

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 11 月 4 日 (2021.11.4)

【公表番号】特表 2020-535144 (P2020-535144A)

【公表日】令和 2 年 12 月 3 日 (2020.12.3)

【年通号数】公開・登録公報 2020-049

【出願番号】特願 2020-516857 (P2020-516857)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/536 (2006.01)

A 6 1 K 31/357 (2006.01)

A 6 1 K 31/453 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/165 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/536

A 6 1 K 31/357

A 6 1 K 31/453

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 31/165

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 9 月 22 日 (2021.9.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

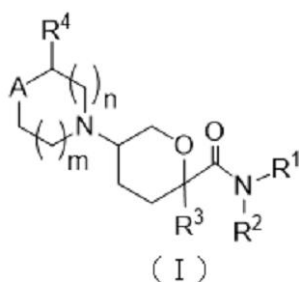
【請求項 1】

哺乳動物のがんを治療ための、CCR2 ケモカイン受容体アンタゴニストを含む医薬組成物であって、PD-1 及び / 又は PD-L1 阻害剤と組み合わせて投与される、前記医薬組成物。

【請求項 2】

前記 CCR2 アンタゴニストが次の式：

【化 1】



又はその薬剤的に許容される塩、水和物、立体異性体又は回転異性体を有し；

AはC(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)又はN(R<sup>5</sup>)であり、

下付き文字m及びnは、それぞれ独立して0～2の整数であり、m+nは3であり；

R<sup>1</sup>は、アリーール、アリーール-C<sub>1-4</sub>アルキル、ヘテロアリーール及びヘテロアリーール-C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択され、ヘテロアリーール部分は、N、O及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を環員として有し；前記アリーール及びヘテロアリーール基又は部分は、1～5個のR<sup>x</sup>置換基で任意に置換されており；

R<sup>2</sup>は、H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>1-4</sub>アルキル、アリーール、アリーール-C<sub>1-4</sub>アルキル、ヘテロアリーール及びヘテロアリーール-C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択され、ヘテロアリーール部分は、N、O及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を環員として有し、前記アリーール及びヘテロアリーール基又は部分は、1～4個のR<sup>x</sup>置換基で任意に置換されており；

又は、任意で、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、結合して、それぞれが結合している窒素原子と一緒に、6～11員の単環式又は縮合二環式複素環式又はヘテロアリーール環を形成し、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>は、任意でさらに1～4個のR<sup>x</sup>置換基で置換されており；

R<sup>3</sup>は、H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル及びC<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群より選択され、これらはそれぞれ1～3個のR<sup>y</sup>置換基で任意に置換されており；

R<sup>4</sup>は、H、1～2個のR<sup>y</sup>で任意に置換されているC<sub>1-8</sub>アルキル、及び-CO<sub>2</sub>Hからなる群から選択され；

R<sup>5</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>アルコキシ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルオキシ、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル-C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>アルキルアミノ、ジ-C<sub>1-8</sub>アルキルアミノ、アリーール、アリーールオキシ、アリーールアミノ、アリーール-C<sub>1-4</sub>アルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロアリーールアミノ及びヘテロアリーール-C<sub>1-4</sub>アルキルからなる群から選択され、これらはそれぞれ1～5個のR<sup>z</sup>置換基で任意に置換されており；

R<sup>6</sup>は、H、F、OH、C<sub>1-8</sub>アルキル及びC<sub>1-8</sub>アルコキシからなる群から選択され、C<sub>1-8</sub>アルキル及びC<sub>1-8</sub>アルコキシ基は、1～3個のR<sup>z</sup>置換基で任意に置換されており；

又は、任意で、R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>が結合して、任意で不飽和であり、1～4個のR<sup>z</sup>置換基で任意に置換された縮合アリーール基を有するスピロ環式の5又は6員シクロアルキル環を形成し；

各R<sup>x</sup>は、ハロゲン、-CN、-R<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OR<sup>a</sup>、-O-X<sup>1</sup>-OR<sup>a</sup>、-O-X<sup>1</sup>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-O-X<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-O-X<sup>1</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>1</sup>-OR<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SF<sub>5</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、及び5又は6員のアリーール又はヘテロアリーールからなる群から独立して選択され、各X<sup>1</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキレンであり；各R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、及びC<sub>1-8</sub>ハロアルキルから独立して選択されるか、又は、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒に結合して、N、O又はSから選択される0～2個の追加ヘテロ原子を環員として有し、オキソで任意に置換された、5又は6員環を形成し得；各R<sup>c</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル及びC<sub>3-6</sub>シクロアルキルからなる群から独立して選択され；任意で、2個のR<sup>x</sup>置換基が隣接原子上にある場合、結合して5員又は6員の縮合炭素環を形成し、アリーール又はヘテロアリーール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、及びC<sub>1-4</sub>ハロアルコキシから選択される1～3員で任意に置換され；

各R<sup>y</sup>は、ハロゲン、-CN、-R<sup>f</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-CONR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-C(O)R<sup>d</sup>、-OC(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NR<sup>d</sup>C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-OR<sup>d</sup>、及び、

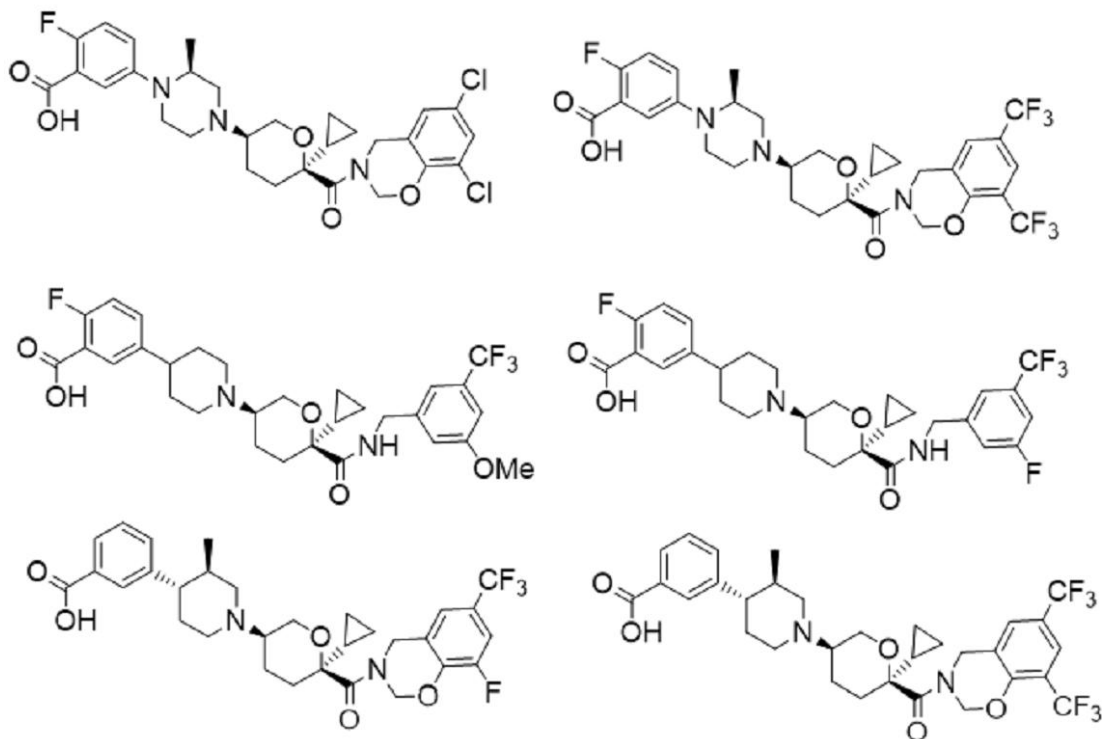
- S(O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup> からなる群から独立して選択され；各 R<sup>d</sup> 及び R<sup>e</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、及び C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキルから独立して選択されるか、又は、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒に結合して N、O 又は S から選択される 0 ~ 2 個の追加ヘテロ原子を環員として有する 5 又は 6 員環を形成し得；各 R<sup>f</sup> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキル及び C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

各 R<sup>z</sup> はハロゲン、- CN、- R<sup>i</sup>、- CO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>、- CONR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、- C(O)R<sup>g</sup>、- OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、- NR<sup>h</sup>C(O)R<sup>g</sup>、- NR<sup>h</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>、- NR<sup>g</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、- NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、- OR<sup>g</sup>、- S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、- X<sup>1</sup>-R<sup>j</sup>、- X<sup>1</sup>-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、- X<sup>1</sup>-CONR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、- X<sup>1</sup>-NR<sup>h</sup>C(O)R<sup>g</sup>、- NHR<sup>j</sup>、- NHCH<sub>2</sub>R<sup>j</sup>、及びテトラゾールからなる群から独立して選択され；各 R<sup>g</sup> 及び R<sup>h</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル及び C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキルから独立して選択され、又は、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒に結合して N、O 又は S から選択される 0 ~ 2 個の追加ヘテロ原子を環員として有し、任意で 1 又は 2 個のオキソで置換されている 5 員又は 6 員環を形成し得；各 R<sup>i</sup> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキル及び C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキルからなる群から独立して選択され；各 R<sup>j</sup> は、C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、ピロリニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、及びテトラヒドロピラニルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 3】

前記 CCR2 阻害剤が次の式

【化 2】

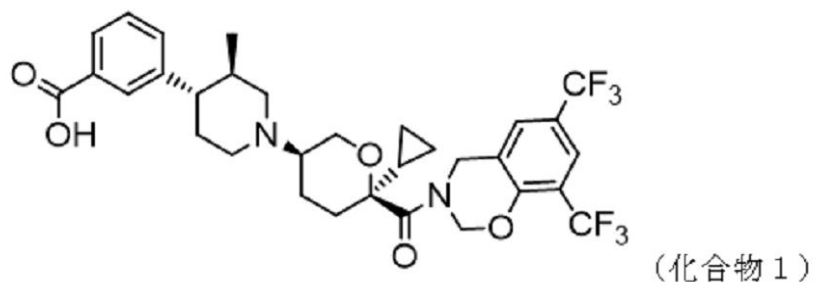


又はその薬剂的に許容される塩を有する、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

【請求項 4】

前記 CCR2 阻害剤が次の式

## 【化 3】

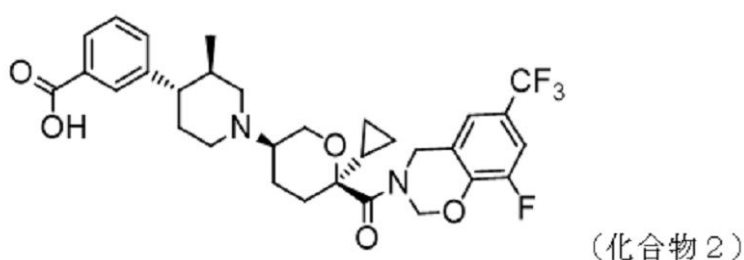


又はその薬剂的に許容される塩を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 5】

前記 C C R 2 阻害剤が次の式

## 【化 4】

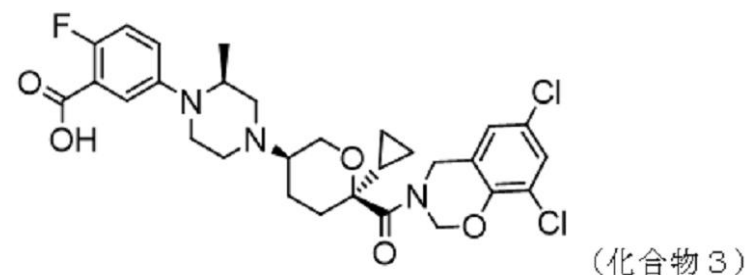


又はその薬剂的に許容される塩を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 6】

前記 C C R 2 阻害剤が次の式

## 【化 5】



又はその薬剂的に許容される塩を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 7】

前記 P D - 1 及び / 又は P D - L 1 阻害剤が P D - 1 阻害剤である、請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項 8】

前記 P D - 1 阻害剤が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、I B I - 3 0 8、m D X - 4 0 0、B G B - 1 0 8、M E D I - 0 6 8 0、S H R - 1 2 1 0、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1、P D R - 0 0 1、G B - 2 2 6、S T I - 1 1 1 0、そのバイオシミラー、そのバイオベター、及びその生物学的同等物からなる群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 9】

前記抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、及びビジリズマブからなる群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 10】

前記 PD - 1 及び / 又は PD - L 1 阻害剤が PD - L 1 阻害剤である、請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の 医薬組成物。

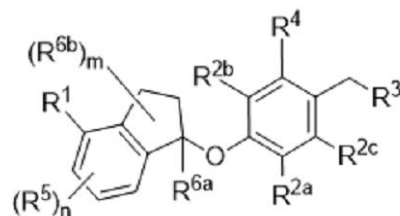
【請求項 11】

前記 PD - L 1 阻害剤が、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、BMS - 936559、ALN - PDL、TSR - 042、KD - 033、CA - 170、CA - 327、STI - 1014、KY - 1003、そのバイオシミラー、そのバイオベター、及びその生物学的同等物からなる群から選択される、請求項 10 に記載の 医薬組成物。

【請求項 12】

前記 PD - 1 及び / 又は PD - L 1 阻害剤が式 (II) の化合物、

【化 6】



(II)

又はその薬剂的に許容される塩であり；

R<sup>1</sup> は、ハロゲン、C<sub>5</sub> - 8 シクロアルキル、C<sub>6</sub> - 10 アリール及びチエニルからなる群から選択され、C<sub>6</sub> - 10 アリール及びチエニルは、1 ~ 5 個の R<sup>x</sup> 置換基で任意に置換され；

各 R<sup>x</sup> は、ハロゲン、-CN、-R<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OR<sup>a</sup>、-O-X<sup>1</sup>-OR<sup>a</sup>、-O-X<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-O-X<sup>1</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>1</sup>-OR<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>1</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>1</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SF<sub>5</sub> 及び -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> からなる群から独立して選択され、各 X<sup>1</sup> は C<sub>1</sub> - 4 アルキレンであり；各 R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、及び C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキルから独立して選択されるか、又は、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒に結合して、N、O 又は S から選択される 0 ~ 2 個の追加ヘテロ原子を環員として有する 5 又は 6 員環を形成し得、5 又は 6 員環は、オキソで任意に置換され；各 R<sup>c</sup> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル、C<sub>2</sub> - 8 アルキニル及び C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキルからなる群から独立して選択され；任意で、2 個の R<sup>x</sup> 置換基が隣接原子上にある場合、結合して、ハロ、オキソ、C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキル、及び C<sub>1</sub> - 8 アルキルから独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換されている 5 員、6 員又は 7 員の縮合炭素環又はヘテロ環を形成し；

各 R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup> 及び R<sup>2c</sup> は、H、ハロゲン、-CN、-R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-C(O)R<sup>e</sup>、-OC(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>e</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>e</sup>-C(O)NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-OR<sup>e</sup>、-O-X<sup>2</sup>-OR<sup>e</sup>、-O-X<sup>2</sup>-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-O-X<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-O-X<sup>2</sup>-CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-X<sup>2</sup>-OR<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-X<sup>2</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-X<sup>2</sup>-CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、-SF<sub>5</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>、C<sub>6</sub> - 10 アリール及び C<sub>5</sub> - 10 ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、各 X<sup>2</sup> は C<sub>1</sub> - 4 アルキレンであり；各 R<sup>e</sup> 及び R<sup>f</sup> は、水素、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、及び C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキルから独立して選択されるか、又は、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒に結合して、N、O 又は S から選択される 0 ~ 2 個の追加ヘテロ原子を環員として有し、オキソで任意に置換された、5 又は 6 員環を形成し得；各 R<sup>d</sup> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>2</sub> - 8 アルケニル及び C<sub>1</sub> - 8 ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R<sup>3</sup> は、-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> 及び C<sub>4</sub> - 12 ヘテロシクリルからなる群から選択され、C<sub>4</sub> - 1

$_2$  ヘテロシクリルは、1～6個の $R^y$ で任意に置換されており；

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

$R^y$  の $C_{1-6}$  アルキル部分は、任意で $OH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$  アルキル又は $CO_2H$ でさらに置換されており、各 $R^j$  及び $R^k$  は、水素、 $OH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$  アルキル又は $CO_2H$ から選択される1～2個の置換基で任意に置換されている $C_{1-8}$  アルキル並びに $OH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$  アルキル又は $CO_2H$ から選択される1～2個の置換基で任意に置換されている $C_{1-8}$  ハロアルキルから独立して選択され、又は、同じ窒素原子に結合している場合、 $R^j$  及び $R^k$  は窒素原子と一緒に結合して $N$ 、 $O$ 又は $S$ から選択される0～2個の追加ヘテロ原子を環員として有し、及び、オキソで任意に置換された、5又は6員環を形成し得；各 $R^i$  は、 $-OH$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル及び $C_{1-8}$  ハロアルキルからなる群から独立して選択され、それぞれ $OH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO-C_{1-8}$  アルキル又は $CO_2H$ で任意に置換されていてもよく；

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

$R^h$  は、 $-C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルキル $-COOH$ 、 $C_{1-8}$  アルキル $-OH$ 、 $C_{1-8}$  アルキル $-CONH_2$ 、 $C_{1-8}$  アルキル $-SO_2NH_2$ 、 $C_{1-8}$  アルキル $-PO_3H_2$ 、 $C_{1-8}$  アルキル $-CONOH$ 、 $C_{1-8}$  アルキル $-NR^{h1}R^{h2}$ 、 $-C(O)-C_{1-8}$  アルキル、 $-C(O)-C_{1-8}$  アルキル $-OH$ 、 $-C(O)-C_{1-8}$  アルキル $-COOH$ 、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、 $-C_{3-10}$  シクロアルキル $-COOH$ 、 $-C_{3-10}$  シクロアルキル $-OH$ 、 $C_{4-8}$  ヘテロシクリル、 $-C_{4-8}$  ヘテロシクリル $-COOH$ 、 $-C_{4-8}$  ヘテロシクリル $-OH$ 、 $-C_{1-8}$  アルキル $-C_{4-8}$  ヘテロシクリル、 $-C_{1-8}$  アルキル $-C_{3-10}$  シクロアルキル、 $C_{5-10}$  ヘテロアリール、 $-C_{1-8}$  アルキル $-C_{5-10}$  ヘテロアリール、 $C_{10}$  カルボシクリル、 $-C_{1-8}$  アルキル $-C_{6-10}$  アリール、 $-C_{1-8}$  アルキル $-(C=O)-C_{6-10}$  アリール、 $-C_{1-8}$  アルキル $-NH(C=O)-C_{1-8}$  アルケニル、 $-C_{1-8}$  アルキル $-NH(C=O)-C_{1-8}$  アルキル、 $-C_{1-8}$  アルキル $-NH(C=O)-C_{1-8}$  アルキニル、 $-C_{1-8}$  アルキル $-(C=O)-NH-C_{1-8}$  アルキル $-COOH$  及び $CO_2H$ で任意に置換されている $-C_{1-8}$  アルキル $-(C=O)-NH-C_{1-8}$  アルキル $-OH$ から選択され；又は

結合している $N$ と一緒にあった $R^h$  は1～3個の天然アミノ酸及び0～2個の非天然アミノ酸を含むモノ、ジ又はトリペプチドであり、

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

各天然又は非天然アミノ酸のアルファ炭素は、任意で、メチル基でさらに置換され、

モノ、ジ、又はトリペプチドの末端部分は、 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-6}$  アルキル、及び $PO_3H_2$  からなる群から選択され；

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

$R^h$  の $C_{1-8}$  アルキル部分は、任意で、 $OH$ 、 $COOH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$

、 $\text{CONOH}$ 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$  アルキル、 $\text{PO}_3\text{H}_2$  及び 1～2 個の  $\text{C}_{1-3}$  アルキル置換基で任意に置換されている  $\text{C}_{5-6}$  ヘテロアリールから独立して選択される 1～3 個の置換基でさらに置換されており、

$\text{R}^h$  の  $\text{C}_{10}$  カルボシクリル、 $\text{C}_{5-10}$  ヘテロアリール及び  $\text{C}_{6-10}$  アリール部分は、 $\text{OH}$ 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONOH}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル $\text{CONH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{CONOH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{COOH}$  及びフェニルから独立して選択される 1～3 個の置換基で任意に置換されており、並びに、

$\text{R}^h$  の  $\text{C}_{4-8}$  ヘテロシクリル及び  $\text{C}_{3-10}$  シクロアルキル部分は、1～4 個の  $\text{R}^w$  置換基で任意に置換されており；

各  $\text{R}^w$  置換基は、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{COOH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル $\text{CONH}_2$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{CONOH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{COO}-\text{C}_{1-8}$  アルキル、 $\text{COOH}$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONOH}$ 、 $\text{PO}_3\text{H}_2$  及びオキソから独立して選択され；

$\text{R}^4$  は、 $\text{O}-\text{C}_{1-8}$  アルキル、 $\text{O}-\text{C}_{1-8}$  ハロアルキル、 $\text{O}-\text{C}_{1-8}$  アルキル- $\text{R}^z$ 、 $\text{C}_{6-10}$  アリール、 $\text{C}_{5-10}$  ヘテロアリール、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{C}_{6-10}$  アリール及び  $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$  アルキル- $\text{C}_{5-10}$  ヘテロアリールからなる群から選択され、 $\text{C}_{6-10}$  アリール及び  $\text{C}_{5-10}$  ヘテロアリールは、1～5 個の  $\text{R}^z$  で任意に置換されており；

各  $\text{R}^z$  は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^m$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $-\text{CONR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^n$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{R}^p$ 、 $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})_2\text{R}^m$ 、 $-\text{NR}^n-\text{C}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{OR}^n$ 、 $-\text{O}-\text{X}^3-\text{OR}^n$ 、 $-\text{O}-\text{X}^3-\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{O}-\text{X}^3-\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $-\text{O}-\text{X}^3-\text{CONR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{X}^3-\text{OR}^n$ 、 $-\text{X}^3-\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{X}^3-\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $-\text{X}^3-\text{CONR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^n\text{R}^p$  及び 3 員～7 員の炭素環又は 4 員～7 員のヘテロ環からなる群から独立して選択され、3 員～7 員の炭素環又は 4 員～7 員のヘテロ環は、1～5 個の  $\text{R}^t$  で任意に置換されており、各  $\text{R}^t$  は、 $\text{C}_{1-8}$  アルキル、 $\text{C}_{1-8}$  ハロアルキル、 $-\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $-\text{CONR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^n$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})\text{R}^p$ 、 $-\text{NR}^n\text{C}(\text{O})_2\text{R}^m$ 、 $-\text{NR}^n-\text{C}(\text{O})\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{OR}^n$ 、 $-\text{O}-\text{X}^3-\text{OR}^n$ 、 $-\text{O}-\text{X}^3-\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{O}-\text{X}^3-\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $-\text{O}-\text{X}^3-\text{CONR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{X}^3-\text{OR}^n$ 、 $-\text{X}^3-\text{NR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{X}^3-\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $-\text{X}^3-\text{CONR}^n\text{R}^p$ 、 $-\text{SF}_5$  及び  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^n\text{R}^p$  からなる群から独立して選択され；

各  $\text{X}^3$  は、 $\text{C}_{1-4}$  アルキレンであり；各  $\text{R}^n$  及び  $\text{R}^p$  は、水素、 $\text{C}_{1-8}$  アルキル及び  $\text{C}_{1-8}$  ハロアルキルから独立して選択され、又は、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒に結合して、 $\text{N}$ 、 $\text{O}$  又は  $\text{S}$  から選択される 0～2 個の追加ヘテロ原子を環員として有し、オキソで任意に置換された、5 又は 6 員環を形成し得；各  $\text{R}^m$  は、 $\text{C}_{1-8}$  アルキル、 $\text{C}_{2-8}$  アルケニル及び  $\text{C}_{1-8}$  ハロアルキルからなる群から独立して選択され；並びに、任意で、2 個の  $\text{R}^z$  置換基が隣接原子上にある場合、結合してオキソで任意に置換された 5 員又は 6 員炭素環又はヘテロ環を形成し；

$n$  は 0、1、2 又は 3 であり；

各  $\text{R}^5$  は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^q$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^r$ 、 $-\text{CONR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{R}^s$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})_2\text{R}^q$ 、 $-\text{NR}^r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{NR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{OR}^r$ 、 $-\text{O}-\text{X}^4-\text{OR}^r$ 、 $-\text{O}-\text{X}^4-\text{NR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{O}-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^r$ 、 $-\text{O}-\text{X}^4-\text{CONR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{X}^4-\text{OR}^r$ 、 $-\text{X}^4-\text{NR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^r$ 、 $-\text{X}^4-\text{CONR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^s$  からなる群から独立して選択され、各  $\text{X}^4$  は  $\text{C}_{1-4}$  アルキレンであり；各  $\text{R}^r$  及び  $\text{R}^s$  は、水素、 $\text{C}_{1-8}$  アルキル及び  $\text{C}_{1-8}$  ハロアルキルから独立して選

択され、又は、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒に結合してN、O又はSから選択される0～2個の追加ヘテロ原子を環員として有し、オキソで任意に置換された、5又は6員環を形成し得；各R<sup>q</sup>は、C<sub>1</sub>～8アルキル及びC<sub>1</sub>～8ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R<sup>6a</sup>は、H、C<sub>1</sub>～4アルキル及びC<sub>1</sub>～4ハロアルキルからなる群から選択され；

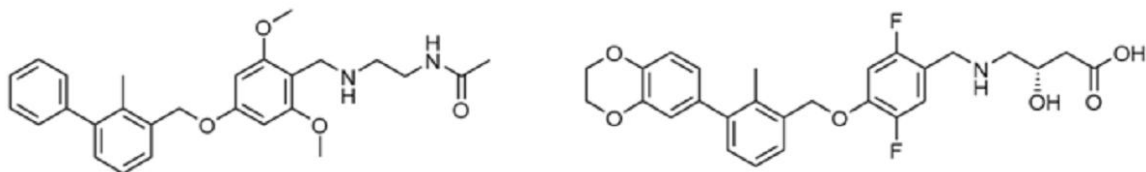
各R<sup>6b</sup>は、F、C<sub>1</sub>～4アルキル、O-R<sup>u</sup>、C<sub>1</sub>～4ハロアルキル、NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>からなる群から独立して選択され、各R<sup>u</sup>及びR<sup>v</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～8アルキル及びC<sub>1</sub>～8ハロアルキルから独立して選択され、又は、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒に結合してN、O又はSから選択される0～2個の追加ヘテロ原子を環員として有し、オキソで任意に置換された、5又は6員環を形成し得；並びに、

mは、0、1、2、3又は4である、請求項1から4の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記PD-1/PD-L1阻害剤が、

【化7】



又は

又はその薬剂的に許容される塩である、請求項1から4の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記医薬組成物と、前記PD-1阻害剤及び/又はPD-L1阻害剤が同時に投与される、請求項1から13の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項15】

前記医薬組成物と、前記PD-1阻害剤及び/又はPD-L1阻害剤が併用製剤として投与される、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

前記医薬組成物と、前記PD-1阻害剤及び/又はPD-L1阻害剤が連続的に投与される、請求項1から13の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項17】

前記医薬組成物が、前記PD-1阻害剤及び/又はPD-L1阻害剤の投与前に投与される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

前記医薬組成物が、前記PD-1阻害剤及び/又はPD-L1阻害剤の投与後に投与される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項19】

前記医薬組成物が経口投与、並びに、前記PD-1阻害剤及び/又はPD-L1阻害剤が静脈内投与される、請求項1から18の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項20】

前記対象がヒト対象である、請求項1から19の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記がんが固形がんである、請求項1から20の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項22】

前記がんが、脳がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、膀胱がん、骨がん、結腸直腸がん、肺がん、腎臓がん、肝臓がん、胃がん、前立腺がん、肉腫、黒色腫、がん腫及びリンパ腫からなる群から選択される、請求項1から20の何れか一項に記載の医薬組成物。



°

【請求項 2 3】

前記がんが、結腸直腸がん、膠芽腫、及び脾臓がんからなる群から選択される、請求項 2 1 の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記がんが結腸直腸がんである、請求項 2 1 の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記がんが膠芽腫である、請求項 2 1 の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記がんが脾臓がんである、請求項 2 1 の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

がんを有する対象を治療するための組成物であって、治療上有効な量の C C R 2 ケモカイン受容体アンタゴニスト、治療上有効な量の P D - 1 阻害剤及び / 又は P D - L 1 阻害剤並びに薬剤的に許容される担体又は賦形剤を含む、前記組成物。

【請求項 2 8】

前記 C C R 2 ケモカイン受容体が、請求項 2 から 4 の何れか一項から選択される、請求項 2 7 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記 P D - 1 阻害剤及び / 又は P D - L 1 阻害剤が、請求項 7 から 1 3 の何れか一項から選択される、請求項 2 7 又は請求項 2 8 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

固形腫瘍がんを有する対象を治療するためのキットであって、治療上有効な量の C C R 2 ケモカイン受容体アンタゴニスト並びに治療上有効な量の P D - 1 阻害剤及び / 又は P D - L 1 阻害剤を、効果的な投与のための説明書と一緒に含む、前記キット。

【請求項 3 1】

前記 C C R 2 ケモカイン受容体が、請求項 2 から 4 の何れか一項から選択される、請求項 3 0 に記載のキット。

【請求項 3 2】

前記 P D - 1 阻害剤及び / 又は P D - L 1 阻害剤が、請求項 7 から 1 3 の何れか一項から選択される、請求項 3 0 又は請求項 3 1 に記載のキット。

【請求項 3 3】

前記 C C R 2 ケモカイン受容体アンタゴニスト並びに前記 P D - 1 阻害剤及び / 又は P D - L 1 阻害剤が、同時投与用に製剤化されている、請求項 3 0 から 3 2 の何れか一項に記載のキット。

【請求項 3 4】

前記 C C R 2 ケモカイン受容体アンタゴニスト並びに前記 P D - 1 阻害剤及び / 又は P D - L 1 阻害剤が連続投与用に製剤化されている、請求項 3 0 から 3 2 の何れか一項に記載のキット。