

(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2018-507885

(P2018-507885A)

(43) 公表日 平成30年3月22日 (2018.3.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 271/10 (2006.01)	C O 7 D 271/10 C S P	4 C O 5 6
C O 7 D 413/04 (2006.01)	C O 7 D 413/04	4 C O 6 3
C O 7 D 413/06 (2006.01)	C O 7 D 413/06	4 C O 8 4
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 72 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-547436 (P2017-547436)	(71) 出願人	512332149
(86) (22) 出願日	平成28年3月8日 (2016.3.8)		オーリジーン ディスカバリー テクノロ
(85) 翻訳文提出日	平成29年10月18日 (2017.10.18)		ジーズ リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/IB2016/051299		AURIGENE DISCOVERY
(87) 国際公開番号	W02016/142852		TECHNOLOGIES LIMITE
(87) 国際公開日	平成28年9月15日 (2016.9.15)		D
(31) 優先権主張番号	1179/CHE/2015		インド共和国 560 100 バンガロ
(32) 優先日	平成27年3月10日 (2015.3.10)		ール, ホスール ロード, エレクトロニッ
(33) 優先権主張国	インド (IN)		ク シティ フェーズ 11, ケーアイエ
			ーディービー インダストリアル エリア
			, 39-40番
			#39-40, KIADB Indus
			trial Area, Electro
			nic City Phase 11,
			Hosur Road, Bangalo
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫調節剤としての 1, 3, 4-オキサジアゾールおよびチアジアゾール化合物

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) で示される 1, 3, 4-オキサジアゾールおよびチアジアゾール化合物、ならびにプログラム細胞死 1 (PD-1) シグナル伝達経路を阻害するため、および／または PD-1、PD-L1 もしくは PD-L2 によって誘導される免疫抑制シグナルを阻害することによる障害の処置のための、該化合物の使用に関する。

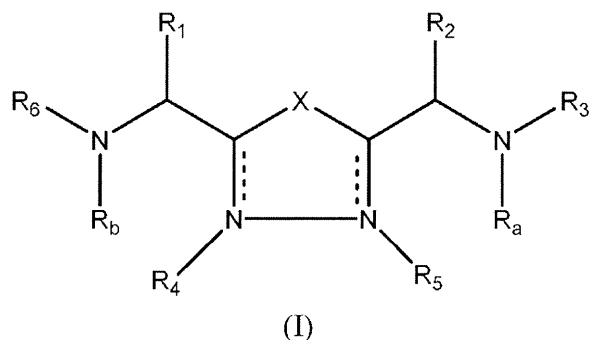
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(式中、

各点線 [— — —] は独立して、場合による (optional) 結合を表し；

X は、O または S であり；

R₁ および R₂ は独立して、アミノ酸の側鎖、または水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、ヘテロシクロアルキルもしくはシクロアルキルであり；ここで (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、ヘテロシクロアルキルおよびシクロアルキルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸、—CONR₇R₈、ヒドロキシ、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アリール、ヘテロシクリル、(ヘテロシクリル) アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール) アルキル、グアニジノ、—SH および —S (アルキル) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1 つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによってさらに置換されており；そして場合により (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、または (C₂ ~ C₆) アルキニルの 2 つまたは 3 つの炭素原子は、3 ~ 7 員炭素環または複素環 (シクロブチルまたはオキシラン環など) の一部を形成しており；

20

30

R₃ は、水素、—CO—[A a a 1]_m、[A a a 1]_m、[A a a 1]_m—CO—[A a a 1]_m、—S(O)_p—[A a a 1]_m、—CONR₇R₈、—COR_c、—SO₂R_c、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニルまたは (C₂ ~ C₆) アルキニルであり；ここで (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニルおよび (C₂ ~ C₆) アルキニルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、—COO—アルキル、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、—CONR₇R₈、ヒドロキシ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキル、(ヘテロアリール) アルキル、グアニジノ、—SH および —S (アルキル) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1 つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによってさらに置換されており；場合により (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、または (C₂ ~ C₆) アルキニルの 2 つまたは 3 つの炭素原子は、3 ~ 7 員炭素環または複素環 (シクロブチルまたはオキシラン環など) の一部を形成しており；

40

R₄ および R₅ は独立して、水素であるか、または存在せず；

R₆ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アラールキル、アリール、ヘテロアラールキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシル、[A a a 2]_n、—

50

$\text{CO}-[\text{Aaa}2]_n$ 、 $[\text{Aaa}2]_n-\text{CO}-[\text{Aaa}2]_n$ または $-\text{S}(\text{O})_p-[\text{Aaa}2]_n$ であり；

R_7 および R_8 は独立して、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；ここで $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニルおよび $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルは、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、グアニジノ、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキルおよび(ヘテロアリール) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；場合により $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニル、または $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルの2つまたは3つの炭素原子は、3～7員炭素環または複素環(シクロブチルまたはオキシラン環など)の一部を形成しているか；

あるいは R_7 および R_8 が、結合する窒素と一緒に、任意の安定した組合せで N、O および S から独立して選択される 0～2 個の追加のヘテロ原子を含む場合により置換された 3～7 員環を形成しており；ここで各出現での場合による置換基は、ヒドロキシル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-$ アルキル、アミド、ハロ、アミノ、ニトロおよびシアノから選択され；

$[\text{Aaa}1]$ および $[\text{Aaa}2]$ は、それぞれの出現ごとに独立して、アミノ酸残基を表し；ここでアミノ酸残基の C-末端カルボキシル基は、遊離 C-末端カルボキシル基($-\text{COOH}$) または修飾 C-末端カルボキシル基であり、アミノ酸残基の N-末端アミノ基は、遊離 N-末端アミノ基($-\text{NH}_2$) または修飾 N-末端アミノ基であり；

R_a は、水素もしくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキルもしくはアルコキシアルキルであるか；または R_a および R_2 が、結合する原子と一緒に、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、シアノおよびアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で場合により置換されたヘテロシクロアルキル環を形成しており；

R_b は、水素またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルであり；

R_c は、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり；ここで前記 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、カルボン酸、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸エステル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキルまたは(ヘテロアリール) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；

m および n は独立して、1～3 の整数であり；

p は、1～2 から選択される整数であるが；

但し、 R_2 が、Ser、Ala、Glu、Gln、Asn または Asp の側鎖であり、 R_3 が、水素、 $-\text{CO}-\text{Ser}$ 、 $-\text{CO}-\text{Thr}$ または $-\text{CO}-\text{Asn}$ であり、 R_a 、 R_b および R_6 が、水素である場合、 R_1 は、Ser、Thr、Phe、Ala または Asn の側鎖でないことを条件とする) で示される式 I で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体。

【請求項 2】

式 (I) で示される化合物が、式 (IA)：

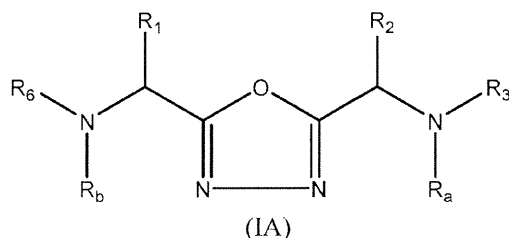
10

20

30

40

【化 2】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_a および R_b は、請求項 1 に定義されたものと同一である) で示される化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体。

10

【請求項 3】

R_3 が、 $-CO-[Aaa1]_m$ であり、ここで $Aaa1$ および「 m 」が、請求項 1 に定義された通りである、請求項 1～2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

$Aaa1$ の側鎖が、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ (アルキル) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキル基を含み；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールが、1 つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによってさらに置換されており； R_7 および R_8 が、請求項 1 に定義された通りである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 5】

$Aaa1$ の側鎖が、アミノ、アシルアミノ、カルボン酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ (アルキル) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキル基を含み；ここで R_7 および R_8 が独立して、水素、アルキル、アリールまたはヘテロシクリルである、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 6】

R_3 が、 $-COR_c$ であり、ここで R_c が、請求項 1 に定義された通りである、請求項 1～2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R_3 が、 $-SO_2R_c$ であり、ここで R_c が、請求項 1 に定義された通りである、請求項 1～2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_b が、水素である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R_1 が、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、(ヘテロシクリル) アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール) アルキル、グアニジノ、 $-SH$ 、 $-S$ (アルキル) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールが、1 つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによってさらに置換されており； R_7 および R_8 が、請求項 1 に定義された通りである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 10】

50

R₁ が、アミノ、アシルアミノ、カルボン酸、-CONR₇R₈、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジノ、-SH、-S（アルキル）から選択される1つまたは複数の置換基によって置換された（C₁～C₆）アルキルであり、ここでR₇およびR₈が独立して、水素、アルキルまたはアリールである、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

R₁ が、アミノ酸の側鎖である、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

R_a が、水素である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

R_a およびR₂ が、結合する原子と一緒にあって、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、シアノおよびアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で場合により置換されたピロリジンもしくはピペリジンを形成している、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

R₂ が、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸、-CONR₇R₈、ヒドロキシ、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、（ヘテロシクリル）アルキル、ヘテロアリール、（ヘテロアリール）アルキル、グアニジノ、-SH、-S（アルキル）から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換された（C₁～C₆）アルキルであり；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールが、1つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによってさらに置換されており；R₇およびR₈が、請求項1に定義された通りである、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

R₂ が、アミノ、アシルアミノ、カルボン酸、-CONR₇R₈、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジノ、-SHおよび-S（アルキル）から選択される1つまたは複数の置換基によって置換された（C₁～C₆）アルキルであり、ここでR₇およびR₈が独立して、水素またはアルキルである、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

R₂ が、アミノ酸の側鎖である、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

R₆ が、-CO-[Aaa2]_nであり、Aaa2およびnが、請求項1に定義された通りである、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

Aaa2の側鎖が、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、-CONR₇R₈、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、-SH、-S（アルキル）から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換された（C₁～C₄）アルキル基を含み；場合によりシクロアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールが、1つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによってさらに置換されており；R₇およびR₈が、請求項1に定義された通りである、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

Aaa2の側鎖が、アミノ、アシルアミノ、カルボン酸、-CONR₇R₈、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジノ、-SH、および-S（アルキル）から選択される1つまたは複数の置換基によって置換された（C₁～C₄）アルキル基を含み；ここでR₇およびR₈が独立して、水素またはアルキルである、請求項1

10

20

30

40

50

～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

R₆ が、水素である、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

1 つの、より多くの、または全てのアミノ酸残基が、D アミノ酸残基である、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

1 つの、より多くの、または全てのアミノ酸残基が、L アミノ酸残基である、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

以下の表：

【表 1】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1		29	
2		30	
3		31	
4		32	
5		33	
6		34	

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
7		35	
8		36	
9		37	
10		38	
11		39	
12		40	
13		41	

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 4		4 2	
1 5		4 3	
1 6		4 4	
1 7		4 5	
1 8		4 6	
1 9		4 7	
2 0		4 8	

10

20

30

40

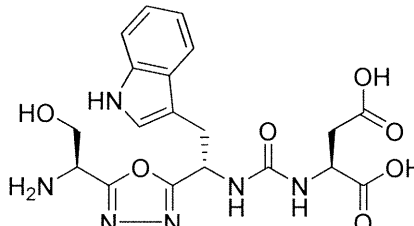
化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
2 1		4 9	
2 2		5 0	
2 3		5 1	
2 4		5 2	
2 5		5 3	
2 6		5 4	
2 7		5 5	

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
28		—	—

10

の化合物によって表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体。

【請求項 24】

請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物および医薬的に許容し得る担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 25】

癌の処置のための薬剤の製造における、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 26】

前記癌が、肺癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、膀胱癌、甲状腺癌、前立腺癌、骨肉腫およびホジキンリンパ腫から選択される、請求項 25 に記載の使用。

【請求項 27】

請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物を、必要とする対象に投与することを含む、癌を処置する方法。

【請求項 28】

前記癌が、肺癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、膀胱癌、甲状腺癌、前立腺癌、骨肉腫およびホジキンリンパ腫から選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記対象が、哺乳動物、例えばヒトである、請求項 27 または 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記対象に、第二の化学療法薬をコンジョイント投与することをさらに含む、請求項 27 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

前記対象に、1 種または複数の非化学的癌処置、例えば放射線療法、手術、熱アブレーション、集束超音波療法または凍結療法を合同で施すことをさらに含む、請求項 27 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

対象における PD-1 経路（例えば、PD-1、PD-L1 または PD-L2）を阻害する方法であって、前記対象に請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 33】

必要とする対象に、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、細菌、ウイルスもしくは真菌感染、または免疫病を処置する方法。

【請求項 34】

細菌、ウイルスもしくは真菌感染、または免疫病の処置のための薬剤の製造における、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 35】

PD-1 経路（例えば、PD-1、PD-L1 または PD-L2）を阻害することにおける、請求項 1 ～ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

50

【請求項 36】

薬剤としての使用のための、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 37】

癌の処置における使用のための、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 38】

前記癌が、肺癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、膀胱癌、甲状腺癌、前立腺癌、骨肉腫およびホジキンリンパ腫から選択される、請求項 37 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

本出願は、明細書が全体として参照により本明細書に組み入れられる 2015 年 3 月 10 日出願のインド特許仮出願第 1179/CHE/2015 号の利益を主張するものである。

【0002】

技術分野

本発明は、免疫調節剤として治療上有用な 1, 3, 4-オキサジアゾールおよびチアジアゾール化合物ならびにそれらの誘導体に関する。本発明はまた、1, 3, 4-オキサジアゾールおよびチアジアゾール化合物ならびにそれらの誘導体を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

20

【0003】

発明の背景

プログラム細胞死-1 (PD-1) は、2つのリガンド PD-L1 または PD-L2 との相互作用によりネガティブシグナルを送達する CD28 スーパーファミリーの一員である。PD-1 およびそのリガンドは、広く発現され、他の CD28 メンバーと比較すると、T 細胞の活性化およびトレランスにおいてより広範囲の免疫調節的役割を発揮する。PD-1 およびそのリガンドは、感染免疫および腫瘍免疫の低減、ならびに慢性感染および腫瘍進行の促進に関与する。PD-1 およびそのリガンドの生物学的意義から、様々なヒト疾患に対する PD-1 経路操作の治療可能性が示唆される (Hyun-Tak Jin, et al., Curr Top Microbiol Immunol. (2011) ; 350: 17-37)。

30

【0004】

T 細胞の活性化および機能不全は、直接受容体および調整された受容体に依存する。それらの機能的転帰に基づくと、共シグナル伝達分子は、T 細胞応答のプライミング、成長、分化および機能成熟を正および負に制御する共刺激物質と共阻害物質とに分別され得る (Li Shi, et al., Journal of Hematology & Oncology 2013, 6: 74)。

【0005】

プログラム細胞死タンパク質-1 (PD-1) の免疫チェックポイント経路を遮断する治療抗体は、T 細胞ダウンレギュレーションを予防し、癌に対する免疫応答を促進する。複数の PD-1 経路阻害物質が、臨床試験の様々な相においてロバストな活性を示した (RD Harvey, Clinical Pharmacology & Therapeutics (2014) ; 96, 214-223)。

40

【0006】

プログラム細胞死-1 (PD-1) は、主に T 細胞によって発現される共受容体である。PD-1 によるリガンド PD-L1 または PD-L2 への結合は、免疫系の生理学的調節に不可欠である。PD-1 シグナル伝達経路の主要な機能的役割は、自己免疫疾患を防御する働きがある自己反応性 T 細胞の阻害である。それゆえ、PD-1 経路の排除は、免疫トレランスの破壊をもたらし得、最終的に病原性自己免疫の発症につながり得る。逆に腫瘍細胞は、時には PD-1 経路を取り込んで、免疫監視機構から逃れる場合がある。そ

50

れゆえ、PD-1経路の遮断は、癌治療の魅力的なターゲットになった。現行のアプローチは、PD-1およびPD-L1標的化中和抗体または融合タンパク質のいずれかである6種の物質を含む。種々の腫瘍型におけるPD-1遮断の役割をよりうまく定義するために、40を超える臨床試験が進行中である（Ariel Pedoeem et al., Clinical Immunology (2014), 153 (1), 145-152）。

【0007】

国際特許出願WO2002086083、WO2004004771、WO2004056875、WO2006121168、WO2008156712、WO2010077634、WO2011066389、WO2014055897およびWO2014100079には、PD-1、PD-L1阻害抗体、および／またはそのような抗体を同定する方法が報告されている。さらに、US8735553およびUS8168757などの米国特許には、PD-1もしくはPD-L1阻害抗体、および／または融合タンパク質が報告されている。

【0008】

さらに国際特許出願WO2011161699、WO2012168944、WO2013144704およびWO2013132317には、プログラム細胞死1（PD-1）シグナル伝達経路を抑制および／または阻害することが可能なペプチドまたはペプチド類似化合物が報告されている。

【0009】

それでもなお、PD-1経路のより強力な、より良好な、そして／または選択性のある免疫調節物質が必要とされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

発明の概要

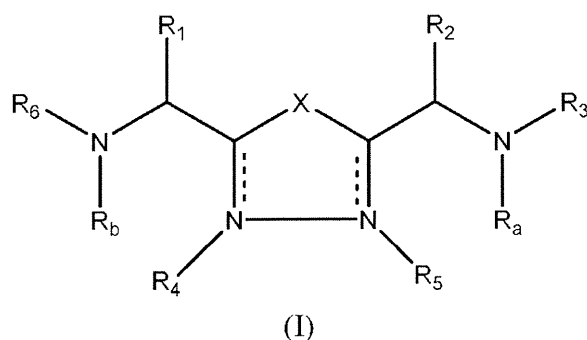
本発明は、1, 3, 4-オキサジアゾールおよびチアジアゾール化合物、ならびにそれらの医薬的に許容し得る塩または立体異性体を提供する。これらの化合物は、プログラム細胞死1（PD-1）シグナル伝達経路を抑制および／または阻害することが可能である。

【課題を解決するための手段】

【0011】

一態様において、本発明は、式（I）：

【化1】



（式中、

各点線「—」は独立して、場合による（optional）結合を表し；

Xは、OまたはSであり；

R₁およびR₂は独立して、アミノ酸の側鎖、または水素、（C₁～C₆）アルキル、（C₂～C₆）アルケニル、（C₂～C₆）アルキニル、ヘテロシクロアルキルもしくはシクロアルキルであり；ここで（C₁～C₆）アルキル、（C₂～C₆）アルケニル、（

$C_2 \sim C_6$) アルキニル、ヘテロシクロアルキルおよびシクロアルキルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アリール、ヘテロシクリル、(ヘテロシクリル) アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール) アルキル、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ (アルキル) から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによってさらに置換されており；そして場合により ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルの2つまたは3つの炭素原子は、3～7員炭素環または複素環 (シクロブチルまたはオキシラン環など) の一部を形成しており；

R_3 は、水素、 $-CO-[Aaa1]_m$ 、 $[Aaa1]_m$ 、 $[Aaa1]_m-CO-[Aaa1]_m$ 、 $-S(O)_p-[Aaa1]_m$ 、 $-CONR_7R_8$ 、 $-COR_c$ 、 $-SO_2R_c$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり；ここで ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、 $-COO-$ アルキル、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキル、(ヘテロアリール) アルキル、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ (アルキル) から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによってさらに置換されており；場合により ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルの2つまたは3つの炭素原子は、3～7員炭素環または複素環 (シクロブチルまたはオキシラン環など) の一部を形成しており；

R_4 および R_5 は独立して、水素であるか、または存在せず；

R_6 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アラールキル、アリール、ヘテロアラールキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシル、 $[Aaa2]_n$ 、 $-CO-[Aaa2]_n$ 、 $[Aaa2]_n-CO-[Aaa2]_n$ または $-S(O)_p-[Aaa2]_n$ であり；

R_7 および R_8 は独立して、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；ここで ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルおよび ($C_2 \sim C_6$) アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルは、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、グアニジノ、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキルおよび (ヘテロアリール) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；場合により ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルの2つまたは3つの炭素原子は、3～7員炭素環または複素環 (シクロブチルまたはオキシラン環など) の一部を形成しているか；

あるいは R_7 および R_8 が、結合する窒素と一緒にあって、任意の安定した組合せでN、OおよびSから独立して選択される0～2個の追加のヘテロ原子を含む場合により置換された3～7員環を形成しており；ここで各出現での場合による置換基は、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、 $-COO-$ アルキル、アミド、ハロ、アミノ、ニトロおよびシアノから選択され；

$[Aaa1]$ および $[Aaa2]$ は、それぞれの出現ごとに独立して、アミノ酸残基を表し；ここでアミノ酸残基のC-末端カルボキシル基は、遊離C-末端カルボキシル基 ($-COOH$) または修飾C-末端カルボキシル基であり、アミノ酸残基のN-末端アミノ

10

20

30

40

50

基は、遊離N-末端アミノ基 ($-NH_2$) または修飾N-末端アミノ基であり；

R_a は、水素もしくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキルもしくはアルコキシアルキルであるか；または R_a および R_2 が、結合する原子と一緒に、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、シアノおよびアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で場合により置換されたヘテロシクロアルキル環を形成しており；

R_b は、水素またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルであり；

R_c は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり；ここで前記($C_1 \sim C_6$) アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、カルボン酸、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸エステル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキルまたは(ヘテロアリール) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；

m および n は独立して、1～3の整数であり；

p は、1～2から選択される整数であるが；

但し、 R_2 が、Ser、Ala、Glu、Gln、AsnまたはAspの側鎖であり、 R_3 が、水素、 $-CO-Ser$ 、 $-CO-Thr$ または $-CO-Asn$ であり、 R_a 、 R_b および R_6 が、水素である場合、 R_1 は、Ser、Thr、Phe、AlaまたはAsnの側鎖でないことを条件とする) で示される1, 3, 4-オキサジアゾールおよびチアジアゾール化合物、またはそれらの医薬的に許容し得る塩もしくはそれらの立体異性体を提供する。

【0012】

別の態様において、本発明は、式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体の調製のための工程に関する。

【0013】

さらなる態様において、本発明は、式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体を含む医薬組成物、およびそれらの組成物を調製する工程に関する。

【0014】

本発明のさらに別の態様は、式(I)で示される化合物またはその医薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体を投与して、プログラム細胞死1(PD-1)シグナル伝達経路を抑制および/または阻害する方法を提供する。例えばこれらの化合物は、PD-1シグナル伝達経路の異常な、または望ましくない活性を特徴とする1つまたは複数の疾患を処置するのに用いられ得る。

【発明を実施するための形態】

【0015】

発明の詳細な説明

本発明は、PD-1、PD-L1またはPD-L2およびそれらを用いた治療により誘導される免疫抑制シグナルの阻害を含む免疫強化を介した障害の処置に有用な治療剤としての1, 3, 4-オキサジアゾールおよびチアジアゾール化合物、ならびにそれらの誘導体を提供する。

【0016】

各実施形態は、本発明の説明の方法として提供されており、本発明の限定ではない。事実、本発明の範囲または主旨を逸脱することなく、様々な改良および変更が本明細書に記載された化合物、組成物および方法に施され得ることは、当業者に自明であろう。例えば、一実施形態の一部として図示または記載された特色は、さらなる実施形態を得るために

10

20

30

40

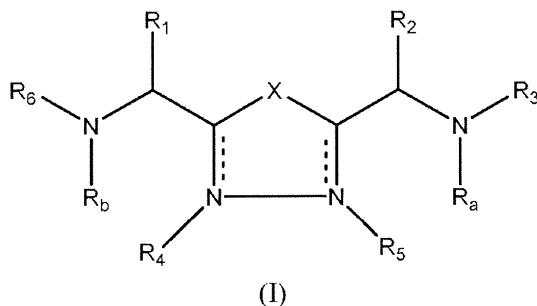
50

別の実施形態に適用され得る。したがって本発明は、そのような改良および変更、ならびにそれらの均等物を包含するものとする。本発明の他の目的、特色および態様は、以下の詳細な説明に開示されるか、またはそこから明白となる。現在の考察が模範的实施形態の説明に過ぎず、本発明のより広範な態様を限定するものと解釈すべきでないことは、当業者に理解されなければならない。

【0017】

特定の実施形態において、本発明は、式（I）：

【化2】



（式中、

各点線 [— — —] は独立して、場合による結合を表し；

X は、O または S であり；

R₁ および R₂ は独立して、アミノ酸の側鎖、または水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、ヘテロシクロアルキルもしくはシクロアルキルであり；ここで (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、ヘテロシクロアルキルおよびシクロアルキルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸、—CONR₇R₈、ヒドロキシ、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アリール、ヘテロシクリル、(ヘテロシクリル) アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール) アルキル、グアニジノ、—SH および —S (アルキル) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1 つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによってさらに置換されており；そして場合により (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、または (C₂ ~ C₆) アルキニルの 2 つまたは 3 つの炭素原子は、3 ~ 7 員炭素環または複素環 (シクロブチルまたはオキシラン環など) の一部を形成しており；

R₃ は、水素、—CO—[A a a 1]_m、[A a a 1]_m、[A a a 1]_m—CO—[A a a 1]_m、—S(O)_p—[A a a 1]_m、—CONR₇R₈、—COR_c、—SO₂R_c、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニルまたは (C₂ ~ C₆) アルキニルであり；ここで (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニルおよび (C₂ ~ C₆) アルキニルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、—COO—アルキル、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、—CONR₇R₈、ヒドロキシ、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキル、(ヘテロアリール) アルキル、グアニジノ、—SH および —S (アルキル) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1 つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによってさらに置換されており；場合により (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、または (C₂ ~ C₆) アルキニルの 2 つまたは 3 つの炭素原子は、3 ~ 7 員炭素環または複素環 (シクロブチルまたはオキシラン環など) の一部を形成しており；

R₄ および R₅ は独立して、水素であるか、または存在せず；

R_6 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシル、 $[A a a 2]_n$ 、 $-CO-[A a a 2]_n$ 、 $[A a a 2]_n-CO-[A a a 2]_n$ または $-S(O)_p-[A a a 2]_n$ であり；

R_7 および R_8 は独立して、水素、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、アリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；ここで($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニルおよび($C_2 \sim C_6$)アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルは、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、グアニジノ、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクリル)アルキルおよび(ヘテロアリール)アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；場合により($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、または($C_2 \sim C_6$)アルキニルの2つまたは3つの炭素原子は、3～7員炭素環または複素環(シクロブチルまたはオキシラン環など)の一部を形成しているか；

10

あるいは R_7 および R_8 が、結合する窒素と一緒にあって、任意の安定した組合せでN、OおよびSから独立して選択される0～2個の追加のヘテロ原子を含む場合により置換された3～7員環を形成しており；ここで各出現での場合による置換基は、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、 $-COO$ -アルキル、アミド、ハロ、アミノ、ニトロおよびシアノから選択され；

20

$[A a a 1]$ および $[A a a 2]$ は、それぞれの出現ごとに独立して、アミノ酸残基を表し；ここでアミノ酸残基のC-末端カルボキシル基は、遊離C-末端カルボキシル基($-COOH$)または修飾C-末端カルボキシル基であり、アミノ酸残基のN-末端アミノ基は、遊離N-末端アミノ基($-NH_2$)または修飾N-末端アミノ基であり；

R_a は、水素もしくはアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキルもしくはアルコキシアルキルであるか；または R_a および R_2 が、結合する原子と一緒にあって、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、シアノおよびアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で場合により置換されたヘテロシクロアルキル環を形成しており；

30

R_b は、水素またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アシル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルであり；

R_c は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり；ここで前記($C_1 \sim C_6$)アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、カルボン酸、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸エステル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクリル)アルキルまたは(ヘテロアリール)アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；

40

m および n は独立して、1～3の整数であり；

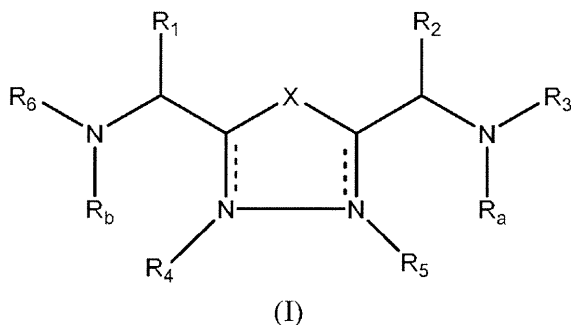
p は、1～2から選択される整数であるが；

但し、 R_2 が、Ser、Ala、Glu、Gln、AsnまたはAspの側鎖であり、 R_3 が、水素、 $-CO-Ser$ 、 $-CO-Thr$ または $-CO-Asn$ であり、 R_a 、 R_b および R_6 が、水素である場合、 R_1 は、Ser、Thr、Phe、AlaまたはAsnの側鎖でないことを条件とする)で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体を提供する。

【0018】

式(I)：

【化 3】



10

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体の特定の実施形態において、

各点線 [— — —] は独立して、場合による結合を表し；

Xは、OまたはSであり；

R₁ および R₂ は独立して、アミノ酸の側鎖、または水素、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニルもしくはシクロアルキルであり；ここで (C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニルおよびシクロアルキルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、—CONR₇R₈、ヒドロキシ、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、—SH および —S (アルキル) から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによって場合によりさらに置換されており；

20

R₃ は、水素、—CO—[A a a 1]_m、[A a a 1]_m、[A a a 1]_m—CO—[A a a 1]_m、—S(O)_p—[A a a 1]_m、—CONR₇R₈、—COR_c、—SO₂R_c、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニルまたは(C₂～C₆) アルキニルであり；ここで (C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニルおよび(C₂～C₆) アルキニルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、—CONR₇R₈、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、—SH および —S (アルキル) から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによって場合によりさらに置換されており；

30

R₄ および R₅ は独立して、水素であるか、または存在せず；

R₆ は、水素、アルキル、アシル、[A a a 2]_n、—CO—[A a a 2]_n、[A a a 2]_n—CO—[A a a 2]_n または —S(O)_p—[A a a 2]_n であり；

R₇ および R₈ は独立して、水素、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニルまたはヘテロシクリルであり；ここで (C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニルおよび(C₂～C₆) アルキニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール、グアニジノ、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキルおよび(ヘテロアリール) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；場合により (C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、または(C₂～C₆) アルキニルの2つまたは3つの炭素原子は、3～7員炭素環または複素環(シクロブチルまたはオキシラン環など)の一部を形成しているか；

40

あるいは R₇ および R₈ は、結合する窒素と一緒に、任意の安定した組合せで N、O および S から独立して選択される0～2個の追加のヘテロ原子を含む場合により置換された3～7員環を形成しており；ここで各出現での場合による置換基は、ヒドロキシル

50

、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}-$ アルキル、アミド、ハロ、アミノ、ニトロおよびシアノから選択され；

[A a a 1] および [A a a 2] のそれぞれは、 m および n 個の独立して選択されたアミノ酸残基を表し；ここでアミノ酸残基の $\text{C}-$ 末端カルボキシル基は、遊離 $\text{C}-$ 末端カルボキシル基 ($-\text{COOH}$) または修飾 $\text{C}-$ 末端カルボキシル基であり、アミノ酸残基の $\text{N}-$ 末端アミノ基は、遊離 $\text{N}-$ 末端アミノ基 ($-\text{NH}_2$) または修飾 $\text{N}-$ 末端アミノ基であり；

R_a は、水素もしくはアルキルであるか；

または R_a および R_2 は、結合する原子と一緒にあって、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、シアノおよびアルキルから独立して選択される 1 つもしくは複数の基で場合により置換されたピロリジンもしくはピペリジンを形成する場合があります；

10

R_b は、水素またはアルキルであり；

R_c は、($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり；ここで前記 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、カルボン酸、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸エステル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキルまたは(ヘテロアリール) アルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されており；

m および n が独立して、1～3 から選択される整数であり；

20

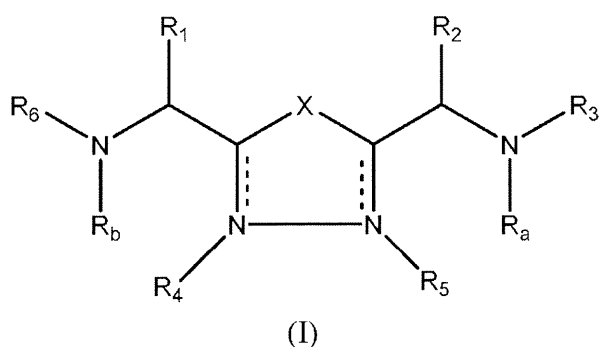
p が、1～2 から選択される整数であるが；

但し、 R_2 が、Ser、Ala、Glu、Gln、Asn または Asp の側鎖であり、 R_3 が、水素、 $-\text{CO}-\text{Ser}$ 、 $-\text{CO}-\text{Thr}$ または $-\text{CO}-\text{Asn}$ であり、 R_a 、 R_b および R_6 が、水素である場合、 R_1 は、Ser、Thr、Phe、Ala または Asn の側鎖でないことを条件とする。

【0019】

式 (I)：

【化 4】



30

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体のさらなる実施形態において、

40

各点線 [— — —] は独立して、場合による結合を表し；

X は、 O または S であり；

R_1 および R_2 は独立して、アミノ酸の側鎖、または ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルケニル、もしくは ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルキニルであり；ここで ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルケニル、および ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルキニルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、 $-\text{COO}-$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキル、および (ヘテロアリール) アルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって置換されており；場合により ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$) アルキル、($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルケニル、または ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$) アルキニルの 2 つまたは 3 つの炭素原子は、3～7 員炭素環または複素

50

環（シクロブチルまたはオキシラン環など）の一部を形成しており；

R_3 は、水素、 $-CO-[A a a 1]$ 、 $-CONR_7R_8$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり；ここで $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、 $-COO-$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクリル）アルキルおよび（ヘテロアリール）アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換されており；場合により $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルの2つまたは3つの炭素原子は、3～7員炭素環または複素環（シクロブチルまたはオキシラン環など）の一部を形成しており；

10

R_4 および R_5 は独立して、水素であるか、または存在せず；

R_6 は、水素、アルキル、またはアシルであり；

R_7 および R_8 は独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルまたは $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルであり；ここで $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクリル）アルキルおよび（ヘテロアリール）アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換されており；場合により $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、または $(C_2 \sim C_6)$ アルキニルの2つまたは3つの炭素原子は、3～7員炭素環または複素環（シクロブチルまたはオキシラン環など）の一部を形成しているか；

20

あるいは R_7 および R_8 が、結合する窒素と一緒にあって、任意の安定した組合せで N、O および S から独立して選択される0～2個の追加のヘテロ原子を含む場合により置換された3～7員環を形成しており；ここで各出現での場合による置換基は、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、 $-COO-$ アルキル、アミド、ハロ、アミノ、ニトロまたはシアノから選択され；

$[A a a 1]$ は、アミノ酸残基であり；

R_a は、水素もしくはアルキルであるか；または R_a および R_2 は、結合する原子と一緒にあって、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、シアノおよびアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で場合により置換されたピロリジンもしくはピペリジンを形成する場合があるが；

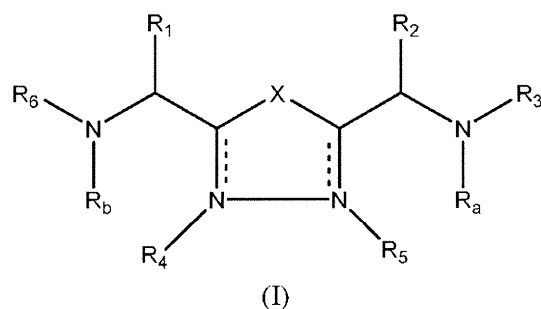
30

但し、 R_2 が、Ser、Ala、Glu、Gln、Asn または Asp の側鎖であり、 R_3 が、水素、 $-CO-Ser$ 、 $-CO-Thr$ または $-CO-Asn$ であり、 R_a 、 R_b および R_6 が、水素である場合、 R_1 は、Ser、Thr、Phe、Ala または Asn の側鎖でないことを条件とする。

【0020】

式 (I)：

【化5】



40

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体のさらなる実施形態において、

各点線 [-----] は独立して、場合による結合を表し；

50

Xは、OまたはSであり；

R₁ および R₂ は独立して、アミノ酸の側鎖、または (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、もしくは (C₂ ~ C₆) アルキニルであり；ここで (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、および (C₂ ~ C₆) アルキニルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、-COO-アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキル、および (ヘテロアリール) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換されており；場合により (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、または (C₂ ~ C₆) アルキニルの2つまたは3つの炭素原子は、3 ~ 7 員炭素環または複素環 (シクロブチルまたはオキシラン環など) の一部を形成しており；

10

R₃ は、水素、-CO-[A a a 1]、-CONR₇R₈、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニルまたは (C₂ ~ C₆) アルキニルであり；ここで (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニルおよび (C₂ ~ C₆) アルキニルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、-COO-アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキルおよび (ヘテロアリール) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換されており；場合により (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、または (C₂ ~ C₆) アルキニルの2つまたは3つの炭素原子は、3 ~ 7 員炭素環または複素環 (シクロブチルまたはオキシラン環など) の一部を形成しており；

20

R₄ および R₅ は独立して、水素であるか、または存在せず；

R₆ は、水素であり；

R₇ および R₈ は独立して、水素、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニルまたは (C₂ ~ C₆) アルキニルであり；ここで (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニルおよび (C₂ ~ C₆) アルキニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキルおよび (ヘテロアリール) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換されており；場合により (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、または (C₂ ~ C₆) アルキニルの2つまたは3つの炭素原子は、3 ~ 7 員炭素環または複素環 (シクロブチルまたはオキシラン環など) の一部を形成しているか；

30

あるいは R₇ および R₈ が、結合する窒素と一緒にあって、任意の安定した組合せで N、O および S から独立して選択される 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を含む場合により置換された 3 ~ 7 員環を形成しており；ここで各出現での場合による置換基は、ヒドロキシル、-COOH、-COO-アルキル、アミド、ハロ、アミノ、ニトロまたはシアノから選択され；

[A a a 1] は、アミノ酸残基であり、その C-末端は、遊離末端であるか、アミド化されているか、またはエステル化されており；

R_a は、水素もしくはアルキルであるか；または R_a および R₂ は、結合する原子と一緒にあって、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、シアノおよびアルキルから独立して選択される1つもしくは複数の基で場合により置換されたピロリジンもしくはピペリジンを形成する場合があるが；

40

但し、R₂ が、Ser、Ala、Glu、Gln、Asn または Asp の側鎖であり、R₃ が、水素、-CO-Ser、-CO-Thr または -CO-Asn であり、R_a、R_b および R₆ が、水素である場合、R₁ は、Ser、Thr、Phe、Ala または Asn の側鎖でないことを条件とする。

【0021】

式 (I) で示される特定の好ましい実施形態において、Xは、Oである。特定のそのような実施形態において、該Xを含む環は、オキサジアゾール環である。

【0022】

特定の実施形態において、R₁ および R₂ はそれぞれ独立して、アミノ酸の側鎖、また

50

は ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、もしくは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり；ここで ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、 $-COO-$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキル、および (ヘテロアリール) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換されており；場合により ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルの2つまたは3つの炭素原子は、3～7員炭素環または複素環 (シクロブチルまたはオキシラン環など) の一部を形成している。

【0023】

特定の実施形態において、 R_1 または R_2 は、アミノ酸の側鎖を表す。

【0024】

あるいは R_1 または R_2 は、水素を表し得る。

【0025】

特定の実施形態において、 R_1 または R_2 は、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アリール、ヘテロシクリル、(ヘテロシクリル) アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール) アルキル、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ (アルキル) から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されたヘテロシクロアルキルまたはシクロアルキルを表し得る。

【0026】

特定の実施形態において、 R_1 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり；ここで ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ (アルキル) から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されている。

【0027】

特定の実施形態において、 R_1 は、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびグアニジノから選択される1つまたは複数の置換基によって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり、アルキル、アルコキシ、アラルキルまたはアリールなどの1つまたは複数の置換基によって場合によりさらに置換されている。

【0028】

特定の実施形態において、 R_1 は、カルボキシラート、カルボン酸、チオカルボキシラート、チオ酸、アミド、エステル、アミノおよびヘテロシクリルから選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換され、1つまたは複数のさらなる置換基、例えばアルキル、アルコキシ、アラルキルまたはアリールによって追加的に場合により置換された、(ヘテロシクロアルキル) アルキルである。

【0029】

特定の実施形態において、 R_1 は、アミノ、ヘテロアリール、およびグアニジノから選択される1つまたは複数の置換基によって置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルである。特定の実施形態において、 R_1 は、 $-(CH_2)$ イミダゾリル、 $-(CH_2)_3NHC(=N)-NH_2$ または $-(CH_2)_4NH_2$ である。

【0030】

幾つかの実施形態において、 R_1 は、カルボキシラート、カルボン酸、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ (アルキル) から選択される1つまたは複数の

10

20

30

40

50

の置換基によって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルを表す。幾つかのそのような実施形態において、 R_1 は、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸、およびシクロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルを表す。

【0031】

特定の実施形態において、 R_1 および R_2 は独立して、カルボン酸、カルボキシラート、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、シクロアルキルまたはアリールによって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルを表し得る。幾つかのそのような実施形態において、 R_1 および R_2 は独立して、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸またはシクロアルキルによって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルを表し得る。

【0032】

幾つかの実施形態において、 R_1 は、カルボキシラート、カルボン酸、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、アリール、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ (アルキル) から選択される1つまたは複数の置換基によって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルを表す。幾つかのそのような実施形態において、 R_1 は、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸またはシクロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルを表す。

【0033】

特定の実施形態において、 R_2 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルであり；ここで ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、および ($C_2 \sim C_6$) アルキニルは、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、(ヘテロシクリル) アルキル、ヘテロアリール、(ヘテロアリール) アルキル、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ (アルキル) から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換されている。幾つかのそのような実施形態において、 R_2 は、アルキルアミノ、アシルアミノ、シクロアルキルおよび (ヘテロシクリル) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、または ($C_2 \sim C_6$) アルキニルを表す。

【0034】

特定の実施形態において、 R_2 は、カルボキシラート、カルボン酸、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸、アミド、アミノおよびヘテロシクリルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換され、1つまたは複数の置換基、例えばアルキル、アルコキシ、アラルキルまたはアリールによって場合によりさらに置換された、($C_1 \sim C_6$) アルキルである。特定のそのような実施形態において、 R_2 は、1つまたは複数の二重結合または三重結合をさらに場合により含む。特定の実施形態において、 R_2 は、カルボキシラート、カルボン酸、チオカルボキシラート、チオ酸、アミド、エステル、アミノおよびヘテロシクリルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換され、1つまたは複数のさらなる置換基、例えばアルキル、アルコキシ、アラルキルまたはアリールによって追加的に場合により置換された、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキルである。

【0035】

特定の実施形態において、 R_2 は、カルボキシラート、カルボン酸、およびアミドから選択される1つまたは複数の置換基によって置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルである。特定の実施形態において、 R_2 は、 $-(CH_2)COOH$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-(CH_2)CONH_2$ または $-(CH_2)_2CONH_2$ である。

【0036】

幾つかの実施形態において、 R_2 は、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、（ヘテロシクリル）アルキル、ヘテロアリール、（ヘテロアリール）アルキル、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ （アルキル）から選択される1つまたは複数の置換基によって置換された（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル、（ $C_2 \sim C_6$ ）アルケニル、または（ $C_2 \sim C_6$ ）アルキニルを表す。幾つかのそのような実施形態において、 R_2 は、アルキルアミノ、アシルアミノ、シクロアルキルおよび（ヘテロシクリル）アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換された（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル、（ $C_2 \sim C_6$ ）アルケニル、または（ $C_2 \sim C_6$ ）アルキニルを表す。

【0037】

幾つかの実施形態において、 R_2 は、カルボキシラート、カルボン酸、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、アリール、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ （アルキル）から選択される1つまたは複数の置換基によって置換された（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル、（ $C_2 \sim C_6$ ）アルケニルまたは（ $C_2 \sim C_6$ ）アルキニルを表す。幾つかのそのような実施形態において、 R_2 は、カルボン酸エステル、チオカルボキシラート、チオ酸またはシクロアルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換された（ $C_1 \sim C_6$ ）アルキル、（ $C_2 \sim C_6$ ）アルケニルまたは（ $C_2 \sim C_6$ ）アルキニルを表す。

【0038】

特定の実施形態において、 R_3 は、水素または $-CO-[Aaaa]_m$ （式中、 m は、1である）である。特定のそのような実施形態において、 $[Aaaa]$ は、アミノ酸残基を表し、そのC-末端は、遊離末端であるか、アミド化されているか、またはエステル化されている。

【0039】

特定の実施形態において、 R_3 は、水素、 $-CO-[Aaaa]_m$ 、 $[Aaaa]_m$ 、 $[Aaaa]_m-CO-[Aaaa]_m$ または $-S(O)_p-[Aaaa]_m$ である。

【0040】

特定の実施形態において、 R_3 は、 $-CO-Aaaa$ であり、 $Aaaa$ の側鎖は、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ （アルキル）から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換された（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキル基を含み；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによって場合によりさらに置換されている。

【0041】

あるいは R_3 は、 $-CO-[Aaaa]_m$ （式中、 m は、1よりも大きい）を表し得る。他の実施形態において、 R_3 は、 $[Aaaa]_m$ 、 $[Aaaa]_m-CO-[Aaaa]_m$ または $-S(O)_p-[Aaaa]_m$ （ここで、 m は、1～3の整数である）を表し得る。

【0042】

さらなる実施形態において、 $Aaaa$ の側鎖は、アミノ、アシルアミノ、カルボン酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジノ、 $-SH$ および $-S$ （アルキル）から選択される1つまたは複数の置換基によって置換された（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキル基を含み；ここで R_7 および R_8 は独立して、水素、アルキルまたはヘテロシクリルである。

【0043】

さらに別の実施形態において、 R_3 は、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、アリール、 $-SH$ および $-S$ （アルキル）から選択される1つまたは複数の置換基によって場合により置換された（ $C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

6) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、または (C₂～C₆) アルキニルを表し得る。

【0044】

特定の実施形態において、R₃ は、-COR_c または -SO₂R_c であり、ここで R_c は、(C₁～C₆) アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、ここで前記 (C₁～C₆) アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、カルボン酸、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸エステル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキルおよび (ヘテロアリール) アルキルから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されている。

10

【0045】

あるいは R₃ は、-COR_c または -SO₂R_c を表し得、ここで R_c は、(C₁～C₆) アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、ここで前記 (C₁～C₆) アルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、カルボン酸、ヒドロキシル、アルキル、アミノおよびアシルアミノから選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換されている。

【0046】

さらに別の実施形態において、R₃ は、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、-CONR₇R₈、ヒドロキシ、-SH または -S (アルキル) によって置換された (C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、または (C₂～C₆) アルキニルを表し得る。

20

【0047】

特定の実施形態において、R₃ は、-S(O)_p-[Aaa1]_m (式中、p は、2 であり、m は、1 である) である。

【0048】

特定の実施形態において、R₃ は、-S(O)₂-Aaa1 であり、Aaa1 の側鎖は、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、-CONR₇R₈、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、-SH および -S (アルキル) から選択される 1 つまたは複数の置換基によって場合により置換された (C₁～C₄) アルキル基を含み；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1 つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによって場合によりさらに置換されている。

30

【0049】

特定の実施形態において、R₆ は、水素、アルキル、[Aaa2]_n または -CO-[Aaa2]_n である。例えば R₆ は、-CO-[Aaa2]_n であり得る。

【0050】

特定の実施形態において、R₆ は、水素である。

【0051】

あるいは R₆ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アミノ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシル、[Aaa2]_n、-CO-[Aaa2]_n、[Aaa2]_n-CO-[Aaa2]_n または -S(O)_p-[Aaa1]_n である。

40

【0052】

特定の実施形態において、R₆ は、-CO-Aaa2 であり、Aaa2 の側鎖は、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、-CONR₇R₈、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、-SH、および -S (アルキル) から選択される 1

50

つまたは複数の置換基によって場合により置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキル基を含み；場合によりシクロアルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによって場合によりさらに置換されている。

【0053】

さらなる実施形態において、A a a 2 の側鎖は、アミノ、アシルアミノ、カルボン酸、 $-CONR_7R_8$ 、ヒドロキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、グアニジノ、 $-SH$ 、および $-S$ (アルキル) から選択される1つまたは複数の置換基によって置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキル基を含み；ここで R_7 および R_8 は独立して、水素またはアルキルである。

10

【0054】

特定の実施形態において、A a a 1 または A a a 2 は、 $-OH$ 、 $-O$ -アシル、 $-SH$ 、 $-NH_2$ または NH (アルキル) 部分をはじめとする側鎖を含むアミノ酸残基を表す。

【0055】

特定の実施形態において、 R_7 は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキルおよび(ヘテロアリール) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルである。

20

【0056】

あるいは R_7 は、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。

【0057】

さらに別の実施形態において、 R_7 は、少なくとも1回出現のアリールによって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルである。

【0058】

特定の実施形態において、 R_8 は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、(シクロアルキル) アルキル、(ヘテロシクリル) アルキルおよび(ヘテロアリール) アルキルから選択される1つまたは複数の置換基によって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルである。

30

【0059】

あるいは R_8 は、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。

【0060】

さらに別の実施形態において、 R_8 は、少なくとも1回出現のアリールによって置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルである。

【0061】

特定の実施形態において、 R_a は、水素またはアルキルである。あるいは R_a および R_2 は、結合する原子と一緒にあって、ヒドロキシル、ハロ、アミノ、シアノおよびアルキルから独立して選択される1つまたは複数の基で場合により置換されたピロリジンまたはピペリジンを形成する場合がある。

40

【0062】

特定の実施形態において、 R_a は、アルケニル、アルキニル、アシル、アラルキル、アリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルである。あるいは特定の実施形態において、 R_a および R_2 は、結合する原子と一緒にあって、複素環を形成しており、前記複素環は、ピロリジンまたはピペリジン環ではない。

【0063】

特定の実施形態において、 R_b は、アルケニル、アルキニル、アシル、アラルキル、ア

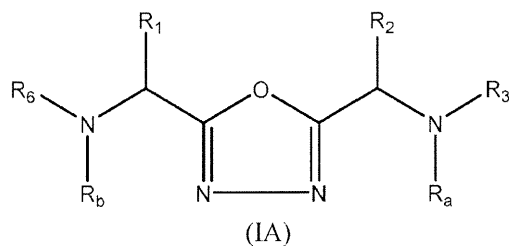
50

リール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルキル、アミノアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルである。

【0064】

特定の実施形態において、本発明は、式 (I A) :

【化6】



10

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_a および R_b は、式 (I) に定義されたものと同一である) で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体を提供する。

【0065】

式 (I) または式 (I A) で示される化合物の特定の実施形態において、 R_a は、水素である。

【0066】

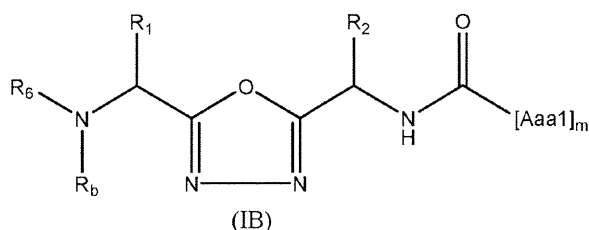
式 (I) または式 (I A) で示される化合物のさらなる実施形態において、 R_3 は、 $-CO-[Aaa1]_m$ である。

20

【0067】

例えば本発明の化合物は、式 (I B) :

【化7】



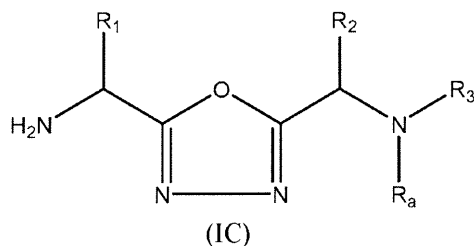
30

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_6 、 R_b 、 $[Aaa1]$ および m は、式 (I) に定義されたものと同一である) で示される構造、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体を有し得る。

【0068】

特定の実施形態において、本発明は、式 (I C) :

【化8】



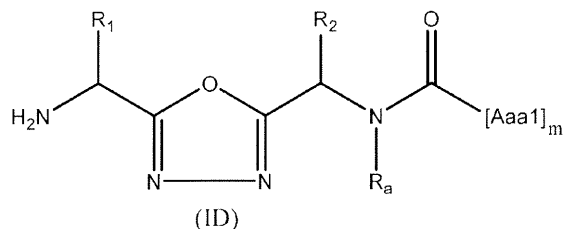
40

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_a は、式 (I) に定義されたものと同一である) で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体を提供する。

【0069】

特定の実施形態において、本発明は、式 (I D) :

【化 9】



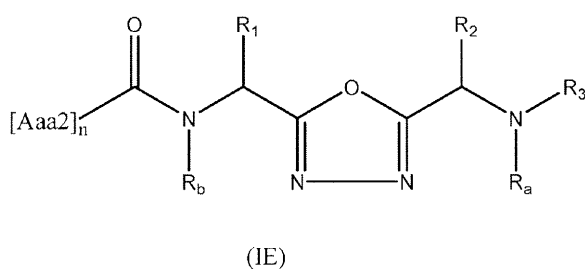
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_a 、 $[Aaa1]$ および m は、式 (I) に定義されたものと同一である) で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体を提供する。

10

【0070】

特定の実施形態において、本発明は、式 (IE) :

【化 10】



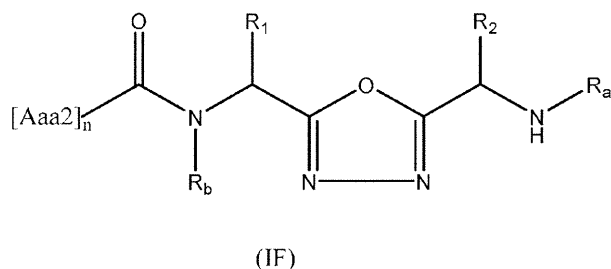
20

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_a 、 R_b 、 $[Aaa2]$ および n は、式 (I) に定義されたものと同一である) で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体を提供する。

【0071】

特定の実施形態において、本発明は、式 (IF) :

【化 11】



30

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_a 、 R_b 、 $[Aaa2]$ および n は、式 (I) に定義されたものと同一である) で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体を提供する。

【0072】

アミノ酸残基が、アミノ ($-NH_2$) 基によって α 、 β または γ 炭素の位置で置換されたカルボン酸を意味することは、当該技術分野で理解されている。基 $-CO-Aaa$ において、アミノ酸残基 Aaa は、カルボニル炭素とアミノ酸残基のアミノ基の間の共有結合を介してカルボニル基 CO に連結されている。好ましい実施形態において、該アミノ酸は、 α -アミノ酸であり、アミノ酸残基 Aaa は、カルボニル炭素とアミノ酸残基の α -アミノ基の間の共有結合を介してカルボニル基 CO に連結されている。

40

【0073】

特定の実施形態において、 X は、 O である。

【0074】

式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE) または (IF) の特定の実施形態において、 R_1 は、アミノまたはヘテロアリールによって置換されたアルキル

50

である。好ましくは R_1 は、 $-(CH_2)_4NH_2$ である。

【0075】

式(I)、(IA)または(ID)の特定の実施形態において、 R_3 は、水素である。

【0076】

式(I)、(IA)または(ID)の特定の実施形態において、 R_3 は、 $-CO-Aa_1$ である。

【0077】

特定の実施形態において、 R_1 は、アミノ酸の側鎖である。

【0078】

特定の実施形態において、 R_2 は、アミノ酸の側鎖である。

10

【0079】

特定の実施形態において、 R_1 は、Glu、Lys、Ala、Thr、Asp、Trp、His、Arg、Ile、Ser、Asn、Gln、CysまたはTyrの側鎖である。

【0080】

別の実施形態において、 R_1 は、Ser、Thr、Phe、AlaまたはAsnの側鎖を表さず、即ち R_1 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2-Ph$ 、 $-CH_3$ または $-CH_2C(O)NH_2$ ではない。

【0081】

特定の実施形態において、 R_2 は、Ile、Asn、Ala、Lys、Thr、Glu、Gln、Trp、AspまたはPheの側鎖である。

20

【0082】

式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)または(IE)の特定の実施形態において、 R_2 は、アミドによって置換されたアルキルである。特定の実施形態において、 R_2 は、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ または $-CH_2C(O)NH_2$ である。好ましくは R_2 は、 $-CH_2C(O)NH_2$ である。

【0083】

別の実施形態において、 R_2 は、Ser、Ala、Asn、Asp、Gln、またはGluの側鎖を表さず、即ち R_2 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ または $-CH_2CH_2C(O)OH$ ではない。

30

【0084】

特定の実施形態において、 R_a は、水素またはアルキルである。

【0085】

特定の実施形態において、 R_a は、水素である。

【0086】

特定の実施形態において、 R_a および R_2 は、結合する原子と一緒にあって、ヒドロキシルで場合により置換されたピロリジンを形成し得る。

【0087】

特定の実施形態において、 $[Aaa_1]$ は、Glu、Ser、Ala、Thr、Asp、Lys、Asn、Phe、Gln、Trp、ProまたはTyrである。

40

【0088】

特定の実施形態において、 m は、1である。

【0089】

特定の実施形態において、 $[Aaa_1]$ は、 $-OH$ 部分をはじめとする側鎖を含む。

【0090】

別の実施形態において、 R_3 は、 $-CO-[Aaa_1]$ であり、 Aaa_1 は、Thr、AsnまたはSerのアミノ酸残基を表さない。

【0091】

さらに別の実施形態において、 R_3 は、Hまたは $-CO-[Aaa_1]$ ではない。

50

【0092】

特定の実施形態において、R_bは、水素である。

【0093】

特定の実施形態において、R₆は、アルキル、例えばメチルである。

【0094】

特定の実施形態において、

R₁は、Glu、Lys、Ala、Ile、Ser、Asn、Gln、ThrまたはTyrの側鎖であり；

R₂は、Ile、Asn、Ala、Lys、ThrまたはPheの側鎖であり；

[Aaa1]は、Glu、Ser、Ala、Thr、Asp、Lys、Asn、PheまたはTyrである。 10

【0095】

特定の実施形態において、R₁は、Lysの側鎖である。

【0096】

特定の実施形態において、R₂は、Asnの側鎖である。

【0097】

特定の実施形態において、[Aaa1]は、Thrである。

【0098】

特定の実施形態において、[Aaa1]は、Serである。

【0099】

特定の実施形態において、[Aaa1]は、Pheである。 20

【0100】

特定の実施形態において、R₁は、Serの側鎖である。

【0101】

特定の実施形態において、R₂は、Ileの側鎖である。

【0102】

特定の実施形態において、R₂は、Lysの側鎖である。

【0103】

特定の実施形態において、R₂は、Pheの側鎖である。

【0104】

特定の実施形態において、R₂は、Asnの側鎖である。 30

【0105】

特定の実施形態において、[Aaa1]は、Lysである。

【0106】

特定の実施形態において、R₁は、Ileの側鎖である。

【0107】

特定の実施形態において、[Aaa1]は、Gluである。

【0108】

特定の実施形態において、R₁は、Gluの側鎖である。

【0109】

特定の実施形態において、R₁は、Glnの側鎖である。 40

【0110】

特定の実施形態において、1つの、より多くの、または全てのアミノ酸残基が、Dアミノ酸残基である。

【0111】

特定の実施形態において、1つの、1つよりも多くの、または全てのアミノ酸残基が、Lアミノ酸残基である。

【0112】

特定の実施形態において、本発明は：

【表 1】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1		29	
2		30	
3		31	
4		32	
5		33	
6		34	
7		35	

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
8		3 6	
9		3 7	
1 0		3 8	
1 1		3 9	
1 2		4 0	
1 3		4 1	
1 4		4 2	

10

20

30

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1 5		4 3	
1 6		4 4	
1 7		4 5	
1 8		4 6	
1 9		4 7	
2 0		4 8	
2 1		4 9	

10

20

30

40

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
2 2		5 0	
2 3		5 1	
2 4		5 2	
2 5		5 3	
2 6		5 4	
2 7		5 5	
2 8		—	—

10

20

30

40

から選択される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくはその立体異性体を提供する。

【0113】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、例えば親化合物におけるヒドロキシルが、エステルもしくはカルボナートとして存在するか、または親化合物中に存在するカルボ

50

ン酸が、エステルとして存在するような、式 (I) で示される化合物のプロドラッグであり得る。さらなる実施形態において、該プロドラッグは、インビボで活性親化合物に代謝される (例えば、エステルは、対応するヒドロキシルまたはカルボン酸に加水分解される)。

【0114】

特定の実施形態において、本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子の1つまたは複数の位置で非天然の割合の原子同位体を含有し得る。例えば本発明はまた、該化合物の1つまたは複数の原子が該原子について天然で通常見出される主な原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられているという事実を除き、本明細書に列挙されたものと同一の本発明の同位体標識変種を包含する。特記された任意の個々の原子または元素の全ての同位体が、本発明の化合物およびその使用の範囲内で企図される。本発明の化合物に取り込まれ得る模範的同位体としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体、例えば²H (「D」)、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³Iおよび¹²⁵Iが挙げられる。本発明の同位体標識された化合物は一般に、非同位体標識試薬を同位体標識試薬で置換することによって、本明細書の以下のスキームおよび/または実施例に開示されたものと類似する以下の手順によって調製され得る。

10

【0115】

医薬組成物

20

特定の実施形態において、本発明は、場合により医薬的に許容され得る担体または賦形剤と混和された、本明細書に開示された化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0116】

本発明はまた、医薬投与のために開示された化合物を配合する方法を提供する。

【0117】

本発明の組成物および方法は、必要とする個体を処置するために用いられ得る。特定の実施形態において、該個体は、ヒトまたは非ヒト哺乳動物などの哺乳動物である。ヒトなどの動物に投与される場合、該組成物または該化合物は、好ましくは、例えば本発明の化合物および医薬的に許容し得る担体を含む、医薬組成物として投与される。医薬的に許容し得る担体、例えば水もしくは生理学的に緩衝された生理食塩水などの水溶液、またはグリコール、グリセロールなどの他の溶媒もしくはビヒクル、およびオリーブ油もしくは注射可能な有機エステルなどの油は、当該技術分野で周知である。好ましい実施形態において、そのような医薬組成物がヒトへの投与用のもの、特に侵襲性投与経路 (即ち、上皮バリアを通した輸送または拡散を回避した、注射または埋込みなどの経路) 用のものであれば、該水溶液は、パイロジェンフリーまたは実質的にパイロジェンフリーである。例えば薬剤の遅延放出を実行するため、または1種もしくは複数の細胞、組織もしくは臓器を選択的に標的にするように、賦形剤を選択することができる。該医薬組成物は、錠剤、カプセル (スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど)、顆粒、再構成される凍結乾燥物、粉末、溶液、シロップ、坐剤、注射などの単位投与剤型であり得る。該組成物はまた、経皮送達システム、例えば皮膚パッチ中に存在し得る。該組成物はまた、点眼薬などの外用投与 (topical administration) に適した溶液中に存在し得る。

30

40

【0118】

医薬的に許容し得る担体は、例えば安定化させるように、溶解度を上昇させるように、または本発明の化合物などの化合物の吸収を増加させるように働く生理学的に許容し得る薬剤を含有し得る。そのような生理学的に許容し得る薬剤としては、例えばグルコース、スクロースもしくはデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸もしくはグルタチオンなどの抗酸化剤、キレート剤、低分子量タンパク質、または他の安定化剤もしくは賦形剤が挙げられる。生理学的に許容し得る薬剤をはじめとする医薬的に許容し得る担体の選択は、例えば該組成物の投与経路に依存する。医薬組成物の調製物は、自己乳化薬物送達シ

50

ステムまたは自己微小乳化薬物送達システムであり得る。該医薬組成物（調製物）はまた、例えば本発明の化合物を内部に取り込み得るリポソームまたは他のポリマーマトリックスであり得る。例えばリン脂質または他の脂質を含む、リポソームは、作製および投与することが比較的簡単である、非毒性で生理学的に許容し得て代謝可能な担体である。

【0119】

語句「医薬的に許容し得る」は、サウンドメディカルジャッジメントの範囲内で、人類および動物の組織と接触する使用に適し、過剰な毒性、過敏症、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を生じず、合理的な利益／リスク比にふさわしい、それらの化合物、材料、組成物および／または投与剤型を指すために本明細書で用いられる。

【0120】

本明細書で用いられる語句「医薬的に許容し得る担体」は、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル封入材料などの医薬的に許容し得る材料、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、配合剤の他の成分と適合性であり、患者に有害でないという意味で「許容し得」なければならない。医薬的に許容し得る担体として働き得る材料の幾つかの例としては、（１）ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；（２）コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；（３）カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびセルロース誘導体；（４）粉末トラガカント；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）ココアバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤；（９）ピーナッツオイル、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの油；（１０）プロピレングリコールなどのグリコール；（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなどのポリオール；（１２）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；（１３）寒天；（１４）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；（１５）アルギン酸；（１６）パイロジェンフリー水；（１７）等張性生理食塩水；（１８）リンガー液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝溶液；ならびに（２１）医薬配合剤中で用いられる他の非毒性の適合性物質が挙げられる。

【0121】

医薬組成物（調製物）は、例えば経口（例えば、水性または非水性溶液または懸濁液、錠剤、カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど）、ポーラス、粉末、顆粒、舌へ塗布されるペーストなどの飲薬）；口腔粘膜を通した吸収（例えば、舌下）；経肛門、経直腸または経腔（例えば、ペッサリー、クリームまたはフォームとして）；非経口（筋肉内、静脈内、皮下または髄腔内など、例えば滅菌溶液または懸濁液として）；鼻内；腹腔内；皮下；経皮（例えば、皮膚へ塗布されるパッチとして）；および外用（例えば、皮膚へ塗布されるクリーム、軟膏もしくはスプレーとして、または点眼薬として）などの複数の投与経路のいずれかによって対象に投与され得る。該化合物はまた、吸入用に配合され得る。特定の実施形態において、化合物は、単に滅菌水中に溶解または懸濁され得る。適切な投与経路およびそれに適した組成物の詳細は、例えば米国特許第 6, 110, 973 号、同第 5, 763, 493 号、同第 5, 731, 000 号、同第 5, 541, 231 号、同第 5, 427, 798 号、同第 5, 358, 970 号および同第 4, 172, 896 号、ならびに本明細書に引用された特許に見出され得る。

【0122】

該配合剤は、簡便には単位投与剤型中に存在し得、薬剤の技術分野で周知の任意方法によって調製され得る。単一投与剤型を製造するために担体材料と混和され得る有効成分の量は、処置される宿主、個々の投与様式に応じて変動するであろう。単一投与剤型を製造するために担体材料と混和され得る有効成分の量は、一般には治療効果を生じる化合物の量であろう。一般に、１００％のうち、この量は、有効成分約１％～約９９％、好ましくは約５％～約７０％、最も好ましくは約１０％～約３０％の範囲内であろう。

【0123】

これらの配合剤または組成物を調製する方法は、本発明の化合物などの活性化合物を担

10

20

30

40

50

体、および場合により1種または複数の補助成分と会合させるステップを含む。一般に該配合剤は、本発明の化合物を液状担体もしくは微細固体担体またはそれらの両方と均一かつ密接に会合させ、その後、必要に応じて生成物を成形すること、によって調製される。

【0124】

経口投与に適した本発明の配合剤は、それぞれが本発明の化合物の所定量を有効成分として含有する、カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど）、カシェ、丸薬、錠剤、トローチ錠（香味ベース、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカントを用いる）、凍結乾燥物、粉末、顆粒の形態、あるいは水性もしくは非水性液中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油もしくは油中水液体エマルジョンとして、またはエリキシルもしくはシロップとして、またはパステル剤（ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなどの不活性ベースを用いる）および／もしくは洗口液としてなどであり得る。組成物または化合物はまた、ポーラス、舐剤またはペーストとして投与され得る。

【0125】

経口投与のための固体投与剤型（カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど）、錠剤、丸薬、糖剤、粉末、顆粒など）を調製するために、有効成分が、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムおよび／または以下のもののいずれかなどの1種または複数の医薬的に許容し得る担体と混和される：（1）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／またはケイ酸などの充填剤または増量剤；（2）例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／またはアカシアなどの結合剤；（3）グリセロールなどの保湿剤；（4）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤；（5）パラフィンなどの溶解遅延剤；（6）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤；（7）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；（8）カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤；（9）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およびそれらの混合物などの滑沢剤；（10）修飾および非修飾シクロデキストリンなどの錯化剤；ならびに（11）着色剤。カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど）、錠剤および丸薬の場合、該医薬組成物はまた、緩衝剤を含み得る。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤および高分子量ポリエチレングリコールなどを用いた軟および硬充填ゼラチンカプセルへの充填剤として用いられ得る。

【0126】

錠剤は、場合により1種または複数の補助成分と共に、圧縮または成形することによって作製され得る。圧縮錠は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、または架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を用いて調製され得る。成形錠は、不活性液体希釈剤で加湿された該粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作製され得る。

【0127】

医薬組成物の錠剤および他の固体投与剤型、例えば糖剤、カプセル（スプリンクルカプセルおよびゼラチンカプセルなど）、丸薬および顆粒は、場合により刻み目が付けられているか、またはコーティングおよびシェル、例えば腸溶性コーティングおよび医薬配合の技術分野で周知の他のコーティングと共に調製され得る。それらはまた、所望の放出プロファイル、他のポリマーマトリックス、リボソームおよび／またはミクロスフェアを提供するために、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを様々な割合で用いて、有効成分の徐放または制御放出を提供するように配合され得る。それらは、例えば細菌保持フィルターを通する過により、または使用直前に滅菌水もしくは一部の他の滅菌注射可能媒体に溶解され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより、滅菌され得る。これらの組成物はまた、場合により乳白剤を含有することができ、そして場合により遅延さ

れる手法で、胃腸管の特定部位のみで、またはそこに優先的に、有効成分（複数可）を放出する組成物であり得る。用いられ得る埋入組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。有効成分はまた、適宜、上記賦形剤の1種または複数との、マイクロカプセル化形態であり得る。

【0128】

経口投与に有用な液体投与剤型としては、医薬的に許容し得るエマルジョン、再構成される凍結乾燥物、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルが挙げられる。液体投与剤型は、有効成分に加えて当該技術分野で一般に用いられる不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、シクロデキストリンおよびそれらの誘導体、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、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、油（特に、綿実油、ピーナッツ油、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を含有し得る。

10

【0129】

該経口組成物はまた、不活性希釈剤の他に、湿潤剤、乳化および懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤および防腐剤などのアジュバントを含み得る。

【0130】

懸濁物は、活性化合物に加えて、懸濁剤、例えばエトキシ化イソステアрилアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天、トラガカント、ならびにそれらの混合物を含有し得る。

20

【0131】

経直腸、経腔または尿道投与のための医薬組成物の配合剤は、坐剤として存在することができ、該坐剤は、1種または複数の活性化合物を、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチル酸塩を含む1種または複数の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することにより調製され得、室温では固体であるが体温では液体となり、それにより直腸または腔で融解して活性化合物を放出する。

【0132】

口への投与のための医薬組成物の配合剤は、洗口液または経口スプレーまたは経口軟膏として存在し得る。

30

【0133】

代わりまたは追加として、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤーまたは他の腔内デバイスを介した送達のために配合され得る。そのようなデバイスを介した送達は、膀胱、尿道、尿管、直腸または腸への送達に特に有用であり得る。

【0134】

経腔投与に適した配合剤としては、当該技術分野において適切であることが知られた担体を含有するベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー配合剤も挙げられる。

【0135】

外用または経皮投与用の投与剤型としては、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチおよび吸入剤が挙げられる。活性化合物は、滅菌条件下で医薬的に許容し得る担体および必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝剤または噴射剤と混合され得る。

40

【0136】

軟膏、ペースト、クリームおよびゲルは、活性化合物に加えて、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、サリチル酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有し得る。

【0137】

50

粉末およびスプレーは、活性化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有し得る。加えてスプレーは、慣用される噴射剤、例えばクロロフルオロヒドロカーボンおよび揮発性非置換炭化水素、例えばブタンおよびプロパンを含有し得る。

【0138】

経皮パッチは、身体への本発明の化合物の制御送達を提供するという追加の利点を有する。そのような投与剤型は、活性化合物を適当な媒体に溶解または分散させることにより作製され得る。吸収促進剤を用いて、皮膚を通した該化合物の透過を増加させることもできる。そのような透過の速度は、速度制御膜を提供すること、または該化合物をポリマーマトリックスまたはゲルに分散させること、のいずれかによって制御され得る。

10

【0139】

眼科配合剤、眼軟膏、粉末、溶液などもまた、本発明の範囲内として企図される。模範的眼科配合剤は、内容が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第2005/0080056号、同第2005/0059744号、同第2005/0031697号、および同第2005/004074号、ならびに米国特許第6,583,124号に記載される。所望なら、液体眼科配合剤が、涙液、眼房水、もしくは硝子体液と類似の特性を有するか、またはそのような流体と適合性がある。好ましい投与経路は、局所投与である（例えば、点眼薬などの外用投与またはインプラントを介した投与）。

【0140】

本明細書で用いられる語句「非経口投与」および「非経口的に投与される」は、通常は注射による、腸内および外用投与以外の投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、クモ膜下、脊髄内および胸骨内の注射および輸液を包含するが、これらに限定されない。

20

【0141】

非経口投与に適した医薬組成物は、1種または複数の活性化合物を、1種または複数の医薬的に許容し得る滅菌等張水性もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液もしくはエマルジョン、または滅菌粉末と併せて含み、該滅菌粉末は、使用直前に滅菌注射可能溶液もしくは分散液に再構成され得、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、該配合剤を予定のレシピエントの血液と等張性にする溶質、または懸濁もしくは増粘剤を含有し得る。

【0142】

本発明の医薬組成物中で用いられ得る適切な水性および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）およびそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適度な流動性が、例えばレシチンなどのコーティング材料の使用により、分散物の場合には必要となる粒子サイズの維持により、そして界面活性剤の使用により、維持され得る。

30

【0143】

これらの組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含有し得る。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの含有によって確実にし得る。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物中に含ませることが望ましい場合もある。加えて、注射可能な医薬形態の長期吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤の含有によってもたらされ得る。

40

【0144】

幾つかの例において、薬物の効果を延長するためには、皮下または筋肉注射からの薬物の吸収を緩徐にすることが望ましい。これは、難水溶性を有する結晶または非晶質材料の液体懸濁物の使用によって完遂され得る。その場合、薬物の吸収速度は、溶解速度に依存し、そして溶解速度もまた、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは非経口投与された薬物形態の吸収遅延が、油性ビヒクルに薬物を溶解または懸濁させることによって完遂される。

50

【0145】

注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生体分解性ポリマー中で対象の化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成させることによって作製される。ポリマーに対する薬物の比率、および用いられる個々のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度が制御され得る。他の生体分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が挙げられる。デポー注射可能配合剤は、身体組織と適合性があるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによっても調製される。

【0146】

本発明の方法で使用される場合、活性化合物は、そのまま、または例えば0.1～99.5%（より好ましくは0.5～90%）の有効成分を医薬的に許容し得る担体と併せて含有する医薬組成物として、与えられ得る。

10

【0147】

導入方法は、再充填性または生体分解性デバイスによっても提供され得る。タンパク質性生物製剤をはじめとする様々な遅延放出性ポリマーデバイスが、近年になり薬物の制御送達用に関与され、インビボでテストされた。生分解性および非分解性ポリマーの両方を含む様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルなど）を用いて、個々の標的部位での化合物の持続放出のためのインプラントを形成させることができる。

【0148】

医薬組成物中の有効成分の実際の投与レベルは、患者への毒性を生じずに、個々の患者、投与組成および様式に関する所望の治療応答を実現するのに効果的な有効成分量を得るように変動され得る。

20

【0149】

選択される投与レベルは、個々の化合物の活性、用いられる化合物またはそのエステル、塩もしくはアミドの組み合わせ、投与経路、投与時間、用いられる個々の化合物（複数可）の排泄速度、処置期間、用いられる個々の化合物（複数可）と併用される他の薬物、化合物および／または材料、処置される患者の年齢、性別、体重、病気、一般的健康状態、過去の医療歴、ならびに医療の技術分野で周知の類似因子など種々の因子に依存するであろう。

【0150】

医師または獣医の当業者は、必要となる医薬組成物の治療有効量を即座に決定および処方することができる。例えば医師または獣医は、該医薬組成物または化合物の用量を所望の治療効果を実現するのに必要となるレベルよりも低レベルで開始し、所望の効果が実現されるまで投薬量を徐々に増加させることができる。「治療有効量」は、所望の治療効果を誘発するのに十分な化合物濃度を意味する。化合物の有効量が対象の体重、性別、年齢、および医療歴に応じて変動することは、概ね理解されよう。有効量に影響を及ぼす他の因子としては、患者の病気の重症度、処置される障害、化合物の安定性、そして所望なら本発明の化合物と共に投与される別のタイプの治療剤を挙げることができるが、これらに限定されない。より大きな総用量であれば、該薬剤の反復投与によって送達され得る。有効性および投薬量を決定する方法は、当業者に知られている（参照により本明細書に組み入れられる Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882）。

30

40

【0151】

一般に、本発明の組成物および方法で用いられる活性化合物の適切な日用量は、治療効果を生じるのに効果的な最小用量であるその化合物量であろう。そのような有効用量は、先に記載された因子に概ね依存する。

【0152】

所望なら、活性化合物の有効日用量が、場合により単位投与剤型で、1個、2個、3個、4個、5個、6個、またはそれよりも多くの分割用量として、一日のうちに適度な間隔

50

を、おいて別々に投与され得る。本発明の特定の実施形態において、活性化合物は、一日に2または3回投与され得る。好ましい実施形態において、活性化合物は、1日1回投与される。

【0153】

この処置を受ける患者は、霊長類、特にヒトおよび他の哺乳動物、例えばウマ、ウシ、ブタおよびヒツジなど、そして一般には家禽およびペットなどの任意の必要とする動物である。

【0154】

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、防腐剤および抗酸化剤もまた、該組成物中に存在し得る。

10

【0155】

医薬的に許容し得る抗酸化剤の例としては、(1) アスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性抗酸化剤；(2) パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロールなどの脂溶性抗酸化剤；および(3) クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤が挙げられる。

【0156】

処置方法

20

プログラム細胞死タンパク質1(PD-1)経路は、複数の疾患および病気に関連づけられており、該経路は、様々な免疫応答を調節することが公知である。数多くの研究で、PD-1経路をターゲットにすることによって免疫応答を活性化し、それにより癌などの特定の病気の治療を提供することが探求されてきた。実際に、例えばPD-1、PD-L1またはPD-L2によって誘導される免疫抑制シグナルを阻害することによる、PD-1経路の遮断が、肺癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、膀胱癌、甲状腺癌、前立腺癌、骨肉腫およびホジキンリンパ腫などの様々な癌[1-7]における抗腫瘍活性を導くことが、研究によって示されている。

【0157】

さらにPD-1活性はまた、エリテマトーデス[8]、若年性特発性関節炎およびアレルギー性脳脊髄炎などの自己免疫病に関連づけられている。

30

【0158】

特定の実施形態において、本発明は、薬剤としての使用のための本発明の化合物を提供する。

【0159】

特定の実施形態において、本発明は、癌の処置における使用のための本発明の化合物を提供する。

【0160】

特定の実施形態において、本発明は、薬剤の調製のため、例えば癌の処置のための、本発明の化合物の使用を提供する。

40

【0161】

特定の実施形態において、本発明は、必要とする対象に本発明の化合物の治療有効量を投与することを含む、癌を処置する方法を提供する。

【0162】

特定の実施形態において、本発明は、肺癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、膀胱癌、甲状腺癌、前立腺癌、骨肉腫およびホジキンリンパ腫から選択される癌を処置する方法を提供する。特定の実施形態において、本発明は、必要とする対象に本発明の化合物の治療有効量を投与することによる、腫瘍細胞の成長および/または転移を阻害する方法を提供する。

【0163】

代表的な腫瘍細胞としては、非限定的にメラノーマ、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸癌

50

および肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚性または眼内悪性メラノーマ、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、精巣癌、卵管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腔癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病などの慢性または急性白血病、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱の癌、腎臓または尿管の癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、非小細胞肺癌（NSCLC）、原発性CNSリンパ腫、腫瘍の血管新生、脊椎軸腫瘍、脳幹グリオーマ、脳下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘導された癌などの環境から誘導された癌、および前記癌の組み合わせなどの癌の細胞が挙げられる。

10

【0164】

特定の実施形態において、本発明は、細菌、ウイルスおよび真菌感染の処置のための薬剤を調製するための本発明の化合物の使用、および細菌、ウイルスまたは真菌感染の処置のための本発明の化合物の治療有効量を投与方法を提供する。

【0165】

特定の実施形態において、本発明は、本発明の化合物を必要とする対象に投与することを含む、細菌、ウイルスもしくは真菌感染、または免疫病を処置する方法を提供する。

【0166】

本発明のさらに別の実施形態は、本発明の化合物の治療有効量を必要とする対象に投与することを含む、PD-1経路の遮断、例えばPD-1、PD-L1またはPD-L2により誘導される免疫抑制シグナルを阻害することによる感染の処置の方法を提供する。

20

【0167】

特定の実施形態において、本発明は、本発明の化合物を該対象に投与することを含む、対象におけるPD-1経路（例えば、PD-1、PD-L1またはPD-L2）を阻害する方法を提供する。

【0168】

特定の実施形態において、本発明は、PD-1経路（例えば、PD-1、PD-L1またはPD-L2）を阻害することにおける本発明の化合物の使用を提供する。

【0169】

特定の実施形態において、本発明は、感染性疾患の処置のための本発明の化合物の治療有効量を投与することを含む、対象における感染性疾患を処置する方法を提供する。

30

【0170】

代表的な感染性疾患としては、HIV、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、肝炎ウイルス（A、B、& C）、ヘルペスウイルス（例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-1 IおよびCMV、エプスタイン・バー・ウイルス）、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコウイルス、リノウイルス、コクサッキーウイルス、コルノウイルス（*coronavirus*）、RSウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスによる病原性感染、クラミジア菌、リケッチア菌、マイコバクテリア、スタフィロコッカス、ストレプトコッカス、ニューモノコッカス、髄膜炎菌および淋菌（*Neisseria gonorrhoeae*）、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シェードモナス、大腸菌、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、バチルス、コレラ、破傷風菌、ボツリヌス菌、炭疽菌、ペスト菌、レプトスピラおよびライム病菌による病原性感染、カンジダ真菌（アルビカンス、クルセイ、グラブラタ、トロピカリスなど）、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、アスペルギルス（フミガーツス、ニゲルなど）、ムコラレス属（ムコル、アブシディア、リゾファス）、スポロスリックス・シェンキ、ブラストマイセス・デルマチチディス、パラコッキジオイデス・ブラシリエンシス、コッキジオイデス・イミチスおよびヒストプラズマ・カプスラツムによる病原性感染、ならびに赤痢アメーバ寄生体、大腸バランチ

40

50

ジウム、ナエグレリアファウレリ、アカンテャモエーバ種、ジアルジア・ランピア、クリプトスポリジウム種、ニューモシスチス・カリニ、プラスモディウム・ビバックス、バベシア・ミクロチ、トリパノソーマ・ブルーセイ、トリパノソーマ・クルジ、リーシュマニア・ドノパン、トキソプラズマ・ゴンジ、ブラジル鉤虫による病原性感染が挙げられるが、これらに限定されない。

【0171】

本発明の化合物は、単一の薬物として（単剤療法）、または1種もしくは複数の他の薬剤と合同で（コンジョイントセラピー）用いられ得る。該化合物は、単独で、または好ましくは該化合物を1種または複数の医薬的に許容し得る材料と混合した医薬組成物中で、用いられ得る。

10

【0172】

該医薬組成物は、経口もしくは吸入経路によって、または非経口投与経路によって投与され得る。例えば組成物は、経口的、静脈内輸液、外用、腹腔内、膀胱内または髄腔内に投与され得る。非経口投与の例としては、関節内（関節の内部）、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内および皮下経路が挙げられるが、これらに限定されない。適切な液体組成物は、水性または非水性で等張の滅菌注射溶液であり得、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、該配合剤を予定のレシピエントの血液と等張性にする溶質、ならびに懸濁剤、可溶化剤、増粘剤、安定化剤および防腐剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁物を含有し得る。経口投与、非経口投与、皮下投与および静脈内投与が、好ましい投与方法である。

【0173】

本発明の化合物の投薬量は、患者の年齢、体重または症状だけでなく、該化合物の効能もしくは治療有効性、投与レジメン、および／または処置時間に応じて変動する。一般に、適切な投与経路は、例えば経口、点眼、経直腸、経粘膜、外用もしくは腸内投与；筋肉内、皮下、髄内注射、および髄腔内、直接心室内、静脈内、腹腔内、鼻内または眼内注射をはじめとする非経口送達を挙げることができる。本発明の化合物は、投与レジメンあたり0.5mgまたは1mg～500mg、1gまたは2gの量で投与され得る。該投薬量は、1週間に1回、3日に1回、2日に1回、1日1回、1日2回、1日3回、またはより頻繁に投与され得る。別の実施形態において、特定の成人での該化合物は、医師により設計された期間の間、静脈内投与によって連続投与され得る。投薬量は、様々な条件によって影響を受けるため、特定の例では、企図される投薬範囲よりも少量または多量で実行され得る。医師は、治療的処置を受ける患者にとって適当な投与量を即座に決定し得る。

20

30

【0174】

本発明の化合物は、（1）本発明の化合物の効果を補足および／もしくは増強するため、（2）本発明の化合物の薬力学的作用を調整する、吸収を改善する、もしくは投薬量を低減するため、そして／または（3）本発明の化合物の副作用を低減もしくは改善するために、1種または複数の他の薬物と併用で投与され得る。本明細書で用いられる語句「コンジョイント投与」は、過去に投与された治療化合物が、依然として体内で効果的でありながら、第二の化合物が投与されるような、2種以上の異なる治療化合物の投与の任意の形態を指す（例えば、2種の化合物が患者において同時に効果的であり、2種の化合物の相乗効果を含み得る）。例えば、異なる治療化合物が、同じ配合剤または別の配合剤のいずれかで、同時にまたは連続で投与され得る。特定の実施形態において、異なる治療化合物が、互いに1時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、または1週間以内に投与され得る。したがって、そのような処置を受ける個体は、異なる治療化合物の併用効果から利益を受け得る。各化合物は、同一または異なる経路によって、そして同一または異なる方法で投与され得る。

40

【0175】

他の薬物の投薬量は、臨床で用いられてきた投薬量であり得、または本発明の化合物と併用で投与された場合に効果的である減少された投薬量であり得る。本発明の化合物と他の薬物との比率は、投与される対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、処置される障害、症状およびそれらの組み合わせによって変動し得る。例えば他の薬物は、本発明の

50

化合物の質量1部に基くと、0.01～100質量部の量で用いられ得る。

【0176】

コンジョイントセラピーを用いて、本明細書で議論された任意の疾患を処置することができる。例えば癌の処置を対象とする本発明の方法では、本発明の化合物は、単一医薬組成物または異なる医薬組成物の組み合わせを用いて、既存の化学療法薬と合同で用いられ得る。化学療法薬の例としては、アルキル化剤、ニトロソ尿素薬、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物性アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、ホルモン薬、ホルモンアンタゴニスト、アロマターゼ阻害剤、P糖タンパク質阻害剤、白金錯体誘導体、他の免疫療法薬、および他の抗癌薬が挙げられる。さらに本発明の化合物は、白血球減少症（好中球減少症）処置薬、血小板減少症処置薬、鎮吐薬および癌性疼痛介入薬などの癌処置補助剤と同時にまたは混合形態で、コンジョイント投与され得る。本発明の化合物とコンジョイント投与され得る化学療法薬としては、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、BCG、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンポテシン（campothecin）、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロ酢酸塩、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドコロチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、イロノテカン（ironotecan）、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、ロニダミン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペントスタチン、ペリホシン、プリカマイシン、ポマリドミド、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、チタノセンジクロリド、トポテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルビンが挙げられる。

【0177】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、癌処置の非化学的方法とコンジョイント投与され得る。さらなる実施形態において、本発明の化合物は、放射線療法とコンジョイント投与され得る。さらなる実施形態において、本発明の化合物は、手術と、熱アブレーションと、集束超音波療法と、凍結療法と、またはこれらの任意の組み合わせと、コンジョイント投与され得る。

【0178】

特定の実施形態において、異なる本発明の化合物が、1種または複数の他の本発明の化合物とコンジョイント投与され得る。その上、そのような組み合わせは、他の治療薬、例えば先に確認された薬剤など、癌、免疫疾患または神経疾患の処置に適した他の薬剤とコンジョイント投与され得る。特定の実施形態において、本発明の化合物と1種または複数の追加の化学療法薬をコンジョイント投与することは、相乗効果をもたらす。特定の実施形態において、1種または複数の追加の化学療法薬をコンジョイント投与することは、相加効果をもたらす。

【0179】

本発明の化合物は、単一医薬組成物または異なる医薬組成物の組み合わせを利用して、1種または複数の他の免疫調節剤および／または増強剤と合同で用いられ得る。適切な免

10

20

30

40

50

疫調節剤としては、様々なサイトカイン、ワクチンおよびアジュバントが挙げられる。免疫応答を刺激するサイトカイン、ワクチンおよびアジュバントの例としては、GM-CSF、M-CSF、G-CSF、インターフェロナー α 、 β または γ 、IL-1、IL-2、IL-3、IL-12、Poly (I : C) およびC_pGが挙げられる。

【0180】

特定の実施形態において、該増強剤としては、シクロホスファミドおよびシクロホスファミド類似体、抗TGF β およびイマチニブ (Gleevec)、有糸分裂阻害剤、例えばパクリタキセル、スニチニブ (Sunitinib) または他の抗血管新生薬、アロマターゼ阻害剤、例えばレトロゾール、A2aアデノシン受容体 (A2AR) アンタゴニスト、血管新生阻害剤、アントラサイクリン、オキサリプラチン、ドキソルビシン、TLR4アンタゴニスト、およびIL-18アンタゴニストが挙げられる。

10

【0181】

他に断りがなければ、本明細書で用いられる全ての技術的および科学的用語は、本明細書の表題物質が属する技術分野の当業者に共通して理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で用いられる以下の定義は、本発明の理解を容易にするために供与されている。

【0182】

用語「アシル」は、当該技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)-、好ましくはアルキルC(O)-によって表される基を指す。

【0183】

用語「アシルアミノ」は、アシルで置換されたアミノ基を指す。

20

【0184】

用語「アルコキシ」は、アルキル基、好ましくは結合された酸素を有する低級アルキル基を指す。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

【0185】

本明細書で用いられる用語「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」および「置換アルケニル」の両方を含むものとし、その後者は該アルケニル基の1つまたは複数の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルケニル部分を指す。そのような置換基は、1つまたは複数の二重結合内に含まれる、または含まれない1つまたは複数の炭素上に存在し得る。その上、そのような置換基は、安定性が法外に高い場合を除き、以下に議論される通り、アルキル基に企図されるものの全てを包含する。例えば1つまたは複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が企図される。

30

【0186】

「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和された直鎖または分枝鎖非芳香族炭化水素である。典型的には直鎖または分枝鎖アルキル基は、他に断りがなければ、1~約20個、好ましくは1~約10個の炭素原子を有する。直鎖および分枝鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチルおよびオクチルが挙げられる。C₁~C₆直鎖または分枝鎖アルキル基は、「低級アルキル」基とも称される。アルキル基は、原子価によって許容される1つまたは複数の位置で場合により置換され得る。そのような場合による置換基としては、例えばハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホナート、ホスフィナート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、-CF₃、-CNなどが挙げられる。

40

【0187】

本明細書で用いられる用語「アルキルアミノ」は、少なくとも1つのアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

50

【0188】

本明細書で用いられる用語「アルキルチオ」は、アルキル基で置換されたチオール基を指し、一般式アルキルS-によって表され得る。

【0189】

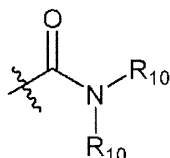
本明細書で用いられる用語「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」および「置換アルキニル」の両方を包含するものとし、その後者は、アルキニル基の1つまたは複数の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルキニル部分を指す。そのような置換基は、1つまたは複数の三重結合中に含まれる、または含まれない1つまたは複数の炭素上に存在し得る。その上、そのような置換基は、安定性が法外に高い場合を除き、先に議論される通り、アルキル基に企図されるものの全てを包含する。例えば、1つまたは複数のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が企図される。

10

【0190】

本明細書で用いられる用語「アミド (amide)」または「アミド (amido)」は、基

【化12】



20

(式中、各 R^{10} は独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、または2つの R^{10} が、結合するN原子と一緒に、環構造内に4～8個の原子を有する複素環を完成している)を指す。

【0191】

用語「アミン」および「アミノ」は、当該技術分野で認識されており、非置換および置換の両方のアミン、ならびにそれらの塩、例えば

【化13】



30

(式中、各 R^{10} は独立して、水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、または2つの R^{10} が、結合するN原子と一緒に、環構造内に4～8個の原子を有する複素環を完成している)によって表され得る部分を指す。

【0192】

本明細書で用いられる用語「アミノアルキル」は、アミノ基で置換されたアルキル基を指す。

【0193】

本明細書で用いられる用語「アラルキル」は、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

40

【0194】

本明細書で用いられる用語「アリール」は、環の各原子が炭素である置換または非置換単環式芳香族基を包含する。好ましくは該環は、5～7員環、より好ましくは6員環である。同じく用語「アリール」は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通しており、環の少なくとも1つが芳香族であり、例えば他の環式化合物が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび／またはヘテロシクリルであり得る、2つ以上の環式化合物を有する多環系を包含する。アリール基としては、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどが挙げられる。

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

本明細書で用いられる用語「ハロアルキル」は、ハロゲン基で置換されたアルキル基を指す。

【0203】

本明細書で用いられる用語「ヘタラルキル (hetaralkyl)」および「ヘテロアルキル」は、ヘタリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0204】

本明細書で用いられる用語「ヘテロアルキル」は、2つのヘテロ原子が隣接していない、炭素原子および少なくとも1つのヘテロ原子の飽和または不飽和鎖を指す。

【0205】

用語「ヘテロアリール」および「ヘタリール」は、置換または非置換芳香族単環構造、好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環を包含し、その環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは1つ～4つのヘテロ原子、より好ましくは1つまたは2つのヘテロ原子を含む。同じく用語「ヘテロアリール」および「ヘタリール」は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通しており、環の少なくとも1つがヘテロ芳香族であり、例えば他の環式化合物が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび／またはヘテロシクリルであり得る、2つ以上の環式化合物を有する多環系を包含する。ヘテロアリール基としては、例えばピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが挙げられる。ヘテロアリール基は、原子価により許容される通り、1つまたは複数の位置が本明細書に記載された任意の場合による置換基で置換され得る。

10

【0206】

20

本明細書で用いられる用語「ヘテロ原子」は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄である。

【0207】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」、「ヘテロシクロアルキル」および「複素環式」は、置換または非置換非芳香族環構造、好ましくは3～10員環、より好ましくは3～7員環を指し、環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは1つ～4つのヘテロ原子、より好ましくは1つまたは2つのヘテロ原子を含む。用語「ヘテロシクリル」および「複素環式」はまた、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通しており、環の少なくとも1つが複素環式であり、例えば他の環式化合物が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび／またはヘテロシクリルであり得る、2つ以上の環式化合物を有する多環系を包含する。ヘテロシクリル基としては、例えばピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが挙げられる。ヘテロシクリル基は、原子価によって許容される通り、場合により置換され得る。

30

【0208】

本明細書で用いられる用語「ヘテロシクリルアルキル」は、複素環基で置換されたアルキル基を指す。

【0209】

本明細書で用いられる用語「ヒドロキシアルキル」は、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。

【0210】

40

用語「低級」は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシなどの化学的部分と共同で用いられる場合には、置換基内に10個以下、好ましくは6個以下の非水素原子が存在する基を含むことを意味する。例えば「低級アルキル」は、10個以下、好ましくは6個以下の炭素原子を含むアルキル基を指す。特定の実施形態においては、本明細書中で定義されたアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシ置換基は、それらが単独で出現するか、または他の置換基との組み合わせ、詳細にはヒドロキシアルキルおよびアラルキル（この場合例えば、アルキル置換基内の炭素原子を数える場合に、アリール基内の原子は数えない）などとして出現するかにかかわらず、それぞれ低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシである。

50

【0211】

用語「置換された」は、骨格の1つまたは複数の炭素上の水素を置き換える置換基を有する部分を指す。「置換」または「～で置換された」は、そのような置換が置換される原子と置換基の許容される原子価に従うこと、および置換が、例えば転位、環化、除去などにより自然に変換を受けることのない安定した化合物をもたらすこと、という条件を示唆していることが理解されよう。本明細書において用いられる用語「置換された」は、有機化合物の全ての許容し得る置換基を含むことが企図される。広い態様では、許容し得る置換基としては、有機化合物の非環式および環式、分枝状および非分枝状、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族の置換基が挙げられる。許容し得る置換基は、適切な有機化合物に関して1つまたは複数であり得、同一または異なり得る。本発明の目的では、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の水素置換基および／または任意の許容し得る置換基を有し得る。置換基は、本明細書に記載された任意の置換基、例えばハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミルまたはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセタート、チオホルマートなど）、アルコキシル、ホスホリル、ホスファート、ホスホナート、ホスフィナート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルファート、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分を包含し得る。適宜、それらの置換基そのものが置換され得ることは、当業者に理解されよう。「非置換」と明確に記載されない限りは、本明細書の化学的部分の参照が置換された変種を包含することを理解されたい。例えば「アリール」基または部分の参照は、暗に置換および非置換変種の両方を包含する。

10

20

【0212】

本明細書で用いられる用語「チオアルキル」は、チオール基で置換されたアルキル基を指す。

【0213】

本明細書で用いられる用語「チオエステル」は、基 $-C(O)SR^{10}$ または $-SC(O)R^{10}$ （式中、 R^{10} は、ヒドロカルビルを表す）を指す。

【0214】

本明細書で用いられる用語「チオ酸」、「チオカルボキシ」または「チオカルボン酸」は、式 $-C(O)SH$ によって表される基を指す。用語「チオカルボキシラート」は、式 $-(C(O)S)^-$ によって表される基を指す。

30

【0215】

本明細書で用いられる、障害または病気を「予防する」治療薬は、統計標本において、非処置対照試料に比較して処置試料における障害もしくは病気の発生率を低減する化合物、または非処置対照試料に比較して障害もしくは病気の1つもしくは複数の症状の開始を遅らせる、もしくは重症度を低下させる化合物を指す。

【0216】

用語「処置すること」は、防御的および／または治療的処置を包含する。用語「防御的または治療的」処置は、当該技術分野で認識されており、宿主への表題組成物の1種または複数の投与を包含する。望まない病気（例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状況）の臨床発現前に投与される場合、処置は予防である（即ち、宿主が望まない病気を発症するのを防護する）が、望まない病気の発現後に投与される場合には、処置は治療である（即ち、既存の望まない病気またはその副作用を排除、改善または安定化させることを意図する）。

40

【0217】

用語「プロドラッグ」は、生理的条件下で、本発明の治療活性剤に変換される化合物（例えば、式（I）で示される化合物）を包含するものとする。プロドラッグを作製する一般的な方法は、所望の分子を明らかにするために、生理学的条件下で加水分解される1つまたは複数の選択された部分を含めることである。他の実施例において、プロドラッグは、

50

宿主動物の酵素活性によって変換される。例えば、エステルまたはカルボナート（例えば、アルコールまたはカルボン酸のエステルまたはカルボナート）が、本発明の好ましいプロドラッグである。特定の実施形態において、例えば親化合物中のヒドロキシルがエステルもしくはカルボナートとして存在する場合、または親化合物中に存在するカルボン酸がエステルとして存在する場合など、先に表された配合剤中の式（I）で示される化合物の幾つかまたは全てが、対応する適切なプロドラッグで置き換えられ得る。

【0218】

本明細書で用いられる用語「含む」または「含むこと」は一般に、1つまたは複数の追加の（特定されない）特色または成分を含む、言い換えれば該特色または成分の存在を許容する、という意味で用いられる。

【0219】

本明細書で用いられる用語「包含すること」および他の形態、例えば「包含する（include）」、「包含する（includes）」、および「包含される（included）」などは、限定的ではない。

【0220】

本明細書で用いられる用語「アミノ酸」は、アミノ基およびカルボキシル基の両方を含む分子を意味し、その塩、エステル、様々な塩の組み合わせ、および互変異性体形態を包含する。溶液の場合、中性pHでは、アミノ酸のアミノ基および酸基は、プロトンを交換して、二重にイオン化されているが全体的には中性で双性イオンとして同定された物体を形成し得る。幾つかの実施形態において、該アミノ酸は、立体異性体およびラセミ体を含む α -、 β -、 γ -または δ -アミノ酸である。本明細書で用いられる用語「L-アミノ酸」は、 α -炭素を中心に左旋性配置を有する α -アミノ酸、即ち、L-配置を有する一般式 $\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)-$ （側鎖）のカルボン酸を示す。用語「D-アミノ酸」は同様に、 α -炭素を中心に右旋性配置を有する一般式 $\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)-$ （側鎖）のカルボン酸を示す。L-アミノ酸の側鎖は、天然由来部分および非天然由来部分を含み得る。非天然由来（即ち、非天然の）アミノ酸の側鎖は、例えばアミノ酸類似体の中の、天然由来アミノ酸側鎖の代わりに用いられる部分である。

【0221】

本明細書で用いられる「アミノ酸残基」は、親アミノ酸との構造類似性を共有する部分を意味する。アミノ酸残基は、残基のアミノ基または残基のカルボン酸基を介して別の化学的部分に共有結合し得る（即ち、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{OH}$ の水素原子が別の化学的部分への結合によって置き換えられている）。

【0222】

本明細書で用いられる語句「アミノ酸の側鎖」は、D-またはL-アミノ酸構造に共有結合する部分を意味し、 $\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)-\text{R}$ として表すことができる。例えばアラニン $\text{CH}(\text{COOH})(\text{NH}_2)(\text{CH}_3)$ の場合、アミノ酸の側鎖（R）は、 $-\text{CH}_3$ である。「アミノ酸の側鎖」の例としては、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルケニルまたは $(\text{C}_2 \sim \text{C}_6)$ アルキニルが挙げられるが、これらに限定されない。アミノ酸の側鎖は、非限定的にアミノ、アミド、アルキルアミノ、アシルアミノ、カルボン酸、カルボキシラート、チオカルボキシラート、チオ酸、 $-\text{ヒドロキシ}$ 、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}$ （アルキル）から選択される1つまたは複数の同一または異なる置換基によって置換され得；場合によりシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、1つまたは複数の置換基、例えばヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、アミノ、ニトロ、シアノまたはアルキルによって場合によりさらに置換されている。

【0223】

アミノ酸は、タンパク質合成においてほとんどの生物体によって用いられる20種の標準的アミノ酸を包含する。非天然アミノ酸残基は、非限定的に α -および α -二置換アミノ酸、N-アルキルアミノ酸、ならびに低級アルキル、アラルキル、ヒドロキシル、アリール、アリーロキシ、ハロアルキルまたはアシルで置換された天然アミノ酸から選択さ

10

20

30

40

50

れ得る。

【0224】

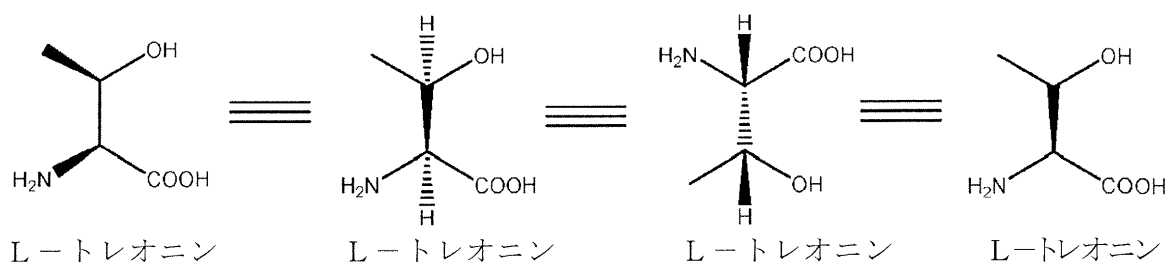
例えば、リジンが置換されて、例えば側鎖の炭素原子で、あるいは末端 NH_2 基のモノまたはジアルキル化によって、非天然アミノ酸を形成し得る（例えば、リジン側鎖のアミノ基が、その置換基と一緒に、ピペリジンまたはピロリジンなどの複素環を形成している）。別の例において、リジン側鎖の末端アミノ基が、カプレオマイシジンと同様に、アミノ酸骨格と一緒に環を形成し得る。リジンのさらなる非天然誘導体としては、ホモリジンおよびノルリジンが挙げられる。リジンの側鎖は、あるいは第二級アミノ基によって置換され得る。別の例において、リジン側鎖のアルキル部分が、炭素環構造に組み込まれて、例えばシクロヘキシルまたはシクロペンチルなどの半剛性類似体を形成し得る。

10

【0225】

本明細書および特許請求の範囲の全体において、式（I）で示される化合物、および／またはその調製において述べられた「L-トレオニン残基」および／または「L-トレオニンの側鎖」は、以下の式の任意の1つによって表され得る。

【化14】



20

【0226】

特定の実施形態において、非天然のアミノ酸は、1種または複数の二重結合を有する天然アミノ酸の誘導体であり得る。

【0227】

他の例示的实施形態において、トレオニンでは、 β -メチル基は、エチル、フェニルまたは他の高級アルキル基と置き換えられ得る。ヒスチジンでは、イミダゾール部分は、置換され得、あるいは側鎖のアルキレン骨格が、置換され得る。

30

【0228】

非天然アミノ酸のさらなる例としては、ホモセリンおよび天然アミノ酸の相同体が挙げられる。

【0229】

さらなる例示的实施形態において、非天然アミノ酸は、 α 位でアルキル化（例えば、メチル化）され得る。

【0230】

非天然アミノ酸のさらなる例としては、 α 、 β -および β 、 γ -デヒドロアミノアミノ酸類似体が挙げられる。

40

【0231】

さらなる模範的アミノ酸としては、ペニシラミンおよび β -メトキシバリンが挙げられる。

【0232】

非天然アミノ酸のさらなる例としては、側鎖がアミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、 $-\text{COO}-$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、グアニジノ、（シクロアルキル）アルキル、（ヘテロシクリル）アルキルおよび（ヘテロアリール）アルキルを含む、アミノ酸が挙げられる。

【0233】

「修飾N-末端アミノ基」および「修飾C-末端カルボキシル基」は、アミノ基または

50

カルボキシル基が改変されていることを意味する。

【0234】

N-末端アミノ基の修飾は、好ましくは一般式 $-NR_xR_y$ （式中、 R_x は、水素またはアルキルであり、 R_y は、アルキル、アルケニル、 $-C(=NH)NH_2$ 、アルキニル、アシル、シクロアルキル、アリールまたはヘテロシクリルである）による。

【0235】

N-末端修飾の例としては、アセチル化、ホルミル化、またはグアニル化N-末端が挙げられるが、これらに限定されない。

【0236】

C-末端カルボキシル基の修飾は、好ましくは一般式 COR_z （ R_z は、最後のアミノ酸のヒドロキシル基を置き換えている）により、この場合 R_z は、 $-NR_7R_8$ 、アルコキシ、アミノまたはイミドである。C-末端カルボキシル基はまた、ヒドロキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはシクロアルキルによって場合により置換された複素環式化合物（1, 2, 4-オキサジアキソール（1, 2, 4-oxadiazole）または1, 3, 4-オキサジアキソール環など）に変換され得る。

【0237】

本発明は、本発明の化合物の医薬的に許容し得る塩、ならびに本発明の組成物および方法におけるそれらの使用を包含する。特定の実施形態において、企図される本発明の塩としては、アルキル、ジアルキル、トリアルキルまたはテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、企図される本発明の塩としては、L-アルギニン、ベネンタミン（benenthamine）、ベンザチン、ベタイン、水酸化カルシウム、塩素、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-（ジエチルアミノ）エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リチウム、L-リジン、マグネシウム、4-（2-ヒドロキシエチル）モルホリン、ピペラジン、カリウム、1-（2-ヒドロキシエチル）ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび亜鉛の塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、企図される本発明の塩としては、Na、Ca、K、Mg、Znまたは他の金属の塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0238】

医薬的に許容し得る酸付加塩はまた、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどでの様々な溶媒和物として存在し得る。そのような溶媒和物の混合物もまた、調製され得る。そのような溶媒和物の供給源は、結晶化の溶媒のもの、調製もしくは結晶化の溶媒として本来備わるもの、またはそのような溶媒にとって外来的なものであり得る。

【0239】

「医薬的に許容し得る」は、一般に安全で非毒性であり、生物学的にも他の面でも有害ではない医薬組成物を調製するのに有用であることを意味し、獣医学的およびヒトでの医薬的使用に許容し得るものが挙げられる。

【0240】

用語「立体異性体」は、本発明の化合物などの任意の鏡像異性体、ジアステレオ異性体または幾何異性体を指す。本発明の化合物が、キラルである場合、それらは、ラセミ体または光学活性形態で存在し得る。本発明による化合物のラセミ体または立体異性体の医薬活性は、異なり得るため、鏡像異性体の1種を高濃度とする化合物を使用することが望ましくなり得る。これらの場合、最終生成物または中間体が、当業者に知られる、または合成などで用いられる化学的または物理的手順によって、鏡像異性体化合物へ分離され得る。ラセミ体アミンの場合、ジアステレオマーが、光学活性分割剤との反応によって混合物から形成される。適切な分割剤の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、適切なN-保護アミノ酸（例えば、N-ベンゾイルプロリンまたはN-ベンゼンスルホニルプロリン）または様々な光学活性カンファースルホン酸のRおよびS形態などの光学活性酸である。同じく有利なのは、光学活性分割剤（例え

ば、シリカゲル上に固定された、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン、三酢酸セルロースもしくは他の炭水化物誘導体、またはキラル誘導体化メタクリル酸塩ポリマー)の補助によるクロマトグラフィーでの鏡像異性体分割である。

【0241】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、ラセミ体であり得る。特定の実施形態において、本発明の化合物は、1種の鏡像異性体が高濃度であり得る。例えば本発明の化合物は、30% ee、40% ee、50% ee、60% ee、70% ee、80% ee、90% eeもしくは95% eeを超える、またはより大きな ee を有し得る。特定の実施形態において、本発明の化合物は、1つよりも多くの立体中心を有し得る。特定のそのような実施形態において、本発明の化合物は、1種または複数のジアステレオマーが高濃度であり得る。例えば本発明の化合物は、30% de、40% de、50% de、60% de、70% de、80% de、90% deもしくは95% deを超える、またはより大きな de を有し得る。

10

【0242】

本明細書で用いられる用語「ヒドロキシル」は、-OH基を指す。

【0243】

本明細書で用いられる用語「ニトロ」は、-NO₂基を指す。

【0244】

用語「対象」は、哺乳動物（特にヒト）および他の動物、例えば家畜（例えば、ネコおよびイヌなどの家庭用ペット）および非家畜動物（例えば、野生動物）を包含する。

20

【0245】

天然由来アミノ酸は、以下の表に示された従来の三文字略語によって本明細書および特許請求の範囲全体で識別される。

【表2】

表 (アミノ酸コード)

名称	三文字コード	名称	三文字コード
アラニン	A l a	ロイシン	L e u
アスパラギン	A s n	リジン	L y s
アスパラギン酸	A s p	フェニルアラニ	P h e
グルタミン酸	G l u	セリン	S e r
グルタミン	G l n	トレオニン	T h r
イソロイシン	I l e	チロシン	T y r
トリプトファン	T r p	ヒスチジン	H i s
アルギニン	A r g	プロリン	P r o
システイン	C y s	—	—

30

【0246】

明細書全体で用いられる略語を、個々の意味と共に本明細書の以下に要約することができる。

40

【0247】

°C (摂氏度) ; % (パーセント値) ; ブライン (NaCl 溶液) ; CH₂Cl₂ / DCM (ジクロロメタン) ; Boc (tert-ブチルオキシカルボニル) ; Bzl (ベンジルオキシカルボニル) ; Cs₂CO₃ (炭酸セシウム) ; d (二重線) ; DIC : (N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド) ; DIPEA (N, N'-ジイソプロピルエチルアミン) ; DMF (ジメチルホルムアミド) ; EtOH (エタノール) ; Et₂NH (ジエチルアミン) ; Fmoc (9-フルオレニルメチルオキシカルボニル) ; g または gr (グラム) ; HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート) ; K₂CO₃ (炭酸カリウム) ; LCMS (液体クロマトグラフィー・質量分析) ; Liq.

50

NH₃（液体アンモニア）；m（多重線）；MeOH（メタノール）；mmol（ミリモル）；M（モラー）；μl（マイクロリットル）；mL（ミリリットル）；mg（ミリグラム）；MHz（メガヘルツ）；MS（ES）（質量分析－エレクトロスプレー）；min（分）；Na（ナトリウム）；NaHCO₃（重炭酸ナトリウム）；NH₂NH₂・H₂O（ヒドラジン水和物）；NMM（N－メチルモルホリン）；Na₂SO₄（硫酸ナトリウム）；NH₂OH・HCl（ヒドロキシルアミン塩酸塩）；PD-L1（プログラム死リガンド1）；PD-L2（プログラム細胞死1リガンド2）；prep-HPLC／分取HPLC（分取高速液体クロマトグラフィー）；Et₃N（トリエチルアミン）；S（一重線）；TLC（薄層クロマトグラフィー）；THF（テトラヒドロフラン）；TPP（トリフェニルホスフィン）；t_R（保持時間）；T_{rt}（トリチル）または（トリフェニルメチル）；SO₂Cl₂（塩化チオニル）など。

10

【0248】

実験

本発明は、適当な材料を用いて以下の実施例の手順に従い式（I）で示される化合物を調製する方法を提供する。以下の調製手順の条件および工程の既知の変更を利用して、これらの化合物を調製し得ることは、当業者に理解されよう。その上、詳細に記載された手順を利用することによって、当業者は、本発明の追加的化合物を調製することができる。

【0249】

合成に必要な中間体または出発原料は、市販されるか（Sigma-Aldrich（米国またはドイツ）；Chem-Impex（米国）；G. L. Biochem（中国）、およびSpectrochem（インド）などの商業的供給業者）、あるいはこれらの中間体または出発原料は、公知の文献の方法を利用して調製することができる。本発明は、具体的実施例によってより詳細に記載される。

20

【0250】

化合物の精製および特徴づけ

分析HPLC法：

分析HPLCを、ZIC HILIC 200A°カラム（4.6mm×250mm、5μm）、流速：1.0mL／分を利用して実施した。用いられた溶出条件は、以下の条件である：バッファーA：5mmol酢酸アンモニウム、バッファーB：アセトニトリル、90％バッファーBによるカラムの平衡、および30分間の90％から40％へのバッ

30

【0251】

分取HPLC法：

分取HPLCを、SeQuant ZIC HILIC 200A°カラム（10mm×250mm、5μm）、流速：5.0mL／分を利用して実施した。用いられた溶出条件は、以下の条件である：バッファーA：5mmol酢酸アンモニウム（酢酸でpH4に調整）、バッファーB：アセトニトリル、90％バッファーBによるカラムの平衡、および20分間の90％から40％へのバッファーBの勾配による溶出。

【0252】

LCMSは、Mercury MSカラムを用いてG1315B DADを有するAgilent 1100シリーズHPLCでのAP1 2000 LC／MS／MSトリプル四重極（Applied biosystems）で、またはMercury MSカラムを用いてG1315B DADを有するAgilent 1100シリーズHPLCでのAgilent LC／MSD VLシングル四重極を利用して、またはSPD-20A DADを有するProminence UFLCシステムでのShimadzu LCMS 2020シングル四重極を利用して実施した。

40

【0253】

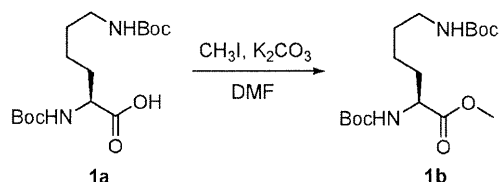
実施例：

実施例1：化合物1の合成

ステップ1a：

50

【化 1 5】



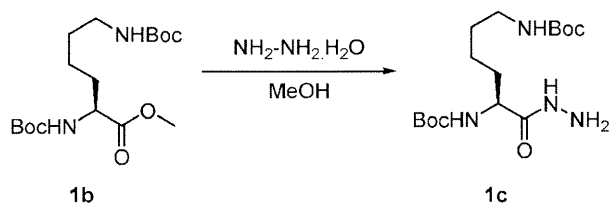
炭酸カリウム（1.8 g、13.0 mmol）およびヨウ化メチル（0.65 mL、10.4 mmol）を、DMF（25 mL）中の化合物 1a（3.0 g、8.7 mmol）の溶液に添加して、室温で 2 h 撹拌した。反応の完了を、TLC 分析によって確認した。反応混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水して減圧蒸発させ、化合物 1b 3.0 g を得た。LCMS：361.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

10

【0254】

ステップ 1b：

【化 1 6】



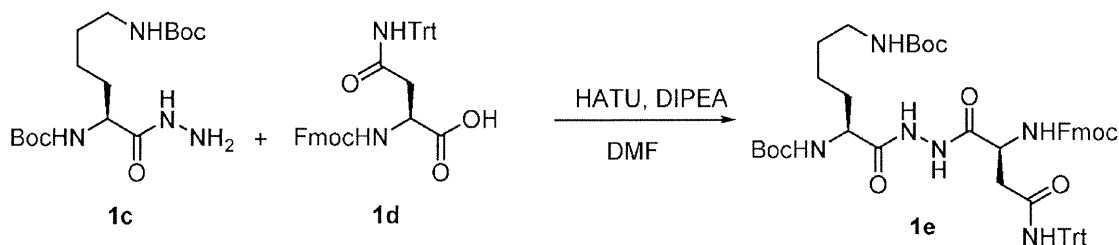
20

ヒドラジン水和物（3.3 mL、8.3 mmol）をメタノール（20 mL）中の化合物 1b（3.0 g、8.3 mmol）の溶液に添加して、室温で 5 h 撹拌した。反応の完了を、TLC 分析によって確認した。揮発物を減圧蒸発させて、得られた残渣を水と酢酸エチルに分配した。有機層を水、続いてブライン溶液で洗浄した。分離された有機層を Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して蒸発させ、化合物 1c 2.5 g を得た。LCMS：361.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0255】

ステップ 1c：

【化 1 7】



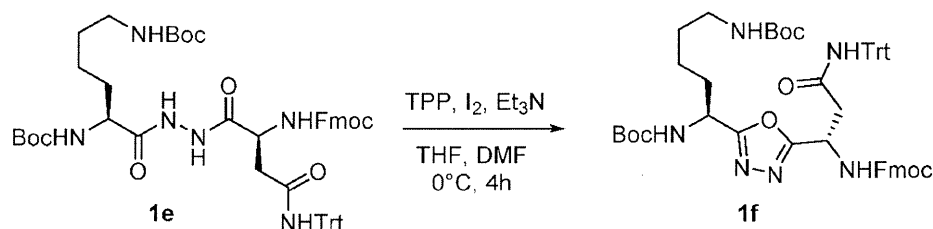
40

DIPEA（3.0 mL、6.5 mmol）を、0℃のDMF（35 mL）中の化合物 1c（2.5 g、6.9 mmol）、1d（4.14 g、4.4 mmol）および HATU（3.17 g、8.3 mmol）の撹拌された溶液に緩やかに添加した。得られた反応混合物を室温で 12 h 撹拌した。反応の完了を、TLC 分析によって確認した。反応物を氷でクエンチして、沈殿物をろ過し、真空乾燥させて、生成物 1e 5.0 g を得た。LCMS：939.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0256】

ステップ 1d：

【化 18】

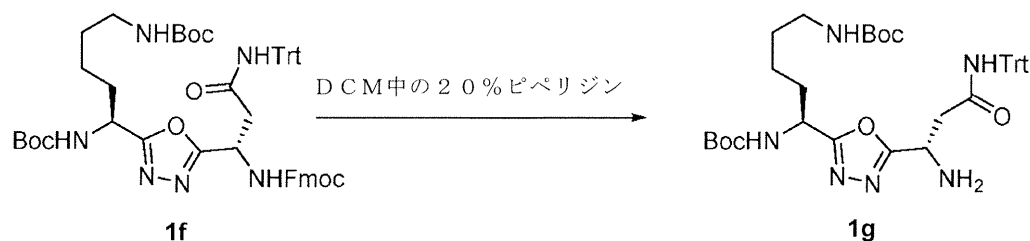


無水THF（25 mL）およびDMF（5 mL）中の化合物1e（4.0 g、4.3 mmol）の攪拌された溶液に、0℃のトリフェニルホスフィン（2.23 g、8.5 mmol）およびヨウ素（2.15 g、8.5 mmol）を添加した。ヨウ素が完全に溶解されたら、Et₃N（2.37 mL、17 mmol）を氷冷温度のこの反応混合物に添加した。反応混合物を室温まで昇温させて、4 h 攪拌した。反応の完了を、TLC分析によって確認した。反応物を氷水でクエンチして、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウムおよびブライン溶液で洗浄した。分離された有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過して減圧蒸発させ、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン中の30%酢酸エチル）によって精製して、化合物1f 3.0 gを得た。LCMS：921.4 (M+H)⁺。

【0257】

ステップ1e：

【化 19】

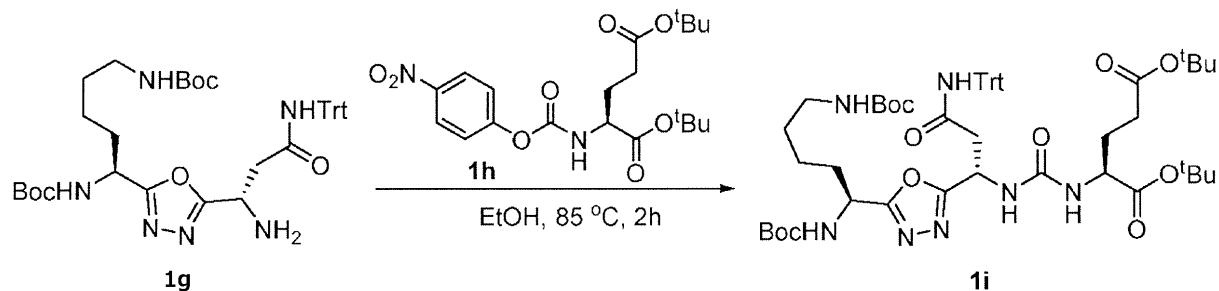


DCM（20.0 mL）中の20%ピペリジンを0℃の化合物1f（3.0 g、4.3 mmol）に添加することによって、Fmoc保護基を脱保護した。反応物を室温で2 h 攪拌した。得られた溶液を真空濃縮して、濃厚なゴム状残渣を得た。残渣をn-ヘキサンで洗浄して、Fmoc不純物を除去した。固形物を水/EtOAcに分配した（100 mL × 2回）。有機層をNaHCO₃およびブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水して減圧蒸発させ、固形物を得た。最後に、固形物をn-ヘキサンで洗浄し、高真空下で乾燥させて、化合物1g 1.5 gを得た。LCMS：699.2 (M+H)⁺。

【0258】

ステップ1f：

【化 20】



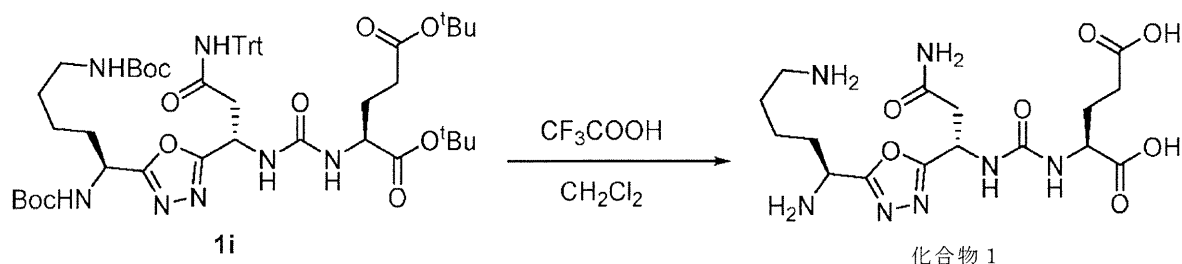
EtOH中の化合物1g（0.45 g、0.65 mmol）および化合物1h（0.2

7 g、0.65 mmol) の溶液を、85℃で2 h 攪拌した。反応の完了を、TLC 分析によって確認した。得られた溶液を真空濃縮し、濃厚なゴム状残渣を得て、酸化アルミニウム中性カラムクロマトグラフィー（溶離液：DCM中の0～2% MeOH）によって精製して、化合物 1 i 0.45 gを得た。LCMS：984.3 (M+H)⁺。

【0259】

ステップ 1 g：

【化21】



10

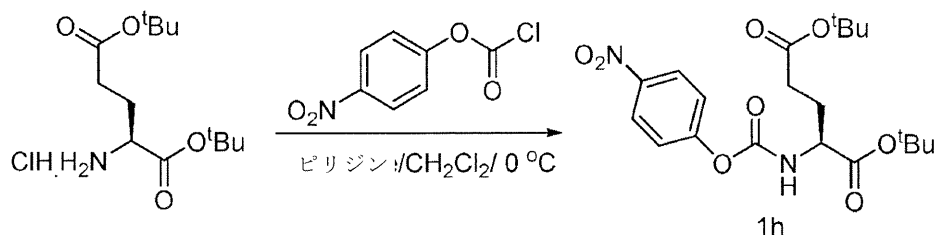
トリフルオロ酢酸（15 mL）および触媒量のトリイソプロピルシランをCH₂Cl₂（10 mL）中の化合物 1 i（0.45 g、0.45 mmol）の溶液に添加することによって、酸感受性保護基を除去した。反応混合物を、室温で3 h 攪拌した。得られた溶液を窒素雰囲気下で濃縮し、実験条件で記載された分取HPLC法によって精製した（粗製物：0.85 g）。LCMS：430.0 (M+H)⁺；HPLC：t_R = 8.458 min。

20

【0260】

化合物 1 h の合成：

【化22】



30

CH₂Cl₂（10 mL）中のH-Glu(OtBu)-OtBu·HCl（3.0 g、10.1 mmol）およびピリジン（1.2 mL、15.2 mmol）を、0℃のDCM（20 mL）中のクロロギ酸4-ニトロフェニル（2.03 g、10.1 mmol）の溶液に緩やかに添加して、30 min 攪拌した。反応の完了を、TLC 分析によって確認した。反応の完了後に、DCMで希釈して、1.0 Mクエン酸溶液、その後、1.0 M炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過して減圧蒸発させ、粗化合物 1 hを得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン中の0～10%酢酸エチル）によって精製して、生成物 1 h 2.0 gをもたらした。¹H NMR（CDCl₃、400 MHz）：δ 1.5（s, 9H），1.4（s, 9H），2.0（m, 1H），2.2（m, 1H），2.3（m, 2H），4.3（m, 1H），5.89（d, 1H），7.37（d, 2H），8.26（d, 2H）。

40

【0261】

以下の化合物は、実施例 1（化合物 1）に記載されたものと類似の手順により、反応体またはアミノ酸、溶媒、試薬量および反応条件に適度な変化を加えて調製した。化合物の分析データを、以下の表に要約する。

【表 3】

化合物番号	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (minでのt _R)
2		429.8	—
3		272.0	—
4		402.2	10.5
5		359.8	10.2
6		375.0	—
7		394.1	11.1
8		482.3	—
9		362.1	12.8

10

20

30

40

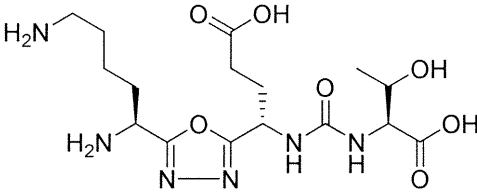
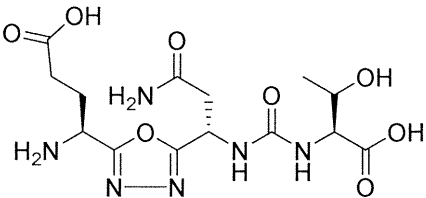
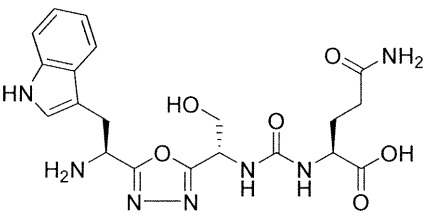
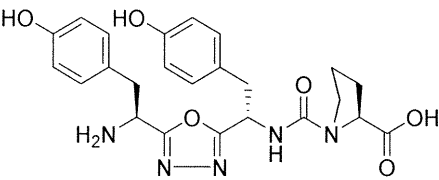
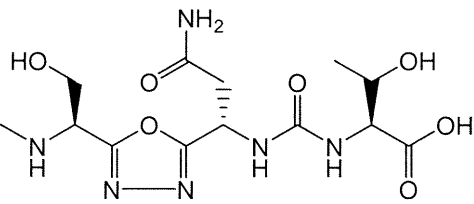
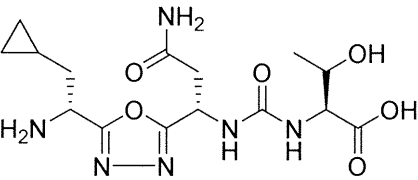
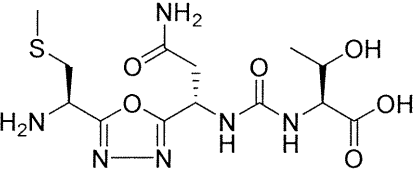
1 0		3 7 5. 1	1 4. 9 9
1 1		3 8 8. 2	2 2. 8 3
1 2		4 1 3. 7	8. 3 7
1 3		3 8 8. 1	1 2. 4 4
1 4		4 2 8. 9	1 1. 4
1 5		4 0 7	1 1. 0 9
1 6		3 8 9. 1	1 4. 6
1 7		4 8 2. 3	—

10

20

30

40

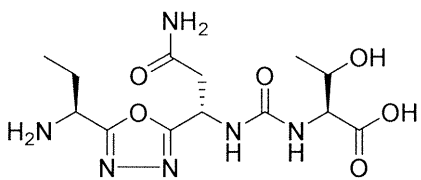
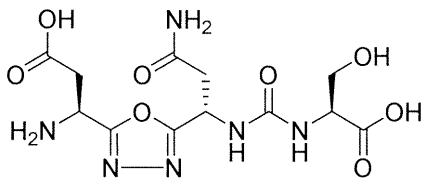
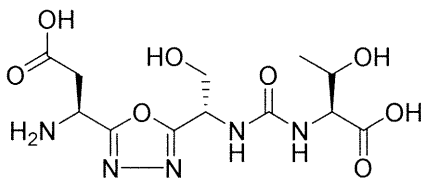
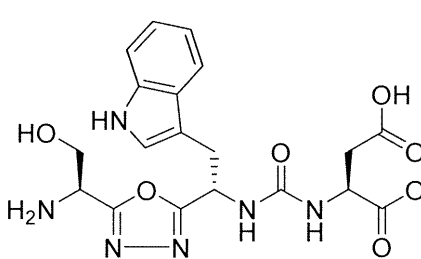
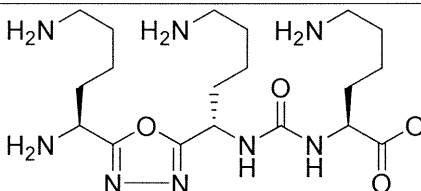
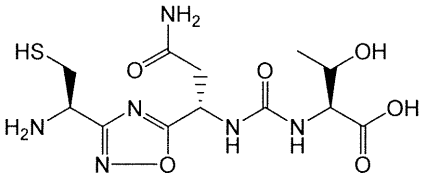
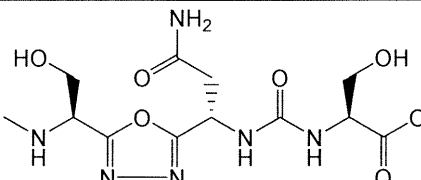
18		417.0	8.90
19		403.2	14.4
20		460.0	12.02
21		482.5	8.40
22		375.2	14.2
23		385.1	12.9
24		391.1	11.87

10

20

30

40

25		359.1	13.9
26		375.1	14.9
27		362.1	14.4
28		447.0	10.93
29		443.3	—
30	 および	374.9	14.1
31		361.0	14.5

10

20

30

40

【0262】

実施例2：化合物32の合成

ステップ32a：

【化 2 3】



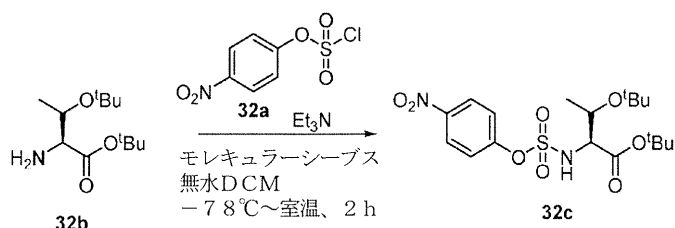
Et₂O (20 mL) 中の 4-ニトロフェノール (1.3 g、9.99 mmol) およびピリジン (0.8 mL、9.99 mmol) の溶液を、Et₂O (20 mL) 中の SO₂Cl₂ (0.8 mL、9.99 mmol) の溶液にアルゴン雰囲気下、−78℃で滴加した。反応混合物を室温に昇温させて、4 h 撹拌した。反応の完了を、TLC 分析によって確認した。反応混合物を減圧蒸発させて、粗化合物を得た。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン中の 0~3% 酢酸エチル) によって精製して、化合物 32a 1.2 g を得た。¹H NMR (400 MHz: CDCl₃) 8.39–8.36 (m, 2H), 7.61–7.57 (m, 2H)。

10

【0263】

ステップ 32b:

【化 2 4】



20

無水CH₂Cl₂ (25.0 mL) 中の化合物 32b (0.6 g、2.59 mmol)、モレキュラーシーブス (1.0 g)、4-ニトロフェノール (0.72 g、5.18 mmol) および Et₃N (1.1 mL、7.77 mmol) の溶液を、無水CH₂Cl₂ (5.0 mL) 中の化合物 32a (1.2 g、5.18 mmol) の溶液にアルゴン雰囲気下、−78℃で滴加した。反応物を低温で 30 分間撹拌した後、さらに室温で 2 h 撹拌した。反応の完了を、TLC 分析によって確認した。反応混合物を減圧蒸発させて、粗化合物を得た。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン中の 0~7% 酢酸エチル) によって精製して、化合物 32c 0.7 g をもたらした。¹H NMR (300 MHz: CDCl₃) 8.30–8.27 (m, 2H), 7.52–7.49 (m, 2H), 5.70–5.67 (1H d, J 9.6), 4.17–3.90 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.28–1.23 (3H, m), 1.15 (9H, s)。

30

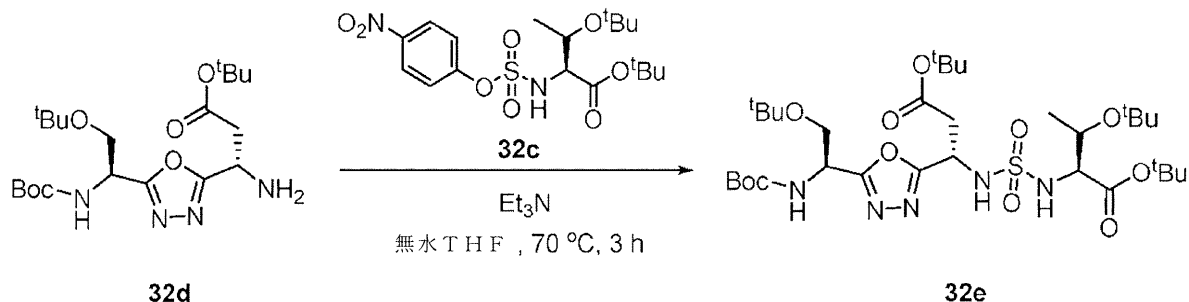
【0264】

ステップ 32c:

Boc-Lys (Boc)-OH および Fmoc-Asn (Trt)-OH の代わりにそれぞれ Boc-Ser (tBu)-OH および Fmoc-Asp (OtBu)-OH を用いることによって、(実施例 1、化合物 1 g) に示されたものと類似の手順を用いて、化合物 32d を合成した。LCMS: 429.2。

40

【化 2 5】



10

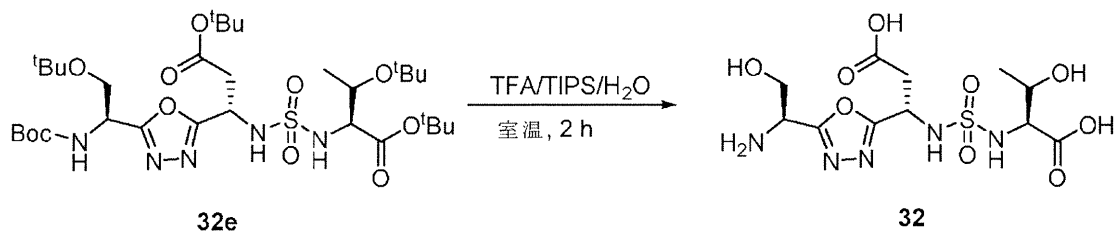
THF (5.0 mL) 中の化合物 **32c** (0.6 g、1.39 mmol) の溶液を、無水 THF (10.0 mL) 中の化合物 **32d** (0.4 g、0.93 mmol) および Et₃N (0.4 mL、2.67 mmol) の攪拌された溶液に添加して、70 °C で 3 h 攪拌した。反応の完了を、TLC 分析によって確認した。反応混合物を減圧蒸発させて、粗化合物を得た。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン中の 0 ~ 50 % 酢酸エチル）によって精製して、化合物 **32e** 0.43 g を得た。LCMS : 722.25 (M+H)⁺。

【0265】

ステップ 32d :

【化 2 6】

20



トリフルオロ酢酸 (9.5 mL)、トリイソプロピルシラン (0.25 mL) および水 (0.25 mL) のカクテルを、化合物 **32e** (0.4 g、0.55 mmol) に添加して、室温で 2 h 攪拌した。得られた溶液を窒素下で蒸発させて、粗化合物 **32** 0.35 g を得た。その粗材料を、実験条件で記載された分取 HPLC 法を利用して精製した。LCMS : 398.0 (M+H)⁺ ; HPLC : t_R = 10.8 min。

30

【0266】

以下の化合物は、実施例 2 (化合物 **32**) に記載されたものと類似の手順により、反応体またはアミノ酸、溶媒、試薬量および反応条件に適度な変化を加えて調製した。化合物の分析データを、以下の表に要約する。

【表 4】

化合物番号	構造	LCMS (M+H) ⁺	HPLC (min での t _R)
33		384.0	12.4

40

【0267】

本出願を前述の特定の実施例によって例示したが、本出願がそれらにより限定されると見なされるべきではなく、むしろ本出願は先に開示された包括的領域を包含する。本出願の主旨および範囲を逸脱することなく、様々な改良および実施形態が施され得る。例えば

50

、先に記載されたものと類似の以下の手順により、当業者に知られる適切な改良を加えて調整され得る以下の化合物もまた、本出願の範囲に包含される。

【表 5】

化合物番号	構造	化合物番号	構造
34		45	
35		46	
36		47	
37		48	
38		49	

10

20

30

39		50	
40		51	
41		52	
42		53	
43		54	
44		55	

10

20

30

【0268】

実施例3：組換えPD-L1の存在下でマウス脾細胞増殖のレスキュー

組換えマウスPD-L1 (rm-PDL-1、cat no: 1019-B7-100; R&D Systems) を、PD-L1の供給源として用いた。

【0269】

必要条件：

40

6～8週齢C57BL/6マウスから採取されたマウス脾細胞；RPMI 1640 (GIBCO、Cat# 11875)；高グルコースDMEM (GIBCO、Cat# D6429)；ウシ胎児血清 [Hyclone、Cat# SH30071.03]；ペニシリン (10000単位/mL)；ストレプトマイシン (10,000μg/mL) Liquid (GIBCO、Cat# 15140-122)；MEMピルビン酸ナトリウム溶液100mM (100×)、Liquid (GIBCO、Cat# 11360)；非必須アミノ酸 (GIBCO、Cat# 11140)；L-グルタミン (GIBCO、Cat# 25030)；抗CD3抗体 (eBiosciences-16-0032)；抗CD28抗体 (eBiosciences-16-0281)；ACK溶解緩衝液 (1mL) (GIBCO、Cat# A10492)；Histopaque (比重1.0

50

83 g/mL) (SIGMA 10831); トリパンブルー溶液 (SIGMA-T8154); 2 mL Norm Ject Luer Lock シリンジ (Sigma 2014-12); 40 μ m ナイロンセルストレーナー (BD FALCON 35230); Hemacytometer (Bright line-SIGMA Z359629); FACS 緩衝液 (PBS/0.1% BSA): 0.1% ウシ血清アルブミン (BSA) (SIGMA A7050) およびアジ化ナトリウム (SIGMA 08591) 含有リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) pH7.2 (HiMedia TS1006); 5 mM CFSE 原液: 凍結乾燥 CFSE をジメチルスルホキシド (DMSO C_2H_6SO , SIGMA-D-5879) 180 μ L で希釈することにより CFSE 原液を調製して、さらなる使用のために試験管に分取した。標準濃度を 10 μ M ~ 1 μ M に滴定した。(e Bioscience-650850-85); 0.05% トリプシンおよび 0.02% EDTA (SIGMA 59417C); 96 ウェルフォーマット ELISA プレート (Corning CLS3390); BD FACS caliber (E6016); 組換えマウス B7-H1/PDL1 Fc Chimera (rm-PD-L1 cat no: 1019-B7-100)。

【0270】

プロトコール

脾細胞の調製および培養:

40 μ m セルストレーナー内でマウス脾臓をすり潰すことによって 50 mL ファルコンチューブに採取された脾細胞を、さらに ACK 溶解緩衝液 1 mL により室温で 5 分間処置した。RPMI 完全培地 9 mL で洗浄した後、細胞を 15 mL チューブ内で 1 $\times$ PBS 3 mL に再懸濁させた。脾細胞懸濁液の層をかく乱さないように、Histopaque 3 mL を該チューブの底に注意深く添加した。800 $\times$ g および室温で 20 分間遠心分離した後、層のかく乱/混合を起こさないように注意深く、不透明の脾細胞層を採取した。脾細胞を低温 1 $\times$ PBS で 2 回洗浄した後、トリパンブルー排除法を利用して細胞総数をカウントし、さらに細胞ベースアッセイに使用した。

【0271】

脾細胞を、RPMI 完全培地 (RPMI + 10% ウシ胎児血清 + 1 mM ビルビン酸ナトリウム + 10,000 単位/mL ペニシリンおよび 10,000 μ g/mL ストレプトマイシン) で培養して、5% CO_2 および 37 $^{\circ}C$ の CO_2 インキュベーターに保持した。

【0272】

CFSE 増殖アッセイ:

CFSE は、細胞内に受動拡散して細胞内タンパク質に結合する色素である。1 $\times$ 10⁶ 個/mL の採取された脾細胞を、予め加温された 1 $\times$ PBS/0.1% BSA 溶液中の 5 μ M CFSE で、37 $^{\circ}C$ で 10 min 処置した。細胞に対して 5 倍容量の氷冷培地を用いて、過剰の CFSE をクエンチし、氷上で 5 分間インキュベートした。さらに、CFSE 標識脾細胞を、氷冷完全 RPMI 培地で 3 回洗浄した。CFSE 標識脾細胞 1 $\times$ 10⁵ 個を、MDA-MB231 細胞 (高グルコース DMEM 培地で培養された細胞 1 $\times$ 10⁵ 個) または組換えヒト PDL-1 (100 ng/mL) のいずれか、およびテスト化合物を含有するウェルに添加した。脾細胞を、抗マウス CD3 および抗マウス CD28 抗体 (それぞれ 1 μ g/mL) で刺激して、培養物をさらに 37 $^{\circ}C$ および 5% CO_2 で 72 h インキュベートした。細胞を採取して、氷冷 FACS 緩衝液で 3 回洗浄し、488 nm 励起フィルターおよび 521 nm 発光フィルターを用いたフローサイトメトリーにより増殖率%を分析した。

【0273】

データ編集、処理および推論:

脾細胞増殖率%を、セルクエスト FACS プログラムを用いて解析し、化合物による脾細胞増殖のレスキュー率%を、バックグラウンド増殖率%を差し引いた後に推定し、100%としての刺激された脾細胞増殖率% (陽性対照) に対して正規化した。

刺激された脾細胞: 脾細胞 + 抗 CD3 / CD28 刺激

10

20

30

40

50

バックグラウンド増殖：脾細胞＋抗CD3／CD28＋PD-L1

化合物を含む増殖：脾細胞＋抗CD3／CD28＋PD-L1＋化合物

【0274】

リガンド（PD-L1）の存在下で抗CD3／CD28により刺激された脾細胞に、必要とする濃度の化合物を添加することによって、化合物の影響を検査する。

【表6】

化合物番号	脾細胞増殖のレスキュー率％（化合物濃度100nMあたり）	化合物番号	脾細胞増殖のレスキュー率％（化合物濃度100nMあたり）
1	79	11	30
2	49	12	68
4	70	13	29
5	16	15	23
6	30	16	37
7	29	18	41
8	60	20	74
9	29	24	47
10	34	28	66

【0275】

参考資料

1. Postow, M. A. et al. J. Clin. Oncology. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4358.
2. Shin, D. S., et al. Current Opinion in Immunology 2015, 33:23-35.
3. Basu, G. Expression of novel immunotherapeutic targets in luminal breast cancer patients. SABCS 2014 (poster).
4. Bishop, J. L. PD-L1 is highly expressed in non-AR driven Enzalutamide resistant prostate cancer. Abstracts; Prostate Cancer Foundation 2014.
5. Carneiro, B. A. Cancer Treatment Reviews 41 (2015) 170-178.
6. Wu, H. Pathol. Oncol. Res. DOI:10.1007/s12253-014-9876-5.
7. Shen, J. K. Programmed Cell Death Ligand 1 Expression in Osteosarcoma. Cancer Immunol. Res. 2 (7), 690-698 (2014).
8. Stevens, A. M. PD-L1 Expression on Monocytes Marks Active Systemic Lupus Erythematosus in Patients without Nephritis.

【0276】

参照による組み入れ

本明細書に挙げられた全ての発行物および特許は、個々の発行物または特許が参照により組み入れられることを具体的かつ個別に示されるかのように、全体として参照により本明細書に組み入れられる。矛盾がある場合、本明細書における任意の定義をはじめとする本出願が支配する。

【 0 2 7 7 】

均等物

本発明の具体的実施形態を議論したが、先の明細書は例示であり、制限ではない。本発明の多くの改変は、本明細書および以下の特許請求の範囲の再検討によって当業者に明白となろう。本発明の全ての範囲は、そのような改変に加えて均等物および本明細書の全範囲と共に以下の特許請求の範囲を参照することにより、決定されなければならない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/IB2016/051299															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/433, C07D285/08 Version=2016.01 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, C07D 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) Patseer, IPO Internal Database																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US2009264315A1 (TEXAS A & M UNN SYS), 22 October 2009 (22-10-2009) Paragraph [0027] to [0030], [0034] and [0039]</td> <td>1-26, 34-38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO2012168944A1 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD), 13 December 2012 (13-12-2012) Abstract and claims</td> <td>1-26, 34-38</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO2011161699A2 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD), 29 December 2011 (29-12-2011) Abstract and claims</td> <td>1-26, 34-38</td> </tr> <tr> <td>X, P</td> <td>WO2015033301 A1 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD [IN]), 12 March 2015 (12-03-2015) the whole document</td> <td>1-26, 34-38</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US2009264315A1 (TEXAS A & M UNN SYS), 22 October 2009 (22-10-2009) Paragraph [0027] to [0030], [0034] and [0039]	1-26, 34-38	A	WO2012168944A1 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD), 13 December 2012 (13-12-2012) Abstract and claims	1-26, 34-38	A	WO2011161699A2 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD), 29 December 2011 (29-12-2011) Abstract and claims	1-26, 34-38	X, P	WO2015033301 A1 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD [IN]), 12 March 2015 (12-03-2015) the whole document	1-26, 34-38
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
A	US2009264315A1 (TEXAS A & M UNN SYS), 22 October 2009 (22-10-2009) Paragraph [0027] to [0030], [0034] and [0039]	1-26, 34-38															
A	WO2012168944A1 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD), 13 December 2012 (13-12-2012) Abstract and claims	1-26, 34-38															
A	WO2011161699A2 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD), 29 December 2011 (29-12-2011) Abstract and claims	1-26, 34-38															
X, P	WO2015033301 A1 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD [IN]), 12 March 2015 (12-03-2015) the whole document	1-26, 34-38															
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 05-07-2016		Date of mailing of the international search report 05-07-2016															
Name and mailing address of the ISA/ Indian Patent Office Plot No.32, Sector 14, Dwarka, New Delhi-110075 Facsimile No.		Authorized officer K Janardana Telephone No. +91-1125300200															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2016/051299

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.: 27-33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 27-33 relate to subject-matter considered by this Authority to
be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv).
2. ☒ Claims Nos.: 1
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:
The present claim 1 relates to an extremely large number of possible products. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the products claimed, see examples (Support was found for only
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(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:

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 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.:

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 SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2016/051299

Citation	Pub.Date	Family	Pub.Date
WO 2012168944 A1	13-12-2012	US 2014199334 A1	17-07-2014
		EP 2717895 A1	16-04-2014
		CN 103732238 A	16-04-2014
		US 9096642 B2	04-08-2015
WO 2011161699 A2	29-12-2011	US 2011318373 A1	29-12-2011
		KR 20140002594 A	08-01-2014
		JP 2013534922 A	09-09-2013
		EP 2585099 A2	01-05-2013
		CN 103096915 A	08-05-2013
WO 2015033301 A1	12-03-2015	SG 11201601679T A	28-04-2016
		CA 2922655 A1	12-03-2015
		AU 2014316684 A1	28-04-2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2016/051299

Continuation of Claims found unsearchable (Box II)

1,3,4-OXADIAZOLE compounds) . The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim 1 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

The search of the international searching authority was restricted to those claimed products which appear to be supported.

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 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/10	(2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	

(81)指定国 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,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NL,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,TZ,UA,UG,US

(71)出願人 512332149

オーリジーン ディスカバリー テクノロジーズ リミテッド
AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED
インド共和国 560 100 バンガロール, ホスール ロード, エレクトロニック シティ
フェーズ II, ケーアイエーディーピー インダストリアル エリア, 39-40番
#39-40, KIADB Industrial Area, Electronic City Phase II, Hosur Road, Bangalore 560 100, India

(74)代理人 110002572

特許業務法人平木国際特許事務所

(72)発明者 サシクマー, ポテイル ゴヴィンダン ナーイル

インド国, バンガロール 560100, エレクトロニック シティ ポスト, II, アナンス
ナガー フェーズ, デカン パームス, #5

(72)発明者 ラーマチャンドラ, ムラリドハラ

インド国, バンガロール 560103, ベランダ ポスト, ロード, アウター リング, アダッ
シュ パーム リトリート, ヴィー173

(72)発明者 ネアマデバリ, スィーサラマイアー セッティ スダーシャン

インド国, バンガロール 560019, ケー. ジー. ナガー, ケー. レイアウト, アール. , シ
ェニマハタマ テンプル コンパウンド, 33/エー

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB02 AC07 AD01 AE03 FA14 FA16 FA17 FB01 FC01

4C063 AA01 BB01 BB04 BB09 CC58 DD03 DD06 EE01

4C084 AA19 NA05 ZB07 ZB26 ZB33 ZB35

4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 GA07 GA09 MA01 MA04 NA14 ZB07

ZB26 ZB33 ZB35