460134)、ならびに神経膠腫および星状細胞腫(NCT02924038)におけるバルリルマブ(CDX-1127、Celldex Therapeutics)(アゴニスト性抗CD27抗体)が含まれる。

【0440】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、グルココルチコイド誘発性腫瘍壊死因子受容体(GITR)アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のGITRアゴニストには、悪性黒色腫および他の悪性固形腫瘍(NCT01239134およびNCT02628574)におけるTRX518(Leap Therapeutics)(アゴニスト性抗GITR抗体); 固形腫瘍およびリンパ腫(NCT02740270)におけるGWN323(Novartis)(アゴニスト性抗GITR抗体); 進行性がん(NCT02697591およびNCT03126110)におけるINCAGN01876(Incyte/AgenuS)(アゴニスト性抗GITR抗体); 固形腫瘍(NCT02132754)におけるMK-4166(Merck)(アゴニスト性抗GITR抗体)、ならびに進行性固形腫瘍(NCT02583165)におけるMED1873(Medimmune/AstraZeneca)(ヒトIgG1 Fcドメインを有するアゴニスト性六量体GITRリガンド分子)が含まれる。

【0441】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、誘発性T細胞共刺激剤(ICOS、CD278としても公知)アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のICOSアゴニストには、リンパ腫(NCT02520791)におけるMED1570(Medimmune)(アゴニスト性抗ICOS抗体); 第1相試験(NCT02723955)における、GSK3359609(Merck)(アゴニスト性抗ICOS抗体); 第1相試験(NCT02904226)における、JTX-2011(Jounce Therapeutics)(アゴニスト性抗ICOS抗体)が含まれる。

【0442】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、キラーIgG様受容体(KIR)阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中のKIR阻害剤には、白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多発性骨髄腫(NCT02252263)およびリンパ腫(NCT01592370)における、リリルマブ(IPH2102/BMS-986015、Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb)(抗KIR抗体); 骨髄腫(NCT01222286およびNCT01217203)における、IPH2101(1-7F9、Innate Pharma); ならびにリンパ腫(NCT02593045)における、IPH4102(Innate Pharma)(長い細胞質尾部の3つのドメイン(KIR3DL2)に結合する抗KIR抗体)が含まれる。

【0443】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、CD47とシグナル

10

20

30

40

50

調節タンパク質アルファ (SIRPa) との間の相互作用の CD47 阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中の CD47/SIRPa 阻害剤には、第 1 相試験 (NCT03013218) における、ALX-148 (Alexo Therapeutics) (CD47 に結合して CD47/SIRPa 媒介性シグナル伝達を阻止する (SIRPa) のアンタゴニスト性変異体) ; 第 1 相の臨床試験 (NCT02890368 および NCT02663518) における、TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics) (SIRPa の N 末端 CD47 結合ドメインと ヒト IgG1 の Fc ドメインとを連結させることにより生成する可溶性組換え融合タンパク質は、ヒト CD47 に結合して、ヒト CD47 がその「私を食べないで (do not eat)」シグナルをマクロファージに送るのを阻止することにより作用する) ; 白血病 (NCT02641002) における、CC-90002 (Celgene) (抗 CD47 抗体) ; ならびに結腸直腸の新生物および固形腫瘍 (NCT02953782)、急性骨髄性白血病 (NCT02678338) およびリンパ腫 (NCT02953509) における、Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.) が含まれる。

10

【0444】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、CD73 阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中の CD73 阻害剤には、固形腫瘍 (NCT02503774) における、MEDI9447 (Medimmune) (抗 CD73 抗体) ; および固形腫瘍 (NCT02754141) における、BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb) (抗 CD73 抗体) が含まれる。

20

【0445】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、インターフェロン遺伝子タンパク質の刺激因子 (STING、膜貫通タンパク質 173 または TMEM173 としても公知) のアゴニストを含む。臨床試験において現在検討中の STING のアゴニストには、リンパ腫 (NCT03010176) における、MK-1454 (Merck) (アゴニスト性合成環式ジヌクレオチド) ; ならびに第 1 相試験 (NCT02675439 および NCT03172936) における、ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis) (アゴニスト性合成環式ジヌクレオチド) が含まれる。

30

【0446】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、CSF1R 阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中の CSF1R 阻害剤には、結腸直腸がん、膵臓がん、転移性および進行性がん (NCT02777710) ならびに黒色腫、非小細胞肺癌ん、扁平上皮細胞頭頸部がん、消化管間質腫瘍 (GIST) および卵巣がん (NCT02452424) における、ペキシダルチニブ (PLX3397, Plexxikon) (CSF1R 低分子阻害剤) ; ならびに膵臓がん (NCT03153410)、黒色腫 (NCT03101254) および固形腫瘍 (NCT02718911) における、IMC-CS4 (LY3022855, Lilly) (抗 CSF-1R 抗体) ; ならびに進行性固形腫瘍 (NCT02829723) における、BLZ945 (4-[2((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ)-ベンゾチアゾール-6-イルオキシル]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド, Novartis) (CSF1R の経口利用可能な阻害剤) が含まれる。

40

【0447】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、NKG2A 受容体阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中の NKG2A 受容体阻害剤には、頭頸部の新生物 (NCT02643550) および慢性リンパ球性白血病 (NCT02557516) における、モナリズマブ (IPH2201, Innate Pharma) (抗 NKG2A 抗体) が含まれる。

【0448】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、ペムプロ

50

リズマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブまたはピジリズマブから選択される。

【0449】

4. 製剤および投与

4.1. 薬学的に受容可能な組成物

いくつかの実施形態によれば、本発明は、EP4活性を阻害する薬剤、がん免疫療法剤、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む組成物を提供する。ある種の実施形態において、本発明の組成物中のEP4活性を阻害する薬剤の量は、生物学的サンプルまたは患者において測定可能な程度にEP4活性またはその変異体を阻害するのに有効となるようなものである。ある種の実施形態において、本発明の組成物は、このような組成物を必要としている患者に投与するために製剤化される。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、患者に経口投与するために製剤化される。いくつかの実施形態において、プロスタグランジンEP4受容体（EP4）活性を阻害する薬剤は、化合物A、またはその薬学的に受容可能な塩である。いくつかの実施形態において、プロスタグランジンEP4受容体（EP4）活性を阻害する薬剤は化合物B、またはその薬学的に受容可能な塩である。

10

【0450】

用語「患者」とは、本明細書で使用する場合、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

【0451】

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクル」とは、共に製剤化される、本化合物の薬理的活性を破壊しない、非毒性のキャリア、アジュバントまたはビヒクルを指す。本発明の組成物中で使用することができる、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルには、以下に限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムなどの緩衝物質、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースをベースとする物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が含まれる。

20

30

【0452】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、直腸により、経鼻により、頬により、経膈により、または埋め込まれたレザーバーを介して投与することができる。用語「非経口的」には、本明細書で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝臓内、病巣内および頭蓋内への注射または注入技法が含まれる。好ましくは、本組成物は、経口的に、腹腔内にまたは静脈内に投与される。本発明の組成物の滅菌注射可能な形態は、水性または油性の懸濁液剤とすることができる。これらの懸濁液剤は、好適な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を使用して、当技術分野で公知の技法に従い、製剤化することができる。滅菌注射調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液剤として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注射用滅菌溶液剤または懸濁液剤とすることもできる。使用することができる、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液および等張性の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の不揮発油が、溶媒または懸濁媒体として、慣用的に使用される。

40

【0453】

この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発性油を用いてよい。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、とりわけポリオキシエチル化型のオリーブ油またはヒマシ油などの、天然の薬学的に受容可能な油と同様に

50

、注射剤の調製に有用である。これらの油性溶液または懸濁液剤はまた、エマルション剤および懸濁液剤を含む、薬学的に受容可能な剤形の製剤化に一般に使用される、カルボキシメチルセルロースまたは類似の分散剤などの、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含有してもよい。薬学的に受容可能な固体、液体または他の剤形の製造において一般に使用される、Tweens、Spansおよび他の乳化剤、または生体利用率の向上剤などの、他の一般に使用される界面活性剤もまた、製剤化の目的で使用することができる。

【0454】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、以下に限定されないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液剤または溶液剤を含めた、任意の経口的に許容される剤形で、経口により投与することができる。経口使用向けの錠剤の場合、一般に使用されるキャリアには、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もまた、通常、加えられる。カプセル剤形態での経口投与の場合、有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁液剤が経口使用に必要な場合、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と一緒にされる。所望の場合、ある種の甘味剤、着香剤または着色剤も添加されてもよい。

10

【0455】

代替的に、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、直腸投与向けの坐剤の形態で投与されてもよい。これらは、薬剤を、室温では固体であるが、直腸温度では液体となり、したがって、直腸で溶解して薬物を放出する、好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。このような物質には、カカオ脂、ビーワックスおよびポリエチレングリコールが含まれる。

20

【0456】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、とりわけ、処置の標的が、眼、皮膚または腸管下部の疾患を含めた、局所施用により容易に接近可能な領域または器官を含む場合、局所的に投与することもできる。好適な局所製剤は、これらの領域または器官の各々向けに容易に調製される。

【0457】

腸管下部向けの局所施用は、直腸の坐剤製剤（上を参照されたい）または好適な浣腸製剤で行うことができる。局所経皮パッチ剤もまた、使用されてもよい。

【0458】

局所施用の場合、提供される薬学的に受容可能な組成物は、1つまたは複数のキャリア中に懸濁または溶解された活性構成成分を含有する好適な軟膏剤で製剤化されてもよい。本発明の化合物の局所投与向けキャリアには、以下に限定されないが、鉱物油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が含まれる。代替的に、提供される薬学的に受容可能な組成物は、1種または複数の薬学的に受容可能なキャリアに懸濁または溶解した活性構成成分を含有する、好適なローション剤またはクリーム剤で製剤化され得る。好適なキャリアには、以下に限定されないが、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。

30

40

【0459】

眼用途の場合、提供される薬学的に受容可能な組成物は、等張性のpH調整した滅菌生理食塩水中のマイクロ化懸濁液剤として、または好ましくは、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤を含むかまたは含まない、等張性のpH調整した滅菌生理食塩水中の溶液剤として製剤化されてもよい。代替的に、眼用途の場合、薬学的に受容可能な組成物は、ワセリンなどの軟膏剤中で製剤化されてもよい。

【0460】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、経鼻用エアゾールまたは吸入によって投与されてもよい。このような組成物は、医薬製剤の技術分野で周知の技法に準拠して調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、生体利用率を向上させるための吸収促

50

進剤、フルオロカーボン、および/または他の慣用的な可溶化剤もしくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液剤として調製されてもよい。

【0461】

最も好ましくは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、経口投与向けに製剤化される。このような製剤は、食物と共に、または食物なしに投与されてもよい。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物なしに投与される。他の実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物と一緒に投与される。

【0462】

単一剤形の組成物を生成するためにキャリア物質と一緒にされ得る、本発明の化合物の量は、処置される宿主、投与の特定の様式に応じて様々となる。好ましくは、提供される組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の間となる阻害剤の投与量が、これらの組成物を服用する患者に投与され得るよう製剤化されるべきである。

10

【0463】

任意の特定の患者のための具体的な投与量および処置レジメンは、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物組合せ、ならびに処置を行う医師の判断および処置を受ける特定の疾患の重症度を含めた、様々な因子に依存することもやはり理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存するであろう。

【0464】

4.2. 投与

20

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤および本明細書に記載されているようながん免疫療法剤は、単一剤形として単一組成物で投与される。いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤および本明細書に記載されているようながん免疫療法剤は、複数投与量レジメンとして別個に投与される。複数投与量レジメンとして投与される場合、2種の薬剤は同時に、逐次的にまたは互いにある時間内に、例えば、互いに1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、18、20、21、22、23、または24時間内に投与されてもよい。いくつかの実施形態において、2種の薬剤は、24時間より長く間をあけて複数投与量レジメンとして投与される。いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は化合物A、またはその薬学的に受容可能な塩である。いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤は化合物B、またはその薬学的に受容可能な塩である。

30

【0465】

本明細書で使用される場合、用語「組合せ」、「組み合わせた」および関連用語は、本発明による治療剤の同時投与または逐次投与を指す。例えば、EP4活性を阻害する薬剤は、別個の単位剤形で、がん免疫療法剤と同時にもしくは逐次に投与されてもよく、またはEP4活性を阻害する薬剤は単一の単位剤形でがん免疫療法剤と共に同時に投与されてもよい。したがって、本発明は、EP4活性を阻害する薬剤、がん免疫療法剤、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。

【0466】

40

単一剤形を生成するためにキャリア物質と一緒にされ得る、EP4活性を阻害する薬剤およびがん免疫療法剤の量は、処置される宿主および投与の特定の様式に応じて様々となる。好ましくは、本発明の組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の間となる各薬剤の投与量が投与され得るよう製剤化されるべきである。

【0467】

いくつかの実施形態において、EP4活性を阻害する薬剤およびがん免疫療法剤は相乗的に作用することができる。したがって、各薬剤の量は、その治療剤だけしか利用しない単剤療法において必要となる量未満となる。このような組成物において、各薬剤の通常投与される量の約50%~約100%の間の投与量を投与することができる。いくつかの実施形態において、各薬剤は、各薬剤の通常投与される量の約50%、約55%、約60

50

%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約95%の投与量で投与される。本明細書で使用される場合、語句「通常投与される」とは、FDAの承認を受けている治療剤が、FDAラベルインサートにしたがう投薬について承認されている量を意味する。

【0468】

本発明の組成物中に存在する各薬剤の量は、唯一の活性剤として該治療剤を含む組成物で通常投与される量以下となろう。いくつかの実施形態において、本開示組成物中の各薬剤の量は、唯一の治療活性剤として該薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%~100%の範囲となろう。

【0469】

いくつかの実施形態において、記載されるEP4活性を阻害する薬剤および/またはがん免疫療法剤またはその医薬組成物はまた、補綴物、人工弁、脈管移植片、ステントおよびカテーテルなどの、埋込式医療用装具をコーティングするための組成物に取り込ませることもできる。脈管ステントは、例えば、再狭窄(損傷後の脈管壁の再狭小化)の克服に使用されてきた。しかし、ステント、または他の埋込式装具を使用する患者は、凝塊形成または血小板活性化のリスクがある。これらの望ましくない作用は、キナーゼ阻害剤を含む、薬学的に受容可能な組成物によりこれらのデバイスを予めコーティングすることにより予防または軽減することができる。記載されるEP4活性を阻害する薬剤および/またはがん免疫療法剤またはその医薬組成物によりコーティングされた埋込式装具は、本発明の別の実施形態である。

【0470】

5. 使用

いくつかの実施形態において、本発明は、患者において増殖性障害を処置するための方法であって、患者に、プロスタグランジンEP4受容体(EP4)活性を阻害する薬剤を、本明細書に記載されているようながん免疫療法剤と組み合わせて投与するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、増殖性障害は本明細書に記載されているようなものから選択されるがんである。いくつかの実施形態において、患者は、免疫療法で処置された、または処置を受けているまたは処置すべきがん患者である。いくつかの実施形態において、がん患者は、本発明の処置を受ける時点で、妊娠しておらず、授乳もしていない。いくつかの実施形態において、がん患者は、本発明の処置を受ける時点で、受胎していない。いくつかの実施形態において、プロスタグランジンEP4受容体(EP4)活性を阻害する薬剤は化合物A、またはその薬学的に受容可能な塩である。いくつかの実施形態において、プロスタグランジンEP4受容体(EP4)活性を阻害する薬剤は化合物B、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0471】

本明細書で使用する場合、用語「処置(treatment)」、「処置する(treat)」および「処置すること(treating)」とは、本明細書に記載されているような疾患もしくは障害、または1つもしくは複数のそれらの症状を逆転させる、軽減する、それらの発症を遅延させる、またはそれらの進行を阻害することを指す。いくつかの実施形態において、処置は、1つまたは複数の症状が発症した後に、行われてもよい。他の実施形態において、処置は、症状の非存在下で行われてもよい。例えば、処置は、症状の発症前に、感受性の高い個体に行われてもよい(例えば、症状歴に照らし合わせて、および/または遺伝的もしくは他の感受性因子に照らし合わせて)。処置はまた、症状が治癒した後に、例えば、その再発を予防または遅延させるために、継続されてもよい。

【0472】

いくつかの実施形態において、がんは非小細胞肺癌(NSCLC)である。いくつかの実施形態において、がんは進行したおよび/または転移性NSCLCである。いくつかの実施形態において、がんは卵巣がんである。いくつかの実施形態において、がんは乳がんである。いくつかの実施形態において、がんは頭頸部がんである。いくつかの実施形態において、がんは直腸結腸がん(CRC)である。いくつかの実施形態において、がんは

進行したまたは進行性のマイクロサテライト安定 (MSS) CRC である。

【0473】

NSCLC 患者

いくつかの実施形態において、がん患者は NSCLC 患者である。いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は免疫療法で処置された。いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は PD-1/L1 免疫療法で処置された。いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は最低 12 週間 PD-1/L1 免疫療法で処置された。いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は最低 12 週間付与された PD-1/L1 免疫療法において進行していた (別名、PD-1/L1 後 NSCLC 腺癌 (post-PD-1/L1 NSCLC adenocarcinoma) 患者)。

10

【0474】

いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は NSCLC の病理学的に診断された腺癌組織学を有する。

【0475】

いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は、RECIST 1.1 (固形腫瘍における応答評価基準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)) にしたがって臨床的におよび/または X 線検査で進行している、進行した (ステージ IIIb) および転移性 (ステージ IV) の患者である。

【0476】

いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は少なくとも 18 歳である。

20

【0477】

いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は公知の PD-L1 陽性状態 (>1%) を有する。いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は RECIST 1.1 による測定可能病変を有する。いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は、最低 12 週間付与された、PD-1 または PD-L1 アンタゴニストによる過去の免疫療法処置から進行がある。いくつかの実施形態において、過去の免疫療法は、化学療法と共にまたは化学療法なしで付与され、任意の系統で使用された。いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は、進行後、1 つの追加の系統の介入化学療法がある。

【0478】

いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は ECOG 0~1 のパフォーマンスステータスを有する。いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は ECOG パフォーマンスステータスグレード 0 を有する。いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は ECOG パフォーマンスステータスグレード 1 を有する。ECOG パフォーマンスステータスは、Oken M, Creech R, Tormey D, et al. "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group" Am J Clin Oncol. 1982; 5:649-655 で論じられている。ECOG パフォーマンスステータスグレード 0 は、完全に活動的であり、疾患前の動作をすべて制限なしで実行することができる患者を指す。ECOG パフォーマンスステータスグレード 1 は、肉体的に激しい活動には制限があるが、歩行および軽いまたは座って行う性質の作業、例えば、軽い家事、事務などを行うことができる患者を指す。

30

40

【0479】

いくつかの実施形態において、NSCLC 患者は、以下の通り、十分な骨髄、腎臓、および肝臓機能を有する (療法開始の 7 日以内) :

- ・好中球絶対数 (ANC) 1000 / μ L ; および/または
- ・ヘモグロビン > 9 g / dL ; および/または
- ・血小板数 > 75,000 / μ L ; および/または
- ・血清クレアチニン 1.5 \times 正常上限 (ULN)、もしくはクレアチニンレベル > 1.5 \times 施設 ULN (Cockcroft-Gault 式を使用) を有する被験体に対して糸球体濾過率 (GFR) 40 mL / 分 ; および/または
- ・血清全ビリルビン 1.5 \times ULN、もしくは全ビリルビンレベル > 1.5 ULN を有

50

する被験体に対して直接ビリルビン U L N ; および / または
・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) およびアラニンアミノトランスフ
ェラーゼ (A L T) 2 . 5 × U L N (または肝臓転移が存在する場合 5 ×) 。

【 0 4 8 0 】

いくつかの実施形態において、N S C L C 患者は、過去の療法からのすべての臨床的に
有意な進行中の有害事象 (A E) について、グレード 1 またはベースラインまで回復して
いる。

【 0 4 8 1 】

いくつかの実施形態において、N S C L C 患者は、クローン病および潰瘍性大腸炎、ま
たは非感染性間質性肺疾患を含めた、炎症性腸疾患 (I B D) の最近の病歴 (最近 1 2 カ
月内) を有さない。

10

【 0 4 8 2 】

いくつかの実施形態において、N S C L C 患者は、有害事象の管理のために使用する以
外は、処置開始前の 3 日以内にまたは研究中のいかなる時点においても、非ステロイド性
抗炎症剤 (N S A I D) またはシクロオキシゲナーゼ - 2 (C O X - 2) 阻害剤の現行の
使用はない。いくつかの実施形態において、N S C L C 患者はアスピリン製品を使用し
ていない、または予防的心血管用量でのみこれを使用する。

【 0 4 8 3 】

いくつかの実施形態において、N S C L C 患者は、連続的な全身免疫抑制療法を必要と
する、消化管 (G I) 潰瘍もしくは大腸炎 (I B D 以外) または臨床的に有意な自己免疫
疾患 (すなわち重篤) を最近 (最近 1 2 カ月以内) または現在有さない。

20

【 0 4 8 4 】

いくつかの実施形態において、N S C L C 患者は、P D - 1 抗体に対する重篤な過敏性
反応の病歴を持たない。

【 0 4 8 5 】

いくつかの実施形態において、N S C L C 患者は、本発明の処置の計画された最初の用
量前の 3 0 日以内に生ワクチンを受けていない。

【 0 4 8 6 】

いくつかの実施形態において、N S C L C 患者は、本発明の処置の最初の用量前の 2 週
以内にコルチコステロイド (> 1 0 m g の一日プレドニゾン当量) または他の免疫抑制薬
物のいずれかによる連続的な全身的処置を必要とする任意の状態を有さない。いくつかの
実施形態において、N S C L C 患者は、活動性自己免疫疾患の非存在下で、吸入または局
所的ステロイドおよび 1 0 m g までの一日プレドニゾン当量の生理学的補充用量を取っ
ている。

30

【 0 4 8 7 】

いくつかの実施形態において、N S C L C 患者は公知の E G F R 、 A L K 、 または R O
S 遺伝子変更を有さない。

【 0 4 8 8 】

いくつかの実施形態において、N S C L C 患者は喫煙歴を有する。

【 0 4 8 9 】

いくつかの実施形態において、N S C L C 患者は、無制御なまたは命にかかわる症候性
の併発疾患 (公知の症候性 H I V 、 症候性 B 型肝炎および C 型肝炎、または活動性結核 [
T B] を含む) を有さない。

40

【 0 4 9 0 】

いくつかの実施形態において、N S C L C 患者は、本発明の処置開始の 3 週間以内に化
学療法または研究用薬剤またはデバイスを受けていない、または大手術もしくは全身放射
線を受けていない、または本発明の処置の開始前、これらのうちのいずれかの合併症から
不十分な治癒または回復を有した。

【 0 4 9 1 】

いくつかの実施形態において、N S C L C 患者は、本発明の処置開始前の 3 年以内に潜

50

在的に命にかかわる第2の悪性疾患を有さない。

【0492】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は臨床的に不安定な中枢神経系(CNS) / 脳転移(処置したまたは安定したCNS転移は許容される)を有さない。

【0493】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、寛解のために許容された病変の局所的放射線(処置後の非標的病変と考えられる)を除いて、任意の他の同時進行の抗腫瘍性処置を行っていない。

【0494】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、これらに限定されないが、

- ・脳血管系障害 / 脳卒中(登録前<6カ月); および / または
- ・心筋梗塞(登録前<6カ月); および / または
- ・不安定な狭心症; および / または
- ・うっ血性心不全(ニューヨーク心臓協会心機能分類(New York Heart Association Classification)クラスII); および / または
- ・薬物を必要とする重度の心不整脈

を含む、臨床的に有意な(すなわち、活動性)心血管疾患を有さない。

10

【0495】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、強力なCYP3A4またはP-糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤の同時投与を必要とする医学的状态を有さない。

20

【0496】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は妊娠または授乳していない、または本発明の処置中に受胎する予定はない。

【0497】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、進行したまたは転移性PD-1/L1後非小細胞肺癌(NSCLC)腺癌を有する。

【0498】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、任意のPD-1またはPD-L1チェックポイント阻害剤で最低12週間過去に処置したことのあるNSCLCと診断された成人患者である。

30

【0499】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、グラビبران、1日2回(BID)300mgの開始用量レベルで処置される。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は2年までの間グラビبرانおよびペムプロリズマブで処置される。

【0500】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は組織学的に確認された非小細胞肺癌(NSCLC)腺癌を有する成人患者である。

【0501】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、同時進行の化学放射線療法による治癒的意図の処置に適していない進行した(ステージIIIb)疾患を有し、転移性の(ステージIV)患者である。

40

【0502】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は最低12週間PD-1またはPD-L1アンタゴニストを投与後、RECIST v1.1にしたがって臨床的におよび / またはX線検査で進行している。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は化学療法と共に免疫療法を受けた。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は化学療法を伴わない免疫療法を受けた。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は任意の系統での免疫療法を受けた。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は1つ以下の免疫療法の過去のレジメンを受けた。

50

【0503】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、現地の研究者/放射線学により評価されたように、RECIST v1.1に従い測定可能病変を有する。いくつかの実施形態において、以前に照射された領域に位置する病変は、このような病変において進行が実証された場合、測定可能と考えられる。

【0504】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、複数のコア生検のための気管支鏡、胸腔鏡または経皮的生検（1つの生検当たり最低3通りの経路）を介して安全に到達できる疾患を有する。

【0505】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) パフォーマンスステータス0~1を有する。

10

【0506】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、以下の表Aに定義されているような十分な器官機能を有する。

【0507】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、処置開始前の3日以内にまたは処置中のいかなる時点においても、NSAID（例えば、イブuproフェン、ナプロキセン）、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ）を使用しない。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、AEの管理のため、処置開始前の3日以内にまたは処置中のいずれかの時点において、NSAID（例えば、イブuproフェン、ナプロキセン）、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ）を使用する。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、予防的心血管用量に限定されたアスピリン製品を使用する。

20

【0508】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、公知の上皮成長因子受容体（EGFR）、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）、またはROS遺伝子変異を有さない。

【0509】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は公知のBRAF遺伝子変異を有さない。

30

【0510】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は喫煙歴を有する（生涯の煙草の本数>100本）。

【0511】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、PD-1/L1抗体に対する重篤な過敏性反応の病歴を持たない。

【0512】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、処置前の4週以内に研究用薬剤を含む過去の全身抗がん療法を受けていない。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、過去の療法によるすべてのAEからグレード1またはベースラインまで回復している。いくつかの実施形態において、NSCLC患者はグレード2ニューロパシーを有する。

40

【0513】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、本発明の処置開始の2週間以内に過去の放射線療法を受けていない。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、すべての放射線関連の毒性から回復し、コルチコステロイドを必要とせず、放射線肺炎に罹ったことがない。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、非中枢神経系（CNS）疾患に対する待機的放射線（2週間の放射線療法）に対して1週間のウォッシュアウトを有する。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、寛解のみのために許容された病変の局所的放射線（処置後の非標的病変と考えられる）を除いて、本発明の処置中

50

任意の抗腫瘍性処置を受けない。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、本発明の処置開始前に、手術を受け、ならびに介入に由来する毒性および/または合併症から完全に回復している。

【0514】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は実験処置の最初の用量前の30日以内に生ワクチンを受けていない。

【0515】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、本発明の処置前および処置中に強力なCYP3A4またはP-糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤を摂取しない。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、強力なCYP3A4またはP-糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤を摂取していたが、本発明の処置の投薬前の5半減期以内に他の薬物に移行している。

10

【0516】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、本発明の処置の最初の用量前の4週以内に研究用薬剤の研究に参加しない、または参加していない。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、本発明の処置の最初の用量前の4週以内に研究用デバイスを使用していない。

【0517】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は免疫不全の診断を有さない。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、本発明の処置の最初の用量前の7日以内に、慢性全身ステロイド療法(10mgの一日プレドニゾン当量を超える投薬)、または任意の他の形態の免疫抑制療法を受けない。

20

【0518】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は本発明の処置の最初の用量前の3年以内に積極的な処置を進めているまたは必要とする公知の追加の潜在的に命にかかわる悪性疾患を有さない。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は皮膚の基底細胞癌を有する。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は皮膚の扁平上皮癌を有する。いくつかの実施形態において、NSCLC患者は潜在的に治癒的療法を受けてきた上皮内癌(すなわち、乳癌、上皮子宮頸がん)を有する。

【0519】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、公知の活動性のCNS転移および/または癌性髄膜炎を有さない(臨床的に安定したおよび/または以前に処置した不活性なCNS転移は許容される)。

30

【0520】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、過去2年間全身的処置を必要とする活動性自己免疫疾患(つまり、疾患修飾薬、コルチコステロイドまたは免疫抑制薬物の使用を伴う)を有さない。いくつかの実施形態において、全身的処置は補充療法(つまり、副腎不全または下垂体不全に対するチロキシン、インスリン、または生理学的コルチコステロイド補充療法)ではない。いくつかの実施形態において、自己免疫疾患は炎症性腸疾患(IBD)、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎である。

40

【0521】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、ステロイドを必要とする(非感染性)肺炎の病歴を有さない、または現行の肺炎を有する。

【0522】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、全身療法を必要とする活動性感染症を有さない。

【0523】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、最近の(最近12カ月以内)または現行のGI潰瘍または大腸炎または非免疫大腸炎を有さない。

【0524】

50

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の公知の病歴を有さない。

【0525】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、B型肝炎または公知の活動性C型肝炎ウイルス感染症の公知の病歴を有さない。

【0526】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、臨床的に有意な（すなわち、活動性）心血管疾患：脳血管系障害／脳卒中（登録前＜6カ月）、心筋梗塞（登録前＜6カ月）、不安定狭心症、うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類クラスII）、または無制御な心不整脈を有さない。

10

【0527】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、本発明の処置との協調を妨げる公知の精神障害または物質乱用障害を有さない。

【0528】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、本発明の処置前に妊娠試験が陽性である、妊娠の可能性がある女性（WOCBP）ではない。

【0529】

いくつかの実施形態において、NSCLC患者は、本発明の処置の予測される期間内に授乳していない、または受胎する、または子供の父親になることが予想されていない。

20

【0530】

CRC患者

いくつかの実施形態において、CRC患者は組織学的に確認された進行した、転移性、または進行性の直腸結腸がん（CRC）である。いくつかの実施形態において、マイクロサテライト安定疾患（MSI）は過去のPCRまたは免疫組織化学の結果に基づく。

【0531】

いくつかの実施形態において、CRC患者は少なくとも18歳である。

【0532】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、第一選択の5-FUベースの療法において進行している、療法を拒絶した、または5-FUベースの療法に耐えられない。

30

【0533】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、RECIST 1.1（固形腫瘍における応答評価基準）の通り測定可能病変を有する。

【0534】

いくつかの実施形態において、CRC患者はECOG 0～1のパフォーマンスステータスを有する。いくつかの実施形態において、CRC患者はECOGパフォーマンスステータスグレード0を有する。いくつかの実施形態において、CRC患者はECOGパフォーマンスステータスグレード1を有する。

【0535】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、以下の通り、十分な骨髄、腎臓、および肝臓機能を有する（療法開始の7日以内）：

40

- ・好中球絶対数（ANC） 1000 / μ L；および／または
- ・ヘモグロビン > 9 g / dL；および／または
- ・血小板数 > 75,000 / μ L；および／または
- ・血清クレアチニン 1.5 × 正常上限（ULN）、もしくはクレアチニンレベル > 1.5 × 施設ULN（Cockcroft-Gault式を使用）を有する被験体に対して糸球体濾過率（GFR） 40 mL / 分；および／または
- ・血清全ビリルビン 1.5 × ULN、もしくは全ビリルビンレベル > 1.5 ULNを有する被験体に対して直接ビリルビン ULN；および／または
- ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） 2.5 × ULN（または肝臓転移が存在する場合、5 ×）。

50

【0536】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、過去の療法によるすべての臨床的に有意な進行中の有害事象（AE）について、グレード1またはベースラインまで回復している。

【0537】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置開始の少なくとも3週間前には過去の処置（他の研究用療法を含む）を完了している。

【0538】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、抗PD-1、抗PD-L1、または抗PD-L2治療抗体で処置されていない。

10

【0539】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、AEの管理のために使用する以外は、本発明の処置開始前の3日以内にまたは本発明の処置中のいかなる時点でも、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）またはシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害剤を使用していない。いくつかの実施形態において、CRC患者は、任意のアスピリン製品を使用しない、または予防的心血管用量でのみこれを使用する。

【0540】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、クローン病および潰瘍性大腸炎、または非感染性間質性肺疾患を含む、炎症性腸疾患（IBD）の最近の（最近12カ月以内）病歴を有さない。

20

【0541】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、連続的な全身免疫抑制療法を必要とする、最近（最近12カ月以内）または現行の消化管（GI）潰瘍または大腸炎（IBD以外）または臨床的に有意な自己免疫疾患（すなわち重篤）を有さない。

【0542】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置の最初の用量前の2週以内に、コルチコステロイド（>10mgの一日プレドニゾン当量）または他の免疫抑制薬物のいずれかによる連続的な全身的処置を必要とする任意の状態を有さない。いくつかの実施形態において、CRC患者は、臨床的に活動性のある有意な（重篤）自己免疫疾患の非存在下で、吸入または局所的ステロイドおよび10mgまでの一日プレドニゾン当量の生理学的補充用量を摂取している。

30

【0543】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、キメラ抗体またはヒト化抗体に対する重篤な過敏性反応の病歴を持たない。

【0544】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置の最初の用量前の30日以内に生ワクチンを受けていない。

【0545】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、寛解のみのために許容された病変の局所的放射線（処置後の非標的病変と考えられる）を除いて、任意の他の同時進行の抗腫瘍性処置を受けていない。

40

【0546】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、無制御なまたは命にかかわる症候性の併発疾患（公知の症候性HIV、症候性B型肝炎およびC型肝炎、または活動性結核〔TB〕を含む）を有さない。

【0547】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置開始の3週間以内に大手術もしくは全身放射線を受けていない、または本発明の処置の開始前、手術または放射線の合併症から不十分な治癒または回復をしている。

【0548】

50

いくつかの実施形態において、CRC患者は最近3年以内に潜在的に命にかかわる第2の悪性疾患を有さない。

【0549】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、臨床的に不安定な中枢神経系(CNS)/脳転移(処置したまたは安定したCNS転移は許容される)を有さない。

【0550】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、これらに限定されないが：

- ・脳血管系障害/脳卒中(登録前<6カ月)；および/または
- ・心筋梗塞(登録前<6カ月)；および/または
- ・不安定な狭心症；および/または
- ・うっ血性心不全(ニューヨーク心臓協会心機能分類クラスII)；および/または
- ・薬物を必要とする重度の心不整脈

を含む、臨床的に有意な(すなわち、活動性)心血管疾患を有さない。

【0551】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、強力なCYP3A4またはP-糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤の同時投与を必要とする医学的状态を有さない。

【0552】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、進行したまたは進行性のMSS CRCを有する。

【0553】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、グラピبران、開始用量300mgの1日2回(BID)の経口投与で処置される。

【0554】

いくつかの実施形態において、CRC患者はグラピبران300mg、BID経口投与、およびペムプロリズマブ200mg、3週ごとの(Q3W)IV投与で処置される。

【0555】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、MSSである、組織学的に確認された進行した、転移性、または進行性のCRCを有する成人患者である。いくつかの実施形態において、マイクロサテライト安定性は、施設標準に従い、過去のポリメラーゼ連鎖反応法(PCR)、Next-Gen配列決定、または免疫組織化学の結果に基づく。

【0556】

いくつかの実施形態において、CRC患者はそのうちの少なくとも1つがフルオロウラシルを含んだ、進行したまたは転移性CRCに対する少なくとも2回の過去の系統の療法を受けた。いくつかの実施形態において、CRC患者は補助療法を受け、その完了から6カ月以内に進行が生じている。

【0557】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、現地の研究者/放射線学により評価されたように、RECIST v1.1に従い測定可能病変を有する。いくつかの実施形態において、以前に照射された領域に位置する病変は、このような病変において進行が実証された場合、測定可能と考えられる。

【0558】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、複数のコア生検のために安全に入手できる到達可能な腫瘍を有する。

【0559】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)パフォーマンスステータス0~1を有する。

【0560】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、以下の表Aに定義されているような十分な器官機能を有する。

10

20

30

40

50

【0561】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、経口の錠剤を嚥下および吸収することができる。

【0562】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、閉経していない、避妊している女性であるか、または男性である。

【0563】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、抗PD-1、抗PD-L1、または抗PD-L2薬剤による、または別の刺激性または共阻害性T-細胞受容体（例えば、CTLA-4、OX40、CD137）を対象とする薬剤による過去の療法を受けていない。

10

【0564】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置開始前の3日以内にまたは本発明の処置中のいかなる時点においても、NSAID（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン）、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ）を使用しない。いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置のAEの管理のため、NSAID（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン）、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ）を使用する。いくつかの実施形態において、CRC患者は予防的心血管用量に限定されたアスピリン製品を使用する。

【0565】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、キメラ抗体またはヒト化抗体に対する重篤な過敏性反応の病歴を持たない。

20

【0566】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置前の4週以内に（または5半減期、どちらか短い方）研究用薬剤を含む全身抗がん療法を過去にを受けていない。いくつかの実施形態において、CRC患者は、過去の療法によるすべてのAEからグレード1またはベースラインまで回復している。いくつかの実施形態において、CRC患者はグレード2ニューロパシーを有する。いくつかの実施形態において、CRC患者は大手術を受け、本発明の処置開始前に、介入に由来する毒性および/または合併症から完全に回復している。

【0567】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置開始の2週間以内に過去の放射線療法を受けていない。いくつかの実施形態において、CRC患者は、すべての放射線関連の毒性から回復し、コルチコステロイドを必要とせず、放射線肺炎に罹ったことがない。いくつかの実施形態において、CRC患者は非中枢神経系（CNS）疾患に対する待機的放射線（2週間の放射線療法）に対して1週間のウォッシュアウトを有する。いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置と同時進行的に抗腫瘍性処置を受けない。いくつかの実施形態において、CRC患者は寛解のみのための病変の局所的放射線（処置後の非標的病変と考えられる）のための抗腫瘍処置を受ける。

30

【0568】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置の最初の用量前の30日以内に生ワクチンを受けていない。

40

【0569】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、強力なCYP3A4またはP-糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤を摂取しない。いくつかの実施形態において、CRC患者は強力なCYP3A4またはP-糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤を摂取していたが、本発明の処置の投薬前の5半減期以内に他の薬物に移行している。

【0570】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置の最初の用量前の4週以内に研究用薬剤の研究に参加しない、または参加していない。いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置の最初の用量前の4週以内に研究用デバイスを使用してい

50

ない。

【0571】

いくつかの実施形態において、CRC患者は免疫不全の診断を有さない。いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置の最初の用量前の7日以内に、慢性全身ステロイド療法（10mgの一日プレドニゾン当量を超える投薬）、または任意の他の形態の免疫抑制療法を受けない。

【0572】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置の開始前の3年以内に、進行するまたは積極的な処置を必要とした公知の追加の潜在的に命にかかわる悪性疾患を有さない。いくつかの実施形態において、CRC患者は皮膚の基底細胞癌を有する。いくつかの実施形態において、CRC患者は皮膚の扁平上皮癌を有する。いくつかの実施形態において、CRC患者は、上皮内癌（例えば、乳癌、上皮子宮頸がん）を有し、潜在的に治療的な療法を受けている。

10

【0573】

いくつかの実施形態において、CRC患者は公知の活動性CNS転移および/または癌性髄膜炎を有さない。いくつかの実施形態において、CRC患者は、脳転移を以前に処置したことがあり、放射線学的には安定している、すなわち、反復画像化により少なくとも4週間の間進行の証拠がなく（反復画像化は、実験スクリーニング中に実施されるべきであることに注目されたい）、および/または臨床的に安定しており、本発明の処置の最初の用量前の少なくとも14日以内にステロイド処置の必要がない。

20

【0574】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置の開始前の2年間に全身的処置（すなわち、疾患修飾薬、コルチコステロイドまたは免疫抑制薬物の使用を伴う）を必要とする活動性自己免疫疾患を有さない。いくつかの実施形態において、CRC患者は本発明の処置の開始前の2年間に補充療法（例えば、副腎不全または下垂体不全に対するチロキシン、インスリン、または生理学的コルチコステロイド補充療法）を受けている。いくつかの実施形態において、自己免疫疾患は、これらに限定されないが、炎症性腸疾患（IBD）、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む。

【0575】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、ステロイドを必要とする（非感染性）肺炎の病歴を有さない、または現行の肺炎を有する。

30

【0576】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、全身療法を必要とする活動性感染症を有さない。

【0577】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、最近の（本発明の処置開始から12カ月以内）または現行のGI潰瘍または非免疫大腸炎を有さない。

【0578】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の公知の病歴を有さない。

40

【0579】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、B型肝炎または公知の活動性C型肝炎ウイルス感染症の公知の病歴を有さない。

【0580】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、臨床的に有意な（すなわち、活動性）心血管疾患：脳血管系障害/脳卒中（登録前<6カ月）、心筋梗塞（登録前<6カ月）、不安定狭心症、うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類クラスII）、または無制御な心不整脈を有さない。

【0581】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置との協調を妨げる公知の精

50

神障害または物質乱用障害を有さない。

【0582】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置前に妊娠試験が陽性である、妊娠の可能性のある女性(WOCBP)ではない。

【0583】

いくつかの実施形態において、CRC患者は、本発明の処置中に、授乳していない、または受胎する、または子供の父親になることが予想されていない。

【0584】

がん

がんには、一実施形態では、非限定的に、白血病(例えば、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病)、真性多血症、リンパ腫(例えば、ホジキン病または非ホジキン病)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、重鎖病および固形腫瘍(肉腫および癌腫など)(例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫(lymphangiomas)、滑液膜腫、中皮腫、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝細胞腫、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、子宮がん、精巣がん、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮性癌、神経膠腫、星状細胞腫、多形膠芽細胞腫(GBM、神経膠芽腫としても公知)、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経鞘腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、神経線維肉腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫および網膜芽細胞腫)である。

10

20

【0585】

いくつかの実施形態において、がんは、神経膠腫、星状細胞腫、多形膠芽細胞腫(GBM、神経膠芽腫としても公知)、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経鞘腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、神経線維肉腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫または網膜芽細胞腫が含まれる。

【0586】

いくつかの実施形態において、がんは、聴神経鞘腫、星状細胞腫(例えば、グレードI-毛様細胞性星細胞腫、グレードII-低悪性星状細胞腫、グレードIII-退形成性星細胞腫もしくはグレードIV-神経膠芽腫(GBM))、脊索腫、CNSリンパ腫、頭蓋咽頭腫、脳幹グリオーマ、上衣腫、混合型神経膠腫、視神経膠腫、上衣下腫、髄芽腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍、乏突起神経膠腫、下垂体腫瘍、原始神経外胚葉性(PNET)腫瘍または神経鞘腫である。いくつかの実施形態において、がんは、脳幹グリオーマ、頭蓋咽頭腫、上衣腫、若年性毛様細胞性星細胞腫(JPA)、髄芽腫、視神経膠腫、松果体腫瘍、未分化神経外胚葉性腫瘍(PNET)またはラブドイド腫瘍などの、成人よりも子供に一般的に見出されるタイプである。いくつかの実施形態において、患者は成人のヒトである。

30

40

【0587】

がんには、別の実施形態では、非限定的に、中皮腫、胆管道(肝臓および胆管)、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭部または頸部のがん、皮下または眼内黒色腫、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、胃腸管(胃、結腸直腸および十二指腸)、子宮がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸部癌、陰癌、外陰部の癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系のがん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織の肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、精巣がん、慢性または急性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓がんまたは尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸椎腫瘍(spinal axis tumor)、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、副腎皮質がん、胆嚢がん、多発性骨髄腫、胆管細胞癌、線維肉腫、神経芽細胞腫、網膜芽

50

細胞腫、または上述のがんのうちの1つまたは複数の組合せが含まれる。

【0588】

いくつかの実施形態において、がんは、肝細胞癌、卵巣がん、卵巣上皮がんまたは卵管がん；乳頭状漿液性嚢胞腺癌または子宮体部漿液性腺癌（UPSC）；前立腺がん；精巣がん；胆嚢がん；肝臓胆管癌；軟部組織および骨滑膜肉腫；横紋筋肉腫；骨肉腫；軟骨肉腫；ユーイング肉腫；未分化甲状腺がん；副腎皮質腺腫；膵臓がん；膵管腺癌または膵臓腺癌；胃腸管/胃（GIST）がん；リンパ腫；頭頸部の扁平上皮癌（SCCHN）；唾液腺がん；神経膠腫または脳がん；神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；または髄芽腫から選択される。

【0589】

いくつかの実施形態において、がんは、肝細胞癌（HCC）、肝芽腫、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵管がん、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮体部漿液性腺癌（UPSC）、肝臓胆管癌、軟部組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質腺腫、膵臓がん、膵管腺癌、膵臓腺癌、神経膠腫、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または髄芽腫から選択される。

【0590】

いくつかの実施形態において、がんは、肉腫、癌腫またはリンパ腫などの固形腫瘍である。固形腫瘍は、嚢胞または液状領域を通常は含まない、異常な組織の塊を一般に含む。いくつかの実施形態において、がんは、腎細胞癌または腎臓がん；肝細胞癌（HCC）または肝芽腫または肝臓がん；黒色腫；乳がん；結腸直腸癌または結腸直腸がん；結腸がん；直腸がん；肛門がん；非小細胞肺癌（NSCLC）または小細胞肺癌（SCLC）などの肺がん；卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣癌または卵管がん；乳頭状漿液性嚢胞腺癌または子宮体部漿液性腺癌（UPSC）；前立腺がん；精巣がん；胆嚢がん；肝臓胆管癌；軟部組織および骨滑膜肉腫；横紋筋肉腫；骨肉腫；軟骨肉腫；ユーイング肉腫；未分化甲状腺がん；副腎皮質癌；膵臓がん；膵管腺癌または膵臓腺癌；胃腸管/胃（GIST）がん；リンパ腫；頭頸部の扁平上皮癌（SCCHN）；唾液腺がん；神経膠腫または脳がん；神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；または髄芽腫から選択される。

【0591】

いくつかの実施形態において、がんは、腎細胞癌、肝細胞癌（HCC）、肝芽腫、結腸直腸腫、結腸直腸がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣癌、卵管がん、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮体部漿液性腺癌（UPSC）、肝臓胆管癌、軟部組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質癌、膵臓がん、膵管腺癌、膵臓腺癌、神経膠腫、脳がん、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または髄芽腫から選択される。

【0592】

いくつかの実施形態において、がんは、肝細胞癌（HCC）、肝芽腫、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣癌、卵管がん、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮体部漿液性腺癌（UPSC）、肝臓胆管癌、軟部組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質癌、膵臓がん、膵管腺癌、膵臓腺癌、神経膠腫、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または髄芽腫から選択される。

【0593】

いくつかの実施形態において、がんは肝細胞癌（HCC）である。いくつかの実施形態において、がんは肝芽腫である。いくつかの実施形態において、がんは結腸がんである。いくつかの実施形態において、がんは直腸がんである。いくつかの実施形態において、がんは、卵巣がんまたは卵巣癌である。いくつかの実施形態において、がんは卵巣上皮がんである。いくつかの実施形態において、がんは卵管がんである。いくつかの実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、がんは乳頭状漿液嚢胞腺癌である。いくつかの実施形態において、がんは子宮体部漿液性腺癌（UPSC）である。いくつかの実施形態において、がんは肝臓胆管癌である。いくつかの実施形態において、がんは、軟部組織および骨滑膜肉腫である。いくつかの実施形態において、がんは横紋筋肉腫である。いくつかの実施形態において、がんは骨肉腫である。いくつかの実施形態において、がんは未分化甲状腺がんである。いくつかの実施形態において、がんは副腎皮質癌である。いくつかの実施形態において、がんは、膵臓がんまたは膵管腺癌である。いくつかの実施形態において、がんは膵臓腺癌である。いくつかの実施形態において、がんは神経膠腫である。いくつかの実施形態において、がんは悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）である。いくつかの実施形態において、がんは神経線維腫症1型関連MPNSTである。いくつかの実施形態において、がんはワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、がんは髄芽腫である。

10

【0594】

いくつかの実施形態において、がんは、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、副腎皮質癌、肛門がん、虫垂がん、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、中枢神経系胚芽腫、乳がん、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系がん、子宮頸がん、小児期がん、脊索腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、直腸結腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（DCIS）、胚芽腫、子宮内膜がん、上衣芽腫、上衣細胞腫、食道がん、感覚神経芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼のがん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝細胞がん、組織球症、ランゲルハンス細胞がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、カボジ肉腫、腎臓がん、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭がん、白血病、唇および口腔がん、肝臓がん、上皮内小葉癌（LCIS）、肺がん、リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、マクログロブリン血症、男性の乳がん、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、NUT遺伝子を含む正中管癌、口のがん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫/形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性新生物、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄腫、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、鼻腔がん、副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん、口腔のがん、口腔がん、口唇がん、中咽頭がん、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がん、鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、中間分化型松果体実質腫瘍（Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation）、松果体芽腫、下垂体の腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫（Pleuropulmonary Blastoma）、乳がん、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、腎細胞がん、明細胞腎臓細胞癌、腎盂がん、尿管がん、移行性細胞がん、網膜芽腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫、セザリ一症候群、皮膚がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明の頸部扁平上皮がん、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、胃がん、テント上未分化神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫、精巣がん、咽喉がん、胸腺腫、胸腺癌、甲状腺がん、腎尿管の移行性細胞がん、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）、妊娠性絨毛腫瘍、小児期の未知の原発性、稀ながん、尿道がん、子宮がん、子宮肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、またはウィルムス腫瘍である。

20

30

40

【0595】

ある種の実施形態において、がんは、膀胱がん、乳がん（TNBCを含む）、子宮頸がん、直腸結腸がん、慢性リンパ球性白血病（CLL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、食道の腺癌、神経膠芽腫、頭頸部がん、白血病（急性および慢性）、低

50

悪性度の神経膠腫、肺がん（腺癌、非小細胞肺がん、および扁平上皮癌を含む）、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、黒色腫、多発性骨髄腫（MM）、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん（腎臓の明細胞癌および腎臓乳頭状細胞癌を含む）、および胃がんから選択される。

【0596】

いくつかの実施形態において、がんは、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、直腸結腸がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、膵臓がん、肝臓がん、肝細胞がん、神経芽細胞腫、他の固形腫瘍または他の血液がんである。

【0597】

いくつかの実施形態において、がんは、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、直腸結腸がん、多発性骨髄腫、またはAMLである。

【0598】

本発明は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）関連固形腫瘍、ヒトパピローマウイルス（HPV）-16に陽性な治癒不能固形腫瘍および成人T細胞白血病（これは、ヒトT細胞性白血病ウイルスI型（HTLV-I）により引き起こされ、白血病細胞におけるHTLV-Iのクローン組込みを特徴とするCD4+T細胞白血病の非常に侵襲性の形態である（<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>を参照されたい）、）ならびに胃がん、鼻咽頭癌、子宮頸がん、膣がん、疣状がん、頭頸部の扁平上皮癌およびメルケル細胞癌におけるウイルス関連腫瘍（<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>を参照されたい。<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>；<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892>もまた参照されたい）を含めた、ウイルス関連がんの診断、予後および処置のための方法および組成物をさらに特徴とする。

【0599】

いくつかの実施形態において、本発明は、それを必要とする患者において腫瘍を処置するための方法であって、患者に、プロスタグランジンEP4受容体（EP4）活性を阻害する薬剤および本明細書に記載されているようながん免疫療法剤、または本明細書に記載されているその医薬組成物を投与するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、腫瘍は、本明細書に記載されているがんのいずれかを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍は乳がんを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍は肺がんを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍は小細胞肺がん（SCLC）を含む。いくつかの実施形態において、腫瘍は非小細胞肺がん（NSCLC）を含む。

【0600】

いくつかの実施形態において、腫瘍は、腫瘍のさらなる成長を抑止することにより処置される。いくつかの実施形態において、腫瘍は、処置前の腫瘍のサイズに比べて、少なくとも5%、10%、25%、50%、75%、90%または99%、腫瘍のサイズ（例えば、体積または塊）を退縮させることにより処置される。いくつかの実施形態において、腫瘍は、処置前の腫瘍の量に比べて、少なくとも5%、10%、25%、50%、75%、90%または99%、患者における腫瘍の量を低減させることにより処置される。

【0601】

本発明の方法による化合物および組成物は、がんを処置する、またはそれらの重症度を軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与することができる。必要な正確な量は、被験体の人種、年齢および全身状態、疾患または状態の重症度、具体的な薬剤、その投与形式などに応じて、被験体ごとに様々となる。本発明の方法に従う化合物および組成物は、投与を容易にするため、および投与量を均質とするために、投与量単位形態で好ましくは製剤化される。「投与量単位形態」という表現は、本明細書で使用

10

20

30

40

50

する場合、処置される患者にとって適切な、物理的に個別の薬剤の単位を指す。しかし、化合物および組成物の1日あたりの合計使用量は、妥当な医療的判断の範囲内で、主治医により決定されることが理解されよう。任意の特定の患者または生物に対する具体的に有効な用量レベルは、処置される障害および障害の重症度、使用される具体的な化合物の活性、使用される具体的な組成物、患者の年齢、体重、一般的な健康、性別および食事、投与時間、投与経路、および使用される具体的な化合物の排出速度、処置の期間、使用される具体的な化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物を含めた様々な因子、ならびに医療分野において周知の同様の因子に依存する。用語「患者」とは、本明細書で使用する場合、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

【0602】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、処置されている疾患または状態の重症度に応じて、経口的に、直腸により、非経口的に、嚢内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏剤またはドロップ剤によるなど）、口腔により、経口噴霧剤または点鼻薬などとして、ヒトおよび他の動物に投与することができる。ある種の実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るため、1日あたり、1回または複数回で、1日あたり約0.01mg/被験体の体重のkg~約50mg/被験体の体重のkg、および好ましくは約1mg/kg~約25mg/kgの投与量レベルで、経口的または非経口的に投与することができる。

【0603】

経口投与向けの液状剤形には、以下に限定されないが、薬学的に受容可能なエマルジョン剤、マイクロエマルジョン剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液状剤形は、例えば、水、またはエチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの他の溶媒、可溶化剤ならびに乳化剤などの、当技術分野において一般に使用される不活性な希釈剤を含有することができる。不活性な希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、着香剤および芳香剤などのアジュバントを含むことができる。

【0604】

公知技術に従い、好適な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を使用して、注射調製物、例えば注射可能な水性または油性の滅菌懸濁液剤を製剤化することができる。滅菌注射調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液剤として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注射用滅菌溶液剤、懸濁液剤またはエマルジョン剤とすることもできる。使用することができる、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、U.S.P.および等張性の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の不揮発油が、溶媒または懸濁媒体として、従来、使用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。

【0605】

注射可能な製剤は、使用前に、例えば、細菌保持フィルターでろ過することにより、または滅菌水もしくは他の注射可能な滅菌媒体中に溶解または分散することができる滅菌固体組成物の形態の殺菌剤を配合することにより、滅菌され得る。

【0606】

本明細書に記載の化合物の作用を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を減速させることが望ましいことが多い。これは、水への溶解度が乏しい、結晶性物質またはアモルファス性物質の液体懸濁液の使用により行うことができる。次に、化合物の吸収速度は、この溶出速度に依存し、ひいては、結晶サイズおよび結晶形態に依存することがある。代替として、非経口的に投与される化合物形態の吸収遅延は、油性ビヒク

10

20

30

40

50

ル中に化合物を溶解または懸濁することにより行われる。ポリラクチド - ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に、本化合物のマイクロ封入マトリックスを形成させることにより、注射可能なデポ剤形態が作製される。化合物とポリマーとの比、および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(酸無水物)が含まれる。注射可能なデポ剤もまた、身体組織と適合可能なリポソームまたはマイクロエマルジョン中に本化合物を捕捉することにより調製される。

【0607】

直腸または腔投与向けの組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが、身体温度では液体であり、したがって、直腸または腔腔において融解し、活性化合物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックスなどの、好適な非刺激性賦形剤またはキャリアと混合することにより調製することができる坐剤である。

10

【0608】

経口投与向けの固形剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤を含む。このような固形剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性な薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリア、ならびに/あるいはa) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤または増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、バレイショデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケートおよび炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、およびi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、これらの剤形はまた、緩衝化剤を含んでもよい。

20

【0609】

同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中に充填剤として使用されてもよい。錠剤、ドラジェ剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固形剤形は、腸溶コーティング剤、および医薬調合分野において周知の他のコーティング剤などのコーティング剤およびシェルを用いて調製することができる。それらは、乳白剤を必要に応じて含んでもよく、これらは、腸管のある部分において、必要に応じて遅延させて、活性成分(単数または複数)を単独で、または優先的に放出するような組成物とすることもできる。使用され得る埋め込み組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコール(polyethylene glycol)などの賦形剤を使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中に充填剤として使用されてもよい。

30

40

【0610】

活性化合物はまた、上記のような1種または複数の賦形剤とのマイクロ封入形態にあることもできる。錠剤、ドラジェ剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固形剤形は、腸溶コーティング剤、放出制御用コーティング剤、および医薬調合分野において周知の他のコーティング剤などのコーティング剤およびシェルを用いて調製することができる。このような固形剤形では、活性化合物はスクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1種の不活性な希釈剤と混合されてもよい。このような剤形はまた、通常実務のように、不活性な希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよびマイクロクリスタリンセルロースなどの錠剤化用滑沢剤および他の錠剤化助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、これらの剤形はまた、緩衝化剤を含んでもよい。それら

50

は、乳白剤を必要に応じて含んでもよく、これらは、腸管のある部分において、必要に応じて遅延させて、活性成分（単数または複数）を単独で、または優先的に放出するような組成物とすることもできる。使用され得る埋め込み組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。

【0611】

本発明の化合物の局所または経皮投与向け剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液剤、噴霧剤、吸入薬またはパッチ剤が含まれる。活性構成成分は、滅菌条件下において、必要となることがある、薬学的に受容可能なキャリアおよび任意の必要な保存剤または緩衝化剤と混合される。眼科用製剤、点耳剤および点眼剤も、本発明の範囲内にあることがやはり企図されている。さらに、本発明は、身体への化合物の制御送達の提供という追加の利点を有する、経皮パッチ剤の使用を企図する。このような剤形は、適切な媒体中に本化合物を溶解または分注することにより作製することができる。吸収促進剤はまた、本化合物が皮膚を通過する流動を増大させるために使用することもできる。速度は、速度制御膜を設けることによるか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に本化合物を分散させることによるかのどちらか一方によって、制御することができる。

【実施例】

【0612】

例証

以下の実施例は、本発明を例示することを意図するもので、本発明に対する制限と解釈されないものとする。

【0613】

EP4 活性を阻害する薬剤およびがん免疫療法剤は、当業者に公知の方法で調製することができる。例えば、EP4 活性を阻害する薬剤は、その内容がそれら全体において参照により本明細書に組み込まれるWO2002/032900、WO2005/021508、および米国特許第6,710,054号および第7,960,407号に記載されているように合成することができる。化合物Aの多形態Aを調製するための例示的プロトコールは、その内容がそれら全体において参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,960,407号および第9,265,756号に記載されている。特に述べられていない限り、本明細書で以下に記載されている実施例の化合物の1つまたは複数の互変異性形態は、*in situ*で調製および/または単離することができる。これより以下に記載されている実施例の化合物のすべての互変異性形態は、開示されているものと考えられるべきである。

【0614】

（実施例1：化合物Aの多形態Aを調製するためのプロトコール）

1.1 プロトコール1（米国特許第7,960,407号に記載の通り）

ステップ1：粗製の非晶質生成物

機械攪拌装置、温度計、および2個の滴下漏斗を備えた4口丸底フラスコを水槽に浸す（水槽温度18℃）。フラスコ内で、2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エタンアミンおよびトリエチルアミンのCH₂Cl₂中溶液に、内部温度を28℃未満に維持した滴下漏斗の1つから、p-トシルイソシアネートをゆっくりと滴下添加する。生成した溶液を室温で攪拌し、次いで、内部温度を22℃未満に維持しながらクエン酸水溶液を滴下添加する。生成した混合物を室温で激しく攪拌し、次いでNaOH水溶液を滴下添加する。添加完了後、溶液のpH値が5~5.5であることを確認する。次いで、層を分離し、水層をCH₂Cl₂で再抽出し、有機層を一緒にする。有機層をクエン酸水溶液とNaOH水溶液の混合物で洗浄する。層を分離後、水層をCH₂Cl₂で再抽出し、有機層を一緒にする。生成した有機層にNa₂SO₄および木炭を加え、混合物を室温で穏やかに攪拌する。混合物を、セライトパッドを介して濾過した後、これを濃縮して、粗生成物を得る。

【0615】

ステップ2：多形形態Aへの変換およびその精製

機械攪拌装置、温度計および還流冷却器を備えた丸底、4口フラスコを水槽に浸す。フラスコ内で、高温の(40)アセトンを粗製のN-[({2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル}アミノ)カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミドに加える(ステップ1)。混合物を窒素雰囲気下、50で攪拌し、次いでゆっくりと室温に冷却する。アセトンを加え、混合物を窒素雰囲気下、室温で攪拌する。紙フィルターを介して結晶を濾過し、アセトンで洗浄し、窒素ガスを流すことにより乾燥させて、表題化合物の結晶を得、これを以下の手順でさらに精製する。

【0616】

機械攪拌装置、温度計および還流冷却器を備えたステンレス3口反応器を水槽に浸す。フラスコ内で、上記化合物のアセトン中混合物(懸濁物)を50で攪拌し、次いで室温に冷却する。アリコートを取り出し、結晶を吸引により収集し、HPLC分析用サンプルを調製して結晶の純度を決定する。混合物を窒素雰囲気下、室温で攪拌する。紙フィルターを使用して、結晶を濾別し、アセトンで洗浄し、窒素ガスを流すことにより乾燥させ、減圧下40で乾燥させる。生成物を以下の手順でさらに精製する。

【0617】

機械攪拌装置、温度計および還流冷却器を備えた丸底、4口フラスコを水槽に浸す。フラスコ内で、アセトンを上述の結晶に加える。混合物を窒素雰囲気下、50で攪拌し、次いで、ゆっくりと室温に冷却する。アリコートを取り出し、結晶を吸引で収集して、HPLC分析用のサンプルを調製して、結晶の純度を決定する。混合物を窒素雰囲気下室温で攪拌する。結晶を、紙フィルターを介して濾過し、アセトンで洗浄し、窒素ガスを流すことにより乾燥させ、減圧下40で乾燥させて、表題化合物、多形形態Aを得る。

【0618】

1.2 プロトコール2(米国特許第7,960,407号に記載されている通り)

清潔な、乾燥した3口丸底フラスコに2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エタンアミンおよび CH_2Cl_2 を入れる。温度を21未満に保ちながら、 CH_2Cl_2 に溶解したイソシアン酸トシルを反応物に加え、攪拌する。HPLCにより反応が完了したとみなしたら、活性炭を加える。生成したスラリーを、0.5ミクロンフィルターを介して濾過してほこり(speck)のない3口丸底フラスコに取り、 CH_2Cl_2 でフィルターを洗浄する。反応物を攪拌可能な最小容量まで大気濃縮し、内部温度58~62が達成されるまで、ほこりのないアセトンによる置換を継続する。反応物を少なくとも30に冷却し、N-[({2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル}アミノ)カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド多形形態Aのシードを加える。反応物を20~25の間で造粒させる。反応を0~5へ冷却し、そして造粒した後、反応物をほこりのないフィルター上で濾過する。0~5に冷却したほこりのないアセトンで2回固体を洗浄する。湿ったケーキをほこりのない3口丸底フラスコに戻し、ほこりのない酢酸エチルを加える。スラリーを少なくとも75に加熱し、しばらくの間保持する。反応物を少なくとも30に冷却し、固体をほこりのないフィルター上で濾過する。固体をほこりのない酢酸エチルで洗浄する。湿ったケーキを同じほこりのない3口丸底フラスコに戻し、ほこりのない酢酸エチルを加える。スラリーを少なくとも75に加熱し、しばらくの間保持する。反応物を少なくとも30に冷却し、固体をほこりのないフィルター上で濾過する。固体をほこりのない酢酸エチルで洗浄する。生成物を45~50に乾燥させて、表題生成物、多形形態Aを生成する。

【0619】

上記方法により生成した粒径は、ミリングを必要としない粒径を生成する。単純な手動篩分けプロセスによりあらゆる塊を除去する。0.0278インチ開口を有するほこりのない#25手動ふるいを介して、生成物を手動で篩い分けする。

10

20

30

40

50

【0620】

1.3 プロトコル3 (米国特許第9,265,756号に記載されている通り)

化合物Aの多形形態Aを、1:2ジクロロメタン/アセトン(v/v)中化合物Aの形態Jのスラリーにより、25で調製する。化合物Aの形態Jは、未確認の量の水を有するジクロロメタン(DCM)溶媒和物である。形態J結晶は、化合物Aを2:1ジクロロメタン/n-ヘプタン(2:1)中に沈殿させることにより調製する。

【0621】

(実施例2:進行したまたは転移性のPD-1/L1後非小細胞肺癌(NSCLC)腺癌を有する患者における、グラビラン、EP4阻害剤、およびペムブロリズマブ、PD-1チェックポイント阻害剤のフェーズ1b/2実験)

全体的設計:本実験は、最低12週間の間PD-1またはPD-L1チェックポイント阻害剤のいずれかで以前に処置していた、NSCLCと診断された成人患者において、ペムブロリズマブと組み合わせたグラビランの安全性および効力を評価するための多施設、非盲検、単一アーム、フェーズ1b/2実験である。参加者登録および連続的な安全性評価はmTPIモデルにより指示される。用量の漸増および漸減に対する決定は、参加する実験研究者およびスポンサーで構成される安全性審査委員会(SRB)によりなされる。実験開始時にSRBにより低下されない限り、グラビラン開始用量は、1日2回300mg(BID)である。用量の漸増および確認は、選択された用量のいずれかで処置した14名の参加者が許容されると判明した後、終了する。連続的な安全性評価フェーズに続いて、全治験サイズ25名までの追加の参加者が登録して効力を評価する。完全奏効(CR)を達成するものを含む参加者は、2年までまたは参加者が臨床的悪化、許容不可能な毒性、または同意撤回を伴う疾患進行を経験するまでグラビランおよびペムブロリズマブによる処置を受けることができ、これに続いて、これらの実験処置の最後の日から30日および90日後に処置終了追跡診察を行う。

- ・参加者らはサイクル1、第1日目にグラビランおよびペムブロリズマブで処置する。
- ・PKサンプルを実施計画(SoE)に示されている通り採取する。
- ・腫瘍評価用スキャンは、すべての参加者に対して、最初の3サイクルは処置開始から8週間ごとに(+/-7日)、次いでその後は12週ごとに(+/-7日)および研究者の裁量で評価される。

- ・参加者は併用処置の間通常の食事を維持するように指導され、食物は、類似のクラスの薬物(COX-2阻害剤)において共通の軽度GIAEを低減することが公知であるため、グラビランを食物と共に定期的に摂取することが促される。投薬後PKサンプルを採取する場合、朝の食物摂取をその日の薬物投与日誌に記録する。

- ・強制的腫瘍生検は、サイクル1、第1日目の前およびサイクル1の終点とサイクル3の終点との間、理想的には同じ腫瘍由来の、反復生検に対して安全とみなされた、10名までの評価可能な参加者のサブセットで収集される。第3の腫瘍生検は、入手が安全であり、スポンサーに相談の上、腫瘍評価について部分奏効を有する生検サブグループ内の任意の参加者において、RECISTv1.1応答記録の1カ月以内に収集される。

【0622】

主な組み入れ基準:

- 1.組織学的に確認された非小細胞肺癌(NSCLC)腺癌を有する男性および女性の成人患者(インフォームドコンセント署名日に年齢18歳)。
- 2.化学放射線療法が同時進行している、治癒的意図の処置に適していない進行した(ステージIIIb)疾患および転移性(ステージIV)の患者。過去の処置レジメンの数に対する制限はない。
- 3.患者は、最低12週間の間PD-1またはPD-L1アンタゴニストの投与を受けた後、RECISTv1.1にしたがって臨床的におよび/またはX線検査で進行していないなければならない。注釈:免疫療法は、化学療法と共にまたは化学療法なしで付与されていてもよく、任意の系統で使用されていてもよいが、ただし、許容される免疫療法の過去のレジメンは1つ以下とする。

10

20

30

40

50

4. 現地の研究者/放射線学により評価されたRECIST v1.1に従う測定可能病変を有する。以前に照射された領域に位置する病変は、このような病変において進行が実証された場合、測定可能と考えられる。

5. 生検サブグループ(10名の参加者)に対して、複数のコア生検のための気管支鏡、胸腔鏡または経皮的生検(1回の生検当たり最低3通りの経路)を介して安全に到達できる疾患であり、参加者は実験で新しく得た生検からの組織を提供する意志がある。

6. Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)パフォーマンスステータス0~1を有する。

7. 以下の表Aで定義されているような十分な器官機能を有する。

8. 閉経していない女性およびすべての男性については避妊を使用する意志がある。

9. 治験に対して文書によるインフォームドコンセントを提供する意志があり、それが可能である。

【表A】

表A:十分な器官機能の実験値

系	実験値
血液	
ANC	$\geq 1500/\mu\text{L}$
血小板	$\geq 75,000/\mu\text{L}$
ヘモグロビン	$\geq 9.0\text{g/dL}$ または $\geq 5.6\text{mmol/L}^1$
腎臓	
クレアチニン、または クレアチニンクリアランス(単位: $\text{mL}/\text{分}$)の測定値または計算値 ² (クレアチニンまたはCrClの代わりにGFRも使用することができる)	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 、または クレアチニンレベル $>1.5 \times$ 施設ULNを有する参加者には $\geq 40\text{mL}/\text{分}$
肝臓	
全ビリルビン	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 、または全ビリルビンレベル $>1.5 \times \text{ULN}$ を有する参加者には直接ビリルビン $\leq \text{ULN}$
AST(SGOT)およびALT(SGPT)	$\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (肝臓転移を有する参加者には $\leq 5 \times \text{ULN}$)
凝固	
INRまたはPT aPTT	$\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 、参加者が抗凝固剤療法を受けていない限り(PTまたはaPTTは抗凝固剤の意図した使用の治療域内にあるとする)

ALT(SGPT)=アラニンアミノトランスフェラーゼ(血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ); ANC=好中球絶対数; aPTT=活性化部分的トロンボプラスチン時間; AST(SGOT)=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ); CrCl=クレアチニンクリアランス; GFR=糸球体濾過率; INR=国際正規化比; PT=プロトロンビン時間; ULN=正常上限。

¹最近2週間以内に、エリスロポエチン依存なし、および濃縮赤血球(pRBC)輸血なしで基準を満たさなければならない。

²クレアチニンクリアランス(単位: $\text{ml}/\text{分}$)はCockcroft-Gault式で予測するものとする。

注釈:この表は、処置を受けるための資格を定義する実験値要件を含む;実験値要件は特定

の化学療法の投与に対する地方の規制およびガイドラインに適応させるべきである。

【 0 6 2 3 】

主な除外基準：

1 . A E の管理のために使用されている、またはさもないければ医学的指導者の認可を得ている場合を除いて、処置開始前の 3 日以内または実験中のいずれかの時点における、N S A I D (例 えば、イブプロフェン、ナプロキセン)、C O X - 2 阻害剤 (例 えば、セレコキシブ) の現行の使用。スポンサーと相談した場合を除いて、アスピリン製品は、予防的心血管用量に限定される。

2 . 公知の上皮成長因子受容体 (E G F R)、未分化リンパ腫キナーゼ (A L K)、または R O S 遺伝子変異を有する任意の患者。

3 . 公知の B R A F 遺伝子変異を有する任意の患者。

4 . 喫煙歴を有さない任意の患者 (生涯の煙草の本数 1 0 0 本) は、登録前にスポンサーに相談すべきである。

5 . P D - 1 / L 1 抗体に対する重篤な過敏性反応の病歴。

6 . 処置前の 4 週以内に研究用薬剤を含む過去の全身抗がん療法を受けている。注釈：参加者は、過去の療法によるすべての A E から グレード 1 またはベースラインまで回復している。グレード 2 ニューロパシーを有する参加者は、スポンサーとの相談後、適格となり得る。

7 . 実験処置開始の 2 週間以内に過去の放射線療法を受けている。参加者は、すべての放射線関連の毒性から回復しており、コルチコステロイドを必要とせず、放射線肺炎に罹ったことがないことが必要である。非中枢神経系 (C N S) 疾患に対する待機放射線 (2 週間の放射線療法) に対して 1 週間のウォッシュアウトが許される。

注釈：寛解のみのために許容された病変の局所的放射線 (処置後の非標的病変と考えられる) を除いて、他の同時進行の抗腫瘍性処置は実験に対して許されない。

注釈：参加者が手術を受けた場合、参加者は、実験処置を開始する前の介入に由来する毒性および / または合併症から完全に回復していなければならない。

8 . 実験処置の最初の用量前の 3 0 日以内に生ワクチンを受けている。

9 . 強力な C Y P 3 A 4 または P - 糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤を服用している参加者は、投薬前の 5 半減期以内に他の薬物に移行することができる場合を除いて、実験から除外される。

1 0 . 研究用薬剤の研究に現在参加しているもしくは参加していた、または実験処置の最初の用量前の 4 週以内に研究用デバイスを使用していた。注釈：研究用実験の追跡フェーズに入った参加者は、過去の研究用薬剤の最終用量から 4 週間後である場合に限り参加可能である。

1 1 . 実験処置の最初の用量前の 7 日以内に、免疫不全の診断を受けている、または慢性全身ステロイド療法 (1 0 m g の一日プレドニゾン当量を超える投薬) または任意の他の形態の免疫抑制療法を受けている。

1 2 . 過去 3 年以内に、進行しているまたは積極的な処置を必要とする、公知の追加の潜在的に命にかかわる悪性疾患を有する。注釈：潜在的に治癒的療法を受けた、皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、または上皮内癌 (例 えば、乳癌、上皮子宮頸がん) を有する参加者は除外されないものとする。

1 3 . 公知の活動性 C N S 転移および / または癌性髄膜炎を有する (臨床的に安定したおよび / または以前に処置した不活性な C N S 転移は許容される) 。

1 4 . 過去 2 年間の間に全身的処置を必要とする (すなわち、疾患修飾薬、コルチコステロイドまたは免疫抑制薬物の使用を伴う) 活動性自己免疫疾患を有する。補充療法 (例 えば、副腎不全または下垂体不全に対するチロキシン、インスリン、または生理学的コルチコステロイド補充療法) は全身的処置の形態とは考えられていないので、許容される。自己免疫疾患は、これらに限定されないが、炎症性腸疾患 (I B D)、例 えば、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む。

1 5 . ステロイドを必要とする (非感染性) 肺炎の病歴を有する、または現行の肺炎を有

10

20

30

40

50

する。

- 16. 全身療法を必要とする活動性感染症を有する。
- 17. 最近の（最近12カ月）または現行のGI潰瘍もしくは大腸炎または非免疫性大腸炎。
- 18. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の公知の病歴を有する。
- 19. B型肝炎または公知の活動性C型肝炎ウイルス感染症の公知の病歴を有する。
- 20. 臨床的に有意な（すなわち、活動性）心血管疾患：脳血管系障害/脳卒中（登録前<6カ月）、心筋梗塞（登録前<6カ月）、不安定狭心症、うっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類クラスII）、または無制御な心不整脈。
- 21. 処置する研究者の見解により、実験の結果を混乱させ得る、参加者の全実験期間の参加を妨げ得る、または参加者の参加への関心があまりない任意の状態、療法、または検査所見の異常の履歴または現在の証拠を有する。
- 22. 実験の必要条件との協調を妨げる公知の精神障害または物質乱用障害を有する。
- 23. 処置前、妊娠試験が陽性である、妊娠の可能性がある女性（WOCBP）。
- 24. 予測される実験期間内に授乳している、または受胎する、または子供の父親になることが予想される。

10

【0624】

参加者数：

- ・米国内のおよそ3～6の実験センターからおよそ30名の患者がスクリーニングされて、25名の参加者をこの実験に登録する。登録は、実験処置の最初の用量の開始時と定義される。
- ・最初のサイクル（すなわち、用量制限毒性[DLT]期間）の間にAE以外の理由で処置から離脱した参加者は差し替えられる

20

【0625】

介入群および期間：

【0626】

- 1サイクルの処置は3週間ごと（Q3W）と定義される。
- ・参加者はサイクル1第1日目から開始して、グラピبرانとペムプロリズマブの組合せを受ける。
- ・グラピبرانの用量は、BIDで経口投与される300mgである（1日用量は8～12時間の間隔で、好ましくは食物と共に摂取する）。
- ・ペムプロリズマブ用量は200mg、IV、Q3Wである。
- ・用量およびスケジュール調節、コルチコステロイド投与、およびモニタリングプランはプロトコールに記載されている。
- ・最初のサイクルにおいてDLTを有する参加者は、これらの毒性が改善するまでグラピبرانとペムプロリズマブのこれらの両方の用量をそのままにとどめ、スポンサーと相談した場合を除いて、グラピبرانのこれらの既存の用量を50mg BIDまたは100mg BIDだけ減少させる。
- ・最初のサイクル後、治療により発現した、許容できない最初の有害事象（TEAE）を経験した参加者は、これらの毒性が改善するまでグラピبرانおよびペムプロリズマブのこれらの用量をそのままにとどめ、これらの既存のグラピبران用量を50mg BID分だけ減らす。TEAEの性質によっては、グラピبران投与を投与2週間/休み1週間のスケジュールに切り替えることも研究者により考慮されるものとする。
- ・グラピبران用量を150mg BID未満に低減しなければならない任意の参加者は、グラピبران処置を停止するが、臨床上の利益が実証される場合にはペムプロリズマブを受け続けることができる。

30

40

【0627】

- 5日間またはそれよりも長い間、グレード2またはそれよりも高い消化不良を有する参加者は、研究者の判断で、症状が軽減するまで、グラピبرانの用量の2時間後に摂取する経口BIDでのラニチジン75mgを開始することができる。

50

【0628】

追加の用量調節およびモニタリングプランはプロトコールに記載されている。

【0629】

CRを達成するものを含む参加者は、臨床的悪化、許容不可能な毒性、または同意撤回を伴う疾患進行を経験するまでグラビプランおよびペムプロリズマブの投与を受け、これに続いてこれらの実験処置の最終日から30日および90日後に処置終了追跡診察が行われる。

【0630】

各参加者に対する実験期間は、28日までの実験への組み込みのためのスクリーニング期間、21日ごとに最大35サイクル(2年まで)繰り返される組合せ処置サイクルの過程、ならびに実験処置投与の最終日から30日および90日後の処置終了追跡診察を含むことになる。処置終了から90日目の追跡診察が実験診察の終点と考えられる。

10

【0631】

すべての参加者に対する用量の漸減は安全性規定が示す任意の時間に行われる(例えば、最初の6名の参加者のうちの4名またはそれよりも多くの参加者がDLTを経験するなど)。すでに登録し、重篤なAEなしに薬物を受けている参加者は、スポンサーと相談後、元の用量レベルで追加の用量を受けることが許されてもよい。

【0632】

予想される登録期間は15カ月である。実験停止日は、すべての参加者が16週の処置を完了した(すなわち、第2の腫瘍評価まで)または実験処置を止めた日付のいずれかと定義される。実験停止日後、実験処置を継続して受ける参加者は観察が続けられ、すべての参加者が実験処置を止めた時点で適当な統計分析(安全性、薬物暴露および活性に対するリスティングまたは表の更新)が実施される。

20

【0633】

統計的検討事項:

サンプルサイズの決定:併用の副作用プロファイルはペムプロリズマブ単独の場合と類似していると予想される。

【0634】

mTPI設計に対して推奨されるサンプルサイズは、 $n = k * (d + 1)$ である(Ji and Wang, J Clin Oncol. 2013;31(14):1785-91)。8名の被験体に1つの用量レベル($k = 8$)が投薬され、2つの用量が試験される場合($d = 2$)、24名の被験体が必要と予測される。1つの用量が試験される場合、 $n = 16$ の被験体が必要と予測される。選択された用量のいずれかで処置した14名の参加者が受容可能と判明した後で、用量漸増および確認は終了する。連続的な安全性評価フェーズ後、全治験サイズ25名までの追加の被験体を評価して、効力の推定値を確立する。多重度に対する正式な仮説検定または調節は存在しない。

30

【0635】

一般的な統計手法:安全性パラメーターの記述的分析を、処置した集団全体(少なくとも1つの用量のグラビプランに曝露されたすべての参加者と定義される)に実施する。TEAEの種類、頻度、重症度および関連性をMedical Dictionary for Regulatory Activities(MedDRA)に従い分析する。米国国立癌研究所の有害事象の一般用語基準(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)(NCICTCAE)v5.0に従い実験の異常を分析する。

40

【0636】

薬物動態学的分析:グラビプランのPKパラメーターは、用量レベルおよび最終用量からの時間により、記述統計学を使用して要約される。グラビプランの血漿PKは、 C_{max} およびAUC PKパラメーターに対して記載される。任意の追加のPK分析は統計分析プラン(SAP)に記載される。

【0637】

50

集団PKおよび曝露 - 応答分析：本実験からのデータは、集団PK分析における過去の
実験から収集したデータと共に含まれる。PKパラメーターに対する共変量の影響（例え
ば、体重、年齢、性別、人種、および併用薬）は、必要および適当な場合調査される。

【0638】

追加の探索的PKおよび/または曝露 - 応答モデリングを、必要に応じてデータに適用
することができる。

【0639】

PKおよび/または任意の集団PKの結果または曝露 - 応答分析は、臨床研究報告とは
別に報告されてもよい。

【0640】

効力分析：抗腫瘍効力データは、スクリーニングにおいておよび実験処置中の最低1つ
の他の時間点において疾患評価を受けた参加者を含む評価可能な奏効集団について記述に
より提示される。

【0641】

以下の推定値および信頼区間(CI)は、いくつかのシナリオの下でのORR推定値の
精度の概説を提供することを意図する。

1 / 25の被験体が奏効した場合、平均(95%CI)は0.04(0.0020、0.
1761)である。

2 / 25の被験体が奏効した場合、平均(95%CI)は0.08(0.0144、0.
2310)である。

3 / 25の被験体が奏効した場合、平均(95%CI)は0.12(0.0335、0.
2817)である。

4 / 25の被験体が奏効した場合、平均(95%CI)は0.16(0.0566、0.
3296)である。

5 / 25の被験体が奏効した場合、平均(95%CI)は0.20(0.0823、0.
3754)である。

8 / 25の被験体が奏効した場合、平均(95%CI)は0.32(0.1703、0.
5036)である。

【0642】

(実施例3：進行したまたは進行性のマイクロサテライト安定(MSS)直腸結腸がん
(CRC)を有する患者における、グラビプラン、EP4阻害剤、およびペムプロリズマ
ブ、PD-1チェックポイント阻害剤のフェーズ1b実験)

全体的設計：本実験は、進行したまたは進行性のMSS CRCを有する成人患者にお
いて、ペムプロリズマブと組み合わせたグラビプランの多施設、非盲検、単一アーム、フ
ェーズ1b、安全性、および効力実験である。これは、グラビプランをPD-1抗体(ペ
ムプロリズマブ)と組み合わせた最初の実験であり、したがって、参加者登録および連続
的な安全性評価はmTPIモデルにより指示されることになる。併用処置期間は35サイ
クル(2年まで)からなる。実験はまた、単剤としてのグラビプラン、ならびに以下の併
用処置期間にペムプロリズマブと組み合わせたグラビプランの薬力学を評価する目的のた
めの1週間の単剤導入期間を含む。コホート1に登録した参加者は、単剤導入期間中はグ
ラビプランで処置し、コホート1およびコホート2に登録したすべての参加者は、併用処
置期間中、グラビプランおよびペムプロリズマブによる処置を受ける。およそ30名の患
者に対して本実験のスクリーニングが計画され、コホート1への登録に対して15名まで
の参加者およびコホート2への登録に対して10名までの参加者が許容される。コホート
2への参加者の登録前にコホート1への参加者が登録する。連続的な安全性評価フェーズ
後、全治験サイズ25名までの参加者の追加参加者の登録が評価されて、効力の推定値を
確立する。

【0643】

単剤導入期間：コホート1

・参加者は、単剤として薬理的に活性な用量のグラビプランを用いて1週間処置する。

10

20

30

40

50

グラピブランの開始用量 300 mg を 1 日 2 回 (B I D) 経口投与する。

・参加者は単剤導入期間中は通常の食事を維持するように指導され、食物は、類似のクラスの薬物 (C O X - 2 阻害剤) において一般的な軽度 G I A E を低減することが公知であるため、グラピブランを食物と共に定期的に摂取することが促される。

・第 1 日目のグラピブランの最初の用量前にコホート 1 において反復生検に対して安全とみなされた参加者に対して強制的な処置前腫瘍生検を収集し、単剤導入期間の第 5 日目と、併用処置期間のサイクル 1 第 1 日目のペムプロリズマブの投薬前との間に、理想的には同じ腫瘍から強制的な処置後腫瘍生検を得る。

・ P K サンプルは実施計画 (S o E) に示されている通り採取する。

【 0 6 4 4 】

併用処置期間：コホート 1 および 2

・コホート 1 および 2 のすべての参加者は、サイクル 1 第 1 日目から開始して、用量の漸減が生じない限り、 B I D で経口投与されるグラピブラン開始用量 300 mg、および 3 週ごとに (Q 3 W) I V で 200 mg 投与される固定用量のペムプロリズマブで処置される。

・ P K サンプルは S o E に示されている通り採取される。

・コホート 2 において反復生検に対して安全とみなされた参加者に対して、強制的な処置前腫瘍生検はサイクル 1 第 1 日目のいずれかの薬剤の最初の用量を受ける前のスクリーニングの間に収集され、強制的な第 2 の腫瘍生検は、サイクル 1 の終点と、サイクル 3 の終点との間に、理想的には同じ腫瘍から収集される。第 3 の腫瘍生検は、生検がすでに奏効から 1 カ月以内に得られている、またはさもなければ医学的指導者と相談した場合を除いて、固形腫瘍における応答評価基準バージョン 1 . 1 (R E C I S T v 1 . 1) 応答記録の 1 カ月以内に、腫瘍評価に対して部分奏効 (P R) を有する任意の参加者に対して収集される。

・腫瘍評価のためのスキャンは、すべての参加者 (コホート 1 および 2) に対して処置開始から最初の 3 サイクルの間は、 8 週ごとに (+ / - 7 日)、次いでその後は 1 2 週ごとに (+ / - 7 日)、および研究者の裁量により評価される。

・参加者は併用処置の間通常の食事を維持するように指導され、食物は、類似のクラスの薬物 (C O X - 2 阻害剤) において一般的な軽度 G I A E を低減することが公知であるため、グラピブランを食物と共に定期的に摂取することが促される。投薬後 P K サンプルを採取する場合、朝の食物摂取をその日の薬物投与日誌に記録する。

【 0 6 4 5 】

主な組み入れ基準：

1 . 組織学的に確認された進行した、転移性、または進行性の C R C (M S S である) を有する男性および女性の成人患者 (インフォームドコンセント署名日に年齢 1 8 歳) 。マイクロサテライト安定性は、施設標準による、過去のポリメラーゼ連鎖反応法 (P C R) 、 N e x t - G e n 配列決定、または免疫組織化学の結果に基づく。

2 . 患者は、進行したまたは転移性の C R C に対して少なくとも 2 回の過去の系統の療法を受け、このうち少なくとも 1 回がフルオロウラシルを含んだ。補助療法は、進行がその完了の 6 カ月以内に生じた場合のみ、 1 系統の療法とカウントされる。過去の処置レジメンの数に対する制限はない。

3 . 現地の研究者 / 放射線学により評価された R E C I S T v 1 . 1 に従う測定可能病変を有する。以前に照射された領域に位置する病変は、このような病変において進行が実証された場合、測定可能と考えられる。

4 . 複数のコア生検に対して、安全に到達できる到達可能な腫瘍であり、患者は処置前および処置中に新しく得た生検からの組織を提供する意志がある。

5 . E a s t e r n C o o p e r a t i v e O n c o l o g y G r o u p (E C O G) パフォーマンスステータス 0 ~ 1 を有する。

6 . 上記表 A で定義されているような十分な器官機能を有する。

7 . 経口錠剤を嚥下および吸収することができる。

10

20

30

40

50

- 8．閉経していない女性およびすべての男性については避妊を使用する意志がある。
- 9．治験に対して文書によるインフォームドコンセントを提供する意志があり、それが可能である。

【0646】

主な除外基準：

- 1．抗PD-1、抗PD-L1、または抗PD-L2薬剤を用いた、または別の刺激性もしくは共阻害性T-細胞受容体（例えば、CTLA-4、OX40、CD137）を対象とする薬剤を用いた過去の療法を受けた。
- 2．AEの管理のために使用した、またはさもなければスポンサーによる承認を受けた場合を除いて、処置開始前の3日以内または実験のいずれかの時点における、NSAID（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン）、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ）の現行の使用。スポンサーと相談した場合を除いて、アスピリン製品は、予防的心血管用量に限定されるべきである。
- 3．キメラ抗体またはヒト化抗体に対する重篤な過敏性反応の病歴。
- 4．処置前の4週以内、または5半減期以内のどちらか短い方に、研究用薬剤を含む、過去の全身抗がん療法を受けた。参加者は、過去の療法によるすべてのAEから、グレード1またはベースラインまで回復していなければならない。グレード2ニューロパシーを有する参加者はスポンサーと相談後、適格になり得る。参加者が大手術を受けた場合、この参加者は実験処置の開始前に、介入に由来する毒性および/または合併症から完全に回復していなければならない。
- 5．実験処置開始の2週間以内に過去の放射線療法を受けている。参加者は、すべての放射線関連の毒性から回復しており、コルチコステロイドを必要とせず、放射線肺炎に罹ったことがない。非中枢神経系（CNS）疾患に対する待機的放射線（2週間の放射線療法）に対して、1週間のウォッシュアウトが許される。寛解のみのために許容された病変の局所的放射線（処置後の非標的病変と考えられる）を除いて、他の同時進行の抗腫瘍性処置は実験に対して許されない。
- 6．実験薬物の最初の用量前の30日以内に生ワクチンを受けている。
- 7．強力なCYP3A4またはP-糖タンパク質阻害剤もしくは誘導剤を服用している参加者は、投薬前の5半減期以内に他の薬物に移行することができる場合を除いて、実験から除外される。
- 8．研究用薬剤の研究に現在参加しているもしくは参加していた、または実験処置の最初の用量前の4週以内に研究用デバイスを使用していた。研究用実験の追跡フェーズに入った参加者は、過去の研究用薬剤の最終用量から4週間後である場合に限り参加可能である。
- 9．実験薬物の最初の用量前の7日以内に、免疫不全の診断を受けている、または慢性全身ステロイド療法（10mgの一日プレドニゾン当量を超える投薬）または任意の他の形態の免疫抑制療法を受けている。
- 10．過去3年以内に、進行しているまたは積極的な処置を必要とする、公知の追加の潜在的に命にかかわる悪性疾患を有する。潜在的に治癒的療法を受けた、皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、または上皮内癌（例えば、乳癌、上皮子宮頸がん）を有する参加者は除外されないものとする。
- 11．公知の活動性CNS転移および/または癌性髄膜炎を有する。脳転移を以前に処置した参加者は参加できるが、ただし、この参加者は放射線学的に安定している、すなわち、反復画像化により少なくとも4週間の間進行の証拠がなく（反復画像化は、実験スクリーニング中に実施されるべきであることに注目されたい）、および/または臨床的に安定しており、実験処置の最初の用量前の少なくとも14日間の期間、ステロイド処置の必要がないものとする。
- 12．過去2年間の間に全身的処置を必要とする（すなわち、疾患修飾薬、コルチコステロイドまたは免疫抑制薬物の使用を伴う）活動性自己免疫疾患を有する。補充療法（例えば、副腎不全または下垂体不全に対するチロキシン、インスリン、または生理学的コルチ

10

20

30

40

50

コステロイド補充療法)は全身的処置の形態とは考えられていないので、許容される。自己免疫疾患は、これらに限定されないが、炎症性腸疾患(I B D)、例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎を含む。

13. ステロイドを必要とする(非感染性)肺炎の病歴を有する、または現行の肺炎を有する。

14. 全身療法を必要とする活動性感染症を有する。

15. 最近の(最近12カ月以内)または現行のG I潰瘍もしくは非免疫大腸炎。

16. ヒト免疫不全ウイルス(H I V)感染症の公知の病歴を有する。

17. B型肝炎または公知の活動性C型肝炎ウイルス感染症の公知の病歴を有する。

18. 臨床的に有意な(すなわち、活動性)心血管疾患:脳血管系障害/脳卒中(登録前<6カ月)、心筋梗塞(登録前<6カ月)、不安定狭心症、うっ血性心不全(ニューヨーク心臓協会心機能分類クラスI I)、または無制御な心不整脈。

19. 処置する研究者の見解により、実験の結果を混乱させ得る、参加者の全実験期間の参加を妨げ得る、または参加者の参加への関心があまりない任意の状態、療法、または検査所見の異常の履歴または現在の証拠を有する。

20. 実験の必要条件との協調を妨げる公知の精神障害または物質乱用障害を有する。

21. 処置前、妊娠試験が陽性である、妊娠の可能性がある女性(W O C B P)。

22. 予測される実験期間内に授乳している、または受胎する、または子供の父親になることが予想される。

【0647】

参加者数:米国内のおよそ3~5の実験センターからおよそ30名の患者がスクリーニングされて、25名の参加者をこの実験に登録する(コホート1に15名の参加者およびコホート2に10名の参加者)。登録は実験薬物の最初の用量の開始時と定義される。単一薬剤導入(コホート1)の間または併用の最初のサイクル(すなわち、用量制限毒性[D L T]期間)の間にA E以外の理由で処置から離脱した参加者は差し替えられる。

【0648】

処置群および期間:

【0649】

1サイクルの処置はQ 3 Wと定義される。

【0650】

ペムプロリズマブ用量は200mg、I V、Q 3 Wとする。

・用量およびスケジュール調節、コルチコステロイド投与、およびモニタリングプランはプロトコールに記載されている。

【0651】

グラピブランの用量は、B I Dで経口投与される300mgである(1日用量は8~12時間の間隔で、好ましくは食物と共に摂取する)。

・最初のサイクルにおいてD L Tを有する参加者は、これらの毒性が改善するまでこれらの用量をそのままにとどめ、スポンサーと相談した場合を除いて、これらの既存の用量を50mg B I Dまたは100mg B I Dだけ減少させる。

・最初のサイクル後、治療により発現した、許容できない最初の有害事象(T E A E)を経験した参加者は、これらの毒性が改善するまでこれらの用量をそのままにとどめ、これらの既存の用量を50mg B I D分だけ減らす。T E A Eの性質によっては、グラピブラン投与を投与2週間/休み1週間のスケジュールに切り替えることも研究者により考慮されるものとする。

・グラピブラン用量を150mg B I D未満に低減しなければならない任意の参加者は、グラピブラン処置を停止するが、臨床上の利益が実証される場合にはペムプロリズマブを受け続けることができる。

【0652】

5日間またはそれよりも長い間、グレード2またはそれよりも高い消化不良を有する参加者は、研究者の判断で、腹部の不快感が軽減するまで、グラピブランの用量の2時間後

10

20

30

40

50

に摂取する経口 B I Dでのラニチジン 75 mgを開始することができる。

【0653】

追加の用量調節およびモニタリングプランはプロトコールに記載されている。

【0654】

完全奏効 (CR) を達成するものを含む参加者は、2年までまたは参加者が、疾患進行、許容不可能な毒性、または同意撤回を経験するまでグラビプランおよびペムプロリズマブによる処置を受けることができ、これに続いてこれらの実験薬物の最終日から30日および90日後に処置終了追跡診察が行われる。

【0655】

各参加者に対する実験期間は、28日までの実験への組み込みのためのスクリーニング期間、7日間の単剤導入 (コホート1に対してのみ)、21日ごと繰り返される併用処置サイクルの過程、ならびに最終実験薬物投与から30日および90日後のすべての参加者に対する処置終了追跡診察を含むことになる。参加者は、最大35サイクル (2年まで) 実験薬物を受け続けることができる。

10

【0656】

すべての参加者に対する用量漸減は、安全性規定が示す任意の時間に行われる (例えば、最初の5名の参加者のうちの3名またはそれよりも多くの参加者がDLTを経験するなど)。すでに登録し、重篤なAEなしに薬物を受けている参加者は、スポンサーと相談後、元の用量レベルで追加の用量を受けることが許されてもよい。

【0657】

予想される登録期間は10カ月である。実験停止日は、すべての参加者が16週の処置を完了した (すなわち、第2の腫瘍評価まで) または実験薬物を止めた日付のいずれかと定義される。実験停止日後、実験薬物を継続して受ける参加者は観察が続けられ、すべての参加者が実験薬物を止めた時点で適当な統計分析 (安全性、薬物暴露および活性に対するリスティングまたは表の更新) を実施する。

20

【0658】

統計的検討事項:

【0659】

サンプルサイズの決定: 併用の副作用プロファイルはペムプロリズマブ単独の場合と類似していると予想される。

30

【0660】

m T P I 設計に対して推奨されるサンプルサイズは、 $n = k * (d + 1)$ である (Ji and Wang, J Clin Oncol. 2013;31(14):1785-91)。8名の被験体に1つの用量レベル ($k = 8$) が投薬され、2つの用量が試験される場合 ($d = 2$)、24名の被験体が必要と予測される。1つの用量が試験される場合、 $n = 16$ 名の被験体が必要と予測される。連続的な安全性評価フェーズ後、全治験サイズ25名までの追加の被験体を評価して、効力の推定値を確立する。多重度に対する正式な仮説検定または調節は存在しない。

【0661】

一般的な統計手法: 安全性パラメーターの記述的分析を、処置した集団全体 (少なくとも1つの用量のグラビプランに曝露されたすべての参加者と定義される) に実施する。具体的には、両方の実験コホートをプールし、コホートごとの分析は実施しない。T E A Eの種類、頻度、重症度および関連性をMedical Dictionary for Regulatory Activities (MeDRA) に従い分析する。米国国立癌研究所の有害事象の一般用語基準 (NCI-CTCAE) v 5.0 に従い実験の異常を分析する。

40

【0662】

薬物動態学的分析: グラビプランのPKパラメーターは、用量レベルおよび最終用量からの時間により、記述統計学を使用して要約される。グラビプランの血漿PKは、 C_{max} およびAUC PKパラメーターに対して記載される。任意の追加のPK分析は統計分析プラン (SAP) に記載される。

【0663】

50

集団PKおよび曝露 - 応答分析：本実験からのデータは、集団PK分析における過去の
実験から収集したデータと共に含まれる。PKパラメーターに対する共変量の影響（例え
ば、体重、年齢、性別、人種、および併用薬）は、必要および適当な場合調査される。

【0664】

追加の探索的PKおよび/または曝露 - 応答モデリングを、必要に応じてデータに適用
することができる。

【0665】

PKおよび/または任意の集団PKの結果または曝露 - 応答分析は、臨床研究報告とは
別に報告されてもよい。

【0666】

効力分析：抗腫瘍効力データは、スクリーニングにおいておよび実験処置中の最低1つ
の他の時間点において疾患評価を受けた参加者を含む評価可能な奏効集団について記述に
より提示される。

【0667】

スポンサーの裁量で将来の治験計画を可能にするための非公式の中間分析が行われ、デ
ータは、用量発見の決定を可能にする継続ベースで検討される。

【0668】

（実施例4：CT-26結腸腺癌マウスモデルにおける化合物Bの抗腫瘍活性）

BALB/cマウスで成長させたCT-26マウス結腸腺癌モデルにおいて、単剤とし
てのおよびマウス抗PD-1抗体と組み合わせた化合物Bの抗腫瘍活性を評価した。マウ
スは、右の側腹部に、 5×10^5 個の腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍が平均サイズ71m
m³（腫瘍細胞接種から6日後）に到達した時点で投薬を開始した。それぞれ10匹のマ
ウスを含む8つの別個のコホートにおける投薬レジメンは以下の通りである：

10

20

【表 4】

群	処置	投与 1 回 当たりの用 量	投与 1 回当 たりの用量体 積	投薬計画/日	投与経路
1	ビヒクル(0.5%MC)	--	10ul/g	BIDx3+週	p.o.
	Rat IgG2(イソタイプ は合致)	10mg/kg	10ul/g	第 1 日目、第 4 日目、第 8 日 目、第 11 日目、 第 15 日目	i.p.
2	抗 PD1	10mg/kg	10ul/g	第 1 日目、第 4 日目、第 8 日 目、第 11 日目、 第 15 日目	i.p.
3	化合物 B	15mg/kg	10ul/g	QDx3+週	p.o.
4	化合物 B	15mg/kg	10ul/g	BIDx3+週	p.o.
5	化合物 B	15mg/kg	10ul/g	QDx3+週	p.o.
	抗 PD1	10mg/kg	10ul/g	第 1 日目、第 4 日目、第 8 日 目、第 11 日目、 第 15 日目	i.p.
6	化合物 B	15mg/kg	10ul/g	BIDx3+週	p.o.
	抗 PD1	10mg/kg	10ul/g	第 1 日目、第 4 日目、第 8 日 目、第 11 日目、 第 15 日目	i.p.

【 0 6 6 9 】

投薬期間中、15 mg / kg 1日1回 (QD) および BID で投薬した化合物 B により処置したマウスにおける腫瘍成長動態は、ビヒクル処置したマウスととりわけ異なることはなかった (図 1)。処置期間中、抗 PD - 1 と組み合わせて 15 mg / kg QD および BID で投薬した化合物 B により処置したマウスにおける腫瘍成長動態もまた単剤抗 PD - 1 で処置したマウスととりわけ異なることはなかった。各投薬レジメンは、処置期間中および処置を中止した後、各コホートの体重の平均増加により示されている通り、マウスに許容されるものであった。

【 0 6 7 0 】

処置を中止した後、抗 PD - 1 と組み合わせて 15 mg / kg BID での化合物 B によ

10

20

30

40

50

り処置したマウスは、抗PD-1と比べて成長動態の低減（図1）および生存の改善（図2）を実証した。腫瘍接種後99日間マウスを継続してモニターした後、10匹のうち5匹のマウスが依然生存していた（4匹は腫瘍なし）のに対して、抗PD-1を単剤として処置した10匹では1匹のマウスのみが、化合物Bでは10匹のうち1匹のマウスが依然生存し、腫瘍がなかった。これらのデータは抗PD-1と組み合わせた場合、化合物Bは、改善された長期的な抗腫瘍応答をもたらすことを示している。

【0671】

CT26腫瘍細胞を6匹の腫瘍ナীবマウス、または以前化合物Bおよび抗PD-1単剤もしくはそれらの組合せで処置したCT26腫瘍保持マウスの完全奏効マウスに接種した。データは、完全奏効を有するマウスは、ナীবマウスと比べて、CT26の成長を低減したことを示しており、これは、治癒したマウスにワクチン効果があったことを示唆している。

10

【0672】

単剤として用いた、およびマウス抗PD1抗体と組み合わせた化合物Bの抗腫瘍活性を追加の実験において、BALB/cマウスで成長させたCT-26マウス結腸腺癌モデルにおいて評価した。マウスは、右の側腹部に、 5×10^5 個の腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍が平均サイズ 91 mm^3 に到達した時点で、投薬を開始した。7匹のマウスをそれぞれ含む4つの別個のコホートの投薬レジメンは以下の通りである：

【表5】

群	処置	投与1回当たりの用量	投与1回当たりの用量体積	投薬計画/日	投与経路
1	ビヒクル(0.5&MC)	--	10ul/g	BIDx17日	po
	PBS	--	10ul/g	BIWx4用量	ip
2	化合物B	15mg/kg	10ul/g	BIDx17日	po
	PBS	--	10ul/g	BIWx4用量	ip
3	抗PD1	10mg/kg	10ul/g	BIWx5用量	ip
	ビヒクル	--	10ul/g	BIDx16日	po
4	化合物B	15mg/kg	10ul/g	BIDx17日	po
	抗PD1	10mg/kg	10ul/g	BIWx5用量	ip

20

30

【0673】

投薬期間中、 15 mg/kg 1日2回（BID）で投薬した化合物Bおよび抗PD1で処置したマウスにおける腫瘍成長動態は、ビヒクル群のものよりも低かった（図5）。抗PD1と組み合わせて 15 mg/kg 、BIDで投薬した化合物Bにより処置したマウスにおける腫瘍成長動態は、いずれかの単剤で処置したマウスより低かった。各投薬レジメンは、処置期間中、各コホートの体重の平均増加により示されている通り、マウスに許容されるものであった。

40

【0674】

（実施例5：4T1乳がんマウスモデルにおける化合物Bの抗腫瘍活性）

単剤として用いたおよびマウス抗CTLA4抗体と組み合わせた化合物Bの抗腫瘍活性を、BALB/cマウスで成長させた4T1マウス乳がんモデルにおいて評価した。マウスは、右の側腹部に 3×10^5 個の腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍が平均サイズ 100 mm^3 に到達した時点で（腫瘍細胞接種から7日後）投薬を開始した。

【0675】

50

投薬期間中、15 mg/kg、BIDで投薬した化合物Bおよび抗CTLA4で処置したマウスにおける腫瘍成長動態は、ビヒクル処置したマウスと比べて低減した(図3)。さらに、化合物Bおよび抗CTLA4を組み合わせで処置したマウスにおける腫瘍成長動態は、いずれかの薬剤が単独で投薬された場合と比べて低減した。各投薬レジメンは、処置期間中および処置を中止した後、各コホートの体重の平均増加により示されている通り、マウスに許容されるものであった。

【0676】

処置を中止した後、抗CTLA4と組み合わせで15 mg/kg BIDでの化合物Bにより処置したマウスは、いずれかの単剤単独の場合と比べて改善された生存率を実証した(図4)。例えば、腫瘍接種後47日間マウスを継続してモニターした後、組み合わせで処置した10匹のうち7匹のマウスは依然生存したのに対して、いずれかの単剤を単独で用いて処置したマウスのうち、腫瘍接種の47日後に生存していたマウスはいない。組み合わせで処置した10匹のマウスのうちの3匹は腫瘍接種から55日後の実験終了時にまだ生存していた。これらのデータは、化合物Bおよび抗CTLA4の併用は、いずれかの薬剤単独の場合と比べて改善された抗腫瘍応答をもたらすことを示唆している。

10

【0677】

単剤として用いた、およびマウス抗PD1抗体と組み合わせた化合物Bの抗腫瘍活性を、追加の実験において、BALB/cマウスで成長させた4T1マウス乳がんモデルにおいて評価した。マウスは、右の側腹部に 3×10^5 個の腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍が平均サイズ 97 mm^3 に到達した時点で、投薬を開始した。7匹のマウスそれぞれを含む4つの別個のコホートの投薬レジメンは以下の通りである：

20

【表6】

群	処置	投与1回当たりの用量	投与1回当たりの用量 体積	投薬計画/ 日	投与経路
1	ビヒクル(0.5&MC)	--	10ul/g	BIDx20日	po
	PBS	--	10ul/g	BIWx5用量	ip
2	化合物B	15mg/kg	10ul/g	BIDx20日	po
	PBS	--	10ul/g	BIWx5用量	ip
3	抗PD1	10mg/kg	10ul/g	BIWx6用量	ip
	ビヒクル	--	10ul/g	BIDx19日	po
4	化合物B	15mg/kg	10ul/g	BIDx20日	po
	抗PD1	10mg/kg	10ul/g	BIWx6用量	ip

30

40

【0678】

投薬期間中、15 mg/kg 1日2回(BID)で投薬した化合物Bにより処置したマウスの腫瘍成長動態は、ビヒクル群および単独で投薬した抗PD1のものより低かった(図6)。抗PD1と組み合わせで、15 mg/kg BIDで投薬した化合物Bにより処置したマウスにおける腫瘍成長動態は、いずれかの単剤で処置したマウスにおけるものより低かった。各投薬レジメンは、処置期間中、各コホートの体重の平均増加により示されている通り、マウスに許容されるものであった。

【0679】

(実施例6：CT-26結腸腺癌マウスモデルにおける免疫細胞組成に対する化合物B

50

の影響)

単剤として用いたおよびマウス抗PD1抗体と組み合わせた化合物Bの免疫細胞組成をBALB/cマウスで成長させたCT-26マウス結腸腺癌モデルにおいて評価した。マウスは、右の側腹部に、 5×10^5 個の腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍が平均サイズ 85 mm^3 に到達した時点で、投薬を開始した。10匹のマウスをそれぞれ含む4つの別個のコホートの投薬レジメンは以下の通り列挙される：

【表7】

群	処置	投与1回当たりの用量	投与1回当たりの用量体積	投薬計画/日	投与経路	マウスの数
群1	ビヒクル (0.5&MC)	---	10ul/g	BIDx7日	po	10
	PBS	---	5ul/g	Q3Dx3用量	ip	
群2	化合物B	15mg/kg	10ul/g	BIDx7日	po	10
	PBS	---	5ul/g	Q3Dx3用量	ip	
群3	抗PD1	10mg/kg	5ul/g	Q3Dx3用量	ip	10
	ビヒクル	---	10ul/g	BIDx7日	po	
群4	化合物B	15mg/kg	10ul/g	BIDx7日	po	10
	抗PD1	10mg/kg	5ul/g	Q3Dx3用量	ip	

10

【0680】

20

動物に7日間投薬した後、腫瘍を切除し、これを使用して単一細胞懸濁物を調製した。腫瘍および免疫細胞を表す生細胞を、異なる蛍光タグにコンジュゲートした複数の免疫細胞マーカー（抗CD45、抗CD3、抗CD4、抗CD8、抗CD25、抗FoxP3、抗PD-1、抗CD11c）を標的とする抗体カクテルで染色した。染色した細胞を4%パラホルムアルデヒド中に固定し、マルチカラーフローサイトメーター（Fortessa）を使用して定量化した。データをFlowJoソフトウェアで分析した。

【0681】

化合物B、抗PD-1および2種の薬剤の組合せは、制御性T細胞（CD45、CD4、FoxP3、CD25陽性）の有意な低減をもたらした（図7a）。単独でおよび抗PD-1と共に投薬した化合物Bは、樹状細胞（CD45、CD11c陽性）のパーセンテージの増加をもたらしたのに対して、抗PD-1単独では増加を生じなかった（図7b）。化合物Bの抗PD-1との組合せはまた、CD25の発現を評価することにより、活性化T細胞（CD45、CD3、CD8）のパーセンテージの増加をもたらしたが、単独で投薬したいずれの薬剤も増加をもたらすことはなかった（図7c）。CD25のパーセンテージは、PD-1のレベルが増加したT細胞においてより高かった（図7d）。総合的に、これらの知見は、単独で用いたおよび抗PD-1抗体と組み合わせた化合物Bは、CT-26腫瘍の免疫細胞組成を変化させ、炎症促進性の表現型の増加を示すことを実証している。

30

40

【 図 1 】

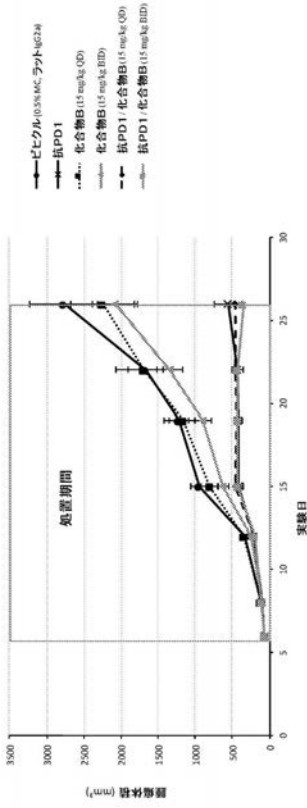


Figure 1

【 図 2 】

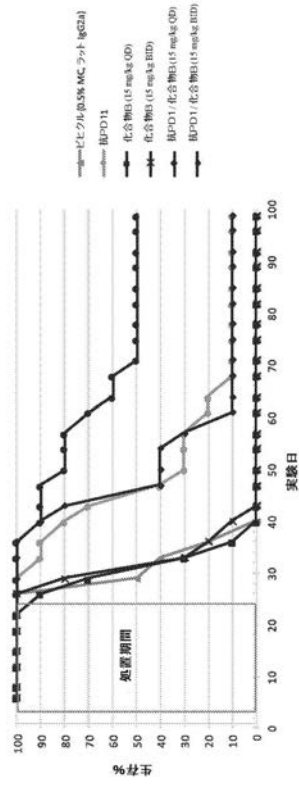


Figure 2

【 図 3 】

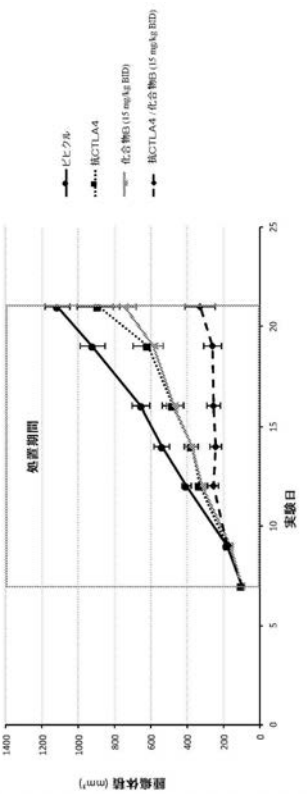


Figure 3

【 図 4 】

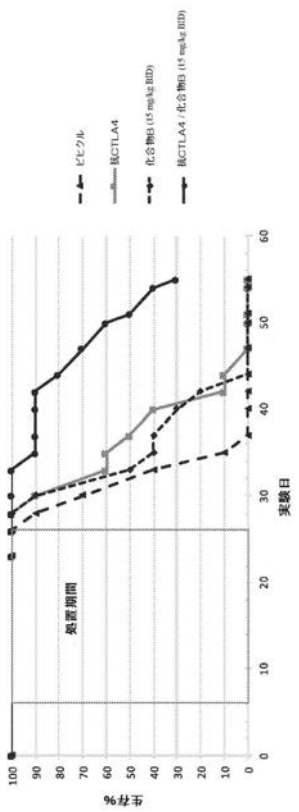


Figure 4

【 図 5 】

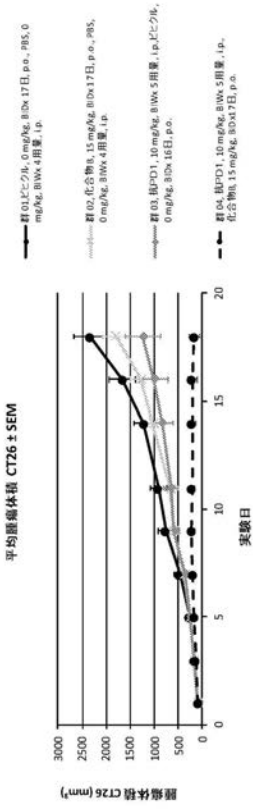


Figure 5

【 図 6 】

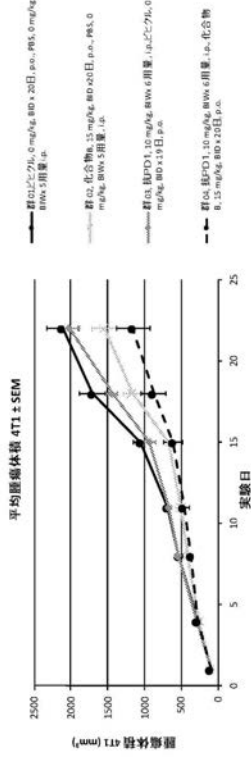


Figure 6

【 図 7 】

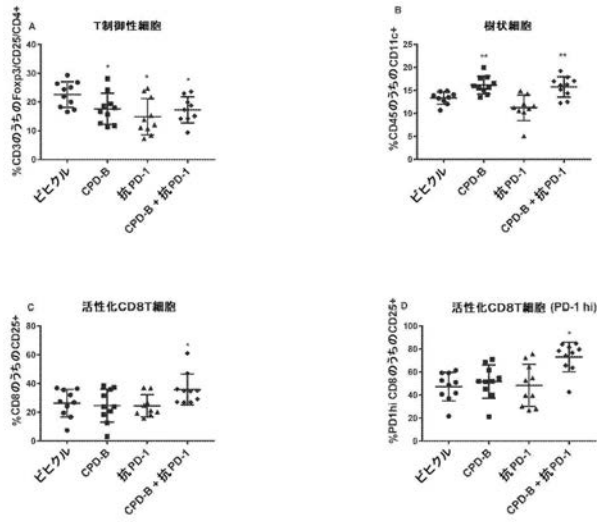


Figure 7

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2019/027603
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/437 A61K31/44 A61K39/395 A61K45/06 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/090552 A1 (UNIV YALE [US]) 20 June 2013 (2013-06-20) p. 8, l. 32 to p. 9, l. 11; p. 44, l. 11-27; claims 51, 54, 55; Fig. 11 -----	1-15,38, 40-54
Y	EP 2 422 779 A1 (RAQUALIA PHARMA INC [JP]) 29 February 2012 (2012-02-29) Example 3; Fig. 4, 5 -----	1-15,38, 40-54
Y	MOUSUMI MAJUMDER ET AL: "EP4 as a Therapeutic Target for Aggressive Human Breast Cancer", INT. J. MOL. SCI., vol. 19, no. 4, 1 January 2018 (2018-01-01), page 1019, XP055600668, ISSN: 1661-6596, DOI: 10.3390/ijms19041019 chapter 4.8. -----	1-15,38, 40-54
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 1 July 2019		Date of mailing of the international search report 09/10/2019
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scheithe, Rupert

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/027603

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	XINGFENG BAO ET AL: "Combination of EP4 antagonist and checkpoint inhibitors promotes anti-tumor effector T cells in preclinical tumor models", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 3, no. 2, 4 November 2015 (2015-11-04), page 1, XP021235516, DOI: 10.1186/2051-1426-3-S2-P350 the whole document	1-15,38, 40-54
X,P	----- WO 2018/084230 A1 (ASKAT INC [JP]) 11 May 2018 (2018-05-11) Example 6; claims 3, 4 -----	1-15,38, 40-54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/027603

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

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

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

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

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 5.4(a).

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

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

see additional sheet

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

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

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

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
3-15, 38(completely); 1, 2, 40-54(partially)

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2019/ 027603

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 3-15, 38(completely); 1, 2, 40-54(partially)

A method according to claim 1 wherein the agent that inhibits EP4 activity is a compound of formula I, II or III.

2. claims: 16-37, 39(completely); 1, 2, 40-54(partially)

A method according to claim 1 wherein the agent that inhibits EP4 activity is a compound of formula I', II', III' or I'.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/027603

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013090552	A1	US 2015004175 A1 WO 2013090552 A1	01-01-2015 20-06-2013
EP 2422779	A1	BR PI1014174 A2 CA 2754702 A1 CN 102421429 A CN 105596320 A EP 2422779 A1 EP 2965756 A1 EP 3431085 A1 ES 2562814 T3 ES 2698508 T3 HK 1166700 A1 HK 1214763 A1 JP 5668219 B2 JP WO2010123049 A1 KR 20120096402 A MX 345032 B US 2012088723 A1 US 2015111920 A1 US 2017253595 A1 WO 2010123049 A1	05-04-2016 28-10-2010 18-04-2012 25-05-2016 29-02-2012 13-01-2016 23-01-2019 08-03-2016 05-02-2019 13-01-2017 05-08-2016 12-02-2015 25-10-2012 30-08-2012 12-01-2017 12-04-2012 23-04-2015 07-09-2017 28-10-2010
WO 2018084230	A1	BR 112018007947 A2 CA 3000237 A1 CN 108289960 A EP 3344296 A1 JP 6516341 B2 JP 2018535939 A KR 20180064438 A US 2018125832 A1 US 2019269663 A1 WO 2018084230 A1	30-10-2018 04-05-2018 17-07-2018 11-07-2018 22-05-2019 06-12-2018 14-06-2018 10-05-2018 05-09-2019 11-05-2018

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	U
	A 6 1 P 35/02	

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

(74) 代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74) 代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74) 代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72) 発明者 マンフレディ, マーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0, アリーズ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72) 発明者 エクセディ, ジェフリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニュー 5 0, アリーズ セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72) 発明者 長久 厚

愛知県名古屋市中村区名駅三丁目 2 2 番 8 号 株式会社 A s k A t 気付

(72) 発明者 武 之令

愛知県名古屋市中村区名駅三丁目 2 2 番 8 号 株式会社 A s k A t 気付

(72) 発明者 奥村 貴子

愛知県名古屋市中村区名駅三丁目 2 2 番 8 号 株式会社 A s k A t 気付

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 NA05 ZB09 ZB26 ZB27 ZC01 ZC42 ZC75

4C085 AA13 AA14 BB31 CC22 CC23 EE03

4C086 AA01 AA02 BC17 CB05 MA02 MA04 NA05 ZB09 ZB26 ZB27

ZC01 ZC42 ZC75