

【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】

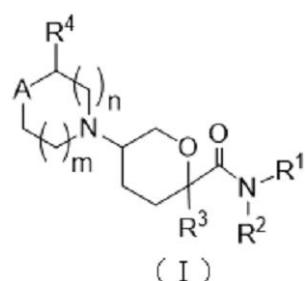
【請求項1】

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 ⁵) (R ⁶) 又は N (R ⁵) 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 ¹ は、アリール、アリール - C ₁ ~ ₄ アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール - C ₁ ~ ₄ アルキルからなる群から選択され、ヘテロアリール部分は、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；前記アリール及びヘテロアリール基又は部分は、1 ~ 5 個の R ^x 置換基で任意に置換されており；

R ² は、H、C ₁ ~ ₈ アルキル、C ₃ ~ ₈ シクロアルキル、C ₃ ~ ₈ シクロアルキル - C ₁ ~ ₄ アルキル、アリール、アリール - C ₁ ~ ₄ アルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリール - C ₁ ~ ₄ アルキルからなる群から選択され、ヘテロアリール部分は、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、前記アリール及びヘテロアリール基又は部分は、1 ~ 4 個の R ^x 置換基で任意に置換されており；

又は、任意で、R ¹ 及び R ² 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ル環を形成し、- N R ¹ R ² は、任意でさらに 1 ~ 4 個の R ^x 置換基で置換されており；

R ³ は、H、C ₁ ~ ₈ アルキル、C ₃ ~ ₈ シクロアルキル及び C ₃ ~ ₈ シクロアルキル - C ₁ ~ ₄ 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 ^y 置換基で任意に置換されており；

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

R ⁵ は、C ₁ ~ ₈ アルキル、C ₁ ~ ₈ アルコキシ、C ₃ ~ ₈ シクロアルキル、C ₃ ~ ₈ シクロアルキルオキシ、C ₃ ~ ₈ シクロアルキル - C ₁ ~ ₄ アルキル、C ₁ ~ ₈ アルキルアミノ、ジ - C ₁ ~ ₈ アルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アリール - C ₁ ~ ₄ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアミノ及びヘテロアリール - C ₁ ~ ₄ 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 ^z 置換基で任意に置換されており；

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

又は、任意で、R ⁵ と R ⁶ が結合して、任意で不飽和であり、1 ~ 4 個の R ^z 置換基で任意に置換された縮合アリ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 ^x は、ハロゲン、- CN、- R ^c、- CO ₂ R ^a、- CONR ^a R ^b、- C (O) R ^a、- OC (O) NR ^a R ^b、- NR ^b C (O) R ^a、- NR ^b C (O) ₂ R ^c、- NR ^a - C (O) NR ^a R ^b、- NR ^a C (O) NR ^a R ^b、- NR ^a R ^b、- OR ^a、- O - X ¹ - OR ^a、- O - X ¹ - NR ^a R ^b、- O - X ¹ - CO NR ^a R ^b、- X ¹ - OR ^a、- X ¹ - NR ^a R ^b、- X ¹ - CO ₂ R ^a、- X ¹ - CO NR ^a R ^b、- SF ₅、- S (O) ₂ NR ^a R ^b、及び 5 又は 6 員のアリール又はヘテロアリールからなる群から独立して選択され、各 X ¹ は C ₁ ~ ₄ アルキレンであり；各 R ^a 及び R ^b は、水素、C ₁ ~ ₈ アルキル、及び C ₁ ~ 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 ^c は、C ₁ ~ ₈ アルキル、C ₁ ~ ₈ ハロアルキル及び C ₃ ~ ₆ 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 ^x 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、アリール又はヘテロアリール基は、ハロゲン、ヒドロキシル、C ₁ ~ ₄ アルキル、C ₁ ~ ₄ アルコキシ、C ₁ ~ ₄ ハロアルキル、及び C ₁ ~ ₄ 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 ^y は、ハロゲン、- CN、- R ^f、- CO ₂ R ^d、- CONR ^d R ^e、- C (O) R ^d、- OC (O) NR ^d R ^e、- NR ^e C (O) R ^d、- NR ^e C (O) ₂ R ^f、- NR ^d C (O) NR ^d R ^e、- NR ^d C (O) NR ^d R ^e、- NR ^d R ^e、- OR ^d 及び、

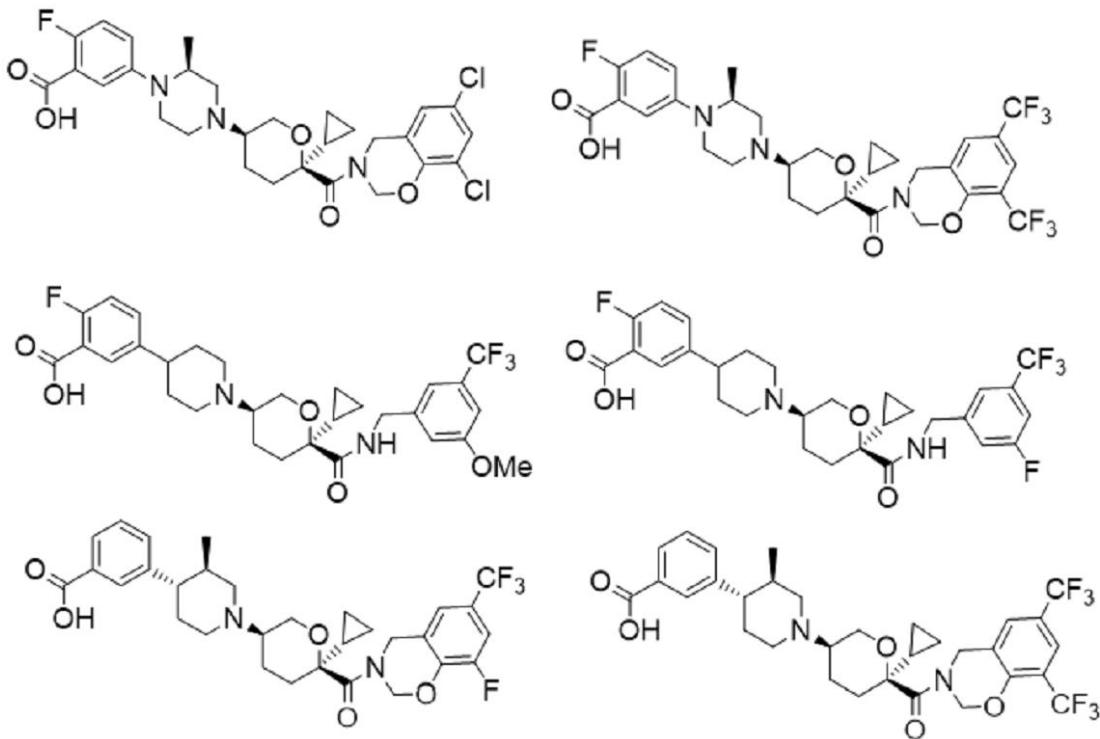
- $S(O)_2NR^dR^e$ からなる群から独立して選択され；各 R^d 及び R^e は、水素、C₁₋₈アルキル、及びC₁₋₈ハロアルキルから独立して選択されるか、又は、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒に結合してN、O又はSから選択される0~2個の追加ヘテロ原子を環員として有する5又は6員環を形成し得；各 R^f は、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈ハロアルキル及びC₃₋₆シクロアルキルからなる群から独立して選択され；

各 R^z はハロゲン、 - C N、 - Rⁱ、 - CO₂R^g、 - CONR^gR^h、 - C(O)R^g、 - OC(O)NR^gR^h、 - NR^hC(O)R^g、 - NR^hC(O)₂Rⁱ、 - NR^gC(O)NR^gR^h、 - NR^gR^h、 - OR^g、 - S(O)₂NR^gR^h、 - X¹-R^j、 - X¹-NR^gR^h、 - X¹-CONR^gR^h、 - X¹-NR^hC(O)R^g、 - NH¹、 - NHCH₂R^j、 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^g 及び R^h は、水素、 C₁ - 8 アルキル、 C₃ - 6 シクロアルキル及び C₁ - 8 ハロアルキルから独立して選択され、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 Rⁱ は、 C₁ - 8 アルキル、 C₁ - 8 ハロアルキル及び C₃ - 6 シクロアルキルからなる群から独立して選択され；各 R^j は、 C₃ - 6 シクロアルキル、ピロリニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、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 C C R 2 阻害剤が次の式

【化 2】

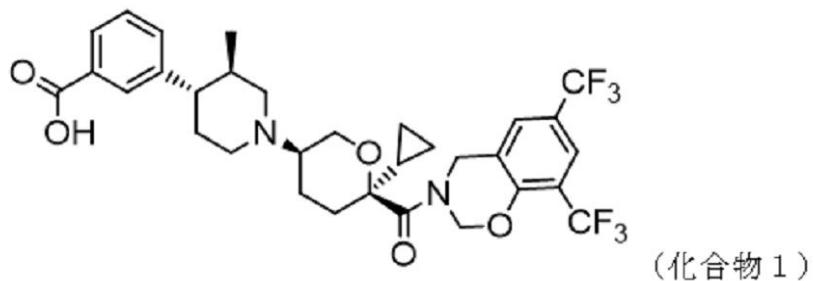


又はその薬剤的に許容される塩を有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記 C C R 2 阻害剤が次の式

【化3】

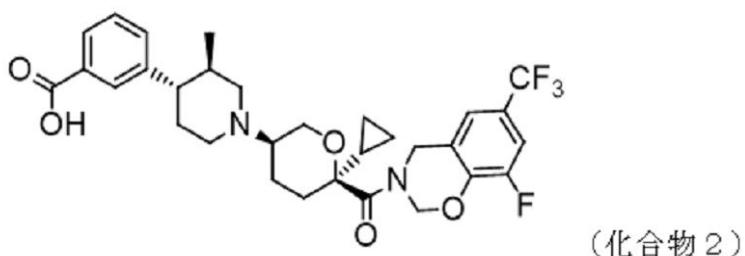


又はその薬剤的に許容される塩を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記CCR2阻害剤が次の式

【化4】

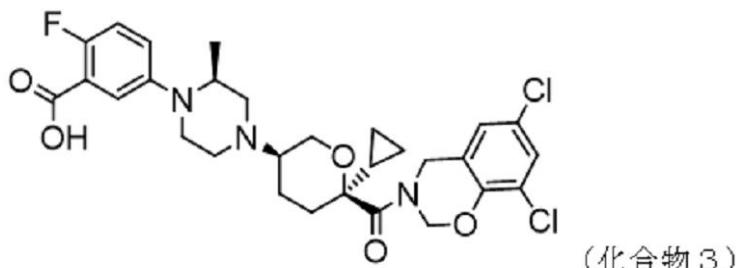


又はその薬剤的に許容される塩を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

前記CCR2阻害剤が次の式

【化5】



又はその薬剤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PD-1及び/又はPD-L1阻害剤がPD-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PD-1阻害剤が、ペンプロリズマブ、ニボルマブ、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MED1-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110、そのバイオシミラー、そのバイオベター、及びその生物学的同等物からなる群から選択される、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記抗PD-1抗体が、ニボルマブ、ペンプロリズマブ、及びピ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 P D - 1 及び / 又は P D - L 1 阻害剤が P D - 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。

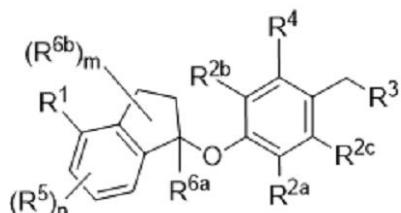
【請求項 1 1】

前記 P D - 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、B M S - 9 3 6 5 5 9、A L N - P D L、T S R - 0 4 2、K D - 0 3 3、C A - 1 7 0、C A - 3 2 7、S T I - 1 0 1 4、K Y - 1 0 0 3、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 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

前記 P D - 1 及び / 又は P D - L 1 阻害剤が式 (I I) の化合物、

【化 6】



(I I)

又はその薬剤的に許容される塩であり；

R¹ は、ハロゲン、C₅ - 8 シクロアルキル、C₆ - 10 アリール及びチエニルからなる群から選択され、C₆ - 10 アリール及びチエニルは、1 ~ 5 個の R^x 置換基で任意に置換され；

各 R^x は、ハロゲン、- C N、- R^c、- C O₂ R^a、- C O N R^a R^b、- C (O) R^a、- O C (O) N R^a R^b、- N R^b C (O) R^a、- N R^b C (O)₂ R^c、- N R^a - C (O) N R^a R^b、- N R^a R^b、- O R^a、- O - X¹ - O R^a、- O - X¹ - C O₂ R^a、- O - X¹ - C O N R^a R^b、- X¹ - O R^a、- X¹ - N R^a R^b、- X¹ - C O₂ R^a、- X¹ - C O N R^a R^b、- S F₅ 及び - S (O)₂ N R^a R^b からなる群から独立して選択され、各 X¹ は C₁ - 4 アルキレンであり；各 R^a 及び R^b は、水素、C₁ - 8 アルキル、及び C₁ - 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^c は、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル、C₂ - 8 アルキニル及び C₁ - 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^x 置換基が隣接原子上にある場合、結合して、ハロ、オキソ、C₁ - 8 ハロアルキル、及び C₁ - 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^{2a}、R^{2b} 及び R^{2c} は、H、ハロゲン、- C N、- R^d、- C O₂ R^e、- C O N R^e R^f、- C (O) R^e、- O C (O) N R^e R^f、- N R^f C (O) R^e、- N R^f C (O)₂ R^d、- N R^e - C (O) N R^e R^f、- N R^e R^f、- O R^e、- O - X² - O R^e、- O - X² - N R^e R^f、- O - X² - C O₂ R^e、- O - X² - C O N R^e R^f、- X² - O R^e、- X² - N R^e R^f、- X² - C O₂ R^e、- X² - C O N R^e R^f、- S F₅、- S (O)₂ N R^e R^f、C₆ - 10 アリール及び C₅ - 10 ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、各 X² は C₁ - 4 アルキレンであり；各 R^e 及び R^f は、水素、C₁ - 8 アルキル、及び C₁ - 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^d は、C₁ - 8 アルキル、C₂ - 8 アルケニル及び C₁ - 8 ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R³ は、- N R^g R^h 及び C₄ - 12 ヘテロシクリルからなる群から選択され、C₄ - 1

R^y_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、-Rⁱ、-CO₂R^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、-PO₃H₂、-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-CO₂R^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-CO₂R^j、-C_{1～6}アルキル-CONR^jR^k及びSF₅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、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂、COO-C_{1～8}アルキル又はCO₂Hでさらに置換されており、各R^j及びR^kは、水素、OH、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂、COO-C_{1～8}アルキル又はCO₂H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、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂、COO-C_{1～8}アルキル又はCO₂H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Rⁱ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、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂、COO-C_{1～8}アルキル又はCO₂H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-CONH₂、C_{1～8}アルキル-SO₂NH₂、C_{1～8}アルキル-PO₃H₂、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_{3～11}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_{1～10}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CO₂H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と一緒になった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PO₃H₂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、SO₂NH₂、CONH₂

、 CONOH 、 COO-C_{1-8} アルキル、 PO_3H_2 及び1~2個の C_{1-3} アルキル置換基で任意に置換されている 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、

R^h の C_{1-0} カルボシクリル、 C_{5-10} ヘテロアリール及び C_{6-10} アリール部分は、 OH 、 B(OH)_2 、 COOH 、 SO_2NH_2 、 CONH_2 、 CONOH 、 PO_3H_2 、 COO-C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル-OH、 C_{1-4} アルキル-SO₂NH₂、 C_{1-4} アルキルCONH₂、 C_{1-4} アルキル-CONOH、 C_{1-4} アルキル-PO₃H₂、 C_{1-4} アルキル-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、

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

各 R^w 置換基は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル-OH、 C_{1-4} アルキル-COOH、 C_{1-4} アルキル-SO₂NH₂、 C_{1-4} アルキルCONH₂、 C_{1-4} アルキル-CONOH、 C_{1-4} アルキル-PO₃H、OH、COO-C₁₋₈アルキル、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂及びオキソから独立して選択され；

R^4 は、 O-C_{1-8} アルキル、 O-C_{1-8} ハロアルキル、 O-C_{1-8} アルキル-R^z、 C_{6-10} アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、-O-C₁₋₄アルキル-C₆₋₁₀アリール及び-O-C₁₋₄アルキル-C₅₋₁₀ヘテロアリールからなる群から選択され、 C_{6-10} アリール及び C_{5-10} ヘテロアリールは、1~5個の R^z で任意に置換されており；

各 R^z は、ハロゲン、-CN、-R^m、-CO₂Rⁿ、-CONRⁿR^p、-C(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿR^p、-NRⁿC(O)R^p、-NRⁿC(O)₂R^m、-NRⁿC(O)NRⁿR^p、-NRⁿR^p、-ORⁿ、-O-X³-ORⁿ、-O-X³-NRⁿR^p、-O-X³-CO₂Rⁿ、-O-X³-CONRⁿR^p、-X³-ORⁿ、-X³-NRⁿR^p、-X³-CO₂Rⁿ、-X³-CONRⁿR^p、-SF₅、-S(O)₂RⁿR^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 R^t で任意に置換されており、各 R^t は、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} ハロアルキル、-CO₂Rⁿ、-CONRⁿR^p、-C(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿR^p、-NRⁿC(O)R^p、-NRⁿC(O)₂R^m、-NRⁿ-C(O)NRⁿR^p、-NRⁿR^p、-ORⁿ、-O-X³-ORⁿ、-O-X³-NRⁿR^p、-O-X³-CO₂Rⁿ、-O-X³-CONRⁿR^p、-X³-ORⁿ、-X³-NRⁿR^p、-X³-CO₂Rⁿ、-X³-CONRⁿR^p、-SF₅及び-S(O)₂NRⁿR^pからなる群から独立して選択され；

各 X^3 は、 C_{1-4} アルキレンであり；各 R^n 及び R^p は、水素、 C_{1-8} アルキル及び 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^m は、 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；並びに、任意で、2個の 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 R^5 は、ハロゲン、-CN、-R^q、-CO₂R^r、-CONR^rR^s、-C(O)R^r、-OC(O)NR^rR^s、-NR^rC(O)R^s、-NR^rC(O)₂R^q、-NR^r-C(O)NR^rR^s、-NR^rR^s、-OR^r、-O-X⁴-OR^r、-O-X⁴-NR^rR^s、-O-X⁴-CO₂R^r、-O-X⁴-CONR^rR^s、-X⁴-OR^r、-X⁴-NR^rR^s、-X⁴-CO₂R^r、-X⁴-CONR^rR^s、-SF₅、-S(O)₂NR^rR^sからなる群から独立して選択され、各 X^4 は C_{1-4} アルキレンであり；各 R^r 及び R^s は、水素、 C_{1-8} アルキル及び C_{1-8} ハロアルキルから独立して選

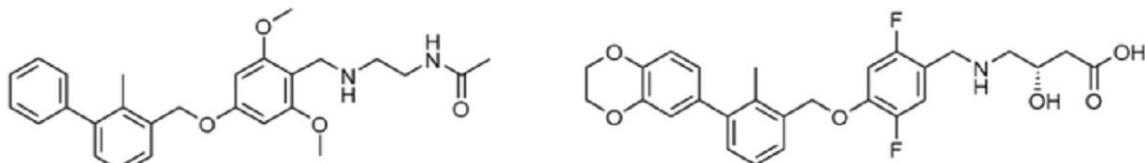
択され、又は、同じ窒素原子に結合している場合、窒素原子と一緒に結合してN、O又はSから選択される0～2個の追加ヘテロ原子を環員として有し、オキソで任意に置換された、5又は6員環を形成し得；各R⁹は、C_{1～8}アルキル及びC_{1～8}ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

R^{6a}は、H、C_{1～4}アルキル及びC_{1～4}ハロアルキルからなる群から選択され；各R^{6b}は、F、C_{1～4}アルキル、O-R^u、C_{1～4}ハロアルキル、NR^uR^vからなる群から独立して選択され、各R^u及びR^vは、水素、C_{1～8}アルキル及び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；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P D - 1 / P D - L 1 阻害剤が、

【化7】



又は

又はその薬剤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P D - 1 阻害剤及び／又はP D - L 1 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P D - 1 阻害剤及び／又はP D - L 1 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P D - 1 阻害剤及び／又はP D - L 1 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P D - 1 阻害剤及び／又はP D - L 1 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P D - 1 阻害剤及び／又はP D - L 1 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P D - 1 阻害剤及び／又はP D - L 1 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、黑色腫、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】

固体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。