

【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5年5月19日(2023.5.19)

【国際公開番号】WO2020/232256

【公表番号】特表2022-531970(P2022-531970A)

【公表日】令和4年7月12日(2022.7.12)

【年通号数】公開公報(特許)2022-126

【出願番号】特願2021-567815(P2021-567815)

【国際特許分類】

C 07 D 213/81(2006.01)

A 61 P 43/00(2006.01)

A 61 P 37/02(2006.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 P 35/02(2006.01)

A 61 P 31/04(2006.01)

A 61 P 31/14(2006.01)

A 61 P 31/20(2006.01)

A 61 P 31/18(2006.01)

A 61 P 31/22(2006.01)

A 61 P 31/16(2006.01)

C 07 D 403/12(2006.01)

C 07 D 401/12(2006.01)

C 07 D 239/36(2006.01)

C 07 D 405/12(2006.01)

C 07 D 471/04(2006.01)

C 07 D 213/82(2006.01)

C 07 D 213/75(2006.01)

C 07 D 239/28(2006.01)

C 07 D 241/24(2006.01)

C 07 D 309/08(2006.01)

C 07 D 417/12(2006.01)

C 07 D 239/545(2006.01)

C 07 D 239/553(2006.01)

C 07 D 413/12(2006.01)

C 07 D 253/06(2006.01)

A 61 K 31/506(2006.01)

A 61 P 31/00(2006.01)

A 61 P 31/12(2006.01)

A 61 P 31/10(2006.01)

A 61 P 29/00(2006.01)

A 61 K 45/00(2006.01)

A 61 K 31/505(2006.01)

A 61 K 31/4427(2006.01)

A 61 K 31/53(2006.01)

A 61 K 31/4985(2006.01)

A 61 K 31/4725(2006.01)

A 61 K 31/4375(2006.01)

A 61 K 31/498(2006.01)

A 61 K 31/517(2006.01)

10

20

30

40

50

A 6 1 K 31/519(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4412(2006.01)  
 A 6 1 K 31/44(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4406(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4409(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4402(2006.01)  
 A 6 1 K 31/4965(2006.01)  
 A 6 1 K 31/351(2006.01)  
 A 6 1 K 31/497(2006.01)  
 A 6 1 K 31/427(2006.01)  
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)

10

【 F I 】

C 0 7 D 213/81  
 A 6 1 P 43/00 1 2 1  
 A 6 1 P 37/02  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 31/14  
 A 6 1 P 31/20  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 31/22  
 A 6 1 P 31/16

C S P

20

C 0 7 D 403/12  
 C 0 7 D 401/12  
 C 0 7 D 239/36  
 C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 471/04 1 2 0

C 0 7 D 471/04 1 1 4 Z

30

C 0 7 D 471/04 1 1 7 Z

C 0 7 D 213/82

C 0 7 D 213/75

C 0 7 D 239/28

C 0 7 D 241/24

C 0 7 D 309/08

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 239/545

C 0 7 D 239/553 Z

C 0 7 D 413/12

40

C 0 7 D 253/06

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 29/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/4427

A 6 1 K 31/53

50

A 6 1 K 31/4985  
 A 6 1 K 31/4725  
 A 6 1 K 31/4375  
 A 6 1 K 31/498  
 A 6 1 K 31/517  
 A 6 1 K 31/519  
 A 6 1 K 31/4439  
 A 6 1 K 31/4412  
 A 6 1 K 31/44  
 A 6 1 K 31/4406  
 A 6 1 K 31/4409  
 A 6 1 K 31/4402  
 A 6 1 K 31/4965  
 A 6 1 K 31/351  
 A 6 1 K 31/497  
 A 6 1 K 31/427  
 A 6 1 K 31/5377

10

## 【手続補正書】

【提出日】令和5年5月11日(2023.5.11)

20

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0364

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

## 【0364】

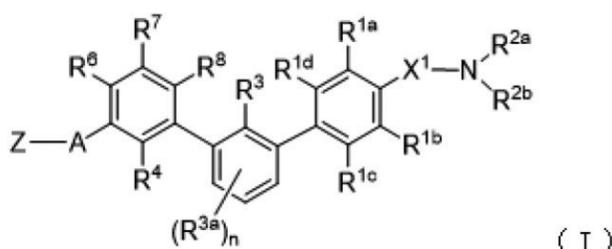
本明細書で引用されるすべての刊行物、特許出願、アクセッション番号、及び他の参考文献は、あたかも個々の刊行物又は特許出願が、参照により援用されることが具体的かつ個別に示されているかのように、参照により本明細書に援用される。

本発明の態様の一部を以下に記載する。

30

1. 式(I)の化合物：

## 【化222】



40

又はその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ又はその生物学的等価体であって：

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>及びR<sup>1d</sup>はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>ハロアルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ及びCNからなる群から選択され、

X<sup>1</sup>は、任意選択で1つ又は2つのC<sub>1-2</sub>アルキル又はCO<sub>2</sub>Hで置換された、C<sub>1-3</sub>アルキレンであり；

R<sup>2a</sup>及びR<sup>2b</sup>はそれぞれ独立に、H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、-Y、-X<sup>2-C(O)2R<sup>a</sup>、-X<sup>2</sup>-OR<sup>a</sup>、-X<sup>2</sup>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>2</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>2</sup>-SO<sub>3</sub>R<sup>a</sup>及び-X<sup>2</sup>-Yからなる群から選択され(式中、各X<sup>2</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキレン及び任意のC<sub>1-8</sub>アルキル又はC<sub>1-6</sub>アルキレンであり、OH、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、C(O)NHOH、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、COO-C<sub>1-8</sub>ア</sup>

50

ルキル又は  $\text{CO}_2\text{H}$  から独立に選択される 1 つ又は 2 つの基で任意選択でさらに置換され、及び各 Y は、  $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル、  $\text{C}_{4-8}$  ヘテロシクリル及び 5 ~ 6 員環ヘテロアリール基からなる群から選択され、その各々は、オキソ、  $\text{OH}$ 、  $\text{C}_{1-4}$  アルキル、  $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキル、  $\text{C}_{1-4}$  ヒドロキシアルキル、  $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、  $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、  $\text{C}_{1-4}$  ヒドロキシアルコキシ、  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、  $\text{CONH}_2$ 、  $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、  $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、  $\text{COO-C}_{1-8}$  アルキル、  $\text{SO}_3\text{H}$  及び  $\text{CO}_2\text{H}$  からなる群から独立に選択された 1 つ ~ 4 つの置換基で任意選択でさらに置換される) ; 又は

$\text{R}^{2a}$  と  $\text{R}^{2b}$  は組み合わされて、任意選択で、  $\text{O}$ 、  $\text{N}$ 、又は  $\text{S}$  から選択される 1 つ又は 2 つの追加の環頂点を持つ、 4 ~ 10 員環又はスピロ環を形成し (式中、  $\text{R}^{2a}$  と  $\text{R}^{2b}$  を組み合わせることによって形成される環は、オキソ、  $\text{C}_{1-8}$  アルキル、  $\text{C}_{1-8}$  ハロアルキル、  $\text{C}_{1-8}$  ヒドロキシアルキル、  $-X^3-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、  $-X^3-\text{OR}^a$ 、  $-X^3-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、  $-X^3-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、  $-X^3-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、  $-X^3-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、及び  $-X^3-\text{SO}_3\text{R}^a$  (式中、  $X^3$  は単結合又は  $\text{C}_{1-6}$  アルキレンである) からなる群から独立して選択される 0 ~ 4 個の置換基で置換される) 、

$\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  はそれぞれ、  $\text{F}$ 、  $\text{Cl}$ 、  $\text{CN}$ 、  $\text{CH}_3$ 、  $\text{OCH}_3$ 、  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  及び  $\text{CF}_3$  からなる群から独立して選択され ;

下付き文字 n は 0、 1、 2、 又は 3 であり ;

各  $\text{R}^{3a}$  は、  $\text{H}$ 、  $\text{F}$ 、  $\text{Cl}$ 、  $\text{C}_{1-3}$  アルキル、  $\text{C}_{1-3}$  アルコキシ、  $\text{C}_{1-3}$  ハロアルキル、  $\text{C}_{1-3}$  ハロアルコキシ、  $\text{C}_{2-3}$  アルケニル、及び  $\text{CN}$  からなる群から独立して選択され ;

$\text{R}^6$ 、  $\text{R}^7$  及び  $\text{R}^8$  はそれぞれ、  $\text{H}$ 、  $\text{F}$ 、  $\text{Cl}$ 、  $\text{CN}$ 、  $\text{CH}_3$ 、  $\text{OCH}_3$ 、  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  及び  $\text{CF}_3$  からなる群から独立して選択され ;

A は、  $-N(\text{R}^a)-$ 、  $-C(=O)N(\text{R}^a)-$ 、  $-S(\text{O})N(\text{R}^a)-$  及び  $-S(\text{O})_2N(\text{R}^a)-$  からなる群から選択されたメンバーであり ;

Z は、次の群から選択され :

i ) 任意選択で 1 つ又は 2 つのオキソ基で置換され、及び任意選択で最大 4 つの  $\text{R}^a$  及び / 又は  $\text{R}^b$  で置換された、単環式、二環式、又はスピロ環式の非芳香族複素環 ;

i i ) 任意選択で 1 ~ 3 個の  $\text{R}^c$  で置換された、単環式 5 又は 6 員ヘテロアリール環 ;

i i i ) 任意選択で 1 ~ 3 個の  $\text{R}^c$  で置換された、縮合二環式ヘテロアリール環 (ここで、A が  $-N(\text{R}^a)-$  の場合、Z は任意選択で 1 ~ 3 個の  $\text{R}^c$  で置換された、縮合二環式ヘテロアリール環である) ;

各  $\text{R}^a$  は、  $\text{H}$ 、  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、  $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル、  $\text{C}_{1-6}$  ハロアルキル、  $\text{C}_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン -  $\text{CO}_2\text{H}$ 、  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン -  $\text{SO}_3\text{H}$  からなる群から独立して選択され ;

各  $\text{R}^b$  は、  $\text{H}$ 、  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、  $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル、  $\text{C}_{1-6}$  ハロアルキル、  $\text{C}_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン -  $\text{CO}_2\text{H}$ 、及び  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン -  $\text{SO}_3\text{H}$  からなる群から独立して選択され、その各々は、  $\text{OH}$ 、  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、  $\text{CONH}_2$ 、  $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、  $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、  $\text{COO-C}_{1-8}$  アルキル及び  $\text{CO}_2\text{H}$  から独立して選択される 1 つ又は 2 つのメンバーで任意選択でさらに置換され ; 及び

$\text{R}^a$  と  $\text{R}^b$  は、同じ窒素原子に結合する場合、任意選択で組み合わされて、任意選択でハロゲン、  $\text{OH}$ 、  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、  $\text{CONH}_2$ 、  $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、  $\text{PO}_3\text{H}_2$ 、  $\text{COO-C}_{1-8}$  アルキル又は  $\text{CO}_2\text{H}$  で置換された、 4 ~ 8 員環又はスピロ環を形成し ;

各  $\text{R}^c$  は、  $\text{H}$ 、ハロゲン、  $\text{CN}$ 、  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、  $\text{C}_{1-6}$  ハロアルキル、  $-Y^1$ 、  $-X^4-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、  $-O-X^4-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、  $-X^4-\text{OR}^a$ 、  $-X^4-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、  $-X^4-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、  $-O-X^4-\text{CONR}^a\text{R}^b$ 、  $-X^4-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、  $-X^4-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、  $-X^4-\text{SO}_3\text{R}^a$ 、及び  $-N(\text{R}^a)-X^4-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^a$  からなる群から独立して選択され (式中、各  $X^4$  は単結合又は  $\text{C}_{1-6}$  アルキレンであり、各  $Y^1$  は  $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル及び  $\text{C}_{4-8}$  ヘテロシクリルからなる群から選択され ; 及び任意選択で、隣接する環頂点上の 2 つの  $\text{R}^c$  を組み合わせて、縮合 5 員又は 6 員の複素環を形成する、化合物)。

2 . 式 ( I ) の化合物 :

10

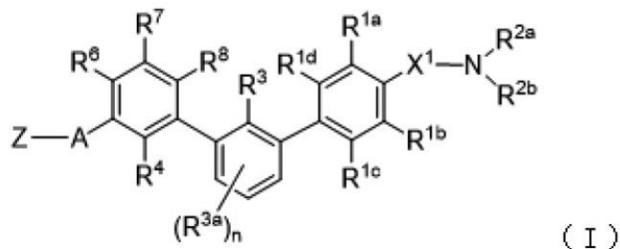
20

30

40

50

## 【化223】



10

又はその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ又はその生物学的等価体であって：  
 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 及び $R^{1d}$ はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>ハロアルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ及びCNからなる群から選択され、  
 $X^1$ は、任意選択で1つ又は2つのC<sub>1-2</sub>アルキル又はCO<sub>2</sub>Hで置換された、C<sub>1-3</sub>アルキレン基であり；

$R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ はそれぞれ独立に、H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、-Y、-X<sup>2</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>2</sup>-OR<sup>a</sup>、-X<sup>2</sup>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>2</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>2</sup>-SO<sub>3</sub>R<sup>a</sup>及び-X<sup>2</sup>-Yからなる群から選択され（式中、各X<sup>2</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキレン及び任意のC<sub>1-8</sub>アルキル又はC<sub>1-6</sub>アルキレンであり、OH、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、C(O)NHOH、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、COO-C<sub>1-8</sub>アルキル又はCO<sub>2</sub>Hから独立に選択される1つ又は2つの基で任意選択でさらに置換され、及び各Yは、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-8</sub>ヘテロシクリル及び5～6員環ヘテロアリール基からなる群から選択され、その各々は、オキソ、OH、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルコキシ、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、C(O)NHOH、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、COO-C<sub>1-8</sub>アルキル、SO<sub>3</sub>H及びCO<sub>2</sub>Hからなる群から独立に選択された1つ～4つの置換基で任意選択でさらに置換される）；又は

$R^{2a}$ と $R^{2b}$ は組み合わされて、任意選択で、O、N、又はSから選択される1つ又は2つの追加の環頂点を持つ、4～9員環又はスピロ環を形成し（式中、 $R^{2a}$ と $R^{2b}$ を組み合わせることによって形成される環は、オキソ、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>1-8</sub>ヒドロキシアルキル、-X<sup>3</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>3</sup>-OR<sup>a</sup>、-X<sup>3</sup>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>3</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、及び-X<sup>3</sup>-SO<sub>3</sub>R<sup>a</sup>（式中、X<sup>3</sup>は単結合又はC<sub>1-6</sub>アルキレンである）からなる群から独立して選択される0～4個の置換基で置換される）、

$R^3$ 及び $R^4$ はそれぞれ、F、C1、CN、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及びCF<sub>3</sub>からなる群から独立して選択され；

下付き文字nは0、1、2、又は3であり；

各R<sup>3a</sup>は、H、F、C1、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>ハロアルキル、C<sub>1-3</sub>ハロアルコキシ、C<sub>2-3</sub>アルケニル、及びCNからなる群から独立して選択され；

$R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ、H、F、C1、CN、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及びCF<sub>3</sub>からなる群から独立して選択され；

Aは、-N(R<sup>a</sup>)-、-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-、-S(O)N(R<sup>a</sup>)-及び-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>a</sup>)-からなる群から選択されたメンバーであり；

Zは、次の群から選択され：

i) 任意選択で1つ又は2つのオキソ基で置換され、及び任意選択で最大4つのR<sup>a</sup>及び/又はR<sup>b</sup>で置換された、単環式、二環式、又はスピロ環式の非芳香族複素環；

ii) 任意選択で1～3個のR<sup>c</sup>で置換された、単環式5又は6員ヘテロアリール環；

iii) 任意選択で1～3個のR<sup>c</sup>で置換された、縮合二環式ヘテロアリール環（ここで、Aが-N(R<sup>a</sup>)-の場合、Zは任意選択で1～3個のR<sup>c</sup>で置換された、縮合二環式ヘテロアリール環である）；

20

30

40

50

各 R<sup>a</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレン-CO<sub>2</sub>H、C<sub>1-6</sub>アルキレン-SO<sub>3</sub>Hからなる群から独立して選択され；

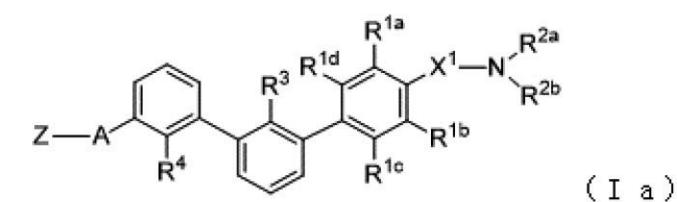
各 R<sup>b</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレン-CO<sub>2</sub>H、及びC<sub>1-6</sub>アルキレン-SO<sub>3</sub>Hからなる群から独立して選択され、その各々は、OH、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、C(O)NHOH、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、COO-C<sub>1-8</sub>アルキル及びCO<sub>2</sub>Hから独立して選択される1つ又は2つのメンバーで任意選択でさらに置換され；及び

R<sup>a</sup>とR<sup>b</sup>は、同じ窒素原子に結合する場合、任意選択で組み合わされて、任意選択でハロゲン、OH、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、C(O)NHOH、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、COO-C<sub>1-8</sub>アルキル又はCO<sub>2</sub>Hで置換された、4～8員環又はスピロ環を形成し 10

各 R<sup>c</sup>は、H、ハロゲン、CN、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、-Y<sup>1</sup>、-X<sup>4</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-O-X<sup>4</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>4</sup>-OR<sup>a</sup>、-X<sup>4</sup>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>4</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-O-X<sup>4</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>4</sup>-SO<sup>2</sup>R<sup>a</sup>、-X<sup>4</sup>-SO<sup>2</sup>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>4</sup>-SO<sup>3</sup>R<sup>a</sup>、及び-N(R<sup>a</sup>)-X<sup>4</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>からなる群から独立して選択され（式中、各X<sup>4</sup>は単結合又はC<sub>1-6</sub>アルキレンであり、各Y<sup>1</sup>はC<sub>3-6</sub>シクロアルキル及びC<sub>4-8</sub>ヘテロシクリルからなる群から選択され；及び任意選択で、隣接する環頂点上の2つのR<sup>c</sup>を組み合わせて、縮合5員又は6員の複素環を形成する、化合物）。

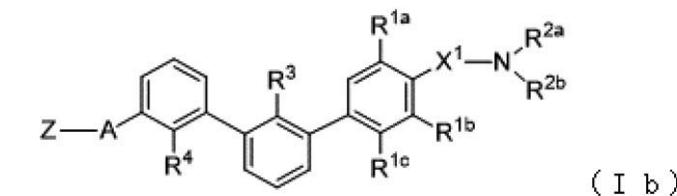
3. 式(I a)を有する、項目1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩：

【化224】



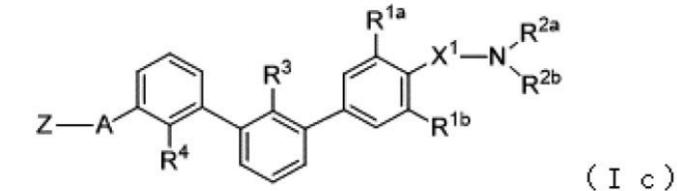
4. 式(I b)を有する、項目1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩：

【化225】



5. 式(I c)を有する、項目1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩：

【化226】



6. 式(I d)を有する、項目1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩：

10

20

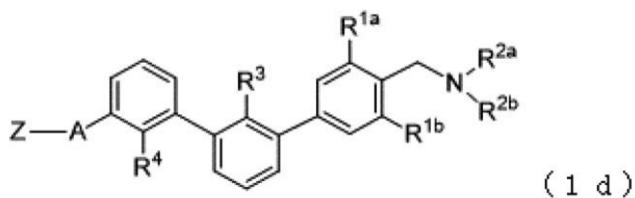
30

40

50

2

【化 2 2 7】



7. 基  $R^{1a}$  が  $OCH_3$  であり、 $R^{1b}$  が F である、項目 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物、10 又はその薬学的に許容可能な塩。

8.  $A$  が  $-C$  ( $=0$ )  $N$  ( $R^a$ ) - であり、 $Z$  が以下からなる群：

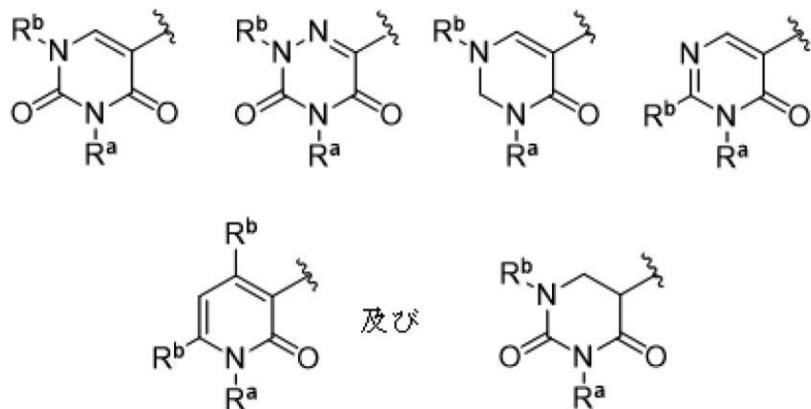
i ) 任意選択で 1 つ又は 2 つのオキソ基で置換され、任意選択で最大 4 つの R<sup>a</sup> 及び / 又は R<sup>b</sup> で置換された、5 又は 6 員の非芳香族複素環；及び

i i ) 任意選択で 1 ~ 3 個の R<sup>c</sup>で置換された、単環式の 5 又は 6 員環ヘテロアリール環から選択される、項目 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩

○

### 9. ズが以下からなる群：

【化 2 2 8 】



から選択される式を有する非芳香族複素環である、項目 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

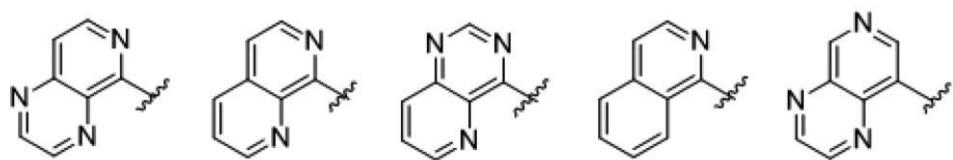
10.  $Z$  が、任意選択で 1 ~ 3 個の  $R^{\circ}$  で置換された、単環式の 5 員又は 6 員のヘテロアリール環であり、前記複素環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、及びピラゾリル基からなる群から選択される、項目 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

11. Z が、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロフラニル基からなる群から選択される非芳香族複素環であり、その各々が任意選択で最大4つのR<sup>a</sup>及び/又はR<sup>b</sup>で置換されている、項目1~6のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

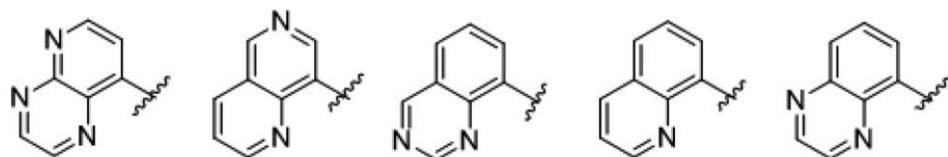
12. A が -N(R<sup>a</sup>) - であり、Z が、任意選択で 1 つ～3 つの R<sup>c</sup> で置換された、縮合二環式ヘテロアリール環である、項目 1～6 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

### 13. $\mathbb{Z}$ が、以下からなる群：

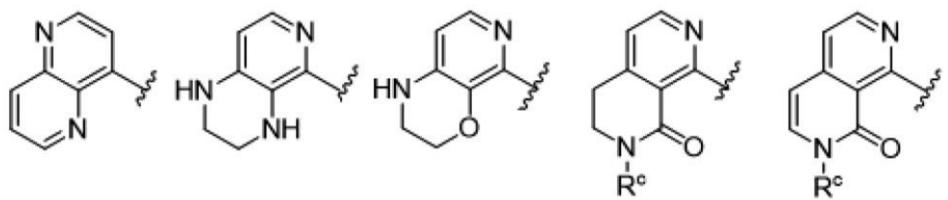
【化 2 2 9】



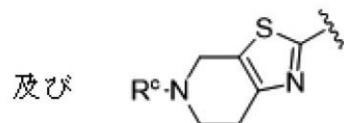
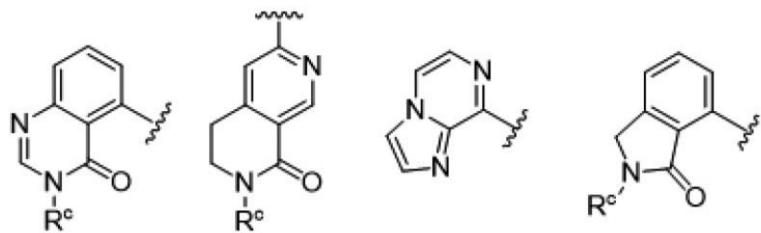
10



20



30



から選択される式を有する縮合二環式ヘテロアリール環である、項目 1 又は 1 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

1 4 .  $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  がそれぞれ H である、項目 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

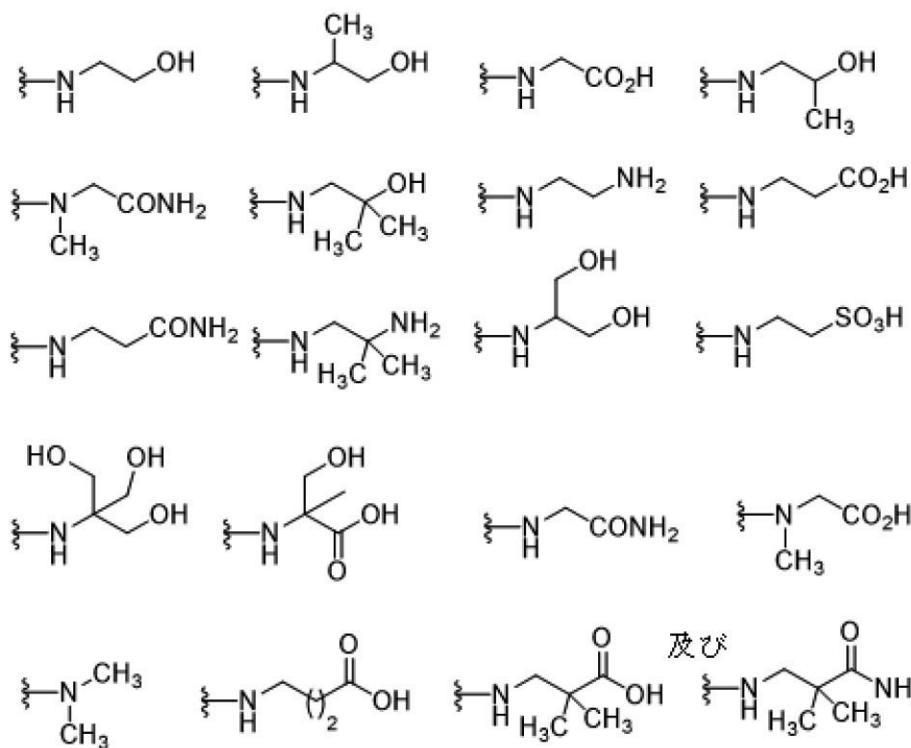
1 5 .  $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が組み合わされて、任意選択で O、N 又は S から選択される 1 つ又は 2 つの追加の環頂点を有した、4 ~ 9 員環又はスピロ環を形成し、前記環又はスピロ環は、オキソ、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>1-8</sub>ヒドロキシアルキル、-X<sup>2</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>2</sup>-OR<sup>a</sup>、-X<sup>2</sup>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>2</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、及び-X<sup>2</sup>-SO<sub>3</sub>R<sup>a</sup> (式中、X<sup>2</sup>は単結合又はC<sub>1-6</sub>アルキレンである) からなる群から独立して選択される 0 ~ 4 個の置換基で置換される、項目 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

1 6 . -N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>) が、以下からなる群：

40

50

## 【化 2 3 0】



10

20

30

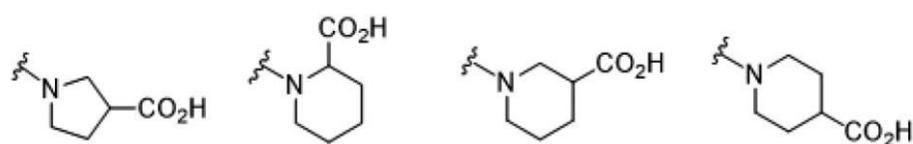
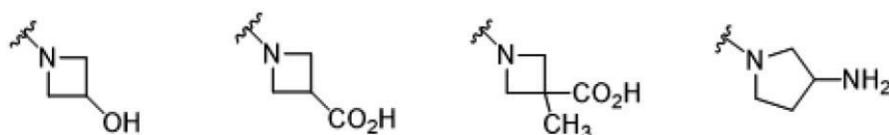
40

50

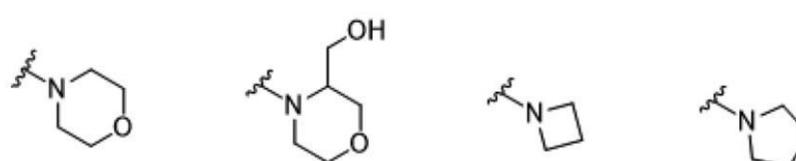
から選択される、項目 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

17. - N (R<sup>2a</sup>) (R<sup>2b</sup>) が、以下からなる群：

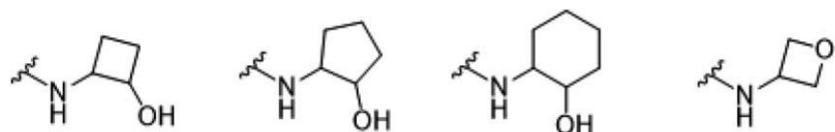
【化 2 3 1】



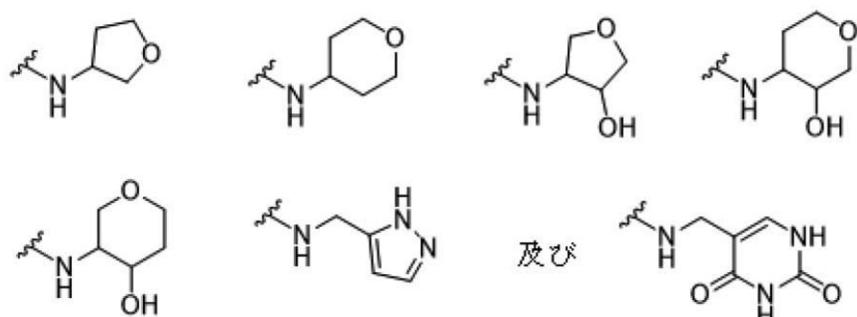
10



20



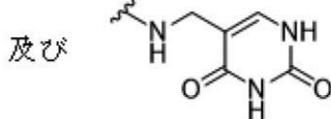
30



から選択される、項目 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

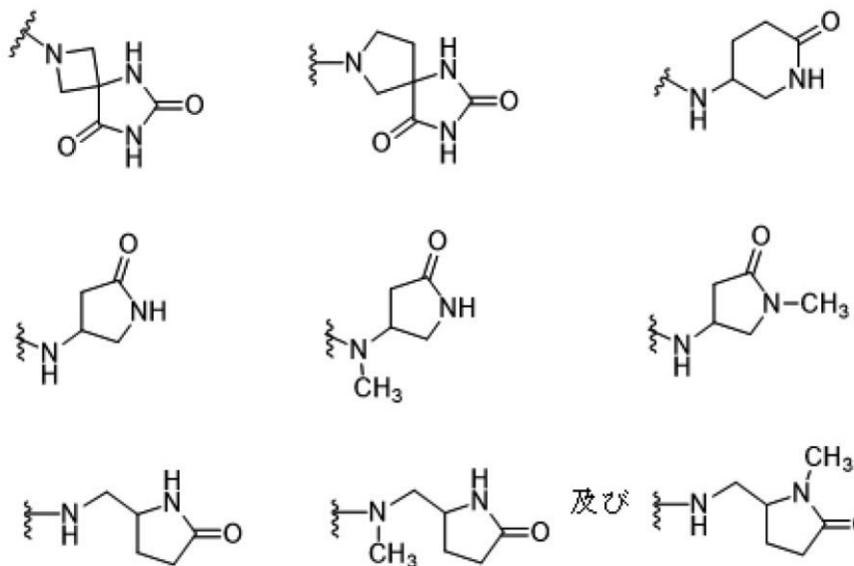
18. - N (R<sup>2a</sup>) (R<sup>2b</sup>) が、以下からなる群：

40



50

## 【化232】



10

20

30

40

50

から選択される、項目1～13のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

19.  $R^{2a}$ がH又はC<sub>1-8</sub>アルキルであり； $R^{2b}$ は-Y又は-X<sup>2</sup>-Yである、項目1～13のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

20. 前記化合物が、光学的に純粋な又は富化された異性体である、項目1～19のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

21. Yが、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル及びC<sub>4-8</sub>ヘテロシクリルからなる群から選択され、その各々が、オキソ、OH、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルコキシ、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、C(O)NHOH、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、COO-C<sub>1-8</sub>アルキル、SO<sub>3</sub>H及びCO<sub>2</sub>H基からなる群から独立して選択される1～4個の置換基で任意選択でさらに置換された、項目19に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

22. Aが-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-であり、Zが、任意選択で1つ又は2つのオキソ基で置換され、及び任意選択でR<sup>a</sup>及び/又はR<sup>b</sup>で置換された、5員又は6員の非芳香族複素環である、項目1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

23. Aが-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-であり、Zが、任意選択で1つ～3つのR<sup>c</sup>で置換された、単環式の5員又は6員のヘテロアリール環である、項目1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

24. Aが-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-であり、Zが、任意選択で1つ又は2つのオキソ基で置換され、及び任意選択でR<sup>a</sup>及び/又はR<sup>b</sup>で置換された、5員又は6員の非芳香族複素環であり；及びR<sup>1c</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>の各々はHである、項目1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

25. Aが-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-であり、Zが、任意選択で1つ～3つのR<sup>c</sup>で置換された、単環式の5員又は6員のヘテロアリール環であり；及びR<sup>1c</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>の各々はHである、項目1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

26. Aが-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-であり、Zが、任意選択で1つ又は2つのオキソ基で置換され、及び任意選択でR<sup>a</sup>及び/又はR<sup>b</sup>で置換された、5員又は6員の非芳香族複素環であり；及び前記非芳香族複素環は、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロフラニル基からなる群から選択される、項目1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

27. Aが-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-であり、Zが、任意選択で1つ～3つのR<sup>c</sup>で置換された、単環式の5員又は6員のヘテロアリール環であり；及び前記複素環は、ピリジニ

ル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、及びピラゾリル基からなる群から選択される、項目1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

28. 項目1～27のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

29. 1つ以上の追加の治療剤をさらに含む、項目28に記載の医薬組成物。

30. 前記1つ以上の追加の治療剤が、抗菌剤、抗ウイルス剤、細胞毒性剤、遺伝子発現調節剤、化学療法剤、抗癌剤、抗血管新生剤、免疫療法剤、抗ホルモン剤、抗線維化剤、放射線療法、放射線療法剤、抗腫瘍剤、及び抗増殖剤からなる群から選択される、項目29に記載の医薬組成物。

31. 対象において、PD-1シグナル伝達経路によって媒介される免疫応答を調節する方法であって、前記対象に項目1～27のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は項目28～30のいずれかに記載の組成物を治療有効量投与することを含む、方法。

32. 前記免疫応答の増強、刺激、調節及び/又は増加を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、項目1～27のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容可能な塩又は項目28～30のいずれかに記載の組成物を治療有効量投与することを含む方法。

33. 癌細胞の成長、増殖、又は転移の阻害を、それを必要とする対象において行う方法であって、前記対象に、項目1～27のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は項目28～30のいずれかに記載の組成物を治療有効量投与することを含む、方法。

34. PD-1シグナル伝達経路によって媒介される疾患又は障害に罹患している、又は罹患しやすい対象を治療する方法であって、前記対象に、項目1～27のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は項目28～30のいずれかに記載の組成物を治療有効量投与することを含む、方法。

35. 前記対象が、感染症、細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、固形腫瘍、血液悪性腫瘍、免疫障害、炎症性疾患、及び癌からなる群から選択される疾患又は障害に罹患している、項目31～34のいずれかに記載の方法。

36. 前記疾患又は障害が、黒色腫、神経膠芽細胞腫、食道腫瘍、鼻咽頭癌、ブドウ膜黒色腫、リンパ腫、リンパ球性リンパ腫、原発性CNSリンパ腫、T細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌、慢性骨髄細胞性白血病、カポシ肉腫線維肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨形成肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、滑膜腫、髄膜腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、悪性軟部組織肉腫、肉腫、敗血症、胆管腫瘍、基底細胞癌、胸腺腫瘍、甲状腺癌、副甲状腺癌、子宮癌、副腎癌、肝臓感染症、メルケル細胞癌、神経腫瘍、濾胞中心リンパ腫、結腸癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、白血病、急性骨髄性白血病を含む慢性又は急性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、卵巣腫瘍、骨髄異形成症候群、皮膚又は眼内悪性黒色腫、腎細胞癌、小細胞肺癌、肺癌、中皮腫、乳癌、扁平上皮非小細胞肺癌(CSCLC)、非扁平上皮NSCLC、結腸直腸癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵癌、膵臓癌、膵管腺癌、頭頸部扁平上皮癌、頭頸部癌、消化管、胃癌、HIV、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、ヘルペスウイルス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、骨癌、皮膚癌、直腸癌、肛門部癌、精巣癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、臍癌、外陰部癌、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、尿道癌、陰茎癌、膀胱癌、腎臓癌、尿管癌、腎骨盤癌、中枢神経系(CNS)腫瘍、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、類表皮癌、石綿癌、癌腫、腺癌、乳頭癌、囊胞腺癌、気管支原性癌、腎細胞癌、移行上皮癌、脈絡癌、セミノーマ、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、多形性腺腫、肝細胞乳頭腫、腎尿細管腺腫、囊胞腺腫、乳頭腫、腺腫、平滑筋腫、横紋筋腫、血管腫、リンパ管腫、骨腫、軟骨腫、脂肪腫及び線維腫からなる群から選択される、項目34に記載の方法。

37. 1つ以上の追加の治療剤を、前記対象に治療有効量投与することをさらに含む、項

10

20

30

40

50

目 3 1 ~ 3 6 のいずれかに記載の方法。

3 8 . 前記 1 つ以上の追加の治療剤が、抗菌剤、抗ウイルス剤、細胞毒性剤、遺伝子発現調節剤、化学療法剤、抗癌剤、抗血管新生剤、免疫療法剤、抗ホルモン剤、抗線維化剤、放射線療法、放射線療法剤、抗腫瘍剤、及び抗増殖剤からなる群から選択される、項目 3 7 に記載の方法。

【手続補正 2】

【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】

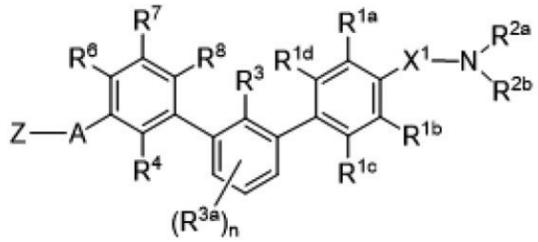
10

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) の化合物 :

【化 1】



( I )

20

又はその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ又はその生物学的等価体であって：

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>及びR<sup>1d</sup>はそれぞれ独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>1-3</sub>ハロアルキル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ及びCNからなる群から選択され、

X<sup>1</sup>は、任意選択で1つ又は2つのC<sub>1-2</sub>アルキル又はCO<sub>2</sub>Hで置換された、C<sub>1-3</sub>アルキレンであり；

R<sup>2a</sup>及びR<sup>2b</sup>はそれぞれ独立に、H、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、-Y、-X<sup>2</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>2</sup>-OR<sup>a</sup>、-X<sup>2</sup>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>2</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>2</sup>-SO<sub>3</sub>R<sup>a</sup>及び-X<sup>2</sup>-Yからなる群から選択され（式中、各X<sup>2</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキレン—任意のC<sub>1-8</sub>アルキル又はC<sub>1-6</sub>アルキレンであり、OH、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、C(O)NHOH、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、COO-C<sub>1-8</sub>アルキル又はCO<sub>2</sub>Hから独立に選択される1つ又は2つの置換基で任意選択でさらに置換され、及び各Yは、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>4-8</sub>ヘテロシクリル及び5~6員環ヘテロアリール基からなる群から選択され、その各々は、オキソ、OH、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルコキシ、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、C(O)NHOH、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、COO-C<sub>1-8</sub>アルキル、SO<sub>3</sub>H及びCO<sub>2</sub>Hからなる群から独立に選択された1つ~4つの置換基で任意選択でさらに置換される）；又は

R<sup>2a</sup>とR<sup>2b</sup>は組み合わされて、任意選択で、O、N、及びSから選択される1つ又は2つの追加の環頂点を持つ、4~10員環又はスピロ環を形成し（式中、R<sup>2a</sup>とR<sup>2b</sup>を組み合わせることによって形成される環は、オキソ、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>1-8</sub>ヒドロキシアルキル、-X<sup>3</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>3</sup>-OR<sup>a</sup>、-X<sup>3</sup>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>3</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、及び-X<sup>3</sup>-SO<sub>3</sub>R<sup>a</sup>（式中、X<sup>3</sup>は単結合又はC<sub>1-6</sub>アルキレンである）からなる群から独立して選択される0~4個の置換基で置換される）、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はそれぞれ、F、Cl、CN、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及びCF<sub>3</sub>からなる群から独立して選択され；

下付き文字nは0、1、2、又は3であり；

30

40

50

各  $R^{3a}$  は、  $H$ 、  $F$ 、  $C_1$ 、  $C_{1-3}$  アルキル、  $C_{1-3}$  アルコキシ、  $C_{1-3}$  ハロアルキル、  $C_{1-3}$  ハロアルコキシ、  $C_{2-3}$  アルケニル、 及び  $CN$  からなる群から独立して選択され；  $R^6$ 、  $R^7$  及び  $R^8$  はそれぞれ、  $H$ 、  $F$ 、  $C_1$ 、  $CN$ 、  $CH_3$ 、  $OCH_3$ 、  $CH_2CH_3$  及び  $CF_3$  からなる群から独立して選択され；

$A$  は、  $-N(R^a)$  -、  $-C(=O)N(R^a)$  -、  $-S(O)N(R^a)$  - 及び  $-S(O)_2N(R^a)$  - からなる群から選択され；

$Z$  は、 次の群から選択され：

i ) 任意選択で 1 つ又は 2 つのオキソ基で置換され、 及び任意選択で最大 4 つの  $R^a$  及び  $/$  又は  $R^b$  で置換された、 単環式、 二環式、 又はスピロ環式の非芳香族複素環；

10

ii ) 任意選択で 1 ~ 3 個の  $R^c$  で置換された、 単環式 5 又は 6 員ヘテロアリール環；  
ii i ) 任意選択で 1 ~ 3 個の  $R^c$  で置換された、 縮合二環式ヘテロアリール環（ここで、  $A$  が  $-N(R^a)$  - の場合、  $Z$  は任意選択で 1 ~ 3 個の  $R^c$  で置換された、 縮合二環式ヘテロアリール環である）；

各  $R^a$  は、  $H$ 、  $C_{1-6}$  アルキル、  $C_{3-6}$  シクロアルキル、  $C_{1-6}$  ハロアルキル、  $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、  $C_{1-6}$  アルキレン -  $CO_2H$ 、 及び  $C_{1-6}$  アルキレン -  $SO_3H$  からなる群から独立して選択され；

各  $R^b$  は、  $H$ 、  $C_{1-6}$  アルキル、  $C_{3-6}$  シクロアルキル、  $C_{1-6}$  ハロアルキル、  $C_{1-6}$  ヒドロキシアルキル、  $C_{1-6}$  アルキレン -  $CO_2H$ 、 及び  $C_{1-6}$  アルキレン -  $SO_3H$  からなる群から独立して選択され、 その各々は、  $OH$ 、  $SO_2NH_2$ 、  $CONH_2$ 、  $C(O)NHOH$ 、  $PO_3H_2$ 、  $COO - C_{1-8}$  アルキル及び  $CO_2H$  から独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択でさらに置換され； 及び

20

$R^a$  と  $R^b$  は、 同じ窒素原子に結合する場合、 任意選択で組み合わされて、 任意選択でハロゲン、  $OH$ 、  $SO_2NH_2$ 、  $CONH_2$ 、  $C(O)NHOH$ 、  $PO_3H_2$ 、  $COO - C_{1-8}$  アルキル又は  $CO_2H$  で置換された、 4 ~ 8 員環又はスピロ環を形成し；

各  $R^c$  は、  $H$ 、 ハロゲン、  $CN$ 、  $C_{1-6}$  アルキル、  $C_{1-6}$  ハロアルキル、  $-Y^1$ 、  $-X^4 - C(O)_2R^a$ 、  $-O - X^4 - C(O)_2R^a$ 、  $-X^4 - OR^a$ 、  $-X^4 - NR^aR^b$ 、  $-X^4 - CONR^aR^b$ 、  $-O - X^4 - CONR^aR^b$ 、  $-X^4 - SO^2R^a$ 、  $-X^4 - SO^2NR^aR^b$ 、  $-X^4 - SO^3R^a$ 、 及び  $-N(R^a) - X^4 - C(O)_2R^a$  からなる群から独立して選択され（式中、 各  $X^4$  は単結合又は  $C_{1-6}$  アルキレンである）、 各  $Y^1$  は  $C_{3-6}$  シクロアルキル及び  $C_{4-8}$  ヘテロシクリルからなる群から選択され； 及び

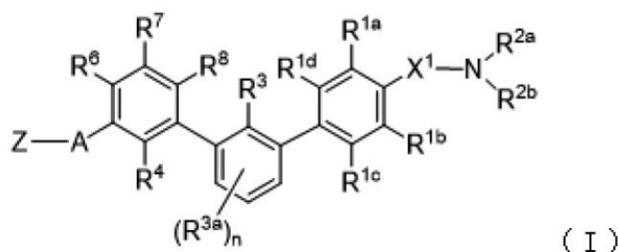
30

任意選択で、 隣接する環頂点上の 2 つの  $R^c$  を組み合わせて、 縮合 5 員又は 6 員の複素環を形成する、 化合物。

## 【請求項 2】

式 (I) の化合物：

### 【化 2】



40

又はその薬学的に許容可能な塩、 プロドラッグ又はその生物学的等価体であって：

$R^{1a}$ 、  $R^{1b}$ 、  $R^{1c}$  及び  $R^{1d}$  はそれぞれ独立に、  $H$ 、 ハロゲン、  $C_{1-3}$  アルキル、  $C_{1-3}$  ハロアルキル、  $C_{1-3}$  アルコキシ及び  $CN$  からなる群から選択され；

$X^1$  は、 任意選択で 1 つ又は 2 つの  $C_{1-2}$  アルキル又は  $CO_2H$  で置換された、  $C_{1-3}$  アルキレン基であり；

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  はそれぞれ独立に、  $H$ 、  $C_{1-8}$  アルキル、  $C_{1-8}$  ハロアルキル、  $-Y$ 、  $-X$

50

$^2 - C(O)_2R^a$ 、 $- X^2 - OR^a$ 、 $- X^2 - NR^aR^b$ 、 $- X^2 - CONR^aR^b$ 、 $- X^2 - SO_2R^a$ 、 $- X^2 - SO_2NR^aR^b$ 、 $- X^2 - SO_3R^a$ 及び $- X^2 - Y$ からなる群から選択され（式中、各 $X^2$ は $C_{1-6}$ アルキレン、任意の $C_{1-8}$ アルキル又は $C_{1-6}$ アルキレンであり、 $OH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO - C_{1-8}$ アルキル又は $CO_2H$ から独立に選択される1つ又は2つの置換基で任意選択でさらに置換され、及び各 $Y$ は、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{4-8}$ ヘテロシクリル及び5～6員環ヘテロアリール基からなる群から選択され、その各々は、オキソ、 $OH$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ ハロアルキル、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ ハロアルコキシ、 $C_{1-4}$ ヒドロキシアルコキシ、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO - C_{1-8}$ アルキル、 $SO_3H$ 及び $CO_2H$ からなる群から独立に選択された1つ～4つの置換基で任意選択でさらに置換される）；又は

$R^{2a}$ と $R^{2b}$ は組み合わされて、任意選択で、 $O$ 、 $N$ 、及び $S$ から選択される1つ又は2つの追加の環頂点を持つ、4～9員環又はスピロ環を形成し（式中、 $R^{2a}$ と $R^{2b}$ を組み合わせることによって形成される環は、オキソ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ ヒドロキシアルキル、 $- X^3 - C(O)_2R^a$ 、 $- X^3 - OR^a$ 、 $- X^3 - NR^aR^b$ 、 $- X^3 - CONR^aR^b$ 、 $- X^3 - SO_2R^a$ 、 $- X^3 - SO_2NR^aR^b$ 、及び $- X^3 - SO_3R^a$ （式中、 $X^3$ は単結合又は $C_{1-6}$ アルキレンである）からなる群から独立して選択される0～4個の置換基で置換される）、

$R^3$ 及び $R^4$ はそれぞれ、 $F$ 、 $C_1$ 、 $CN$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 及び $CF_3$ からなる群から独立して選択され；

下付き文字 $n$ は0、1、2、又は3であり；

各 $R^{3a}$ は、 $H$ 、 $F$ 、 $C_1$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{1-3}$ ハロアルキル、 $C_{1-3}$ ハロアルコキシ、 $C_{2-3}$ アルケニル、及び $CN$ からなる群から独立して選択され；

$R^6$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ、 $H$ 、 $F$ 、 $C_1$ 、 $CN$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 及び $CF_3$ からなる群から独立して選択され；

$A$ は、 $- N(R^a) -$ 、 $- C(=O)N(R^a) -$ 、 $- S(O)N(R^a) -$ 及び $- S(O)_2N(R^a) -$ からなる群から選択され；

$Z$ は、次の群から選択され：

i ) 任意選択で1つ又は2つのオキソ基で置換され、及び任意選択で最大4つの $R^a$ 及び $/$ 又は $R^b$ で置換された、単環式、二環式、又はスピロ環式の非芳香族複素環；

ii ) 任意選択で1～3個の $R^c$ で置換された、単環式5又は6員ヘテロアリール環；

iii ) 任意選択で1～3個の $R^c$ で置換された、縮合二環式ヘテロアリール環（ここで、 $A$ が $- N(R^a) -$ の場合、 $Z$ は任意選択で1～3個の $R^c$ で置換された、縮合二環式ヘテロアリール環である）；

各 $R^a$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン- $CO_2H$ 、及び $C_{1-6}$ アルキレン- $SO_3H$ からなる群から独立して選択され；

各 $R^b$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン- $CO_2H$ 、及び $C_{1-6}$ アルキレン- $SO_3H$ からなる群から独立して選択され、その各々は、 $OH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO - C_{1-8}$ アルキル及び $CO_2H$ から独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択でさらに置換され；及び

$R^a$ と $R^b$ は、同じ窒素原子に結合する場合、任意選択で組み合わされて、任意選択でハロゲン、 $OH$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $PO_3H_2$ 、 $COO - C_{1-8}$ アルキル又は $CO_2H$ で置換された、4～8員環又はスピロ環を形成し；

各 $R^c$ は、 $H$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、 $- Y^1$ 、 $- X^4 - C(O)_2R^a$ 、 $- O - X^4 - C(O)_2R^a$ 、 $- X^4 - OR^a$ 、 $- X^4 - NR^aR^b$ 、 $- X^4 - CONR^aR^b$ 、 $- O - X^4 - CONR^aR^b$ 、 $- X^4 - SO_2R^a$ 、 $- X^4 - SO_2NR^aR^b$ 、 $- X^4 - SO_3R^a$ 、及び $- N(R^a) - X^4 - C(O)_2R^a$ からなる群から独立して選択され（式中、各 $X^4$ は単結合又は $C_{1-6}$ アルキレンである）、各 $Y^1$ は $C_{3-6}$ シクロアル

10

20

30

40

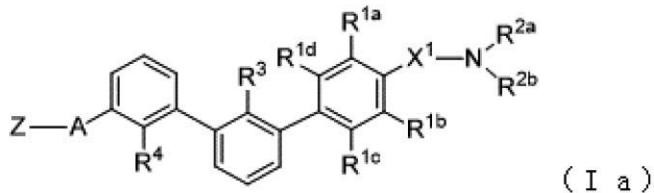
50

キル及びC<sub>4-8</sub>ヘテロシクリルからなる群から選択され；及び  
任意選択で、隣接する環頂点上の2つのR<sup>c</sup>を組み合わせて、縮合5員又は6員の複素環を形成する、化合物。

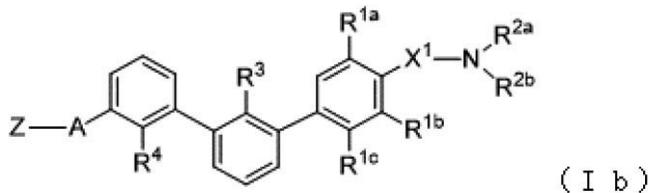
## 【請求項3】

式(Ia)、(Ib)、(Ic)、又は(Id)：

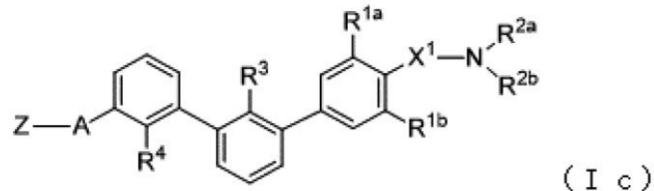
## 【化3】



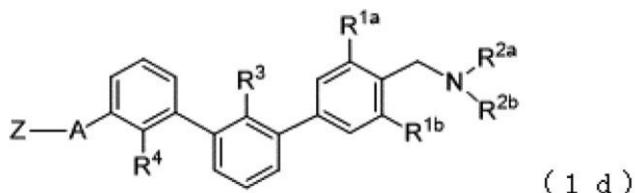
## 【化4】



## 【化5】



## 【化6】



を有する、請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項4】

R<sup>1a</sup>がOC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>であり、及び

R<sup>1b</sup>がFである、請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項5】

Aが-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-であり、及び

Zが以下からなる群：

i) 任意選択で1つ又は2つのオキソ基で置換され、及び任意選択で最大4つのR<sup>a</sup>及び/又はR<sup>b</sup>で置換された、5又は6員の非芳香族複素環；及び

ii) 任意選択で1~3個のR<sup>c</sup>で置換された、单環式の5又は6員ヘテロアリール環から選択される、請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項6】

10

20

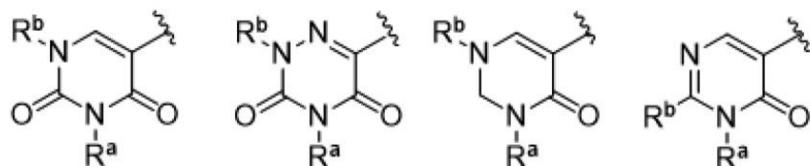
30

40

50

Z が以下からなる群：

【化 7】



10

から選択される式を有する非芳香族複素環である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

(i) Z が、任意選択で 1 ~ 3 個の R<sup>c</sup> で置換された、単環式の 5 員又は 6 員のヘテロアリール環であり、ここで前記ヘテロアリール環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、及びピラゾリル基からなる群から選択されるか、又は (ii) Z が、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロフラニル基からなる群から選択される非芳香族複素環であり、その各々が任意選択で最大 4 つの R<sup>a</sup> 及び / 又は R<sup>b</sup> で置換されている、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 8】

A が -N(R<sup>a</sup>) - であり、及び  
Z が、任意選択で 1 つ ~ 3 つの R<sup>c</sup> で置換された、縮合二環式ヘテロアリール環である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

30

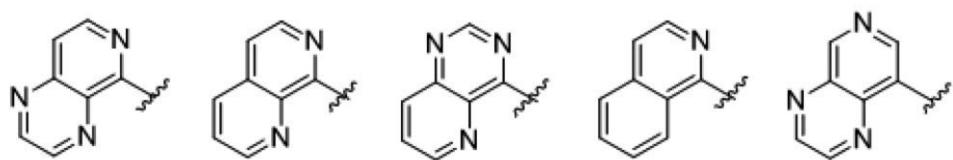
【請求項 9】

Z が、以下からなる群：

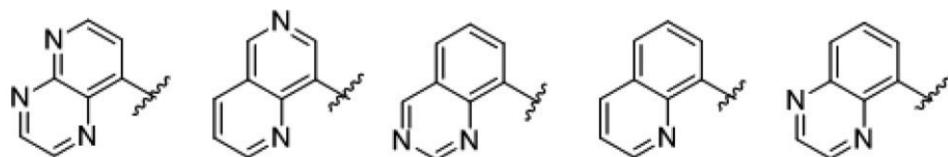
40

50

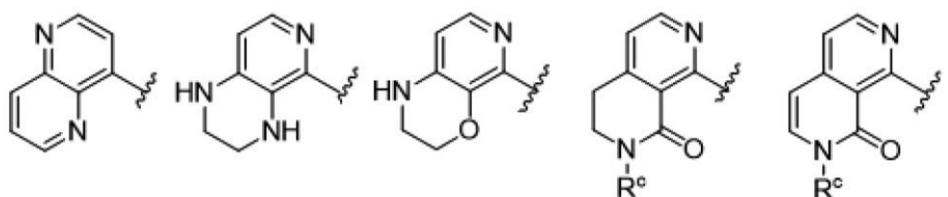
【化 8】



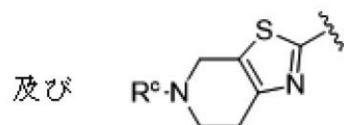
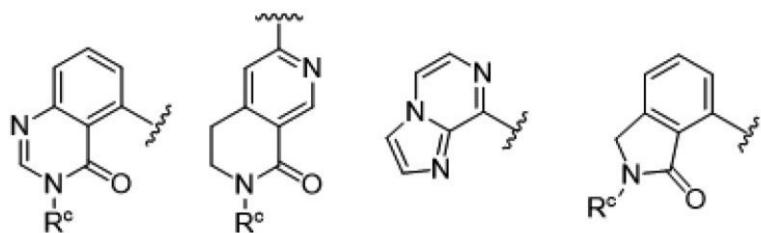
10



20



30



から選択される式を有する縮合二環式ヘテロアリール環である、請求項 1 又は 8 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

(i)  $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  がそれぞれ H であるか、又は

(ii)  $R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  が組み合わされて、任意選択で O、N 及び S から選択される 1 つ又は 2 つの追加の環頂点を有した、4 ~ 9 員環又はスピロ環を形成し、前記環又はスピロ環は、オキソ、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>1-8</sub>ヒドロキシアルキル、-X<sup>3</sup>-C(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-X<sup>3</sup>-OR<sup>a</sup>、-X<sup>3</sup>-N<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>3</sup>-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-X<sup>3</sup>-SR<sup>a</sup>、-X<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、及び-X<sup>3</sup>-SO<sub>3</sub>R<sup>a</sup> (式中、X<sup>3</sup>は単結合又はC<sub>1-6</sub>アルキレンである) からなる群から独立して選択される 0 ~ 4 個の置換基で置換される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

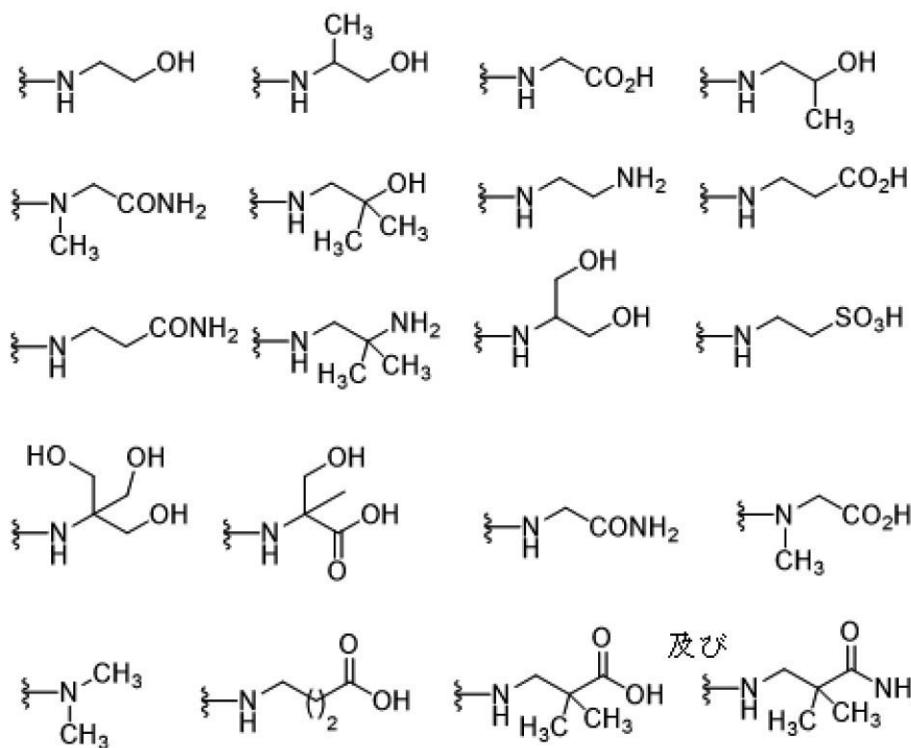
【請求項 11】

(i) -N(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>) が、以下からなる群：

40

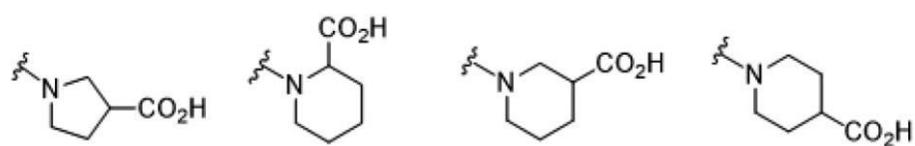
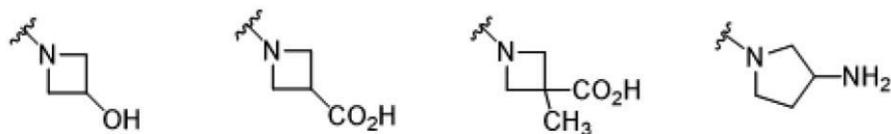
50

【化9】

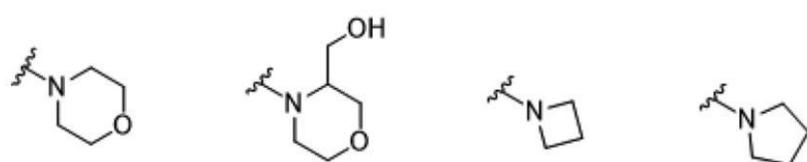


から選択されるか、又は  
(i i) - N (R<sup>2a</sup>) (R<sup>2b</sup>) が、以下からなる群：

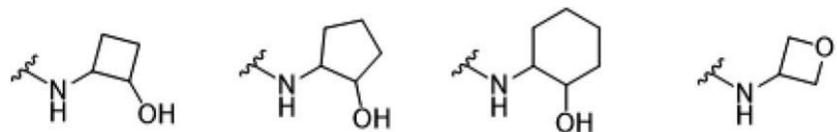
【化 1 0】



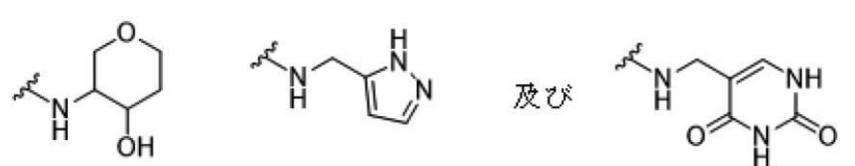
10



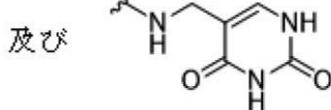
20



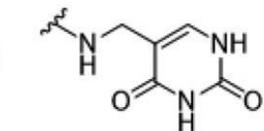
30



から選択されるか、又は

(i i i) - N (R<sup>2a</sup>) (R<sup>2b</sup>) が、以下からなる群：

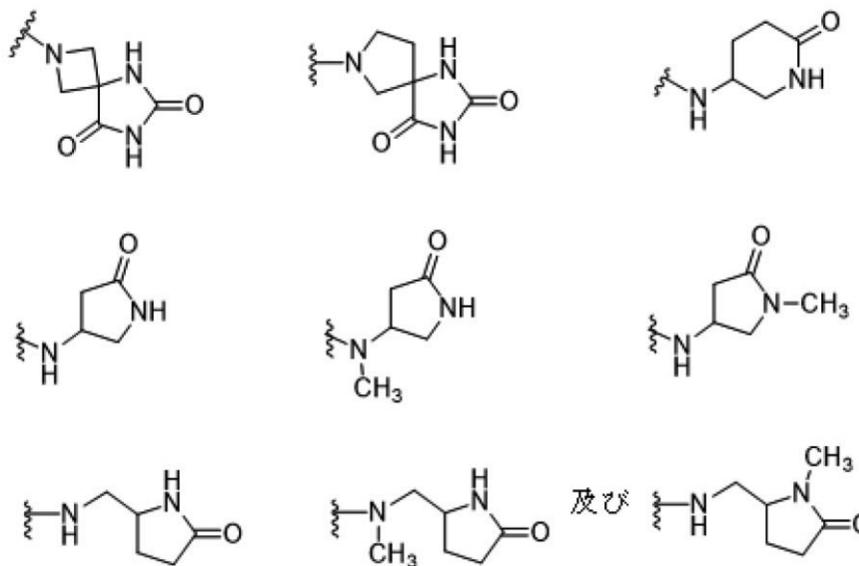
及び



40

50

## 【化11】



10

20

30

40

50

から選択される、請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項12】

$R^{2a}$ がH又はC<sub>1-8</sub>アルキルであり；及び

$R^{2b}$ は-Y又は-X<sup>2</sup>-Yである、請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項13】

前記化合物が、光学的に純粋な又は富化された異性体である、請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項14】

Yが、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル及びC<sub>4-8</sub>ヘテロシクリルからなる群から選択され、その各々が、オキソ、OH、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1-4</sub>ヒドロキシアルコキシ、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、CONH<sub>2</sub>、C(O)NHOH、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、COO-C<sub>1-8</sub>アルキル、SO<sub>3</sub>H及びCO<sub>2</sub>H基からなる群から独立して選択される1~4個の置換基で任意選択でさらに置換された、請求項12に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項15】

Aが-C(=O)N(R<sup>a</sup>)-であり、及び

(i) Zが、任意選択で1つ又は2つのオキソ基で置換され、及び任意選択でR<sup>a</sup>及び/又はR<sup>b</sup>で置換された、5員又は6員の非芳香族複素環であるか、

(ii) Zが、任意選択で1つ~3つのR<sup>c</sup>で置換された、単環式の5員又は6員のヘテロアリール環であるか、

(iii) Zが、任意選択で1つ又は2つのオキソ基で置換され、及び任意選択でR<sup>a</sup>及び/又はR<sup>b</sup>で置換された、5員又は6員の非芳香族複素環であり；及びR<sup>1c</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>の各々はHであるか、

(iv) Zが、任意選択で1つ~3つのR<sup>c</sup>で置換された、単環式の5員又は6員のヘテロアリール環であり；及びR<sup>1c</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>の各々はHであるか、又は

(v) Zが、任意選択で1つ又は2つのオキソ基で置換され、及び任意選択でR<sup>a</sup>及び/又はR<sup>b</sup>で置換された、5員又は6員の非芳香族複素環であり、ここで、前記非芳香族複素環は、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、及びテトラヒドロフラニル基からなる群から選択されるか、又は

(vi) Zが、任意選択で1つ~3つのR<sup>c</sup>で置換された、単環式の5員又は6員のヘテロアリール環であり、ここで前記ヘテロアリール環は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラ

ジニル、オキサゾリル、チアゾリル、及びピラゾリル基からなる群から選択される、請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

**【請求項16】**

表1若しくは表2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物。

**【請求項17】**

請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物。

**【請求項18】**

1つ以上の追加の治療剤をさらに含む、請求項17に記載の医薬組成物。

10

**【請求項19】**

免疫応答の増強、刺激、調節及び/又は増加を必要とする対象において免疫応答の増強、刺激、調節及び/又は増加を行うことにおける使用のための、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物。

**【請求項20】**

癌細胞の成長、増殖、又は転移の阻害を必要とする対象において癌細胞の成長、増殖、又は転移の阻害を行うことにおける使用のための、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物。

**【請求項21】**

P D - 1 シグナル伝達経路によって媒介される疾患又は障害に罹患している、又は罹患しやすい対象の治療における使用のための、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物。

20

**【請求項22】**

前記対象が、感染症、細菌感染症、ウイルス感染症、真菌感染症、固形腫瘍、血液悪性腫瘍、免疫障害、炎症性疾患、及び癌からなる群から選択される疾患又は障害に罹患している、請求項19～21のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項23】**

前記疾患又は障害が、黒色腫、神経膠芽細胞腫、食道腫瘍、鼻咽頭癌、ブドウ膜黒色腫、リンパ腫、リンパ球性リンパ腫、原発性C N S リンパ腫、T 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌、慢性骨髄細胞性白血病、カポシ肉腫線維肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨形成肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、滑膜腫、髄膜腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、悪性軟部組織肉腫、肉腫、敗血症、胆管腫瘍、基底細胞癌、胸腺腫瘍、甲状腺癌、副甲状腺癌、子宮癌、副腎癌、肝臓感染症、メルケル細胞癌、神経腫瘍、滲胞中心リンパ腫、結腸癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、白血病、慢性又は急性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、多発性骨髄腫、卵巣腫瘍、骨髄異形成症候群、皮膚又は眼内悪性黒色腫、腎細胞癌、小細胞肺癌、肺癌、中皮腫、乳癌、扁平上皮非小細胞肺癌（S C L C）、非扁平上皮N S C L C、結腸直腸癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵癌、膵臓癌、膵管腺癌、頭頸部扁平上皮癌、頭頸部癌、消化管、胃癌、H I V、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、ヘルペスウイルス、乳頭腫ウイルス、インフルエンザ、骨癌、皮膚癌、直腸癌、肛門部癌、精巣癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腫瘍、外陰部癌、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、尿道癌、陰茎癌、膀胱癌、腎臓癌、尿管癌、腎骨盤癌、中枢神経系（C N S）腫瘍、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、類表皮癌、石綿癌、癌腫、腺癌、乳頭癌、囊胞腺癌、気管支原性癌、腎細胞癌、移行上皮癌、脈絡癌、セミノーマ、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、多形性腺腫、肝細胞乳頭腫、腎尿細管腺腫、囊胞腺腫、乳頭腫、腺腫、平滑筋腫、横紋筋腫、血管腫、リンパ管腫、骨腫、軟骨腫、脂肪腫及び線維腫からなる群から選択される、請求項21に記載の医薬組成物。

30

40

50