

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7417804号
(P7417804)

(45)発行日 令和6年1月19日(2024.1.19)

(24)登録日 令和6年1月11日(2024.1.11)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4245(2006.01)

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 0 5

C 0 7 D 271/06 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 0 7

C 0 7 D 271/06

請求項の数 3 (全70頁)

(21)出願番号	特願2020-547393(P2020-547393)	(73)特許権者	512332149
(86)(22)出願日	平成31年3月13日(2019.3.13)		オーリジーン オンコロジー リミテッド
(65)公表番号	特表2021-517146(P2021-517146 A)		インド国, カルナータカ, バンガロール 5 6 0 1 0 0, ホスール ロード,
(43)公表日	令和3年7月15日(2021.7.15)		エレクトロニック シティ フェース I
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/052039		I, ケーアイエーディービー インダストリアル エリア, 3 9 - 4 0 番
(87)国際公開番号	WO2019/175799	(74)代理人	100114188
(87)国際公開日	令和1年9月19日(2019.9.19)		弁理士 小野 誠
審査請求日	令和4年3月8日(2022.3.8)	(74)代理人	100119253
(31)優先権主張番号	201841009306		弁理士 金山 賢教
(32)優先日	平成30年3月14日(2018.3.14)	(74)代理人	100124855
(33)優先権主張国・地域又は機関	インド(IN)		弁理士 坪倉 道明
		(74)代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 1, 2, 4-オキサジアゾール化合物を用いてT I G I TおよびP D-1のシグナル伝達経路をモジュレートする方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

i n v i t r oで、細胞におけるI gおよびI T I Mドメインを有するT細胞免疫受容体 (T I G I T) シグナル伝達経路をモジュレートする方法であって、前記細胞を、

【表 1】

化合物番号	構造
1	
2	
3	
5	
8	
9	

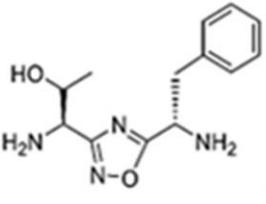
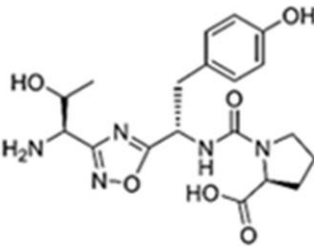
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
16	 ; もしくは
19	

である化合物、またはその立体異性体またはその医薬的に許容できる塩により表される化合物に接触させることを含む、方法。

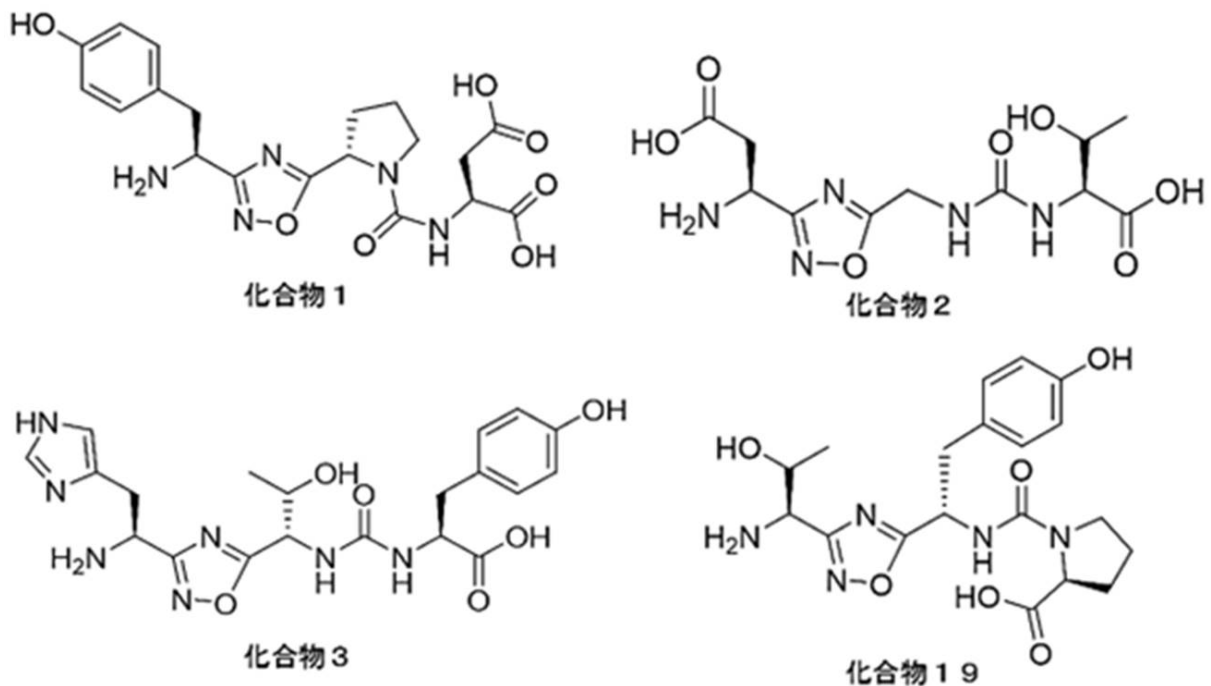
【請求項 2】

前記方法が、プログラム細胞死 1 (PD-1) シグナル伝達経路のモジュレーターをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記化合物が、化合物 1、化合物 2、化合物 3、若しくは化合物 19、またはそれらの立体異性体またはそれらの医薬的に許容できる塩である、請求項 2 に記載の方法。

【化 1】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2018年3月14日出願のインド特許仮出願第201841009306

号の利益を主張するものであり、この仮特許出願の明細書は、全体として参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

技術分野

本発明は、式（I）の化合物またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む、対象におけるIgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体（TIGIT）およびプログラム細胞死-1（PD-1）のシグナル伝達経路をモジュレートするための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

腫瘍に対する免疫系の活性を利用する免疫療法は、複数の悪性腫瘍における効果的な治療的アプローチであることが立証されている。事実、多くの腫瘍は、遺伝子変異の蓄積により、特異的腫瘍免疫性を潜在的に誘発し得る抗原を発現する。しかし腫瘍はまた、負の調節経路およびチェックポイント、例えばPD-1/PD-L1およびCTLA-4を活性化することによりこれらの応答を抑制し得る。

【0004】

TIGIT（IgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体）は、WUCAM、Vstm3またはVsig9としても知られる、活性化されたT細胞、TregおよびNK細胞により発現される阻害性受容体である。TIGITは、免疫グロブリン可変ドメインと、膜貫通ドメインと、免疫受容体抑制性チロシンモチーフ（ITIM）とを有し、PVRタンパク質ファミリーのシグネチャー配列エレメントを含有する。それは、ポリオウイルス受容体（PVR；CD155）およびネクチン2（CD112）と相互作用することが知られている（Stengle et al. (2012) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 19:5399）。TIGITは、成熟した免疫調節性樹状細胞の生成を促進することにより、T細胞活性化を抑制する。TIGITおよび他のそのような共阻害分子（例えば、CTLA-4、PD-1、Lag3およびBTLA）は、腫瘍細胞による免疫サーベランスの忌避において役割を担う場合がある。複数の実験は、PVR/CD155が黒色腫細胞（Inozume et al. (2014) J. Invest. Dermatol. 134:S121-Abstract 693）および様々な他の腫瘍で過剰発現されることを示した。TIGIT/PVR相互作用は、TおよびNK細胞の抗腫瘍応答を阻害することにより、そのような腫瘍細胞を免疫介在性の根絶から防御し得る可能性がある（Stanietzky et al. (2009) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 106:17858およびLozano et al. (2012) J. Immunol. 188:3869）。TIGIT経路は、CD155/TIGIT相互作用によりヒト（Stanietzky et al. (2009) Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) ;106:17858）またはマウス（Stanietzky et al. (2013) Eur J Immunol. 43:2138）のいずれかの初代NK細胞による殺傷を減少させることにより示される通り、NK細胞機能を負に調節することが知られている。加えて、MDSCによるNK細胞機能（脱顆粒、IFN-γ産生）の抑制は、TIGIThigh NK細胞により観察される、CD155-TIGIT相互作用およびより大きな機能的抑制に依存することが示された（Sarhan et al. (2016) Cancer Res 2016;76:5696）。他の実験は、Th1およびTh17応答を選択的に抑制する調節性T細胞（Treg）のTIGITサブセットを同定し（Joller et al. (2014) Immunity 40:569）、それによりTIGITブロック剤が抗腫瘍免疫応答を増進し得る代替的メカニズムを示唆する。

【0005】

TIGITは、CTLA-4、PD-1およびBTLAなどの他の共阻害受容体と同様に免疫応答を「オフにする」ように作用し得る。CTLA-4（イピリムマブ）およびP

10

20

30

40

50

D-1 (ニボルマブ、ペムブロリズマブ) を標的とする抗体は、ヒト癌の処置に認可されており、この治療的アプローチを確認する。ヒトTIGITに結合する抗体または他の薬剤もまた、癌の処置に用途を見出し得る。マウスモデルにおいて、PD-1およびTIGITの両方の抗体遮断は、CD8⁺T細胞介在性腫瘍拒絶の相乗的増進をもたらす (Grogan et al. (2014) J. Immunol. 192 (1) Suppl. 203. 15; Johnston et al. (2014) Cancer Cell 26: 1-15)。類似の結果が、黒色腫の動物モデルで得られている (Inozume et al. (2014) J. Invest. Dermatol. 134:S121-Abstract 693)。

【0006】

幾つかの実験は、TIGIT遮断が、PVR/CD155への結合に関してTIGITと競合する共活性化受容体DNAM-1/CD226の存在下に限り、抗腫瘍CD8⁺T細胞応答を増進するのに効果的であることを示唆している (Johnston et al. (2014) Cancer Cell 26:1-15)。さらなる実験は、TIGITおよびPD-1二重遮断のために作用するmAb (モノクローナル抗体) が、黒色腫へのCD8⁺T細胞応答を増進し、進行した黒色腫の患者のPD-1遮断の臨床有効性を改善することを説明した (Joe-Marc Chauvin et al., (2015), J Clin Invest. May 1; 125 (5): 2046-2058)。

【0007】

こうして、癌などの免疫関連疾患を増強する際のPD-1遮断と組み合わせたTIGIT遮断の利用があまり探求されていないという事実を考慮すれば、TIGITおよびPD-1シグナル伝達経路の二重阻害を呈する強力な治療薬を開発するためのアンメットニーズが存在する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

発明の概要

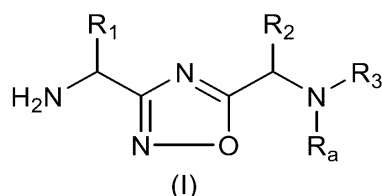
本発明は、1, 2, 4-オキサジアゾール化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩を用いて、IgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体 (TIGIT) シグナル伝達経路およびプログラム細胞死1 (PD-1) シグナル伝達経路をモジュレートする方法に関する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

一態様において、本開示は、対象におけるIgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体 (TIGIT) シグナル伝達経路およびプログラム細胞死1 (PD-1) シグナル伝達経路をモジュレートする方法であって、対象を、式 (I) :

【化1】



(式中、

R₁ は、水素、または-OH、-COOH、アリール、ヘテロアリールもしくはアリール-OHで場合により置換された-(C₁~C₆) アルキルを表し；

R₂ は、水素、または-OH、-SH、C(O)NH₂、-COOH、アリール、ヘテロアリールもしくはアリール-OHで場合により置換された-(C₁~C₆) アルキルを表し；

10

20

30

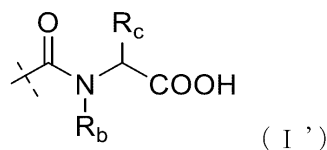
40

50

R_a は、水素を表すか；または R_a と R_2 が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

R_3 は、水素または式 (I')：

【化2】



10

により表される基を表し；

-----は、結合点を表し；

R_b は、水素を表すか；または R_b と R_c が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

R_c は、水素、または $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、アリールもしくはアリアル- OH で場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す) で示される化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩と接触させることを含む、方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0010】

20

【図1】CT26腫瘍担持マウスにおける化合物19の抗腫瘍効果

【発明を実施するための形態】

【0011】

発明の詳細な記載

本発明は、1, 2, 4-オキサジアゾール化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩を用いて、TIGITシグナル伝達経路およびPD-1シグナル伝達経路をモジュレートする方法を提供する。本発明はまた、式(I)の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む、TIGITおよびPD-1の両方により介在される疾患または障害の処置のための方法を提供する。

【0012】

30

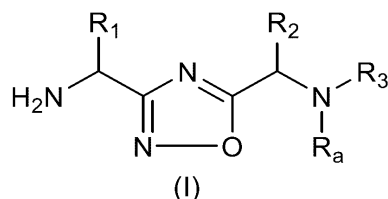
各実施形態は、本発明の説明として提供され、本発明の限定としてではない。実際に、本発明の範囲および主旨を逸脱することなく、様々な改良および変更が本発明で施され得ることは、当業者に明白であろう。例えば一実施形態の一部として例示または記載された特色を別の実施形態で用いて、さらなる実施形態を生じることができる。こうして、本発明は、添付の特許請求の範囲およびそれらの均等物の範囲に含まれるような改良および変更にも及ぶものとする。本発明の他の目的、特色、および態様は、以下の詳細な記載に開示されるか、または以下の詳細な記載により明白である。本開示が、例示的实施形態の記載に過ぎず、本発明のより広い態様の限定と解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。

【0013】

40

特定の実施形態において、本発明は、対象におけるIgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体(TIGIT)シグナル伝達経路およびプログラム細胞死1(PD-1)シグナル伝達経路をモジュレートする方法であって、対象を、式(I)：

【化3】



50

(式中、

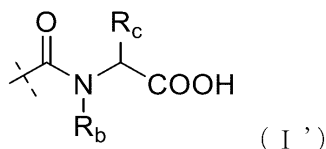
R_1 は、水素、または $-OH$ 、 $-COOH$ 、アリール、ヘテロアリールもしくはアリール- OH で場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；

R_2 は、水素、または $-OH$ 、 $-SH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、アリール、ヘテロアリールもしくはアリール- OH で場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；

R_a は、水素を表すか；または R_a と R_2 が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

R_3 は、水素または式 (I')：

【化 4】



により表される基を表し；

----- は、結合点を表し；

R_b は、水素を表すか；または R_b と R_c が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

R_c は、水素、または $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、アリールもしくはアリール- OH で場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す) で示される化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩と接触させることを含む、方法を提供する。

【0014】

特定の実施形態において、 R_1 は、水素、または $-OH$ 、 $-COOH$ 、フェニル、イミダゾリルもしくは $(p-OH)$ フェニルで場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す。

【0015】

特定の実施形態において、 R_1 は、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、イミダゾリル、フェニル、または $(p-OH)$ フェニルで場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す。

【0016】

特定の実施形態において、 R_1 は、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、イミダゾリル、または $(p-OH)$ フェニルで場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す。

【0017】

特定の実施形態において、 R_2 は、水素、または $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、フェニル、イミダゾリルもしくは $(p-OH)$ フェニルで場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す。

【0018】

特定の実施形態において、 R_2 は、水素、または $-C(O)NH_2$ 、フェニルもしくは $(p-OH)$ フェニルで場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す。

【0019】

特定の実施形態において、 R_2 は、水素、または $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、フェニル、イミダゾリルもしくは $(p-OH)$ フェニルで置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す。

【0020】

特定の実施形態において、 R_2 は、水素、または $-OH$ 、 $-COOH$ 、フェニル、イミダゾリル、もしくは $(p-OH)$ フェニルで置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す。

【0021】

特定の実施形態において、 R_a は、水素を表す。

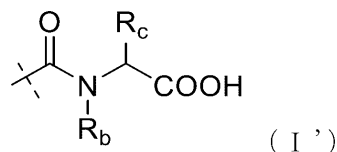
【0022】

特定の実施形態において、 R_a と R_2 は、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成している。

【0023】

特定の実施形態において、 R_3 は、

【化5】



10

を表し；ここで、

-----は、結合点を表し；

R_b は、水素を表すか；または R_b と R_c が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

R_c は、水素、または $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $COOH$ 、フェニルもしくは($p-OH$)フェニルで場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す。

【0024】

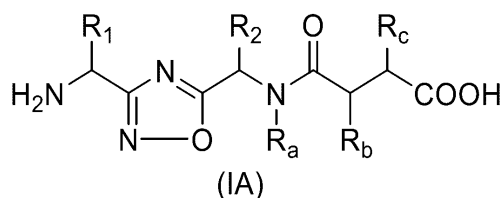
特定の実施形態において、 R_b と R_c は、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成している。

20

【0025】

特定の実施形態において、本発明に記載された化合物は、式(IA)：

【化6】



30

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_a 、 R_b および R_c は、式(I)の化合物に定義された通りである)で示される化合物により表される。

【0026】

特定の実施形態において、本発明に記載された化合物は、

R_1 が、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、イミダゾリル、フェニル、または($p-OH$)フェニルで場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；

R_2 が、水素、または $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、フェニル、イミダゾリルもしくは($p-OH$)フェニルで置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；

R_a が、水素を表すか、または R_a と R_2 が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

40

R_b が、水素を表すか、または R_b と R_c が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

R_c が、水素、または $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、フェニルもしくは($p-OH$)フェニルで場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す、式(IA)の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩により表される。

【0027】

特定の実施形態において、本発明に記載された化合物は、 R_1 が、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、イミダゾリル、または($p-OH$)フェニルで場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$

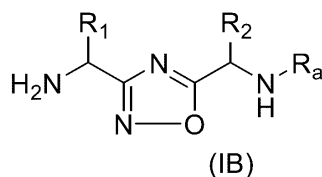
50

アルキルを表し； R_2 が、水素、または $-OH$ 、 $-COOH$ 、フェニル、イミダゾリルもしくは $(p-OH)$ フェニルで置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す、式(I A)の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩により表される。

【0028】

特定の実施形態において、本発明に記載された化合物は、式(I B)：

【化7】



10

(式中、 R_1 、 R_2 および R_a は、式(I)の化合物に定義された通りである)で示される化合物により表される。

【0029】

特定の実施形態において、本発明に記載された化合物は、

R_1 が、 $-OH$ または $(p-OH)$ フェニルで場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；

R_2 が、水素、またはフェニルもしくは $(p-OH)$ フェニルで場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；

20

R_a と R_2 が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成している、式(I B)の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩により表される。

【0030】

特定の実施形態において、用語「アリール」は、フェニルを示す。

【0031】

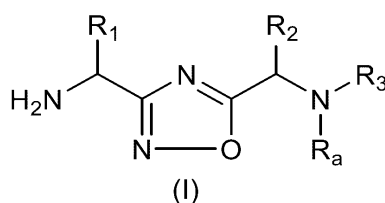
特定の実施形態において、用語「ヘテロアリール」は、イミダゾールを示す。

【0032】

特定の実施形態において、TIGITシグナル伝達経路およびPD-1シグナル伝達経路の二重モジュレータが、式(I)：

30

【化8】



(式中、

R_1 は、水素、または $-OH$ 、 $COOH$ 、アリール、ヘテロアリールもしくはアリール $-OH$ で場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；

40

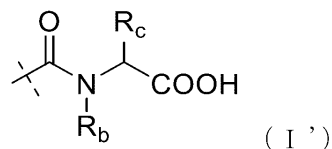
R_2 は、水素、または $-OH$ 、 $-SH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、アリール、ヘテロアリールもしくはアリール $-OH$ で場合により置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；

R_a は、水素を表すか；または R_a と R_2 が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

R_3 は、水素または式(I')：

50

【化 9】



により表される基を表し；

-----は、 $-N-R_a$ 基への結合点を表し；

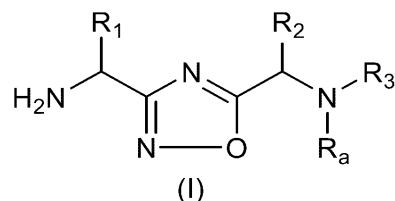
R_b は、水素を表すか；または R_b と R_c が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

R_c は、水素、または $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-COOH$ 、アリールもしくはアリール- OH で置換された $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表す) の化合物である。

【0033】

特定の実施形態において、本発明は、対象における I_g および $ITIM$ ドメインを有する T 細胞免疫受容体 ($TIGIT$) シグナル伝達経路およびプログラム細胞死 1 ($PD-1$) シグナル伝達経路をモジュレートする方法であって、対象を、式 (I)：

【化 10】



(式中、

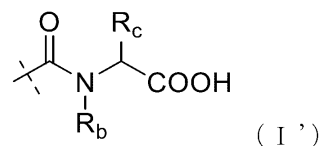
R_1 は、水素、 $-CH_2$ -アリール- OH 、 $-CH_2$ - $COOH$ 、 $-CH_2$ -イミダゾリル、 $-(CH_2)_2$ - $COOH$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2$ -アリール、 $-CH(CH_3)OH$ 、または $-CH_2(CH)(CH_3)_2$ を表し；

R_2 は、水素、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2$ -アリール- OH 、 $-CH_2$ - SH 、 $-CH_2$ -イミダゾリル、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2$ - $COOH$ 、 $-(CH_2)_2$ - $CONH_2$ 、または $-CH_2$ -アリールを表し；

R_a は、水素を表すか；または R_a と R_2 が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

R_3 は、水素または式 (I ')：

【化 11】



により表される基を表し；

-----は、 $-N-R_a$ 基への結合点を表し；

R_b は、水素を表すか；または R_b と R_c が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

R_c は、水素、 $-CH_2$ - $COOH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2$ -アリール- OH 、 $-CH_2$ -アリール、 $-(CH_2)_2$ - $CONH_2$ 、または $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ を表す) の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩と接触させることを含む、方法を提供する。

【0034】

特定の実施形態において、 R_1 は、水素または $-CH(CH_3)OH$ を表す。

【0035】

特定の実施形態において、 R_2 は、 $-(CH_2)_2-COOH$ を表す。

【0036】

特定の実施形態において、本発明は、対象におけるIgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体(TIGIT)シグナル伝達経路およびプログラム細胞死1(PD-1)シグナル伝達経路をモジュレートする方法であって、対象を、式(I)の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩と接触させることを含む、方法を提供し、化合物は、

【表1】

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

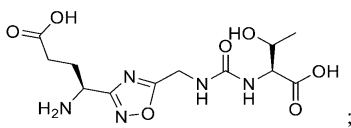
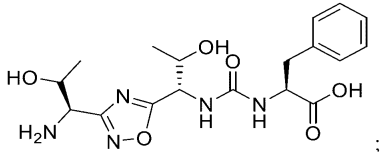
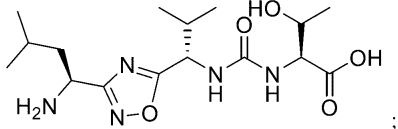
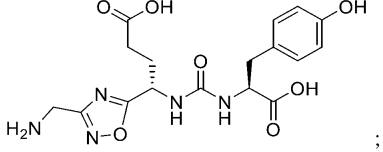
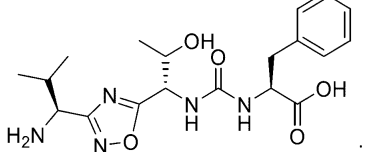
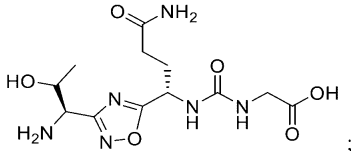
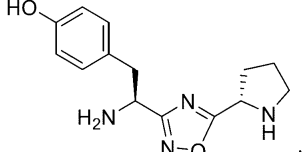
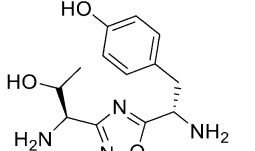
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
8	 ;
9	 ;
10	 ;
11	 ;
12	 ;
13	 ;
14	 ;
15	 ;

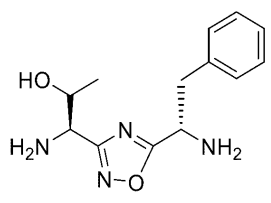
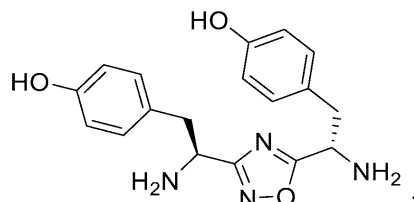
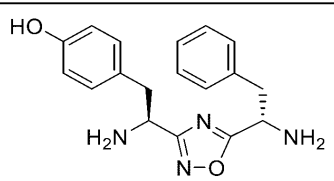
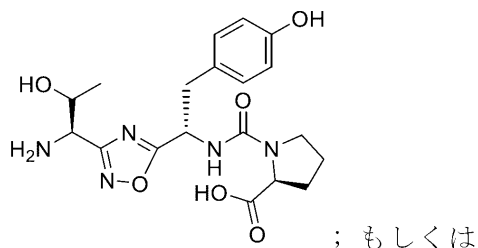
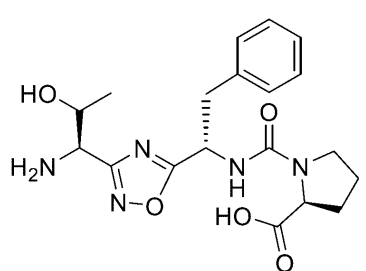
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
16	 ;
17	 ;
18	 ;
19	 ; もしくは
20	 ;

またはそれらの医薬的に許容できる塩もしくは立体異性体である。

【0037】

特定の実施形態において、本発明は、対象におけるIgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体（TIGIT）シグナル伝達経路およびプログラム細胞死1（PD-1）シグナル伝達経路をモジュレートする方法であって、対象を、式（I）の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩と接触させることを含む、方法を提供し、化合物は、

10

20

30

40

50

【表 2】

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

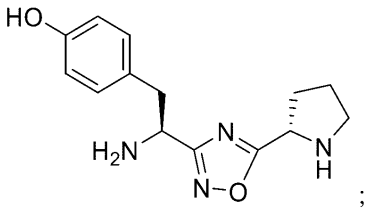
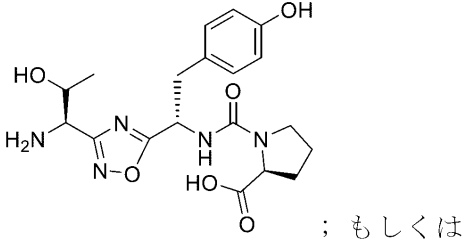
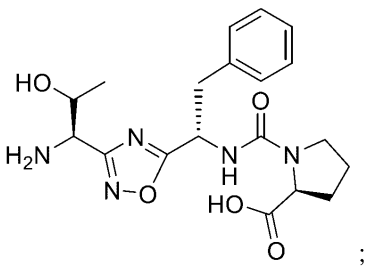
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
14	
19	
20	

またはそれらの医薬的に許容できる塩である。

【0038】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、式（I）の化合物のプロドラッグであってもよく、例えばその場合、親化合物中のヒドロキシルは、エステルとして存在するか、または親化合物中に存在するカルボナートもしくはカルボン酸は、エステルとして存在する。さらなる実施形態において、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）。

【0039】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、そのような化合物を構成する原子の1種または複数で原子同位体の不自然な割合を含み得る。例えば本発明は、本明細書に引用されたものと同一である本発明の同位体標識された変異体も包含するが、実際には、化合物の1種または複数の原子は、原子について自然界に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置き換えられている。明記された任意の特別な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れらの使用の範囲内で企図される。本発明の化合物に組み込まれ得る例示的同位体としては、 ^2H （「D」）、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{125}I および ^{123}I など、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、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の手順に従うことにより、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識された試薬を使用することにより、調製され得る。

【0040】

本発明の方法は、それを必要とする対象を処置するのに用いられてもよい。特定の実施形態において、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、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

できる担体を含む、医薬組成物として投与される。医薬的に許容できる担体は、当該技術分野で周知であり、例えば水または生理学的に緩衝された生理食塩水またはグリコール、グリセロール、オリーブ油などのオイルもしくは注射可能な有機エステルなどの他の溶媒もしくはビヒクルを含む。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、特に侵襲性投与経路（即ち、上皮バリアを介する輸送または拡散を回避する注射または埋め込みなどの経路）用である場合、水性溶液は、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。賦形剤は、例えば約剤の遅延放出を実行するように、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化するように、選択され得る。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を含む）、顆粒、再構成用の凍結乾燥物、粉末、溶液、シロップ、坐剤、注射などの投与単位剤形であり得る。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。組成物はまた、点眼剤などの外用投与（*t o p i c a l a d m i n i s t r a t i o n*）に適した溶液中に存在し得る。

10

【0041】

語句「医薬的に許容できる」は、人間および動物の組織と接触する使用に適し、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を起こさず、合理的な利益／リスク比に適う、健全な医学判断の範囲内であるそれらの化合物、材料、組成物および／または投与剤形を指すために本明細書で用いられる。

【0042】

本明細書で用いられる語句「医薬的に許容できる担体」は、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの医薬的に許容できる材料、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、患者に有害でないという意味で「許容でき」なければならない。医薬的に許容でき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類；（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その誘導体；（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）ピーナツ油、綿実油、ベニバナ油、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）等張生理食塩水；（18）リンゲル液；（19）エチルアルコール；（20）リン酸緩衝液；ならびに（21）医薬製剤中で用いられる他の非毒性適合性物質が挙げられる。

20

30

【0043】

特定の実施形態において、本開示は、先の実施形態のいずれかによる、対象におけるIgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体（TIGIT）シグナル伝達経路およびプログラム細胞死1（PD-1）シグナル伝達経路（例えば、PD-1、PD-L1またはPD-L2）をモジュレートする方法であって、対象を、式（I）の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩と接触させることを含む、方法を提供する。

40

【0044】

特定の実施形態において、本開示は、対象を、本明細書に開示された化合物19、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩と接触させることを含む、IgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体（TIGIT）シグナル伝達経路をモジュレートする方法を提供する。

【0045】

特定の実施形態において、本開示は、対象を、本明細書に開示された化合物20、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩と接触させることを含む、Igおよ

50

びITIMドメインを有するT細胞免疫受容体（TIGIT）シグナル伝達経路をモジュレートする方法を提供する。

【0046】

前述の実施形態のいずれかによれば、特定の実施形態において、細胞を接触させることは、それを必要とする対象において起こり、それにより癌、免疫障害、免疫不全症、炎症性障害、感染性疾患および移植片拒絶から選択される疾患または障害を処置する。

【0047】

特定の実施形態において、疾患または障害は、癌である。

【0048】

特定の実施形態において、本開示は、それを必要とする対象に、治療有効量のTIGIT/PD-1二重経路阻害剤を投与することを含む、腫瘍細胞の成長および／または転移を阻害するための方法を提供する。

【0049】

特定の実施形態において、腫瘍細胞は、小細胞肺癌、多発性骨髄腫、膀胱の癌腫（bladder carcinoma）、原発性胆管癌、卵巣癌、ホジキンリンパ腫、胃の癌腫（gastric carcinoma）、急性骨髄性白血病、および膵臓癌から選択される癌由来である。

【0050】

特定の実施形態において、腫瘍細胞は、芽腫、乳癌、上皮癌、結腸癌、肺癌、黒色腫、前立腺癌、腎臓癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭部または頸部の癌、子宮癌、卵巣癌、大腸癌、直腸癌、肛門領域の癌、腹膜の癌、胃癌（stomach cancer）、精巣癌、卵管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰部癌、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、肉腫、尿道癌、睾丸癌、慢性または急性白血病、小児の固形癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚性T細胞リンパ腫、中皮腫、胸腺癌、骨髄腫、膀胱癌（cancer of the bladder）、尿管癌、腎盂癌、肝臓癌、膵臓癌、移植後リンパ増殖症（PTLD）、中枢神経系（CNS）の新生物、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、脳下垂体腺腫、類表皮癌、唾液腺癌、扁平上皮癌、母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連するものなど）、メイグス症候群、メルケル細胞癌、および環境誘導性の癌から選択される癌由来である。

【0051】

特定の実施形態において、本発明は、対象における腫瘍細胞の成長および／または転移を阻害するための方法であって、それを必要とする対象にTIGIT/PD-1二重経路阻害剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0052】

特定の実施形態において、腫瘍細胞は、小細胞肺癌、多発性骨髄腫、膀胱の癌腫、原発性胆管癌、卵巣癌、ホジキンリンパ腫、胃の癌腫、急性骨髄性白血病、および膵臓癌から選択される癌のものである。

【0053】

特定の実施形態において、腫瘍細胞は、芽腫、乳癌、上皮癌、結腸癌、肺癌、黒色腫、前立腺癌、腎臓癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭部または頸部の癌、子宮癌、卵巣癌、大腸癌、直腸癌、肛門領域の癌、腹膜の癌、胃癌、精巣癌、卵管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰部癌、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、肉腫、尿道癌、睾丸癌、慢性または急性白血病、小児の固形癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚性T細胞リンパ腫、中皮腫、胸腺癌、骨髄腫、膀胱癌、尿管癌、腎盂癌、肝臓癌、膵臓癌、移植後リンパ増殖症（PTLD）、中枢神経系（CNS）の新生物、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、脳下垂体腺腫、類表皮癌、唾液腺癌、扁平上皮癌、母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連するものなど）、メイグス症候群、メルケル細胞癌、および環境誘導性の癌から選択される癌のものである。

【0054】

特定の実施形態において、本発明は、それを必要とする対象に、TIGIT/PD-1

10

20

30

40

50

二重経路阻害剤を投与することを含む、癌を処置するための方法を提供する。

【0055】

前述の実施形態のいずれかによれば、特定の実施形態において、TIGIT/PD-1 二重経路阻害剤は、式(I)の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩である。

【0056】

前述の実施形態のいずれかによれば、特定の実施形態において、TIGIT/PD-1 二重経路阻害剤は、式(IA)の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩である。

【0057】

前述の実施形態のいずれかによれば、特定の実施形態において、TIGIT/PD-1 二重経路阻害剤は、式(IB)の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩である。

【0058】

特定の実施形態において、本発明は、それを必要とする対象に、化合物19もしくは20、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩を投与することを含む、TIGITにより介在される癌を処置するための方法を提供する。

【0059】

特定の実施形態において、本発明は、対象における腫瘍細胞の成長および／または転移を阻害するための方法であって、それを必要とする対象に、IgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体(TIGIT)経路およびプログラム細胞死1(PD1)シグナル伝達経路を阻害できる、式(I)の化合物または医薬的に許容できる塩を投与することを含む、方法を提供する。

【0060】

特定の実施形態において、本発明は、対象における腫瘍細胞の成長および／または転移を阻害するための方法であって、それを必要とする対象に、IgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体(TIGIT)経路およびプログラム細胞死1(PD1)シグナル伝達経路を阻害できる、式(IA)の化合物または医薬的に許容できる塩を投与することを含む、方法を提供する。

【0061】

特定の実施形態において、本発明は、対象における腫瘍細胞の成長および／または転移を阻害するための方法であって、それを必要とする対象に、IgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体(TIGIT)経路およびプログラム細胞死1(PD1)シグナル伝達経路を阻害できる、式(IB)の化合物または医薬的に許容できる塩を投与することを含む、方法を提供する。

【0062】

活性化の際のCD8+ T細胞上のTIGITの上方制御(Joller et al. (2011) J Immunol. 186:1338)を考慮すると、多数の癌の兆候が、TIGIT遮断薬に応答すると予測される。入手可能なデータもまた、非小細胞肺癌、結腸癌、および黒色腫のCD8+ TIL (Chauvin et al. (2015) Clin Invest. 125:2046; Johnston et al. (2014) Cancer Cell. 26:923)、慢性リンパ性白血病(Catakovic et al., (2017) Oncoimmunology 7(1):E1371399)および濾胞性リンパ腫(Josefsson et al. (2018) Clin Cancer Res. 24:870)におけるT細胞、ならびに急性骨髄性白血病(AML)患者の末梢血単核細胞(PBMC) (Kong et al. (2016) Clin Cancer Res. 22:3057)における高レベルのTIGIT発現を示している。

【0063】

それらに開示された代表的な腫瘍細胞としては、非限定的に、芽腫(例えば、膠芽腫)、乳癌(例えば、乳癌腫(breast carcinoma)、原発性乳管癌、トリブ

10

20

30

40

50

ルネガティブ乳癌、エストロゲン受容体陽性（ER+）、プロゲステロン受容体陽性（PR+）、および／またはヒト上皮成長因子受容体2陽性（HER2+）、上皮癌（例えば、癌腫）、結腸癌、肺癌（例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、肺腺癌、および肺扁平上皮癌）、黒色腫（例えば、皮膚黒色腫、眼内黒色腫、皮膚または眼内悪性黒色腫、およびリンパ節関連黒色腫）、前立腺癌（例えば、前立腺腺癌）、腎臓癌（renal cancer）（例えば、腎臓細胞癌（RCC）および腎臓癌（kidney cancer））、骨癌（例えば、骨肉腫）、膵臓癌（例えば、膵腺癌）、皮膚癌、頭部または頸部の癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌）、子宮癌、卵巣癌（例えば、卵巣癌腫）、大腸癌（例えば、高頻度マイクロサテライト不安定性大腸癌および大腸腺癌）、直腸癌、肛門領域の癌、腹膜の癌、胃癌（例えば、胃の癌腫および消化器癌）、精巣癌、卵管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌（例えば、子宮頸部の癌腫）、膣癌（例えば、膣の癌腫）、外陰部癌（例えば、外陰部の癌腫）、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌（例えば、甲状腺の癌）、副甲状腺癌、副腎癌、肉腫（例えば、軟組織の肉腫およびカポジ肉腫）、尿道癌、睪丸癌、慢性または急性白血病（例えば、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、慢性リンパ性白血病、毛様細胞白血病および慢性骨芽球性白血病）、小児の固形癌、ホジキンリンパ腫（HL）（例えば、リンパ球豊富型（LRCHL）、結節性硬化型（NSHL）、混合細胞型（MCHL）およびリンパ球減少型（LDHL））、B細胞リンパ腫（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL））、非ホジキンリンパ腫（NHL）（例えば、低悪性度／濾胞性非ホジキンリンパ腫、小リンパ球性（SL）NHL、中悪性度／濾胞性NHL、中悪性度びまん性NHL、高悪性度免疫芽球性NHL、高悪性度リンパ芽球性NHL、高悪性度小型非切れ込み核細胞性NHL、巨大腫瘍病変NHL、バーキットリンパ腫、マントル細胞リンパ腫）、エイズ関連リンパ腫、皮膚性T細胞リンパ腫（例えば、菌状息肉症）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、移植後リンパ増殖症（PTLD）、リンパ球性リンパ腫、原発性CNSリンパ腫およびT細胞リンパ腫）、中皮腫、胸腺癌、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）、膀胱癌（例えば、膀胱の癌腫）、尿管癌、腎盂癌、肝臓癌（例えば、肝細胞癌、肝臓の癌腫、ヘパトーマ）、膵臓癌、移植後リンパ増殖症（PTLD）、中枢神経系（CNS）の新生物、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、脳下垂体腺腫、類表皮癌、唾液腺癌、扁平上皮癌、母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連するものなど）、メイグス症候群、メルケル細胞癌、環境誘導性の癌（アスベストにより誘発されたものを含む）、およびそれらの組み合わせなどの癌の細胞が挙げられる。

【0064】

他の実施形態において、例えば腫瘍細胞としては、前立腺癌、黒色腫、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、腎臓癌、膵臓癌、胃の癌腫、膀胱癌、食道癌、中皮腫、甲状腺癌、胸腺癌腫、肉腫、膠芽腫、慢性または急性白血病、リンパ腫、骨髄腫、メルケル細胞癌、上皮癌、大腸癌、膣癌、子宮頸癌、卵巣癌および頭頸部癌から選択される癌を挙げることができる。

【0065】

他の実施形態において、例えば腫瘍細胞としては、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌、非小細胞肺癌、腎臓細胞癌、膵臓癌、胃の癌腫、膀胱癌、中皮腫、ホジキンリンパ腫、子宮頸癌、卵巣癌および頭頸部の扁平上皮癌から選択される癌の細胞を挙げることができる。他の実施形態において、例えば腫瘍細胞としては、前立腺癌、黒色腫、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌、腎臓癌、膵臓癌、胃の癌腫、膀胱癌、食道癌、中皮腫、甲状腺癌、胸腺癌腫、肉腫、膠芽腫、慢性または急性白血病、リンパ腫、骨髄腫、メルケル細胞癌、上皮癌、大腸癌、膣癌、子宮頸癌、卵巣癌および頭頸部癌から選択される癌の細胞を挙げることができる。

【0066】

他の実施形態において、例えば腫瘍細胞としては、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌、非小細胞肺癌、腎臓細胞癌、膵臓癌、胃の癌腫、膀胱癌、中皮腫、ホジキンリンパ腫、子宮頸癌、卵巣癌および頭頸部の扁平上皮癌から選択される癌の細胞を挙げることができる。

10

20

30

40

50

【0067】

幾つかの実施形態において、腫瘍細胞および／または対象は、癌免疫療法を受けたことがない。癌免疫療法は、対象の免疫系を利用して、癌との戦いを支援する。例えば、癌免疫療法としては、アテゾリズマブ（PD-L1を標的とするヒトモノクローナル抗体）アベルマブ（PD-L1を標的とするヒトモノクローナル抗体）、ブレンツキシマブベドチン（CD30を標的とする抗体-薬物コンジュゲート）、リツキシマブ（CD20を標的とする抗体）、デュルバルマブ（durvalumab）（PD-L1を標的とするヒトモノクローナル（monoclonal）抗体）、イピリムマブ（CTLA-4を標的とするヒトモノクローナル抗体）、ニボルマブ（PD-L1を標的とするヒトモノクローナル抗体）、ペムブロリズマブ（ラムブロリズマブとも称される、PD-L1を標的とするヒトモノクローナル抗体）、トレメリマブ（CTLA-4を標的とするヒトモノクローナル抗体）、CT-011（PD-1を標的とする抗体）、MDX-1106（PD-1を標的とする抗体）、MK-3475（PD-1を標的とする抗体）、YW243.55.S70（PD-L1を標的とする抗体）、MPDL3280A（PD-L1を標的とする抗体）、MDX-1105（PD-L1を標的とする抗体）、およびMED14736（PD-L1を標的とする抗体）が挙げられるが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、癌免疫療法は、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗TIGIT抗体（例えば、WO2015/009856に開示された抗体）から選択される。

10

【0068】

さらなる実施形態において、本開示は、TIGITシグナル伝達経路およびPD-1シグナル伝達経路の遮断による、例えばPD-1（例えば、PD-1、PD-L1、またはPD-L2）およびTIGITにより誘導された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し、方法は、式（I）の化合物の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。

20

【0069】

幾つかの実施形態において、感染性疾患は、細菌感染、ウイルス感染、真菌感染、または寄生虫感染であり、細菌感染、ウイルス感染、真菌感染、または寄生虫感染の処置のために、式（I）の化合物の治療有効量を投与する方法である。

【0070】

活性化の際のCD8+ T細胞上のTIGITの上方制御（Joller et al. (2011) J Immunol. 186:1338）を考慮すると、TIGIT遮断薬は、多数の感染性疾患に効果的であると予測される。TIGITは、LCMV（Johnston et al. (2014) Cancer Cell. 26）およびHIV（Tauriainen et al. (2017) Sci Rep. 7:40354）により引き起こされる慢性感染においてCD8+ T細胞枯渇を増強することが報告されている。

30

【0071】

幾つかの実施形態において、例えば細菌感染は、クラミジア、バシラス、ボルデテラ、ボツリヌス毒素、カンピロバクター、バークホルデリア、炭疽、コレラ、クロストリジウム、リステリア、コノコッカス、コリネバクテリウム、ジフテリア、トレポネーマ、ブルセラ、エンテロコッカス、マイコプラズマ、ボレリア、エルウィニア、エシェリヒア、フランシセラ、ヘモフィルス、ヘリコバクター（Helicobacter）、クレブシエラ、キサントモナス、レジオネラ、レプトスピラ、レプトスピロシス、ライム病、メニンゴコッカス、肺炎球菌、マイコバクテリウム、ナイセリア、ビブリオ、パスツレラ、ペロバクター、セラチア、疫病、ストレプトコッカス、プロテウス、エンテロバクター、シュードモナス、リケッチア、サルモネラ、シゲラ、スタフィロコッカス・テタヌスおよびエルシニアから選択される少なくとも1種の細菌により引き起こされ得る。

40

【0072】

他の実施形態において、例えばウイルス感染は、アルボウイルス脳炎ウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスⅠ型、単純ヘルペスⅡ型、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタイン

50

・バーウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス 8 型、パピローマウイルス、BKウイルス、コロナウイルス、エコーウイルス、JCウイルス、天然痘ウイルス、B型肝炎、ボカウイルス、パルボウイルス B 19、アストロウイルス、ノルウォークウイルス、コクサッキーウイルス、A 型肝炎、ポリオウイルス、ライノウイルス、重度急性呼吸器症候群ウイルス、C 型肝炎、黄熱病、デングウイルス、西ナイルウイルス、風疹、E 型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、ヒト T 細胞リンパ向性ウイルス (HTLV)、インフルエンザ、グアナリトウイルス、フニンウイルス、ラッサウイルス、マチュポウイルス、サビアウイルス、クリミアーコンゴ出血熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、麻疹ウイルス、軟属腫ウイルス、おたふく風邪ウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合抱体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヘンドラウイルス、ニバウイルス、狂犬病、D 型肝炎、ロタウイルス、オルビウイルス、コルティウイルス、ワクシニアウイルス、およびバンナウイルスから選択される少なくとも 1 種のウイルスにより引き起こされ得る。

【0073】

他の実施形態において、例えば真菌感染は、口腔カンジダ、コクシオイデス・イミティス、ブラストマイセス・デルマトイティディス、オトマイコーシス、カンジダ（アルビカンス、クルセイ、グラブラタ、トロピカリスなど）、頭部白癬、白癬性毛瘡、体部白癬、股部白癬、黒癬、スポロトリックス・シェンキイ、接合菌症、クロモブラストマイコーシス、クリプトコッカス（ネオホルマンズなど）、ヒストプラズマ・カプスラツム、足白癬、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス、フェオヒフォミコーシス、黄癬、ムコラレス（ムコル、アブシジア、リゾファス）、スポロトリコーシス、アスペルギルス（フミガタス、ニガーなど）、ロボマイコーシス、マイセトーマ、オニコマイコーシス、ピエドラ・ピティリアシス・ベルセコロール (*pie dra pityriasis versicolor*)、およびリノスポリジオシスから選択され得る。

【0074】

幾つかの実施形態において、例えば寄生虫感染は、ヒト回虫、バランチジウム・コリ、エンタモエバ・ヒストリチカ、ギアルジア・ランブリア、ネグレリア・フォーレリ、ネカトル・アメリカヌス、ニッポストロンギルス・ブラジリエンシス、ストロンギロイデス・ステルコラリス、クリプトスポリジウム・ムリス、トリパノソマチダ・ガンビエンズ (*Trypanosomatida gambiense*)、トリパノソマチダ・ローデシエンズ (*Trypanosomatida rhodesiense*)、バベシア・ミクロチ、トリパノソーマ・クルジ、リーシュマニア・メキシカーナ、リーシュマニア・ブラジリエンシス、リーシュマニア・トロピカ、リーシュマニア・ドノバニ、ウチエレリア・バンフクロフィ、ドラクンクルス・メジネンシス、トキシプラズマ・ゴンディ、ファスキオラ・ギガンチカ、ヘテロフィエス・ヘテロフィエス、プラスモジウム・ビバックス、トリパノソーマ・ブルセイ、プラスモジウム・オバレ、プラスモジウム・マラリア、プラスモジウム・ファルシパルム、ニューモシスチス・カリニ、トリコモナス・バギナリス、ヒストモナス・メレアグリジス、双腺綱、トリクリス・トリキウラ、アカントアメーバ、エンテロビウス・ベルミクラリス、アンキロストーマ・ドーデナーレ、住血吸虫、肝吸虫、腸ジストマ、肺吸虫、スキストソーマ・マンソニ、スキストソーマ・ヘマトビウム、スキストソーマ・ジャポニクム、ファスキオラ・ヘパチカ、およびパラゴニムス・ウエステルマニから選択される少なくとも 1 種の寄生虫により引き起こされ得る。

【0075】

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ための方法を提供する。

【0076】

特定の実施形態において、本発明は、対象における免疫応答をモジュレートする方法であって、Ig および ITIM ドメインを有する T 細胞免疫受容体 (TIGIT) と PD-L1 または PD-L2 の少なくとも一方とを過剰発現する対象の生体試料を、式 (I) の

10

20

30

40

50

化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩に暴露することを含む、方法を提供する。

【0077】

特定の実施形態において、本発明は、対象における免疫応答をモジュレートする方法であって、a) 対象の生体試料がTIGITを過剰発現するか否かを決定すること；およびb) 試料がTIGITを過剰発現する場合、対象を式(I)の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩と接触させること、を含む、方法を提供する。

【0078】

特定の実施形態において、本発明は、対象における免疫応答をモジュレートする方法であって、

a) 試料がPD-L1またはPD-L2を過剰発現するか否かを決定すること；および
b) 試料がTIGITおよびPD-L1またはPD-L2のいずれか一方を過剰発現する場合、対象を式(I)の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩と接触させること、
をさらに含む、方法を提供する。

【0079】

特定の実施形態において、生体試料は、全血、血漿、血清、細胞（例えば、腫瘍細胞）、唾液、尿、便および組織から選択される。

【0080】

特定の実施形態において、対象は、癌を有し、場合により試料は、その癌からの1個または複数の細胞を含む。

【0081】

特定の実施形態において、対象は、細菌感染、ウイルス感染、真菌感染、および寄生虫感染から選択される感染性疾患を有する。

【0082】

特定の実施形態において、対照試料は、対象が式(I)の化合物を受ける前に得られ、対象試料は、対象が式(I)の化合物を受けた後に得られる。

【0083】

本発明の化合物は、単一薬物として（単一療法）または1種もしくは複数の他の薬剤とコンジョイントで（conjointly）用いられてもよい（コンジョイントセラピー（conjoint therapy））。化合物は、そのものとして、または好ましくは化合物が1種もしくは複数の医薬的に許容できる材料と混合された医薬組成物中で、用いられてもよい。

【0084】

特定の実施形態において、本発明は、対象におけるTIGITシグナル伝達経路およびPD-1シグナル伝達経路の両方により介在される免疫応答をモジュレートする際の使用のための化合物を提供する。

【0085】

特定の実施形態において、免疫応答は、TIGITシグナル伝達経路およびPD-1シグナル伝達経路の両方により介在される疾患または障害を処置するためにモジュレートされる。

【0086】

特定の実施形態において、本開示による癌は、芽腫、乳癌、上皮癌、結腸癌、肺癌、黒色腫、前立腺癌、腎臓癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭部または頸部の癌、子宮癌、卵巣癌、大腸癌、直腸癌、肛門領域の癌、腹膜の癌、胃癌、精巣癌、卵管の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰部癌、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、肉腫、尿道癌、睾丸癌、慢性または急性白血病、小児の固形癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚性T細胞リンパ腫、中皮腫、胸腺癌、骨髄腫、膀胱癌、尿管癌、腎盂癌、肝臓癌、膵臓癌、移植後リンパ増殖症（PTLD）、中枢神経系（CNS）の新生物、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、脳下垂体腺腫、類表皮癌、唾液腺癌、

10

20

30

40

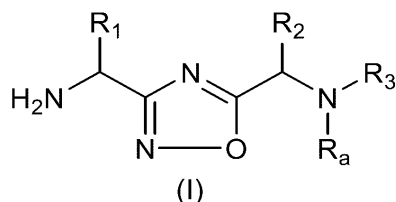
50

扁平上皮癌、母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫（脳腫瘍に関連するものなど）、メイグス症候群、メルケル細胞癌、および環境誘導性の癌から選択される。

【0087】

特定の実施形態において、本発明は、対象におけるIgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体（TIGIT）シグナル伝達経路およびプログラム細胞死1（PD-1）シグナル伝達経路をモジュレートする際の使用のための、式（I）：

【化12】



10

（式中、

R₁は、水素、または-OH、-COOH、アリール、ヘテロアリールもしくはアリール-OHで場合により置換された-(C₁~C₆)アルキルを表し；

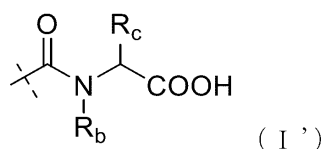
R₂は、水素、または-OH、-SH、C(O)NH₂、-COOH、アリール、ヘテロアリールもしくはアリール-OHで場合により置換された-(C₁~C₆)アルキルを表し；

20

R_aは、水素を表すか；またはR_aとR₂が、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

R₃は、水素または式（I'）：

【化13】



30

により表される基を表し；

-----は、結合点を表し；

R_bは、水素を表すか；またはR_bとR_cが、それらが結合する原子と一緒にピロリジン環を形成しており；

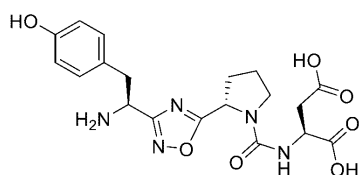
R_cは、水素、または-OH、-C(O)NH₂、COOH、アリールもしくはアリール-OHで場合により置換された-(C₁~C₆)アルキルを表す)の化合物、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩を提供する。

【0088】

特定の実施形態において、本発明は、対象におけるIgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体（TIGIT）シグナル伝達経路およびプログラム細胞死1（PD-1）シグナル伝達経路をモジュレートする際の使用のための、式：

40

【化14】



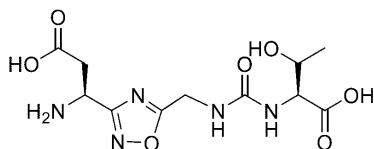
の化合物（化合物1）、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩を提供する。

50

【0089】

特定の実施形態において、本発明は、対象におけるIgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体（TIGIT）シグナル伝達経路およびプログラム細胞死1（PD-1）シグナル伝達経路をモジュレートする際の使用のための、式：

【化15】



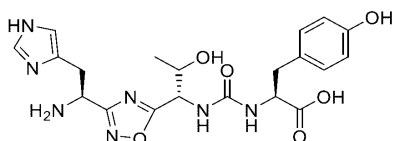
10

の化合物（化合物2）、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩を提供する。

【0090】

特定の実施形態において、本発明は、対象におけるIgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体（TIGIT）シグナル伝達経路およびプログラム細胞死1（PD-1）シグナル伝達経路をモジュレートする際の使用のための、式：

【化16】



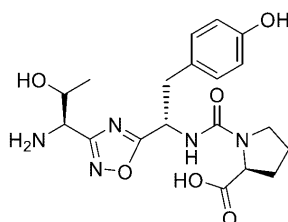
20

の化合物（化合物3）、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩を提供する。

【0091】

特定の実施形態において、本発明は、対象におけるIgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体（TIGIT）シグナル伝達経路およびプログラム細胞死1（PD-1）シグナル伝達経路をモジュレートする際の使用のための、式：

【化17】



30

の化合物（化合物19）、またはその立体異性体、またはその医薬的に許容できる塩を提供する。

【0092】

本明細書に他に断りがなければ、用語「抗体」または「抗体（複数形）」は広範囲には、抗体の天然由来形態（例えば、IgG、IgA、IgM、IgE）、ならびに一本鎖抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体および多重特異性抗体などの組換え抗体に加え、少なくとも1つの抗原結合部位を有する、前述のものの全ての断片および誘導体を包含する。抗体誘導体は、抗体にコンジュゲートされたタンパク質または化学的部分を含んでもよい。

【0093】

本明細書で用いられる用語「抗体」はまた、抗体の「抗原結合部分」（または単に「抗体部分」）を含む。本明細書で用いられる用語「抗原結合部分」は、抗原（例えば、バイオマーカーポリペプチドまたはその断片）に特異的に結合する能力を保持する抗体の1つまたは複数の断片を指す。抗体の抗原結合機能は、全長抗体の断片により実施され得るこ

50

とが示されている。

【0094】

用語「対照」は、テスト試料中の発現生成物への比較を提供するのに適した任意の参照標準を指す。特定の実施形態において、対照は、「対照試料」を得て発現生成物レベルを検出し、テスト試料からの発現生成物レベルに比較することを含む。そのような対照試料は、非限定的に、既知の転帰を有する対照の対象からの試料（貯蔵された試料または過去の試料の測定であり得る）、対象から単離された組織もしくは細胞、対象から単離された初代培養細胞／組織、対象の同一臓器もしくは身体部位から得られた隣接する正常な細胞／組織、正常対象から単離された組織もしくは細胞試料、または寄託機関から得られた初代細胞／組織を含む任意の適切な試料を含んでいてもよい。特定の実施形態において、対照は、非限定的に、ハウスキーピング遺伝子、正常組織からの発現生成物のレベル範囲（または他の過去に分析された対照試料）、患者群からのテスト試料中の過去に決定された発現生成物のレベル範囲、または特定の転帰を有する患者もしくは特定の処置を受けた患者のセットを含む任意の適切な供給源からの参照標準発現生成物レベルを含んでいてもよい。そのような対照試料および参照標準発現生成物レベルが、本発明の方法において対照として組み合わせて用いられ得ることは、当業者に理解されよう。

10

【0095】

TIGITの「正常な」発現レベルは、免疫応答のモジュレーションを必要としない対象、例えばヒト患者の細胞中のTIGITの発現レベルである。バイオマーカーの「過剰発現」または「有意に高い発現レベル」は、発現を評価するのに用いられるアッセイの標準誤差より大きく、対照試料（例えば、免疫モジュレーションを必要としない健常対象からの試料、または同一対象から得られた健常組織試料からの試料）中の発現活性またはTIGITレベル、好ましくは複数の対照試料中のバイオマーカーの平均発現レベルより、好ましくは少なくとも約10%高い、より好ましくは約1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20倍またはより高い、テスト試料中の発現レベルを指す。バイオマーカーの「有意に低い発現レベル」は、対照試料（例えば、免疫モジュレーションを必要としない健常対象からの試料）中のバイオマーカーの平均発現レベル、好ましくは複数の対照試料中のバイオマーカーの平均発現レベルより、少なくとも約10%低い、より好ましくは約1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20分の1またはより低い、テスト試料中の発現レベルを指す。

20

30

【0096】

TIGIT遺伝子の存在またはレベルを検出または決定するのに用いられる用語「試料」は典型的には、全血、血漿、血清、唾液、尿、便（例えば、糞便）、涙液、および任意の他の体液（例えば、「体液」の定義で先に記載された）、または小腸、結腸試料もしくは外科的切除組織などの組織試料である。幾つかの実施形態において、開示された方法は、TIGIT遺伝子の存在またはレベルを検出または決定する前に対象からの試料を得ることをさらに含む。

40

【0097】

医薬組成物は、経口もしくは吸入経路により、または非経口投与経路により投与されてよい。例えば組成物は、経口的に、静脈内輸液により、外用で、腹腔内に、膀胱内に、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（関節の中）、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、水性または非水性の等張滅菌注射溶液であってもよく、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を予定のレシピエントの血液と等張にする溶質、ならびに懸濁剤、可溶化剤

50

、増粘剤、安定剤および防腐剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁液を含有してもよい。経口投与、非経口投与、非下投与および静脈内投与が、好ましい投与方法である。

【0098】

本発明の化合物の投与量は、患者の年齢、体重もしくはは症状、ならびに化合物の効能もしくはは治療効果、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としては、例えば経口、点眼、直腸、経粘膜、外用または腸内投与；筋肉内、皮下、髄内注射に加え、髄腔内、直接心室内、静脈内、腹腔内、鼻内または眼内注射を含む、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、最大500mg、1gまたは2gの量で投与されてよい。投与量は、週1回、3日に1回、2日に1回、1日1回、1日2回、1日3回、またはより多く投与されてよい。別の実施形態において、特定の成人において、化合物は、医師により設計された期間の静脈内投与により連続投与され得る。投与量は、様々な条件により影響を受けるため、特定の例で、企図される投与範囲より少量または多量で実行される場合がある。医師は、治療的処置を受ける患者に適した投与量を即座に決定することができる。

【0099】

併用療法

本開示の化合物は、(1)式(I)の化合物の影響を補足および／もしくは強化する1種もしくは複数の他の薬物、(2)式(I)の化合物の薬物動態をモジュレートする、吸収を改善する、もしくは投与量を低減する1種もしくは複数の他の薬物、および／または(3)式(I)の化合物の副作用を低減もしくは改良する1種もしくは複数の他の薬物と組み合わせて投与されてもよい。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体内で依然として有効である間に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任意の投与形態を指す(例えば、この2種の化合物は、患者の体内で同時に効果的であり、2種の化合物の相乗効果を含んでいてもよい)。例えば異なる治療化合物は、同一製剤中または別の製剤中でのいずれかで、同時にまたは逐次にのいずれかで投与できる。特定の実施形態において、異なる治療化合物は、互いに1時間以内、12時間以内、24時間以内、36時間以内、48時間以内、72時間以内、または1週間以内に投与され得る。こうして、そのような処置を受ける個体は、異なる治療化合物の組み合わせた効果から利益を享受できる。各化合物は、同じまたは異なる経路により、および同じまたは異なる方法により投与されてもよい。幾つかの実施形態において、コンジョイントセラピーの組み合わせ効果は、免疫効果を通して検出可能である。

【0100】

他の薬物の投与量は、臨床で用いられてきた投与量であり得るか、または本開示の化合物と組み合わせて投与された場合に投与量が効果的であるような別の投与量であってもよい。本開示の化合物と他の薬物との比は、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応じて変動し得る。例えば他の薬物は、本開示の化合物の1重量部を基にして、0.01~100重量部の量で用いられてよい。

【0101】

コンジョイントセラピーは、本明細書で議論された任意の疾患を処置するのに用いられ得る。特定の実施形態において、本開示の式(I)の化合物を、別の治療薬、例えば抗癌剤、抗ウイルス薬、サイトカインまたは免疫アゴニストとコンジョイントで投与してもよい。幾つかの実施形態において、他の治療薬は、CTLA-4アンタゴニスト、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、またはPD-L2アンタゴニスト、およびEGFRアンタゴニストから選択される。

【0102】

TIGIT拮抗剤は、TIGITに介在される抑制からNK細胞機能を救済すると予測される。NK細胞は、抗体依存性細胞障害作用(ADCC)を通して癌細胞表面タンパク質を標的とする抗体(HER2、EGFR、CD38およびCD20抗体など)の多くの

有効性に寄与するため、TIGIT剤は、抗HER2抗体、抗EGFR抗体、抗CD38抗体および抗CD20抗体などの抗癌性抗体の多くとの組み合わせで相乗的に働くと予測される。

【0103】

併用療法のための薬剤

特定の実施形態において、式(I)の化合物は、別の治療薬、例えば以下のものとコンジョイントで投与され得る：

- 1) アルドステロン合成酵素阻害剤；
- 2) ALK阻害剤；アポトーシス誘導物質；
- 3) アロマターゼ阻害剤；
- 4) CART細胞（例えば、CD19を標的とするCART細胞）；
- 5) BCR-ABL阻害剤；
- 6) BRAF阻害剤；
- 7) CDK4／6阻害剤；
- 8) CEACAM（例えば、CEACAM-1、-3および／または-5）阻害剤；
- 9) c-KIT阻害剤；
- 10) c-MET阻害剤；
- 10) cRAP阻害剤；
- 11) CTLA4阻害剤；
- 12) チトクロームP450阻害剤（例えば、CYP17阻害剤）；
- 13) EGF阻害剤；
- 14) ERK1／2 ATP阻害剤；
- 15) FGF阻害剤（例えば、FGFR2またはFGFR4阻害剤）；
- 16) Flt3阻害剤（例えば、FLK2／STK1）；
- 17) P-糖タンパク質1阻害剤；
- 18) HDAC阻害剤；
- 19) HDM2阻害剤；
- 20) HER3阻害剤；
- 21) ヒスタミン放出阻害剤；
- 22) HSP90阻害剤；
- 23) IAP阻害剤；
- 24) IDH阻害剤；
- 25) IDO阻害剤
- 26) IGF-1R阻害剤；
- 27) 鉄キレート剤；
- 28) Janus阻害剤；
- 29) LAG-3阻害剤；
- 30) M-CSF阻害剤；
- 31) MEK阻害剤；
- 32) mTOR阻害剤；
- 33) p53阻害剤（例えば、p53／Mdm2相互作用の阻害剤）；
- 34) PDGFRβ阻害剤；
- 35) PKC阻害剤；
- 36) PI3K阻害剤；
- 37) PIM阻害剤；
- 38) PRLR阻害剤；
- 39) RafキナーゼC阻害剤；
- 40) スムーズンド（SMO）受容体阻害剤；
- 41) ソマトスタチンアゴニストおよび／または成長ホルモン放出阻害剤；
- 42) 形質導入モジュレータ（transduction modulator）および／

10

20

30

40

50

または血管新生阻害剤；

43) VEGFR-2 阻害剤（例えば、FLK-1/KDR）；

44) チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、CSF-1R チロシンキナーゼ）；

45) Wnt シグナル伝達阻害剤；

46) Bcl-2 阻害剤；

47) Mcl-1 阻害剤；

48) BTK 阻害剤；

49) CUDC-907（二重PI3K/HDAC 阻害剤）などの二重活性分子；ならびに

50) BET プロモドメイン阻害剤。

【0104】

本明細書に開示された化合物および組成物とのコンジョイント投与に適した追加の治療薬は、例えば、以下の発行物に記載されている：WO 2016/100882；WO 2016/054555；WO 2016/040892；WO 2015/097536；WO 2015/088847；WO 2015/069770；WO 2015/026634；WO 2015/009856；欧州特許第1377609号B1；Antoniana et al., Clin. Cancer Res. 2014 20:6258-6268；および Melero, et al., Nature Reviews Cancer 2015 15:457-472。各発行物は、全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0105】

例えば、癌の処置に向けられる本開示の方法において、本開示の化合物は、単一の医薬組成物として、または異なる医薬組成物の組み合わせとして別の化学療法剤とコンジョイントで使用され得る。化学療法剤の非限定的例としては、アルキル化剤、ニトロソ尿素剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来アルカロイド、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、白血球減少症（好中球減少症）処置薬、血小板減少症処置薬、制吐剤、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、他の免疫療法剤および他の抗癌剤が挙げられる。

【0106】

コンジョイントで投与され得る例示的細胞障害剤としては、抗微小管剤、トポイソメラーゼ阻害剤、代謝拮抗剤、分裂抑制剤、アルキル化剤、アントラサイクリン、ピンカアルカロイド、挿入剤、シグナル伝達経路を妨害し得る薬剤、アポトーシス促進剤、プロテオソーム阻害剤、および放射線（例えば、局所または全身照射）が挙げられる。

【0107】

追加の治療薬の非限定的な例としては、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質、融合タンパク質、核酸分子、低分子、模倣剤、合成薬、無機分子、および有機分子が挙げられるが、これらに限定されない。

【0108】

コンジョイントセラピーは、他の適合性のある薬剤、例えば化学療法剤、サイトカイン療法、インターフェロン療法（例えば、インターフェロン- α 、 β 、または γ ；インターフェロン α -2a；インターフェロン α -2b；インターフェロン α -m；インターフェロン α -n3；インターフェロン β -Ia；およびインターフェロン γ -Ib）、インターロイキン療法（例えば、IL-1、IL-2、IL-2R β 、IL-2R γ 、IL-3、IL-7、IL7R α 、IL-11、IL-12、IL-15、およびIL-21）、分化クラスター（CD）タンパク質（例えば、CD2、CD4、CD7、CD8 α 、CD8 β 、CD11a/CD18、CD11b、CD11c、CD11d、CD18、CD19、CD19a、CD20、CD27、CD28、CD29、CD30、CD40、CD40L、CD49a、CD49D、CD49f、CD69、CD84、CD96、CD100、CD103、CD137、CD160、CD226、CD229、CD278）共刺激調節因子、例えば、MHCクラスI分子のアゴニスト（例えば、アゴニスト抗体もしくはその抗原結合断片、または可溶性融合体）、TNF受容体タンパク質、免疫グロブリン様タンパク質、Tollリガンド受容体、CD83リガンド、サイトカイン受容体、イ

10

20

30

40

50

ンテグリン、シグナル伝達リンパ球活性化分子（SLAMタンパク質）、活性化NK細胞受容体、抗体療法、ウイルス療法、遺伝子療法またはそれらの組み合わせを含み得る。

【0109】

本開示の化合物とコンジョイントで投与され得る化学療法剤および他の治療薬としては、アピラテロン、Abraxane、アセグラトン、アシビシン、アクラシノマイシン、アクチミド、アクチノマイシン、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アルドホスファミドグリコシド、アレクチニブ、アレンドロネート、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミノレブリン酸、アミノプテリン、アムサクリン、アナストロゾール、アンシタビン、アンギオスタチン、アンギオザイム（angiolyse）、アングイジン、アンサマイトシン、アントラマイシン、アンチトロンビンIII、アパチニブ、アラビノシド、アルボプラチン、アスパラギナーゼ、オースラマイシン（authramycin）、アキシチニブ、アザシチジン、アザセリン、アゼテパ、アゾトマイシン、6-アザウリジン、バリシチニブ、バチマスタット、ベンダムスチン、ベニメチニブ、ベンゾドーパ、ベストラブシル、ベキサロテン、ビカルタミド、ビスアントレン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブレキナール、ブリバニブ、ブリオスタチン、ブロピリミン、ブラタシン、ブラタシノン、ブセレリン、ブスルファン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カリストアチン、カルステロン、カルミノマイシン、カンボテシン、カペシタビン、カラビシン、カルボプラチン、カルボキノン、カルフィルゾミブ、カルモフル、カルムスチン、カルビシン、カルゼレシン、カルジノフィリン、セデフィンゴール、セジラニブ、クロマファジン、クロラムブシル、クロロキン、クロロゾトシン、クロロホスファミド、クロモマイシン、シロレマイシン、シスプラチン、シスジクロロジアミン白金（II）、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コビメチニブ、コルヒチン、クリスナトール、クリゾチニブ、クリプトフィシン1、クリプトフィシン8、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、サイトカラシンB、シトシンアラビノシド、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダノプレビル、ダサチニブ、ジアジクオン、ジブロモマンニトール、ダウノルビシン、デシタビン、デフォファミン（defofamine）、デガレリクス、1-デヒドロテストステロン、デランゾミブ、デメコルシン、デメトキシビリジン、デニロイキン、デネニコキン、デノプテリン、デサセチルラビドマイシン、デトルビシン、デキサメタゾン、デキソルマブプラチン、デザグアニン、ジアジクオン、6-ジアゾ-5-オキソ-ε-ノルロイシン、ジクロロアセタート、ジデオキシウリジン、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ジフチトクス、ジフルオロメチロミチン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ジナシクリブ、ドセタキセル、ドラスタチン、ドビチニブ、ドキシフルリジン、ドキシソルユビシン、ドキシサイクリン、ドロロキシフェン、ドロモスタノロン、デュアゾマイシン、デュオカルマイシン、ジネミシン、エダトレキサート、エフロミチン、酢酸エリプチニウム、エレウテロビン、エメチン、エムシロムス、エンコラフェニブ、エンロプラチン、エノシタビン、Enpromate、エピプロピジン、エピルビシン、エピチロン、エピチオスタノール、エルプロゾール、エリスモデギブ、エルロチニブ、エソルビシン、エスペラミシン、エストラジオール、エストラムスチン、エタニダゾール、臭化エチジウム、2-エチルヒドラジド、エチドロネート、エトグルシド、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルロシタビン、フルタミド、フォレチニブ、フォルメスタン、ホスキドン、フォテムスチン、フロリン酸、ガシトシン、硝酸ガリウム、ガルニセルチブ、ガンドチニブ、ゲフィチニブ、ゲルダナマイシン、ゲムシタビン、ゲニステイン、グルココルチコイド、ゴセレリン、グラミシジンD、ハービマイシン、ヒルトノール、4-ヒドロキシタモキシフェン、ヒドロキシウレア、イバンドロネート、イダルビシン、イホスファミド、イルモホシン、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インドキシモド、インターフェロン、イプロプラチン、イリノテカン、イロノテカン（ironotecan）、イキサゾミブ、ケオキシフェン、ラハーパレベック、ラメオチド、ラパチニブ、レナリドミド、レスタウルチニブ、レト

10

20

30

40

50

ロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レンチナン、レバミゾール、リアロゾール、リドカイン、リニファニブ、ロメテレキソ (lometrexo)、ロムスチン、ロニダミン、ロソキサントロン、マルセロマイシン、マリゾミブ、マシチニブ、マソプロコール、メイタンシン、メイタンシノール、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、マンノムスチン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メレンゲストロール、メノガリル、メルファラン、メピチオスタン、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、メトプリン、メツレドーパ、ミトラマイシン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトスペル、ミトタン、ミトキサントロン、モメロチニブ、モンタニド、モピダモール、モテサニブ、モトリモド、ミコフェノール酸、マイロターグ、nab-パクリタキセル、ナベルピン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニルタミド、ニムスチン、ニトラクリン、ノコダゾール、ノガラマイシン、ノバントロン、ノベンピチン (novembichin)、オビヌツズマブ、オクトレオチド、オリボマイシン、オナプリストン、オルマブラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリチニブ、パルボシクリブ、パミドロネート、パンクラチスタチン、パノビノスタット、パゾパニブ、ペガブタニブ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン α -2b、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントスタチン、N4-ペントキシカルボニル-5-デオキシ-5-フルオロシチジン、ペプロマイシン、ペリフォシン、フェナメット、フェネステリン、ピマセルチブ、ピボプロマン、ピボスルファン、ピラルビシン、プリカマイシン、ポドフィリン酸、ポリフェプロサン、ポマリドミド、ポルフィマー、ポルフロマイシン、ポトフィロマイシン、プレドニムスチン、プロカイン、プロカルバジン、プロプラノロール、プテロブテリン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ラルチトレキセド、ラロキシフェン、ラニムスチン、ラパマイシン、ラビドマイシン、ラゾキサン、レゴラフェニブ、リセドロネート、レシキモド、リツキシマブ、ロドルビシン、ログレチミド、ロリジン、ルキソリチニブ、サフィンゴール、サルコジクチン、セルメチニブ、セマキサニブ、セムスチン、セマピモド (simapimod)、シムトラゼン、シロリムス、シゾフィラン、ソラフェニブ、スパルホサート、スパルソマイシン、スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロブラチン、スポンギスタチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌル、スニチニブ、スラミン、タリソマイシン、タモキシフェン、タリモジーン、タソシチニブ、タキソール、テガフル、テラチニブ、テロキサントロン、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テヌアゾン酸、テロキシロン、テストラクトン、テストステロン、テトラカイン、テザシチピン、サリドマイド、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チルドロネート、チラパザミン、チタノセン、チボザニブ、トセラニブ、トファシチニブ、トポイソメラーゼ阻害剤 RFS2000、トポテカン、トレミフェン、トザセルチブ、トラメチニブ、トラスツズマブ、トリアジクオン、トレチノイン、2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、トリロスタン、トリメチロールメラミン、トリメトレキサート、トリプトレリン、トロホスファミド、ツベルシジン、ツビザニブ (tuvizanib)、ウラシルマスタード、ウベニメクス、ウレドーパ (uredopa)、ウレタン、バンデタニブ、バプレオチド、Vargatef、バタラニブ、ベムラフェニブ、ベルラクリン、ベルテポルフィン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビネピジン、ビングリシナート、ビンロイロシン、ビノレルピン、ビンロシジン、ビンゾリジン、ボロゾール、ビスモデギブ、ゼローダ、ザクティマ、ゼニプラチン、ジノスタチン、Ziv-アフィリベルセプト、ゾレドロネートおよびゾルビシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0110】

特定の実施形態において、例示的化学療法剤としては、ABT-869、ACP-196、ADX S11-001、ADX S31-142、AEE788、AG-490、AM0010、AMN-107、AMP-224、AMP-514、AP24534、ARRY-142886、AST-6、AZD1480、AZD4547、AZD6094、AZD6244、AZD8055、AZD9291、B7-H3、BAFFR、4-1BB

、BEZ235、BGT226、BHG712、BIBF1120、BIBW2992、BIX02188、BJG398、BKM-120、BMS-599626、BMS-690154、BMS-777607、BMS-911543、BMS-936558、BMS-936559、BMS-986016、BRA F V600E、BT LA、BUW078、BYL719、CAL-101、CAL-263、CBI-TMI、CC-1065、CC-4047、CC-5013、CDS、CDX-1127、CEACAM1、CEP-701、CEP-11981、CGM097、Chi Lob 7/4、CI-1040、CO-1686、CP-673451、CP-870、893、CpG 7909、CPT-11、CRTAM、CT-011、CTL019、CTLA-4、CUDC-101、CYC116、CYT 387、DCC-2036、DNAM1、E6201、E7080、EGF816、FOLFOX6、G02443714、G-38963、GADS、GC1008、G-CSF、GDC-0032、GDC-0973、GDC-0980、GITR、GMCSF、GR-MD-02、GSK1059615、GVAX、H VEM (LIGHTR)、IA4、ICAM-1、ICOS、IMC-TR1、IMP321、INC280、INC424、INCB18424、INCB024360、INCB028050、IPH2012、IPI926、IRX-2、ISA51VG、ITGA4、ITGA6、ITGAD、ITGAE、ITGAL、ITGAM、ITGAX、ITGB1、ITGB2、ITGB7、JNJ-26483327、Ki8751、KIRDS2、KU-0063794、KW-289LAT、LBH589、LCL161、LGH447、LTBR、LDK378、LEE011、LGX818、LIGHT、LJM716、LY117018、LY2157299、LY294002、LY2940680、M-CSF、MARTI、MDX-1105、MDX-1106、MEDI0562、MEDI4736、MEDI4737、MEDI6383、MEDI6469、MEK162、MG-132、MGCD265、MK-3475、MK4166、MM-121、MOXR0916、MP470、MPDL3280A、MSB-0010718C、NKG2C、NKG2D、NKp30、NKp44、NKp46、NKp80 (KLR F1)、NY-ESO-1、ODC-0879、ODC-0980、ONX-0912、ODC-0941、OSI-027、OSI-930、OSK-1120212、OSK2118436、OSK2126458、OX40、P529、PAG/Cbp、PD153035、PD173074、PD0325901、PF-299804、PF-02341066、PF-04217903、PF-046915032、PF-05082566、PD98059、Poly (I:C)、PKI-587、PLX4032、PLX4720、PSGL1、PSK、PX-886、Rad-001、RAF265、rH IgM12B7、R07204、R04987655、R06895882、R07009789、SAR245408、SAR245409、SB-1317、SB-1518、SB-1578、SELPLG、SF1126、SGX523、SLAM、SLAMF4、SLAMF6、SLAMF7、SLAML_BLA ME、SLP-76、SU5402、T2毒素、TEW7197、TGN1412、TNFR2、TRANCE/RANKL、Trimix-DC、TRP-2、TRX518、TSU-68、VLA1、VLA-6、WYE-354、WZ3146、WZ4002、WZ8040、XL-147、XL-184、XL-228、XL-281、XL-647、XL-756、XL-765、XL-880、イットリウム90/MX-DTPA、およびYW243.55.S70などのサイトカインが挙げられるが、これらに限定されない。

【0111】

本明細書に開示された化合物とコンジョイントで使用され得る例示的パクリタキセル剤としては、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセル (Abraxis Bioscienceにより販売されるABRAXANE)、ドコサヘキサエン酸結合パクリタキセル (DHA-パクリタキセル、Protargaにより販売されるTaxoprexin)、ポリグルタマート結合パクリタキセル (PG-パクリタキセル、Cell Therapeuticにより販売されるパクリタキセルポリグルメックス、CT-2103、XYOTAX

)、腫瘍活性化プロドラッグ (TAP)、ANG105 (ImmunoGenにより販売される3分子のパクリタキセルに結合したAngiopep-2)、パクリタキセル-EC-1 (erbB2認識ペプチドEC-1に結合したパクリタキセル; Li et al., Biopolymers (2007) 87:225-230参照)、およびグルコースがコンジュゲートされたパクリタキセル (例えば、2'-パクリタキセルメチル2-グルコピラノシルスクシナート、Liu et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 17:617-620参照) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0112】

特定の実施形態において、例示的化学療法剤としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

- 1) (S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド；
- 2) ((1R, 9S, 12S, 15R, 16E, 18R, 19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28E, 30S, 32S, 35R)-1, 18-ジヒドロキシ-12-{(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル}-19, 30-ジメトキシ-15, 17, 21, 23, 29, 35-ヘキサメチル-11, 36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.04, 9]ヘキサトリアコンター-16, 24, 26, 28-テトラエン-2, 3, 10, 14, 20-ペンタオン)；
- 3) (S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-2-(4-{メチル-[4-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)-トランス]-シクロヘキシルメチル}-アミノ)フェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-3オン；
- 4) N-(4-((1R, 3S, 5S)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル)ピリジン-3-イル)-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミド；
- 5) 米国特許第8, 735, 551号に記載された通りの、配列番号141のVHおよび配列番号140のVLを含む、抗HER3モノクローナル抗体またはその抗原結合断片；
- 6) (E)-N-ヒドロキシ-3-(4-((2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)アミノ)メチル)フェニル)アクリルアミド；
- 7) (3R)-3-シクロペンチル-3-[4-(7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリル；および／または
- 8) 8-(2, 6-ジフルオロ-3, 5-ジメトキシフェニル)-キノキサリン-5-カルボン酸(4-ジメチルアミノメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-アミド。

【0113】

他の実施形態において、例示的化学療法剤としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

- 1) 3-(1H-インドール-3-イル)-4-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-キナゾリニル]-1H-ピロール-2, 5-ジエン；
- 2) 5-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-N-エチル-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド；
- 3) 2-メチル-2-(4-(3-メチル-2-オキソ-8-(キノリン-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)フェニル)プロパンニトリル(ダクトリシブ)；
- 4) 化合物D (CYP17阻害剤)；
- 5) 4-[3, 5-ビス(2-ヒドロキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル]-安息香酸(デフェラシロックス(defeasirox))；
- 6) 4, 4'-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチレン)ビス-ベンゾニトリル(レトロゾール)；

10

20

30

40

50

- 7) (4S, 5R) - 3 - (2' - アミノ - 2 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - [4, 5' - ビピリミジン] - 6 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン;
- 8) (S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5) - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 (1H) - オン;
- 9) 4 - [(4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチル] - N - [4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] フェニル] - メタンスルホナート - ベンズアミド;
- 10) 4 - [(R) - 6, 7 - ジヒドロ - 5H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 5 - イル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (オシロドロスタット);
- 11) N - [6 - [(2R, 6S) - 2, 6 - ジメチル - 4 - モルホリニル] - 3 - ピリジニル] - 2 - メチル - 4' (トリフルオロメトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - カルボキサミド、ニリン酸塩 (ソニデギブリン酸塩);
- 12) (R) - 2 - (5 - (4 - (6 - ベンジル - 4, 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - イル) プロパン - 2 - オール;
- 13) 化合物M (PRLRに対するヒトモノクローナル抗体);
- 14) 2 - (2', 3 - ジメチル - [2, 4' - ビピリジン] - 5 - イル) - N - (5 - (ピラジン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド;
- 15) 7 - シクロペンチル - N, N - ジメチル - 2 - ((5 - ((1R, 6S) - 9 - メチル - 4 - オキソ - 3, 9 - ジアザビシクロ [4.2.1] ノナン - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキサミド;
- 16) 化合物P (FGFR2および/またはFGFR4抗体薬物コンジュゲート、mAb 12425);
- 17) 化合物Q (M-CSFに対するFabのモノクローナル抗体);
- 18) N - [(9S, 10R, 11R, 13R) - 2, 3, 10, 11, 12, 13 - ヘキサヒドロ - 10 - メトキシ - 9 - メチル - 1 - オキソ - 9, 13 - エポキシ - 1H, 9H - ジインドロ [1, 2, 3m] ピロロ [3, 4 - j] [1, 7] ベンゾジアゾニン - 11 - イル] - N - メチル - ベンズアミド (ミドスタウリン);
- 19) 1 - メチル - 5 - ((2 - (5 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル) オキシ) - N - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - アミン;
- 20) シクロ ((4R) - 4 - (2 - アミノエチルカルバモイルオキシ) - L - プロリル - L - フェニルグリシル - D - トリプトフィル - L - リシル - 4 - O - ベンジル - L - チロシル - L - フェニルアラニル) (パシレオチドニアスパラギン酸塩);
- 21) 1 - アミノ - 5 - フルオロ - 3 - [6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 2 (1H) - キノリノン (ドビチニブ);
- 22) 8 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 3 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 2 - オン;
- 23) N6 - (2 - イソプロポキシ - 5 - メチル - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) フェニル) - N4 - (2 - (イソプロピルスルホニル) フェニル) - 1H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4, 6 - ジアミン;
- 24) 3 - (4 - (4 - ((5 - クロロ - 4 - ((5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) ピペリジン - 1 - イル) 1) チエタン 1, 1 - ジオキシド;
- 25) 5 - クロロ - N2 - (2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - (1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) フェニル) - N4 - (5 - メチル - 1H) - ピラゾール - 3 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン;

10

20

30

40

50

- 26) 5-クロロ-N2-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-N4-(5-メチル-1Hピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン;
- 27) 6-[(2S, 4R, 6E) -4-メチル-2-(メチルアミノ)-3-オキソ-6-オクテン酸] シクロスポリンD。Amdray。PSC833。[3'-デスオキシ-3'-オキソ-MeBmt] 1-[Val] 2-シクロスポリン (Valspodar);
- 28) N-(4-クロロフェニル)-4-(4-ピリジニルメチル)-1-フタラジンアミンスクシナート (コハク酸バタラニブ);
- 29) 化合物CC (IDH阻害剤);
- 30) (R)-N-(4-(クロロジフルオロメトキシ)フェニル)-6-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-(1H-ピラゾール-5-イル)ニコチンアミド;
- 31) 化合物EE (cRAF阻害剤);
- 32) 化合物FF (ERK1/2ATP競合阻害剤); および
- 33) 4-((2-((1R, 2R) -2-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) ベンゾ[d]チアゾール-6-イル) オキシ)-N-メチルピコリンアミド。例えば、全体として参照により本明細書に組み入れられるWO2016/100882参照。

【0114】

特定の実施形態において、コンジョイント投与のための例示的治療薬は、モノクローナル抗体またはその断片である (例えば、Bolliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123参照)。これらの治療用モノクローナル抗体および/またはその断片としては、抗LAG-3モノクローナル抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗TIM-3抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIGIT抗体、抗OX40抗体、抗GITR抗体、アダリムマブ、アフアチニブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、アキシチニブ、バシリキシマブ、バビツキシマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ブレンツキシマブ、カナキヌマブ、セルトリズマブ、セツキシマブ、ダクリズマブ、デノスマブ、デュルバルマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エロツズマブ、フォスタマチニブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴリムマブ、イブリツモマブチウキセタン、インフリキシマブ、イピリムマブ、ランブロリズマブ、ラパチニブ、レンバチニブ、リリルマブ、モガムリズマブ、モタビズマブ、ムブリチニブ、ナタリズマブ、ニボルマブ、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パニツムマブ、ペガプタニブ (pegaptani)、ペムブロリズマブ、ペルツズマブ、ピジリズマブ、ラニビズマブ、ラキシバクマブ、リロツムマブ、リツキシマブ、トシリズマブ、トシツモマブ-E-13、トラスツズマブ、トレメリムマブ、ウレルマブ、ウステキヌマブ、およびバルリルマブが挙げられるが、これらに限定されない。

【0115】

併用療法はまた、二重特異性抗体の投与を含み得る。二重特異性抗体は、2つの別々の抗原を標的とするために用いられ得る。例えば、抗Fc受容体/抗腫瘍抗原 (例えば、Her-2/neu) 二重特異性抗体は、マクロファージを腫瘍部位に向けるために使用されてきた。この標的化は、腫瘍特異性応答をより効果的に活性化し得る。これらの応答のT細胞アームは、PD-1遮断の使用によって増強されるであろう。あるいは、抗原が、腫瘍抗原と樹状細胞特異的細胞表面マーカーに結合する二重特異性抗体の使用によりDCに直接送達され得る。

【0116】

宿主の免疫応答性を活性化するために使用され得る他の抗体は、本明細書に記載された併用療法と組み合わせて使用され得る。これらは、樹状細胞の表面上で、DC機能および抗原提示を活性化する分子を含む。抗CD40抗体は、効果的にT細胞ヘルパー活性に置き換えることができ (Ridge, J. et al. (1998) Nature 393:474-478)、かつPD-1抗体と組み合わせて使用され得る (Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201(5)527-40)。CTLA-

4（例えば、米国特許第5,811,097号）、OX-40（Weinberg, A. et al., (2000) Immunol 164:2160-2169）、4-1BB（Melero, I et al. (1997) Nature Medicine 3:682-685 (1997)、およびICOS（Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397:262-266）などのT細胞共刺激分子に対する抗体もまた、T細胞活性化のレベル上昇を提供し得る。

【0117】

本明細書に記載された組成物およびコンジョイント法における使用に適した免疫調節剤および治療としては、抗T細胞受容体抗体、例えば、抗CD3抗体（例えば、Nuvion（Protein Design Labs）、OKT3（Johnson&Johnson）、または抗CD20抗体リツキサン（IDEC）、抗CD52抗体（例えば、CAMPATH 1H（Ilex））、抗CD11a抗体（例えば、Xanelim（Genentech））；抗サイトカインまたは抗サイトカイン受容体抗体、ならびにアンタゴニスト、例えば、抗IL-2受容体抗体（Zenapax（Protein Design Labs））、抗IL-6受容体抗体（例えば、MRA（Chugai））、および抗IL-12抗体（CNT01275（Janssen））、抗TNFアルファ抗体（Remicade（Janssen））またはTNF受容体アンタゴニスト（Enbrel（Immunex））、抗IL-6抗体（BE8（Diaclone）およびシルツキシマブ（CNT032（Centocor））、および腫瘍関連抗原に免疫特異的に結合する抗体（例えば、トラスツジマブ（Genentech））が挙げられるが、これらに限定されない。

【0118】

本明細書に開示された併用療法は、癌性細胞、精製腫瘍抗原（組換えタンパク質、ペプチド、および炭水化物分子を含む）、細胞、および免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトされた細胞などの免疫原性因子とさらに組み合わせられ得る（He et al., (2004) J. Immunol. 173:4919-28）。用いられ得る腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、黒色腫抗原のペプチド、例えば、gp100のペプチド、MAGE抗原、Trp-2、MART1および／もしくはチロシナーゼ、またはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞が挙げられる。

【0119】

本明細書中に開示された化合物を、腫瘍において発現される組換えタンパク質および／またはペプチドの収集物と共に使用して、これらのタンパク質に対する免疫応答を生じさせることができる。これらのタンパク質は通常、免疫系によって自己抗原と見なされ、したがってそれらに対して寛容である。腫瘍抗原はまたタンパク質テロメラーゼも含み、それは染色体のテロメアの合成に必要とされ、85%を超えるヒト癌において、および限られた数の体細胞組織においてのみ発現される（Kim, Net al., (1994) Science 266:2011-2013）。（これらの体組織は、様々な手段で免疫攻撃から保護され得る）。腫瘍抗原はまた、タンパク質配列を変化させるか、または2つの無関係な配列間の融合タンパク質（即ち、フィラデルフィア染色体におけるbcr-abl）もしくはB細胞腫瘍由来のイディオタイプを生み出す体細胞変異のため、癌細胞において発現される「ネオ抗原」であってもよい。

【0120】

本明細書に開示された化合物は、ワクチン接種プロトコルと組み合わせられ得る。腫瘍に対するワクチン接種のための多くの実験的戦略が考案されてきた（Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring:60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring:300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring:414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational

Book Spring: 730-738 参照; 同様に Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology, Fifth Edition 参照)。これらの戦略の1つにおいて、ワクチンは、自家または同種の腫瘍細胞を用いて調製される。これらの細胞ワクチンは、腫瘍細胞が GM-CSF を発現するように形質導入された場合に、最も効果的であることが示されている。GM-CSF は、腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力な活性化因子であることが示されている (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90: 3539-43)。幾つかの実施形態において、悪性形質細胞によって産生される免疫グロブリンイディオタイプによるワクチン接種が、利用される。他の治療用ワクチンとしては、sipuleucel-T、gp100 ワクチン、HPV-16 ワクチン接種、および Gvax 腫瘍ワクチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0121】

他の腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス (HPV)、肝炎ウイルス (HBV および HCV)、カポジヘルペス肉腫ウイルス (KHSV) および 黒色腫優先発現抗原 (Preferentially Expressed Antigen In Melanoma) (PRAME) など、ヒト癌に 関与するウイルス由来のタンパク質を含んでもよい。特定の実施形態において、ワクチンは、ウイルスベクターワクチン、細菌ワクチン、細胞を基にしたワクチン、DNA ワクチン、RNA ワクチン、ペプチドワクチン、またはタンパク質ワクチンから選択される。例えば、Jeffrey Schlom, 'Therapeutic Cancer Vaccines: Current Status and Moving Forward', J Natl Cancer Inst; 104: 599-613 (2012) を参照されたい。PD-1 遮断と組み合わせて使用され得る腫瘍特異的抗原の別の形態は、腫瘍組織自体から単離される精製ヒートショックタンパク質 (HSP) である。これらのヒートショックタンパク質は、腫瘍細胞由来のタンパク質の断片を含有し、これらの HSP は、腫瘍免疫を誘発するための抗原提示細胞への送達において非常に効率的である (Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269: 1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278: 117-120)。

【0122】

本明細書に開示された化合物とコンジョイントで投与され得る例示的薬剤としては、治療用癌ワクチンまたは養子 T 細胞療法が挙げられる。特定の実施形態において、治療用癌ワクチンは、樹状細胞ワクチンである。樹状細胞ワクチンは、自家樹状細胞および／または同種樹状細胞で構成され得る。特定の実施形態において、自家または同種樹状細胞は、対象への投与前に癌抗原を負荷される。特定の実施形態において、自家または同種樹状細胞は、腫瘍への直接投与を通して癌抗原を負荷される。特定の実施形態において、養子 T 細胞療法は、自家および／または同種 T 細胞を含む。特定の実施形態において、自家および／または同種 T 細胞は、腫瘍抗原に対して標的化される。

【0123】

特定の実施形態において、癌ワクチンの非限定的例としては、腫瘍細胞ワクチン、抗原ワクチン、樹状細胞ワクチン、DNA ワクチン、およびベクターを基にしたワクチンが挙げられる。抗原ワクチンは、ペプチドなどの1種または複数の抗原を使用することにより免疫系をブーストする。各腫瘍タイプは、特異的抗原プロファイルによって同定され得るため、抗原ワクチンは、特定のタイプの癌に特異的であり得る。樹状細胞ワクチンは多くの場合、自家ワクチンであり、多くの場合、各対象のために個別に作製されなければならない。樹状細胞ワクチンの非限定的な例は、Sipuleucel-T および DCvax である。DNA ワクチンを調製するために、ベクターは、対象に注射され得る特異的 DNA を含有するように設計され得、それは細胞によりこの DNA が取り込まれるようにする。細胞が DNA を取り込むと、DNA は、特異的抗原を作るよう細胞をプログラムし、それは

その後、所望の免疫応答を引き起こし得る。

【0124】

膵臓癌

膵臓癌の処置のために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで使用され得る例示的薬剤としては、TAXOL、アルブミン安定化ナノ粒子パクリタキセル製剤（例えば、ABRAXANE）またはリポソームパクリタキセル製剤；ゲムシタビン（例えば、ゲムシタビン単独、またはAXP107-11との組み合わせ）；他の化学療法剤、例えば、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、カペシタビン、ルビテカン、エビルビシン塩酸塩、NC-6004、シスプラチン、ドセタキセル（例えば、TAXOTERE）、マイトマイシンC、イホスファミド；インターフェロン；チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、EGFR阻害剤（例えば、エルロチニブ、パニツムマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ）；HER2/neu受容体阻害剤（例えば、トラスツズマブ）；二重キナーゼ阻害剤（例えば、ボスチニブ、サラカチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ）；マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、スニチニブ、XL184、パゾパニブ）；VEGF阻害剤（例えば、ベバシズマブ、AV-951、ブリバニブ）；放射免疫療法（例えば、XR303）；癌ワクチン（例えば、GVAX、サバイビンペプチド）；COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ）；IGF-1受容体阻害剤（例えば、AMG479、MK-0646）；mTOR阻害剤（例えば、エベロリムス、テムシロリムス）；IL-6阻害剤（例えば、CNT0328）；サイクリン依存性キナーゼ阻害剤（例えば、P276-00、UCN-01）；改変エネルギー代謝指向（Altered Energy Metabolism-Directed）（AEMD）化合物（例えば、CPI-613）；HDAC阻害剤（例えば、ボリノスタット）；TRAIL受容体2（TR-2）アゴニスト（例えば、コナツムマブ）；MEK阻害剤（例えば、AS703026、セルメチニブ、GSK1120212）；Raf/MEK二重キナーゼ阻害剤（例えば、R05126766）；Notchシグナル伝達阻害剤（例えば、MK0752）；モノクローナル抗体-抗体融合タンパク質（例えば、L19IL2）；クルクミン；HSP90阻害剤（例えば、タネスピマイシン、STA-9090）；ril-2；デニロイキンジフチトクス；トポイソメラーゼ1阻害剤（例えば、イリノテカン、PEP02）；スタチン（例えば、シンバスタチン）；第Vlla因子阻害剤（例えば、PCI-27483）；AKT阻害剤（例えば、RX-0201）；低酸素活性化プロドラッグ（例えば、TH-302）；メトホルミン塩酸塩、ガンマーセクレターゼ阻害剤（例えば、R04929097）；リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤（例えば、3-AP）；免疫毒素（例えば、HuC242-DM4）；PARP阻害剤（例えば、KU-0059436、ベリパリブ）；CTLA-4阻害剤（例えば、CP-675,206、イピリムマブ）；AdVtk療法；プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ（Velcade）、NPI-0052）；チアゾリジンジオン（例えば、ピオグリタゾン）；NPC-1C；オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、R763/AS703569）、CTGF阻害剤（例えば、FG-3019）；siG12D LODER；および放射線療法（例えば、トモセラピー、定位放射線、陽子線治療）、外科手術、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0125】

小細胞肺癌

小細胞肺癌を処置するために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで使用され得る例示的薬剤としては、エトポシド、カルボプラチン、シスプラチン、イリノテカン、トポテカン、ゲムシタビン、リポソームSN-38、ベンダムスチン、テモゾロミド、ペロテカン、NK012、FR901228、フラボピリドール）；チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、EGFR阻害剤（例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ）；マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、スニチニブ）；VEGF阻害剤（例えば、ベバシズマブ、バンデタニブ）；癌ワクチン（例えば、GVAX）；Bcl-2阻害剤（例えば、オブリメルセンナトリウム、ABT-263）；プロテアソー

ム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ（Velcade）、NPI-0052）、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤；ドセタキセル；IGF-1受容体阻害剤（例えば、AMG479）；HGF/SF阻害剤（例えば、AMG102、MK-0646）；クロロキン；オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、MLN8237）；放射免疫療法（例えば、TF2）；HSP90阻害剤（例えば、タネスピマイシン、STA-9090）；mTOR阻害剤（例えば、エベロリムス）；Ep-CAM-／CD3-二重特異性抗体（例えば、MT110）；CK-2阻害剤（例えば、CX-4945）；HDAC阻害剤（例えば、ベリノスタット）；SMOアンタゴニスト（例えば、BMS833923）；ペプチド癌ワクチン、および放射線療法（例えば、強度変調放射線療法（IMRT）、少分割放射線療法、低酸素誘導放射線療法）、外科手術、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0126】

非小細胞肺癌

非小細胞肺癌を処置するために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで使用され得る例示的薬剤としては、ビノレルビン、シスプラチン、ドセタキセル、ペメトレキセドニナトリウム、エトポシド、ゲムシタビン、カルボプラチン、リポソームSN-38、TLK286、テモゾロミド、トポテカン、ペメトレキセドニナトリウム、アザシチジン、イリノテカン、テガフルギメラシル-オテラシルカリウム、サパシタビン）；チロシキナーゼ阻害剤（例えば、EGFR阻害剤（例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、PF-00299804、ニモツズマブ、R05083945）、MET阻害剤（例えば、PF-02341066、ARQ197）、PI3Kキナーゼ阻害剤（例えば、XL147、GDC-0941）、Raf/MEK二重キナーゼ阻害剤（例えば、R05126766）、PI3K/mTOR二重キナーゼ阻害剤（例えば、XL765）、SRC阻害剤（例えば、ダサチニブ）、二重阻害剤（例えば、BIBW2992、GSK1363089、ZD6474、AZD0530、AG-013736、ラパチニブ、MEHD7945A、リニファニブ）、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、AMG706、XL184、MGCD265、BMS-690514、R935788）、VEGF阻害剤（例えば、エンドスター、エンドスタチン、ベバシズマブ、セジラニブ、BIBF1120、アキシチニブ、チボザニブ、AZD2171）、癌ワクチン（例えば、BLP25リポソームワクチン、GVAX、組換えDNAおよびL523Sタンパク質を発現するアデノウイルス）、Bcl-2阻害剤（例えば、オブリメルセン、ナトリウム）、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、NPI-0052、イクサゾミド）、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤、ドセタキセル、IGF-1受容体阻害剤（例えば、シクツムマブ、MK-0646、OSI906、CP-751,871、BIB022）、ヒドロキシクロロキン、HSP90阻害剤（例えば、タネスピマイシン、STA-9090、AUY922、XL888）、mTOR阻害剤（例えば、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス）、Ep-CAM-／CD3-二重特異性抗体（例えば、MT110）、CK-2阻害剤（例えば、CX-4945）、HDAC阻害剤（例えば、MS275、LBH589、ボリノスタット、バルプロ酸、FR901228）、DHFR阻害剤（例えば、プララトレキサート）、レチノイド（例えば、ベキサロテン、トレチノイン）、抗体-薬物コンジュゲート（例えば、SGN-15）、ビスホスホナート（例えば、ゾレドロン酸）、癌ワクチン（例えば、ベラゲンブマツセル-L）、低分子量ヘパリン（LMWH）（例えば、チンザパリン、エノキサパリン）、GSK1572932A、メラトニン、タラクトフェリン、ジメスナ、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、アムルピシン、エトポシド、カレニテシン）、ネルフィナビル、シレンギチド、ErbB3阻害剤（例えば、MM-121、U3-1287）、サバイビン阻害剤（例えば、YM155、LY2181308）、メシル酸エリブリン、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブ）、ペグフィルグラスチム、ポロ様キナーゼ1阻害剤（例えば、BI6727）、TRAIL受容体2（TR-2）アゴニスト（例えば、CS-1008）、CNGRCペプチド-T

20

30

40

50

N F アルファコンジュゲート、ジクロロ酢酸 (D C A)、H G F 阻害剤 (例えば、S C H 9 0 0 1 0 5)、S A R 2 4 0 5 5 0、P P A R - ガンマアゴニスト (例えば、C S - 7 0 1 7)、ガンマーセクレターゼ阻害剤 (例えば、R 0 4 9 2 9 0 9 7)、エビジェネティック療法 (例えば、5 - アザシチジン)、ニトログリセリン、M E K 阻害剤 (例えば、A Z D 6 2 4 4)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 (例えば、U C N - 0 1)、コレステロール - F u s 1、抗チューブリン剤 (例えば、E 7 3 8 9)、ファルネシル - O H トランスフェラーゼ阻害剤 (例えば、ロナファルニブ)、免疫毒素 (例えば、B B - 1 0 9 0 1、S S 1 (d s F v) P E 3 8)、フォンダパリヌクス、血管破壊剤 (例えば、A V E 8 0 6 2)、P D - L 1 阻害剤 (例えば、M D X - 1 1 0 5、M D X - 1 1 0 6)、ベータグルカン、N G R - h T N F、E M D 5 2 1 8 7 3、M E K 阻害剤 (例えば、G S K 1 1 2 0 2 1 2)、エポチロン類似体 (例えば、イクサベピロン)、キネシンスピンドル阻害剤 (例えば、4 S C - 2 0 5)、テロメア標的薬 (例えば、K M L - 0 0 1)、P 7 0 経路阻害剤 (例えば、L Y 2 5 8 4 7 0 2)、A K T 阻害剤 (例えば、M K - 2 2 0 6)、血管新生阻害剤 (例えば、レナリドミド)、N o t c h シグナル伝達阻害剤 (例えば、O M P - 2 1 M 1 8)、放射線療法、外科手術、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0127】

卵巣癌

卵巣癌を処置するために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで使用され得る例示的薬剤としては、化学療法剤 (例えば、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤; ドセタキセル; カルボプラチン; ゲムシタビン; ドキソルビシン; トポテカン; シスプラチン; イリノテカン、T L K 2 8 6、イホスファミド、オラパリブ、オキサリプラチン、メルファラン、ペメトレキセドナトリウム、S J G - 1 3 6、シクロホスファミド、エトポシド、デシタビン); グレリンアンタゴニスト (例えば、A E Z S - 1 3 0)、免疫療法 (例えば、A P C 8 0 2 4、オレゴボマブ、O P T - 8 2 1)、チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、E G F R 阻害剤 (例えば、エルロチニブ)、二重阻害剤 (例えば、E 7 0 8 0)、マルチキナーゼ阻害剤 (例えば、A Z D 0 5 3 0、J I - 1 0 1、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ)、O N 0 1 9 1 0 . N a)、V E G F 阻害剤 (例えば、ベバシズマブ)、B I B F 1 1 2 0、セジラニブ、A Z D 2 1 7 1)、P D G F R 阻害剤 (例えば、I M C - 3 0 3)、パクリタキセル、トポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、カレニテシン、イリノテカン)、H D A C 阻害剤 (例えば、バルプロ酸塩、ボリノスタット)、葉酸受容体阻害剤 (例えば、ファレツズマブ)、アンジオポエチン阻害剤 (例えば、A M G 3 8 6)、エポチロン類似体 (例えば、イクサベピロン)、プロテアソーム阻害剤 (例えば、カルフィルゾミブ)、I G F - 1 受容体阻害剤 (例えば、O S I 9 0 6、A M G 4 7 9)、P A R P 阻害剤 (例えば、ベリパリブ、A G 0 1 4 6 9 9、イニパリブ、M K - 4 8 2 7)、オーロラキナーゼ阻害剤 (例えば、M L N 8 2 3 7、E N M D - 2 0 7 6)、血管新生阻害剤 (例えば、レナリドミド)、D H F R 阻害剤 (例えば、プララトレキサート)、放射免疫療法剤 (例えば、H u 3 S 1 9 3)、スタチン (例えば、ロバスタチン)、トポイソメラーゼ 1 阻害剤 (例えば、N K T R - 1 0 2)、癌ワクチン (例えば、p 5 3 合成鎖ペプチドワクチン、自家 O C - D C ワクチン)、m T O R 阻害剤 (例えば、テムシロリムス、エベロリムス)、B C R / A B L 阻害剤 (例えば、イマチニブ)、E T - A 受容体アンタゴニスト (例えば、Z D 4 0 5 4)、T R A I L 受容体 2 (T R - 2) アゴニスト (例えば、C S - 1 0 0 8)、H G F / S F 阻害剤 (例えば、A M G 1 0 2)、E G E N - 0 0 1、ポロ様キナーゼ 1 阻害剤 (例えば、B I 6 7 2 7)、ガンマセクレターゼ阻害剤 (例えば、R 0 4 9 2 9 0 9 7)、W e e - 1 阻害剤 (例えば、M K - 1 7 7 5)、抗チューブリン剤 (例えば、ビノレルビン、E 7 3 8 9)、免疫毒素 (例えば、デニロイキンジフチトックス)、S B - 4 8 5 2 3 2、血管破壊剤 (例えば、A V E 8 0 6 2)、インテグリン阻害剤 (例えば、E M D 5 2 5 7 9 7)、キネシンスピンドル阻害剤 (例えば、4 S C - 2 0 5)、レブリミド、H E R 2 阻害剤 (例えば、M G A H 2 2)、E r r B 3 阻害剤 (例えば、M M - 1 2 1)、放射線療法; およびそれらの組み合わせが

10

20

30

40

50

挙げられるが、これらに限定されない。

【0128】

骨髄腫

骨髄腫を処置するために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで投与され得る例示的薬剤としては、サリドマイド類似体（例えば、レナリドミド）、H S C T（C o o k、R.（2008）J M a n a g C a r e P h a r m. 14（7 S u p p l）：19－25）、抗T I M－3抗体（H a l l e t t、W H D e t a l.（2011）J o f A m e r i c a n S o c i e t y f o r B l o o d a n d M a r r o w T r a n s p l a n t a i o n 17（8）：1133－145）、腫瘍抗原パルス樹状細胞、腫瘍細胞と樹状細胞との融合（例えば、電気融合）、または悪性形質細胞によって産生される免疫グロブリンイディオタイプによるワクチン接種（Y i、Q.（2009）C a n c e r J. 15（6）：502－10で論評される）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0129】

腎臓細胞癌

腎臓細胞癌を処置するために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで投与され得る例示的薬剤としては、インターロイキン－2またはインターフェロン－α、標的薬剤（例えば、V E G Fに対するモノクローナル抗体などのV E G F阻害剤、例えば、ベバシズマブ（R i n i、B. I. e t a l.（2010）J. C l i n. O n c o l. 28（13）：2137－2143））；スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブおよびパゾパニブなどのV E G Fチロシンキナーゼ阻害剤（P a l S. K. e t a l.（2014）C l i n. A d v a n c e s i n H e m a t o l o g y & O n c o l o g y 12（2）：90－99に論評されている）；R N A i阻害剤）、またはV E G Fシグナル伝達の下流メディエータの阻害剤、例えば、ラパマイシンの哺乳動物ターゲット（m T O R）の阻害剤、例えば、エベロリムスおよびテムシロリムス（H u d e s、G. e t a l.（2007）N. E n g l. J. M e d. 356（22）：2271－2281, M o t z e r、R. J. e t a l.（2008）L a n c e t 372：449－456）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0130】

慢性骨髄性白血病

慢性骨髄性白血病（C M L）を処置するために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで投与され得る例示的薬剤としては、化学療法剤（例えば、シタラビン、ヒドロキシウレア、クロファラビン、メルファラン、チオテパ、フルダラビン、ブスルファン、エトポシド、コルジセピン、ペントスタチン、カペシタビン、アザシチジン、シクロホスファミド、クラドリビン、トポテカン）、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、B C R／A B L阻害剤（例えば、イマチニブ、ニロチニブ）、二重阻害剤（例えば、ダサチニブ、ボスチニブ）、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、D C C－2036、ボナチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、R G B－286638））、インターフェロンアルファ、ステロイド、アポトシス剤（例えば、オマセタキシンメベスシナート（o m a c e t a x i n e m e p e s u c c i n a t）、免疫療法（例えば、同種C D 4＋記憶T h 1様T細胞／微粒子結合抗C D 3／抗C D 28、自家サイトカイン誘導キラー細胞（C I K）、A H N－12）、C D 52標的薬（例えば、アレムツズマブ）、H S P 9 0阻害剤（例えば、タネスピマイシン、S T A－9090、A U Y 9 2 2、X L 8 8 8）、m T O R阻害剤（例えば、エベロリムス）、S M Oアンタゴニスト（例えば、B M S 8 3 3 9 2 3）、リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤（例えば、3－A P）、J A K－2阻害剤（例えば、I N C B 0 1 8 4 2 4）、ヒドロキシクロロキン、レチノイド（例えば、フェンレチニド）、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤（例えば、U C N－01）、H D A C阻害剤（例えば、ベリノスタット、ポリノスタット、J N J－26481585）、P A R P阻害剤（例えば、ベリパリブ）、M D M 2アンタゴニスト（例えば、R 0 5 0 4 5 3 3 7）、オーロラBキナーゼ阻害剤（例えば、T A K－901）、放射免疫療法（例えば、アクチニウム－225標識抗C D 33抗体H u M 1 9 5）、ヘッジホッグ阻害剤（例えば、P F－04449

30

40

50

913)、STAT3阻害剤(例えば、OPB-31121)、KB0004、癌ワクチン(例えば、AG858)、骨髄移植、幹細胞移植、放射線療法、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0131】

慢性リンパ性白血病

慢性リンパ性白血病(CLL)を処置するために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで投与され得る例示的薬剤としては、化学療法剤(例えば、フルダラビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、クロラムブシル、ベンダムスチン、クロラムブシル、ブスルファン、ゲムシタビン、メルファラン、ペントスタチン、ミトキサントロン、5-アザシチジン、ペメトレキセドニナトリウム)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、EGFR阻害剤(例えば、エルロチニブ)、BTK阻害剤(例えば、PCI-32765)、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、MGCD265、RGB-286638)、CD-20標的薬(例えば、リツキシマブ、オフアツムマブ、R05072759、LFB-R603)、CD52標的薬(例えば、アレムツズマブ)、プレドニゾロン、ダルベポエチンアルファ、レナリドミド、Bcl-2阻害剤(例えば、ABT-263)、免疫療法(例えば、同種CD4+記憶Th1様T細胞/微粒子結合抗CD3/抗CD28、自家サイトカイン誘導キラー細胞(CIK))、HDAC阻害剤(例えば、ボリノスタット、バルプロ酸、LBH589、JNJ-26481585、AR-42)、XIAP阻害剤(例えば、AEG35156)、CD-74標的薬(例えば、ミラツズマブ)、mTOR阻害剤(例えば、エベロリムス)、AT-101、免疫毒素(例えば、CAT-8015、抗Tac(Fv)-PE38(LMB-2))、CD37標的薬(例えば、TRU-5016)、放射免疫療法(例えば、131-イソトシモマブ)、ヒドロキシシクロキン、ペリフォシン、SRC阻害剤(例えば、ダサチニブ)、サリドマイド、PI3Kデルタ阻害剤(例えば、CAL-101)、レチノイド(例えば、フェンレチニド)、MDM2アンタゴニスト(例えば、R05045337)、プレリキサホル、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、MLN8237、TAK-901)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、CD-19標的薬(例えば、MEDI-551、MOR208)、MEK阻害剤(例えば、ABT-348)、JAK-2阻害剤(例えば、INCB018424)、低酸素活性化プロドラッグ(例えば、TH-302)、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤、HSP90阻害剤、AKT阻害剤(例えば、MK2206)、HMG-CoA阻害剤(例えば、シンバスタチン)、GNKG186、放射線療法、骨髄移植、幹細胞移植、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0132】

急性リンパ性白血病

急性リンパ性白血病(ALL)を処置するために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで投与され得る例示的薬剤としては、化学療法剤(例えば、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、アスパラギナーゼ、ダウノルビシン、シクロホスファミド、シタラビン、エトポシド、チオグアニン、メルカプトプリン、クロファラビン、リポソーム性アナマイシン、ブスルファン、エトポシド、カペシタビン、デシタビン、アザシチジン、トポテカン、テモゾロミド)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、BCR/ABL阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ON01910.Na、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ))、CD-20標的薬(例えば、リツキシマブ)、CD52標的薬(例えば、アレムツズマブ)、HSP90阻害剤(例えば、STA-9090)、mTOR阻害剤(例えば、エベロリムス、ラパマイシン)、JAK-2阻害剤(例えば、INCB018424)、HER2/neu受容体阻害剤(例えば、トラスツズマブ)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、メトトレキサート、アスパラギナーゼ、CD-22標的薬(例えば、エブラツズマブ、イノツズマブ)、免疫療法(例えば、自家サイトカイン誘導キラー細胞(CIK)、AHN-12)、ブリナツモマブ、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、UCN-01)、CD45標的薬(例えば、BC8)、MDM2アンタゴニスト(例えば、R05045337)、免疫毒素(例えば、C

10

20

30

40

50

AT-8015、DT2219ARL)、HDAC阻害剤(例えば、JNJ-26481585)、JVRs-100、パクリタキセルまたはパクリタキセル剤、STAT3阻害剤(例えば、OPB-31121)、PARP阻害剤(例えば、ベリパリブ)、EZN-2285、骨髄移植、幹細胞移植、放射線療法、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0133】

急性骨髄性白血病

急性骨髄性白血病(AML)を処置するために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで投与され得る例示的薬剤としては、化学療法剤(例えば、シタラビン、ダウノルビシン、イダルビシン、クロファラビン、デシタビン、ボサロキシニ、アザシチジン、クロファラビン、リバビリン、CPX-351、トレオスルファン、エラシタラビン、アザシチジン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、BCR/ABL阻害剤(例えば、イマチニブ、ニロチニブ)、ON 01910.Na、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、ミドスタウリン、SU11248、キザルチニブ、ソラフィニブ))、免疫毒素(例えば、ゲムツズマブオゾガマイシン)、DT388IL3融合タンパク質、HDAC阻害剤(例えば、ボリノスタット、LBH589)、プレリキサホル、mTOR阻害剤(例えば、エベロリムス)、SRC阻害剤(例えば、ダサチニブ)、HSP90阻害剤(例えば、STA-9090)、レチノイド(例えば、ベキサロテン、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、BI811283)、JAK-2阻害剤(例えば、INCB018424)、ポロ様キナーゼ阻害剤(例えば、BI6727)、セネルセン、CD45標的薬(例えば、BC8)、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、UCN-01)、MDM2アンタゴニスト(例えば、R05045337)、mTOR阻害剤(例えば、エベロリムス)、LY573636-ナトリウム、ZRx-101、MLN4924、レナリドミド、免疫療法(例えば、AHN-12)、ヒスタミン二塩酸塩、骨髄移植、幹細胞移植、放射線療法、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0134】

多発性骨髄腫

多発性骨髄腫を処置するために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで投与され得る例示的薬剤としては、化学療法剤(例えば、メルファラン、アミホスチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、クロファラビン、ベンダムスチン、フルダラビン、アドリアマイシン、SyBL-0501)、サリドマイド、レナリドミド、デキサメタゾン、プレドニゾン、ボマリドミド、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イクサゾミド)、癌ワクチン(例えば、GVAX)、CD-40標的薬(例えば、SGN-40、CHIR-12.12)、ペリフォシン、ゾレドロン酸、免疫療法(例えば、MAGE-A3、NY-ESO-1、HuMax-CD38)、HDAC阻害剤(例えば、ボリノスタット、LBH589、AR-42)、アブリジン、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤(例えば、PD-0332991、ジナシクリブ)、三酸化ヒ素、CB3304、HSP90阻害剤(例えば、KW-2478)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、EGFR阻害剤(例えば、セツキシマブ)、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、AT9283))、VEGF阻害剤(例えば、ベバシズマブ)、プレリキサホル、MEK阻害剤(例えば、AZD6244)、IPH2101、アトルバスタチン、免疫毒素(例えば、BB-10901)、NPI-0052、放射免疫療法剤(例えば、イットリウムY90イブリツモマブチウキセタン)、STAT3阻害剤(例えば、OPB-31121)、MLN4924、オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、ENMD-2076)、IMGN901、ACE-041、CK-2阻害剤(例えば、CX-4945)、骨髄移植、幹細胞移植、放射線療法、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0135】

前立腺癌

前立腺癌を処置するために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで投与され得る例示的薬剤としては、化学療法剤(例えば、ドセタキセル、カルボプラチン、フルダラ

10

20

30

40

50

ビン)、アビラテロン、ホルモン療法(例えば、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド、酢酸シプロテロン、ケトコナゾール、アミノグルテチミド、アバレリクス、デガレリクス、ロイプロリド、ゴセレリン、トリプトレリン、ブセレリン)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、二重キナーゼ阻害剤(例えば、ラパタニブ)、マルチキナーゼ阻害剤(例えば、ソラフェニブ、スニチニブ))、VEGF阻害剤(例えば、ベバシズマブ)、TAK-700、癌ワクチン(例えば、BPX-101、PEP223)、レナリドミド、TOK-001、IGF-1受容体阻害剤(例えば、シクツムマブ)、TRC105、オーロラAキナーゼ阻害剤(例えば、MLN8237)、プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ)、OGX-011、放射免疫療法(例えば、HuJ591-GS)、HDAC阻害剤(例えば、バルプロ酸、SB939、LBH589)、ヒドロキシクロロキン、mTOR阻害剤(例えば、エベロリムス)、ドビチニブ乳酸塩、ジインドリルメタン、エファビレンツ、OGX-427、ゲニステイン、IMC-303、パフェチニブ、CP-675,206、放射線療法、外科手術、またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0136】

ホジキンリンパ腫

ホジキンリンパ腫の処置のために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで使用され得る例示的薬剤としては、化学療法剤、例えば、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、ブレオマイシン(Blenoxane)、ビンブラスチン(Velban、Velsar)、ダカルバジン、エトポシド(Toposar、VePesid)、シクロホスファミド(Cytosan、Neosar)、ビンクリスチン(Vincasar PFS、Oncovin)、プロカルバジン(Matulane)、プレドニゾン、イホスファミド(Ifex)、カルボプラチン(Paraplatin)、メクロレタミン、クロラムブシル、メチルプレドニゾロン(Solu-Medrol)、シタラビン(Cytosar-U)、シスプラチン(Platinol)、ゲムシタビン(Gemzar)、ビノレルビン(Navelbine)、オキサリプラチン(Eloxatin)、ロムスチン、ミトキサントロン、カルムスチン、メルファラン、ベンダムスチン、レナリドミド、およびビノレルビン;単独または組み合わせのいずれか;ブレンツキシマブベドチン(Adcetris-CD30抗体薬物コンジュゲート);ヨウ素131-CHT25抗体コンジュゲート;HDAC阻害剤(例えば、ボリノスタット);m-TOR阻害剤(例えば、エベロリムス、テムシロリムス);PI3K阻害剤(例えば、CAL-101、BAY80-6946、TGR-1202、BKM-120、AMG-319);JAK/STAT経路阻害剤;Bcl-2阻害剤(例えば、ベネトクラクス);Mcl-1阻害剤;マルチキナーゼ阻害剤、例えば、BAY43-9006(ソラフェニブ);プロテアソーム阻害剤(例えば、ボルテゾミブ(Velcade)、NPI-0052);二重PI3K/HDAC標的阻害剤(例えば、CUDC-907);NF-kB阻害剤;抗PD-1抗体(例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ)、抗CTLA-4抗体(例えば、イピリムマブ);抗CD-20抗体(例えば、リツキシマブ);抗CD40抗体;抗CD80抗体;および放射線療法(例えば、トモセラピー、定位放射線療法、陽子線療法)、外科手術、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0137】

非ホジキンリンパ腫

ホジキンリンパ腫の処置のために本明細書に開示された化合物とコンジョイントで使用され得る例示的薬剤としては、化学療法剤、例えば、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、ブレオマイシン(Blenoxane)、ビンブラスチン(Velban、Velsar)、ダカルバジン、エトポシド(Toposar、VePesid)、シクロホスファミド(Cytosan、Neosar)、ビンクリスチン(Vincasar PFS、Oncovin)、プロカルバジン(Matulane)、プレドニゾン、イホスファミド(Ifex)、カルボプラチン(パラプラチン)、メクロレタミン、クロラムブシル、メチルプレドニゾロン(Solu-Medrol)、シタラビン(Cytosar-U)

、シスプラチン（Platinol）、ゲムシタビン（Gemzar）、ビノレルビン（Navelbine）、オキサリプラチン（Eloxatin）、ロムスチン、ミトキサントロン、メトトレキサート、カルムスチン、メルファラン、ベンダムスチン、レナリドミド、およびビノレルビン；単独または組み合わせのいずれか；チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、EGFR阻害剤（例えば、エルロチニブ、パニツムマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ）；HDAC阻害剤（例えば、ボリノスタット）；IRAK-4阻害剤；HSP90阻害剤（例えば、タネスピマイシン、STA-9090、CUDC-305）；m-TOR阻害剤（例えば、エベロリムス、テムシロリムス）；PI3K阻害剤（例えば、CAL-101、BAY80-6946、TGR-1202、BKM-120、AMG-319）；JAK/STAT経路阻害剤；AKT阻害剤（例えば、RX-0201）；Bcl-2阻害剤（例えば、ベネトクラクス）；Mcl-1阻害剤；マルチキナーゼ阻害剤、例えば、BAY43-9006（ソラフェニブ）；プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ（Velcade）、NPI-0052）；二重PI3K/HDAC標的阻害剤（例えば、CUDC-907）；NF-κB阻害剤；BTK阻害剤（例えば、イブルチニブ）；BETプロモドメイン阻害剤；抗PD-1抗体（例えば、ニボルマブ、ペンブロリズマブ）；抗CTLA-4抗体（例えば、イピリムマブ）；抗CD-20抗体（例えば、リツキシマブ）；抗CD40抗体；抗CD80抗体；および放射線療法（例えば、トモセラピー、定位放射線療法、陽子線療法）、外科手術、およびそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0138】

特定の実施形態において、本開示の式（I）の化合物は、非化学的な癌処置方法とコンジョイントで投与されてもよい。さらなる実施形態において、本開示の式（I）の化合物は、放射線療法とコンジョイントで投与されてもよい。さらなる実施形態において、本開示の式（I）の化合物は、外科手術、熱切除、集束超音波療法、寒冷療法、またはこれらの任意の組み合わせとコンジョイントで投与されてもよい。

【0139】

特定の実施形態において、本開示の異なる化合物は、本開示の1種または複数の他の化合物とコンジョイントで投与されてもよい。さらに、そのような組み合わせは、癌、免疫学的疾患または神経学的疾患の処置に適した他の剤、例えば、先に同定された薬剤などの他の治療薬とコンジョイントで投与されてもよい。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剤を本開示の式（I）の化合物とコンジョイントで投与することは、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剤をコンジョイントで投与することは、相加効果をもたらす。

【0140】

医薬組成物

特定の実施形態において、本開示は、場合により医薬的に許容できる担体または希釈剤と混和される、本明細書に開示された式（I）の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0141】

本開示はまた、医薬投与のための開示された式（I）の化合物を配合するための方法を提供する。

【0142】

本開示の組成物および方法は、それを必要とする個体を処置するために用いられてよい。特定の実施形態において、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、組成物または化合物は好ましくは、例えば本開示の式（I）の化合物および医薬的に許容できる担体を含む、医薬組成物として投与される。医薬的に許容できる担体は、当該技術分野において周知であり、例えば、水もしくはは生理学的に緩衝された生理食塩水などの水性溶液、またはグリコール、グリセロール、オリーブ油などの油もしくはは注射可能な有機エステルなどの他の溶媒もしくははビヒクルを含む。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、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する注射または移植などの経路）用

である場合、水性溶液は、パイロジェンフリーであるか、または実質的にパイロジェンフリーである。賦形剤は、例えば、薬剤の遅延放出を実行するように、または1種もしくは複数の細胞、組織もしくは器官を選択的に標的化するように、選択され得る。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を含む）、顆粒、再構成用の凍結乾燥物、粉末、溶液、シロップ、坐剤、注射などの投与単位剤形であり得る。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。組成物はまた、点眼剤などの外用投与に適した溶液中に存在し得る。

【0143】

医薬的に許容できる担体は、例えば、本開示の式（I）の化合物などの化合物を安定化するように、化合物の溶解度を上昇させるように、または吸収を増加させるように作用する、生理学的に許容できる薬剤を含有し得る。そのような生理学的に許容できる薬剤としては、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、または他の安定剤もしくは賦形剤が挙げられる。生理学的に許容できる薬剤を含む、医薬的に許容できる担体の選択は、例えば、その組成物の投与経路に依存する。医薬組成物の調製は、自己乳化薬物送達系または自己マイクロ乳化薬物送達系であり得る。医薬組成物（調製物）はまたリポソームまたは他のポリマーマトリックスであってよく、それは、例えば本開示の式（I）の化合物を組み込んでいる。例えばリン脂質または他の脂質を含む、リポソームは、作製および投与が比較的簡単である、非毒性の、生理学的に許容され、かつ代謝可能な担体である。

【0144】

語句「医薬的に許容できる」は、人間および動物の組織と接触する使用に適し、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を起こさず、合理的な利益／リスク比に適う、健全な医学判断の範囲内である、それらの化合物、材料、組成物および／または投与剤形を指すために本明細書で用いられる。

【0145】

本明細書で用いられる語句「医薬的に許容できる担体」は、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの、医薬的に許容できる材料、組成物またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、患者に有害でないという意味で「許容でき」なければならない。医薬的に許容でき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類；（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その誘導体；（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）ピーナツ油、綿実油、ベニバナ油、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）等張生理食塩水；（18）リンゲル液；（19）エチルアルコール；（20）リン酸緩衝液；ならびに（21）医薬製剤中で用いられる他の非毒性適合性物質が挙げられる。

【0146】

医薬組成物（調製物）は、任意の多数の投与経路により、例えば、経口的に（例えば、水性もしくは非水性の溶液または懸濁液のような飲薬、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を含む）、ポーラス、粉末、顆粒剤、舌に塗布するためのペースト）；口腔粘膜を通しての吸収（例えば、舌下）；肛門、直腸または膣内（例えば、ペッサリー、クリームまたは泡状物として）；非経口的（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）；鼻腔内；腹腔内；皮下；経皮的（例えば、皮膚に塗布されるパッチとして）により；および外用として（例えば、皮膚に塗

布されるクリーム、軟膏もしくはスプレーとして、または点眼剤として）対象に投与され得る。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、単に滅菌水に溶解または懸濁されてもよい。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、ならびにそれらに引用された特許に見出され得る。

【0147】

製剤は、簡便には単位投与剤形で提供されてよく、調剤の技術分野で周知の任意方法によって調製されてよい。単一投与剤形を生成するために担体材料と組み合わせられ得る有効成分の量は、処置される宿主、特定の投与方法に応じて変動するであろう。単一投与剤形を生成するために担体材料と組み合わせられ得る有効成分の量は、一般に治療効果をもたらす化合物の量であろう。一般に、100パーセントのうち、この量は、有効成分の約1パーセント～約99パーセント、好ましくは約5パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント～約30パーセントの範囲であろう。

【0148】

これらの製剤または組成物を調製する方法は、本開示の式(I)の化合物などの活性化化合物を担体、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。一般に製剤は、本開示の化合物を液体担体、もしくは微粉化固体担体、またはそ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。

【0149】

経口投与に適した本開示の製剤は、カプセル（スプリングルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む）、カシェ剤、丸薬、錠剤、ロゼンジ（香味のある基剤、通常は、スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントを使用）、凍結乾燥物、粉末、顆粒の形態であっても、または水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型もしくは油中水型の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、またはトローチとして（不活性基剤、例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアラビアゴムを使用）、および／または洗口剤などとして存在して、各々が有効成分として本開示の化合物の所定量を含有するものであってもよい。組成物または化合物はまた、ボラス、舐剤またはペーストとして投与されてもよい。

【0150】

経口投与用の固体投与剤形（カプセル（スプリングルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む）、錠剤、丸薬、糖衣錠、粉末、顆粒など）を調製するために、有効成分は、1種または複数の医薬的に許容できる担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウム、および／または以下のいずれかと混合される：（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／またはアラビアゴムなどの結合剤；（3）グリセロールなどの保湿剤；（4）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン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（スプリングルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む）、錠剤および丸薬の場合、医薬組成物はまた、緩衝剤を含んでもよい。類似のタイプの固体組成物が、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使用する軟および硬ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよ

い。

【0151】

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り作製され得る。圧縮錠剤は、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）、界面活性剤または分散剤を用いて調製されてもよい。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で加湿された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てよい。

【0152】

錠剤、ならびに糖衣錠、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を含む）、丸薬および顆粒などの医薬組成物の他の固体投与剤は、場合により刻み目を入れられ、または製剤学の技術分野で周知の腸溶コーティングおよび他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製されてよい。それらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを提供するための様々な割合でのヒドロキシプロピルメチルセルロース、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使用して、その中の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てもよい。それらは、例えば、細菌保持フィルターを通す濾過により、または使用直前に滅菌水もしくは幾つか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の滅菌剤を組み込むことにより、滅菌されてもよい。これらの組成物はまた、場合により乳白剤を含有してもよく、それらが、場合により遅延させる様式で、消化管の特定の部分において、有効成分（複数可）のみを、または有効成分（複数可）を優先的に放出する組成物であってもよい。使用され得る包埋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、適切ならば1種または複数の上記賦形剤を含む、マイクロカプセル化形態であり得る。

【0153】

経口投与に有用な液体投与剤形としては、医薬的に許容できるエマルジョン、再構成用の凍結乾燥物、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。有効成分に加えて、液体投与剤形は、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などの当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、可溶化剤、ならびに乳化剤、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、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、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てもよい。

【0154】

不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤および防腐剤も含み得る。

【0155】

懸濁液は、活性化合物に加えて、例えばエトキシル化イソステアリルアルコール、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、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物としての、懸濁剤を含有してもよい。

【0156】

直腸投与、膣内投与、または尿道投与用の医薬組成物の製剤は、坐剤として提供されてよく、坐剤は、1種または複数の活性化合物を、1種または複数の適切な非刺激性の賦形剤、または例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスもしくはサリチル酸塩を含む担体と混合することによって調製されてよく、室温では固体であるが体温では液体であり、それゆえ直腸または膣腔内で融解し、活性化合物を放出する。

【0157】

口に投与するための医薬組成物の製剤は、洗口剤、または経口スプレー、または経口軟

10

20

30

40

50

膏として提供されてもよい。

【0158】

代わりにまたは追加として、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤー、または他の管腔内デバイスを介した送達用に配合され得る。このようなデバイスによる送達は、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。

【0159】

腔内投与に適した製剤としては、適切であることが当該技術分野で知られるような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製剤も挙げられる。

【0160】

外用または経皮投与のための投与剤形としては、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できる担体と混合されても、そして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てもよい。

【0161】

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、賦形剤、例えば動物性および植物性脂肪、オイル、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、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含有してもよい。

【0162】

粉末およびスプレーは、活性化合物に加えて、賦形剤、例えばラクトース、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を含有し得る。スプレーは、追加としてクロロフルオロヒドロカーボンなどの慣用の噴射剤、ならびにブタンおよびプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を含有し得る。

【0163】

経皮パッチは、身体への本開示の化合物の制御送達を提供するという追加的利点を有する。そのような投与剤形は、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。吸収促進剤もまた、皮膚を横切る化合物の流動を増大させるために使用され得る。そのような流動の速度は、速度制御膜を提供するか、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって制御され得る。

【0164】

眼科用製剤、眼軟膏、粉末、液剤などもまた、本開示の範囲内にあることが企図される。例示的眼科用製剤は、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号および米国特許第6,583,124号に記載されており、その内容は全体として参照により本明細書に組み入れられる。所望なら、液体眼科用製剤は、涙液、房水もしくは硝子体液と類似の特性を有するか、またはそのような液体と適合性がある。好ましい投与経路は、局所投与（例えば、点眼剤のような外用投与、またはインプラントを介した投与）である。

【0165】

坐剤もまた、本開示の範囲内にあることが企図される。

【0166】

本明細書で使用される語句「非経口投与」および「非経口的に投与された」は、通常は注射による、経腸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、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内および胸骨内注射および輸液を含むが、これらに限定されない。

【0167】

非経口投与に適した医薬組成物は、1種または複数の医薬的に許容できる滅菌等張水性溶液または非水性溶液、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る滅菌粉末と組み合わせる1種または複数の活

10

20

30

40

50

性化合物を含み、これは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を予定のレシピエントの血液と等張にさせる溶質、または懸濁もしくは増粘剤を含有してよい。

【0168】

本開示の医薬組成物中で使用さ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。適当な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用により、分散液の場合には必要な粒径の維持により、および界面活性剤の使用により、維持され得る。

【0169】

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てよい。微生物の作用の防止は、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を含めることによって確実にされてよい。糖類、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物に含めることも望ましい場合がある。加えて、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を含めることにより、注射可能な医薬形態の長期吸収をもたらしてもよい。

【0170】

場合により、薬物の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内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、水溶性が乏しい結晶または非晶質材料の懸濁液を使用することにより達成されてもよい。その場合、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、溶解速度は、今度は、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の遅延は、薬物を油性ビヒクルに溶解または懸濁させることにより達成される。

【0171】

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分解性ポリマー中に対象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り作製される。ポリマーに対する薬物の比、および使用される個々のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度が制御され得る。他の生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。デポー注射可能製剤はまた、体組織と適合性の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り調製される。

【0172】

本開示の方法における使用のために、活性化合物は、そのものとして、または例えば、医薬的に許容できる担体と組み合わせて0.1~99.5%（より好ましくは0.5~90%）の有効成分を含有する医薬組成物として与えられ得る。

【0173】

導入方法はまた、再充填可能または生分解性デバイスによって提供されてもよい。タンパク質性バイオ医薬品を含む、様々な徐放性ポリマーデバイスが、薬物の制御送達のために近年開発され、インビボで試験されている。生分解性ポリマーおよび非分解性ポリマーの両方を含む、種々の生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）を使用して、個々の標的部位に化合物を持続放出させるためのインプラントを形成できる。

【0174】

医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、個々の患者、組成物、および投与様式に対して所望の治療応答を実現するのに効果的で、患者に有毒とならない有効成分量を得るように改変されてよい。

【0175】

選択される投与量レベルは、使用される個々の化合物もしくは化合物の組み合わせ、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用されている個々の化合物（複数可）の排泄速度、処置期間、使用されている個々の化合物（複数可）と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および／または材料、処置されている患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康状態および過去の病歴、ならびに医療の技術分野で周知

10

20

30

40

50

の類似の因子を含む種々の因子に依存するであろう。

【0176】

当業者である医師または獣医師は、必要とされる医薬組成物の治療有効量を即座に決定および処方し得る。例えば、医師または獣医師は、所望の治療効果を実現するために必要なレベルより低いレベルで、医薬組成物または化合物の投与を開始し、所望の効果が実現されるまで投与量を徐々に増加させることができる。「治療有効量」とは、所望の治療効果を引き出すのに十分な化合物の濃度を意味する。化合物の有効量が対象の体重、性別、年齢、および病歴に応じて変動することは、一般に理解されよう。有効量に影響を与える他の因子としては、患者の状態の重症度、処置される障害、化合物の安定性、そして所望なら本開示の式（I）の化合物と共に投与される別のタイプの治療薬を挙げることができるが、これらに限定されない。より大きな総用量は、薬剤の反復投与によって送達され得る。有効性および投与量を決定する方法は、当業者に公知である（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）。

10

【0177】

一般に、本開示の組成物および方法において使用さ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低用量である、化合物量であろう。そのような有効用量は、一般に上記の因子に依存するであろう。

【0178】

所望なら、活性化合物の有効日用量は、場合により単位投与剤形で、1日を通して適切な間隔で別々に投与される1、2、3、4、5、6つまたはより多くの分割用量として投与されてよい。本開示の特定の実施形態において、活性化合物は、1日2回または3回投与されてよい。好ましい実施形態において、活性化合物は、1日1回投与されよう。

20

【0179】

この処置を受けている患者は、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；ならびに一般に家禽およびペットを含む、必要とする任意の動物である。

【0180】

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に加え、着色剤、離型剤、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、組成物中に存在し得る。

30

【0181】

医薬的に許容できる抗酸化剤の例としては、（1）水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；（2）脂溶性抗酸化剤、例えば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、アルファートコフェロールなど；および（3）金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸などが挙げられる。

40

【0182】

定義および略語

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本明細書の主題が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有し、そのような用語の意味は、出現ごとに独立している。それにもかかわらず、他に述べられない場合を除き、以下の定義が、本明細書および特許請求の範囲を通して適用される。化学名、一般名および化学構造が、同じ構造を記載するために互換的に用いられ得る。化学的化合物が、化学構造および化学名の両方を利用して参照され、構造と名称の間にあいまいさが存在する場合、構造が優先される。他に断りが無ければ、用語が単独で用いられるか、または他の用語と組み合わせて用いられるかにかかわらず、これらの定義が適用される

50

。こうして「アルキル」の定義は、「アルキル」に加えて、「ヒドロアルキル」、「ハロアルキル」、「--O-アルキル」などの「アルキル」部分に適用される。

【0183】

用語「本発明の化合物（複数可）」は、他に具体的に示されない限り、式（I）もしくは式（IA）もしくは式（IB）の化合物、またはその医薬的に許容できる塩および立体異性体を含む。

【0184】

本明細書で用いられる用語「任意の」または「場合により」は、続いて記載された事象または状況が起こっても、または起こらなくてもよいこと、およびその記載が、その事象または状況が起こる場合および起こらない場合を含むこと、を意味する。例えば「場合により置換されたアルキル」は、アルキルが置換される事象または状況と、アルキルが置換されない事象または状況とを指す。

【0185】

置換基が具体的に述べられない限り、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」が、そのような置換が置換された原子の許容された原子価に従うこと、および置換が例えば転位、環化、除去などによる転換を自然に受けない、安定な化合物をもたらすこと、という暗黙の条件を含むことは、理解されよう。本明細書で用いられる用語「置換された」は、有機化合物の全ての許される置換を含むことが企図される。広範囲の態様において、この許される置換は、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置換基を含む。許される置換基は、1つまたは複数であり得、適当な有機化合物について同じであるまたは異なり得る。本発明の目的では、窒素などのヘテロ原子が、水素置換基、および／またはヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載された有機化合物の任意の許される置換基を有していてもよい。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（カルボキシルなど、アルコキシル、オキソ、アミノ、アミド、アミジン、ニトロ、アジド、ヘテロアリアル、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。適切ならば、置換基自体が置換され得ることは、当業者に理解されよう。

【0186】

本明細書で用いられる用語「アルキル」は、非限定的に、C₁～C₁₀直鎖アルキル基またはC₃～C₁₀分枝鎖アルキル基を含む、飽和脂肪族基を指す。好ましくは「アルキル」基は、C₁～C₆直鎖アルキル基またはC₃～C₆分枝鎖アルキル基を指す。最も好ましくは「アルキル」基は、C₁～C₄直鎖アルキル基またはC₃～C₈分枝鎖アルキル基を指す。「アルキル」基の例としては、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、neo-ペンチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、1-ヘプチル、2-ヘプチル、3-ヘプチル、4-ヘプチル、1-オクチル、2-オクチル、3-オクチル、および4-オクチルが挙げられるが、これらに限定されない。「アルキル」基は、場合により置換されていてもよい。

【0187】

本明細書で用いられる用語「アリアル」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。好ましくは環は、5～7員環、より好ましくは6員環である。特に用語「アリアル」は、フェニルを包含する。

【0188】

本明細書で用いられる表現「(p-OH)アリアル」は、アリアル基が先に定義された通りである、ヒドロキシル(-OH)基でパラ置換されたアリアル基を意味する。

【0189】

用語「ヘテロアリアル」は、5～7員環、より好ましくは5～6員環の置換または非置換芳香族単環構造を包含し、環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1～4個のヘテロ原子、より好ましくは1または2個のヘテロ原子を含む。特に用語「ヘテロア

10

20

30

40

50

リール」は、イミダゾールを包含する。ヘテロアリール基は、原子価に許されるならば、1つまたは複数の位置が本明細書に記載されたいずれかの任意置換基で置換されていてもよい。

【0190】

本明細書で用いられる用語「アラルキル」は、1個または複数のヘテロ原子（複数可）を置き換えることによりアルキルラジカル（複数可）で置換されたアリール基を包含する。

【0191】

本明細書で用いられる用語「アリールオキシ」は、アリール基が先に定義された通りである、基-O-アリールを指す。

【0192】

本明細書で用いられる用語「ヘテロアリールアルキル」は、「アルキル」および「ヘテロアリール」基が先に定義された通りである、ヘテロアリール基に結合されたアルキルを指す。

【0193】

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、統計サンプルにおいて、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出現を低減する化合物、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つもしくは複数の発病を遅延させる、もしくは症状の重症度を低減する化合物を指す。

【0194】

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、対象組成物の1種または複数の宿主への投与を包含する。それが、望まない病気（例えば、宿主動物の疾患または他の望まない状態）の臨床発現の前に投与される場合、その処置は防御的であり（即ちそれは、望まない病気の発症に対して宿主を防護する）、それが、望まない病気の発現後に投与される場合、その処置は治療的である（即ちそれは、既存の望まない病気またはその副作用を軽減、改良または安定化することを意図する）。

【0195】

用語「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、本発明の治療活性剤（例えば、式（I）の化合物）に変換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ための一般的な方法は、生理学的条件下で加水分解されて所望の分子を露出する、1種または複数の選択された部分を含めることである。他の実施形態において、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性により変換される。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、先に表された製剤中の式（I）の化合物の幾つかまたは全てを、対応する適切なプロドラッグで置き換えることができ、例えばその場合、親化合物中のヒドロキシルが、エステルとして提供されるか、または親化合物中に存在するカルボナートもしくはカルボン酸が、エステルとして提供される。

【0196】

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、包含する、即ち、1つまたは複数の追加的（未指定の）特色または成分の存在を許すという意味で用いられる。

【0197】

本明細書で用いられる用語「包含すること」に加え、「包含する（include）」、「包含する（includes）」および「包含された」などの他の形態は、限定的でない。

【0198】

本明細書および特許請求の範囲を通して、本発明の化合物中に構造で言及される「レトロオニン残基」および／またはその調製物は、以下の式の任意の1つにより表され得る。この表現は、類似の構造モチーフを有する他の化合物と解釈されてもよい。

10

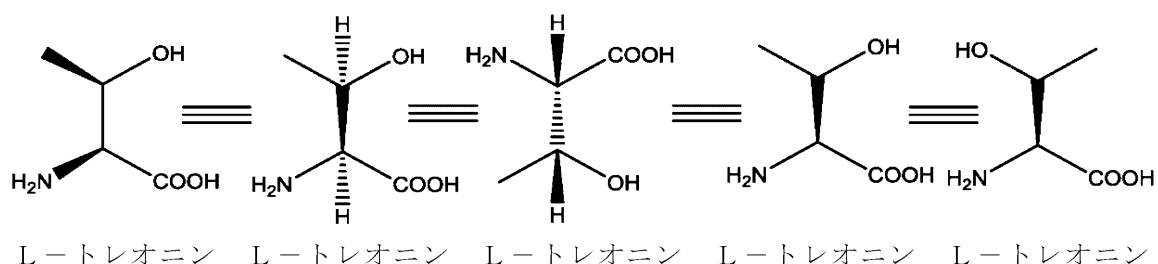
20

30

40

50

【化 18】



【0199】

本発明は、本発明の化合物の医薬的に許容できる塩、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、コリン、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。

【0200】

医薬的に許容できる酸付加塩もまた、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどと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。

【0201】

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種に富む化合物を使用することが望ましいであろう。これらの場合、目的生成物またはさらに中間体が、当業者に知られる化学的または物理的手順により分離され得るか、またはそのようなものとして合成で用いられ得る。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り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。また有利であるのは、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。

【0202】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、ラセミ体であってもよい。特定の実施形態において、本発明の化合物は、1種の鏡像異性体に富んでいてもよい。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もしくはさらに95% eeを超える、またはより大きなeeを有していてもよい。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ていてもよい。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

ジアステレオマーに富んでいてもよい。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を有していてもよい。

【0203】

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

【0204】

本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できる。

【0205】

°C（摂氏度）；%（パーセント値）；ブライン（NaCl溶液）；BOC（tert-ブチルオキシカルボニル）；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）；EtOAc（酢酸エチル）；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）；HOBt（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）；hまたはhr（時間）；HPLC（高速液体クロマトグラフィー）；LCMS（液体クロマトグラフィー・質量分析）；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）；min（分）；NaHCO₃（重炭酸ナトリウム）；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）；prep-HPLC／分取HPLC（分取高速液体クロマトグラフィー）；TEA／Et₃N（トリエチルアミン）；TLC（薄層クロマトグラフィー）；THF（テトラヒドロフラン）；TIPS（トリイソプロピルシラン）；t_R（保持時間）など。

【0206】

実験

分析HPLC法：

方法1：Hilic法

カラム：ZIC-HILIC（Sequant）、C18（4.6×250mm、5μm）200Å

流速：1.0mL／分；カラム温度：25.0°C

移動相：A=5mM酢酸アンモニウム pH4.0（酢酸）、B=ACN

勾配（時間／%B）：0／85、2／85、20／40、20.1／85、30／85。

方法2：DiBoc法

カラム：Phenomenex Aeris ペプチドC18（2） 100Å（250×4.6mm、3.6μm）

流速：1.0mL／分；カラム温度：25°C

移動相：A=0.1% TFA（Aq）、B=ACN

勾配（時間／%B）：0／2、2／2、15／70、20／95、25／100、30／100、32／2、42／2

【0207】

分取HPLC法：

分取HPLCを、Sequant ZIC HILIC 200Åカラム（10mm×250mm、5μm）、流速：5.0mL／分で実施した。用いた溶出条件は、以下の通りである：緩衝液A：5mmol酢酸アンモニウム（酢酸でpH4に調整）、緩衝液B：アセトニトリル、90%緩衝液Bでのカラムの平衡化、および20分間の90%－40%緩衝液Bの勾配による溶出。

【0208】

Mercury MSカラムを用いるAgilent 1100シリーズHPLCおよびG1315 B DADを備えたAP1 2000 LC／MS／MSトリプル四重極（Applied biosystems）により、またはMercury MSカラムを用いるAgilent 1100シリーズHPLCおよびG1315 B DADを備えたAgile

10

20

30

40

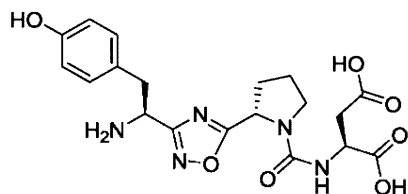
50

nt LC/MSD VLシングル四重極を用いて、またはProminence UFLCシステムおよびSPD-20ADADを備えたShimadzu LCMS 2020シングル四重極を用いて、LCMSを実施した。

【0209】

実施例1：((S)-2-(3-((S)-1-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピロリジン-1-カルボニル)-L-アスパラギン酸(化合物1)

【化19】

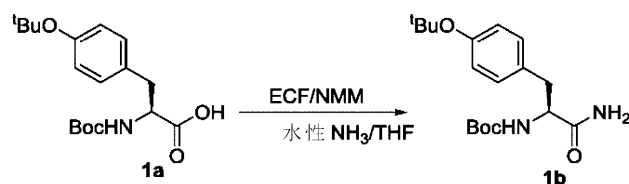


10

【0210】

ステップ1A：化合物1bの合成

【化20】



20

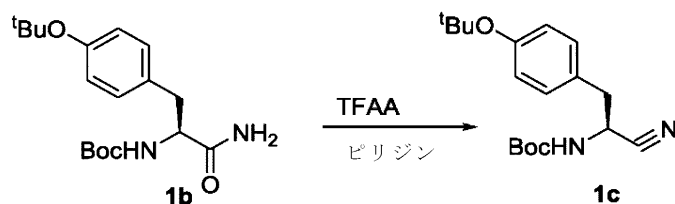
クロロギ酸エチル(4.8g、44.4mmol)およびNMM(4.5g、44.4mmol)を、THF(120mL)中の化合物1a(10.0g、29.63mmol)の溶液に添加し、-20℃で20分間撹拌した。20分後に、25%水性アンモニア(30mL)をこの活性混合酸無水物に添加し、0~5℃で30分間撹拌した。反応の完了を、TLC分析により確認した。揮発物を減圧蒸発させ、水と酢酸エチルに分配した。有機層をNaHCO₃溶液で洗浄した後、クエン酸溶液およびブライン溶液で洗浄した。分離した有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し減圧蒸発させて、8.9gの化合物1bを生じた。LCMS: 337.4 [M+H]⁺。

30

【0211】

ステップ1b：化合物1cの合成

【化21】



40

無水トリフルオロ酢酸(TFAA)(14.2g、67.77mmol)を、ピリジン(9.92mL、112.96mmol)中の化合物1b(7.6g、22.59mmol)の溶液に添加し、室温で2時間撹拌した。反応の完了を、TLC分析により確認した。揮発物を減圧蒸発させ、水と酢酸エチルに分配した。有機層をNaHCO₃溶液で洗浄し、その後、クエン酸およびブライン溶液で洗浄した。分離した有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し減圧蒸発させて、5.5gの化合物1cを生じ、これを直接次のステップで

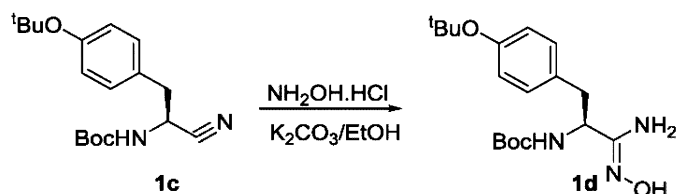
50

使用した。

【0212】

ステップ1c：化合物1dの合成

【化22】



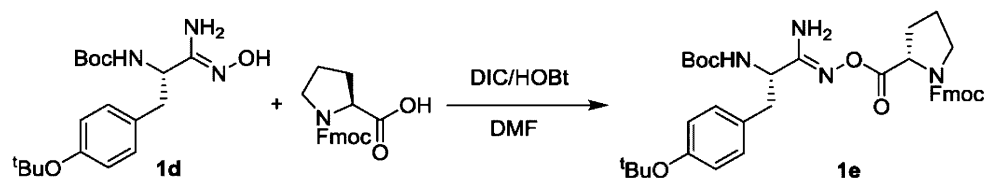
10

ヒドロキシルアミン塩酸塩（1.62g、23.56mmol）、水（9.4mL）および炭酸カリウム（2.17g、15.7mmol）を、EtOH（28mL）中の化合物1c（2.5g、7.8mmol）の溶液に添加し、86℃で4時間撹拌した。反応の完了を、TLC分析により確認した。揮発物を減圧蒸発させ、水と酢酸エチルに分配した。有機層をブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し減圧蒸発させて、2.4gの化合物1dを生じた。LCMS: 351.8 [M+H]⁺。

【0213】

ステップ1d：化合物1eの合成

【化23】



20

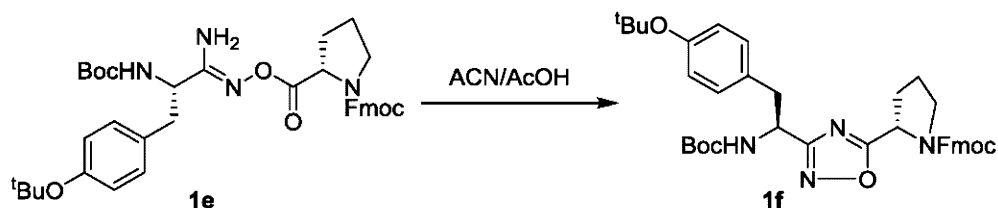
DMF（20mL）中のFmoc-Pro-OH（1.5g、4.5mmol）の溶液に、HOBt（1.92g、14.23mmol）およびDIC（1.8g、14.23mmol）を0℃で添加し、15分間撹拌した。その後、化合物1d（2g、5.7mmol）を同じ温度で添加して、1時間、その後、室温で2時間撹拌し続けた。反応の完了を、TLC分析により確認した。反応混合物を氷水でクエンチし、沈殿した白色固体を濾過し、水（150mL）で洗浄し、高減圧下で乾燥させた。固体をジエチルエーテル（250mL）で15分間撹拌し、濾過し乾燥させて、3.2gの化合物1eを生じた。LCMS: 671.1 [M+H]⁺。

30

【0214】

ステップ1e：化合物1fの合成

【化24】



40

アセトニトリル（30mL）中の化合物1e（3.2g、4.7mmol）の溶液に、酢酸（3.2mL）を室温で添加し、90℃で12時間還流した。反応の完了を、TLC分析により確認した。揮発物を減圧蒸発させて、粗製の半固体を得て、これを水および酢酸エチルで希釈した。有機層をNaHCO₃溶液で洗浄し、その後、クエン酸およびブライン溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し減圧蒸発させて、粗製の固体を得て、これをヘキサン（50mL）中の10%アセトニトリルで希釈し、2時間撹拌

50

して、白色固体を与えた。得られた白色固体を濾過し、p-ペンタン（50 mL）で洗浄し乾燥させて、0.9 gの化合物1fを生じた。LCMS: 653.4 [M+H]⁺。

【0215】

ステップ1f：化合物1gの合成

【化25】



10

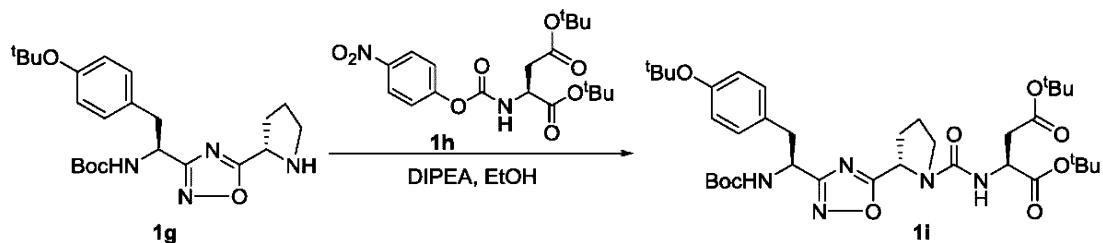
DCM（15 mL）中の20%ピペリジンの溶液に、化合物1f（1.2 g、1.83 mmol）を0℃で添加し、同じ温度で1時間攪拌した。反応の完了を、TLC分析により確認した。反応混合物を減圧濃縮し、ヘキサンで希釈し、攪拌し濾過した。濾過された固体をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃溶液、ブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し蒸発させて、0.65 gの化合物1gを生じた。LCMS 431.1 [M+H]⁺。

20

【0216】

ステップ1g：化合物1iの合成

【化26】



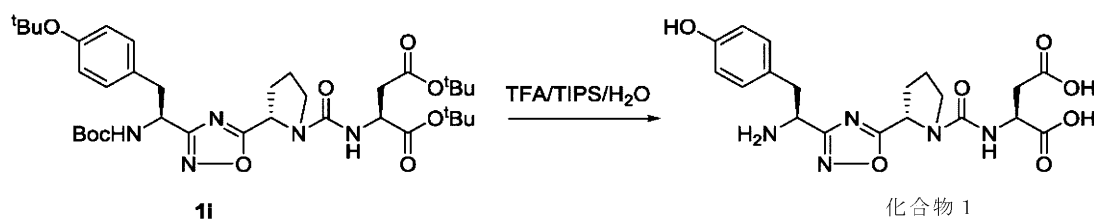
30

DIPEA（0.19 g、1.5 mmol）をEtOH（10 mL）中の化合物1h（0.74 g、1.81 mmol、以下に示された手順により調製）および化合物1g（0.65 g、1.5 mmol）の溶液に添加し、室温で3時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和NaHCO₃、10%クエン酸、ブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し減圧濃縮した。粗製の化合物を、ヘキサン中の25%酢酸エチルを用いる中性アルミナでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、0.75 gの化合物1iを生じた。LCMS: 702.4 [M+H]⁺。

【0217】

ステップ1h：化合物1の合成

【化27】



40

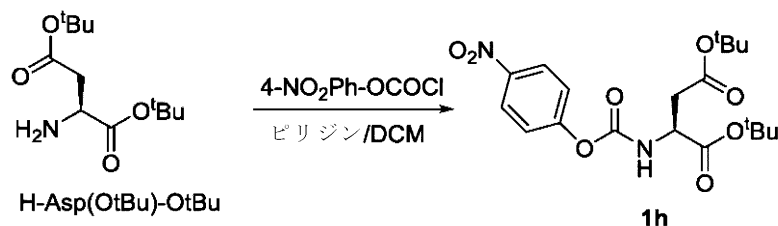
化合物1i（0.75 g、1.06 mmol）の溶液に、トリフルオロ酢酸：TIPS

50

：水（９５：２．５：２．５）のカクテル混合物 ７．５ mL を添加し、室温で ２ 時間攪拌した。得られた反応混合物を減圧蒸発させ、ジエチルエーテルで希釈し濾過して、０．４ g の粗製の化合物 １ を生じた。粗製の固形材料を、実験条件に記載された分取 H P L C 法により精製した。L C M S : 434.3 [M+H]⁺。H P L C R T (分) : 11.1
【0218】

化合物 1 h の合成:

【化28】



CH₂Cl₂ (20 mL) 中の H-Asp(O^tBu)-O^tBu (1.0 g、3.54 mmol) の溶液に、ピリジン (0.55 g、7.08 mmol) を添加し、その溶液を室温で 10 分間攪拌した。この混合物に、CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 4-クロロギ酸ニトロフェニル (0.86 g、4.25 mmol) の溶液を添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応の完了後に (TLC により確認) それを CH₂Cl₂ (50 mL) で希釈し、1.0 M 重硫酸ナトリウム溶液で洗浄し (50 mL × 2)、その後、1.0 M 炭酸ナトリウム溶液で洗浄した (50 mL × 2)。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過して減圧蒸発させて、粗製の化合物 1 h を生じ、これ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 0-20% 酢酸エチル) により精製し、0.75 g の化合物を生じた。

【0219】

以下の化合物を、実施例 1 (化合物 1) に記載されたものと類似の手順で、反応体、試薬量、溶媒および反応条件を適当に変化させて調製した。化合物の特徴づけデータを、以下の表に要約する。

【表 3】

化合物番号	構造	HPLC (分での t_R) 方法 2	LCMS [M+H] ⁺
2		13.1	331.6
3		14.7	460.1
4		13.15	498.1
5		9.90	387.3
6		14.22	422.0
7		10.37	460.12
8		8.86	346.2
9		12.06	408.25

10

20

30

40

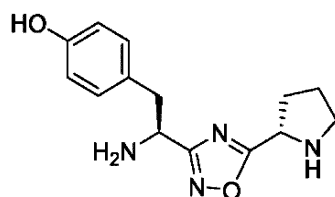
50

化合物番号	構造	HPLC (分での t_R) 方法 2	LCMS [M+H] ⁺
10		12.51	372.35
11		10.71	408.3
12		9.52	406.2
13		14.37	345.5

【0220】

実施例 2:4 - ((S) - 2 - アミノ - 2 - (5 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) エチル) フェノール (化合物 14)

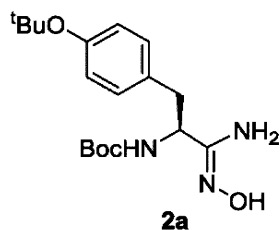
【化 29】



【0221】

ステップ 2 a : 化合物 2 a の合成

【化 30】

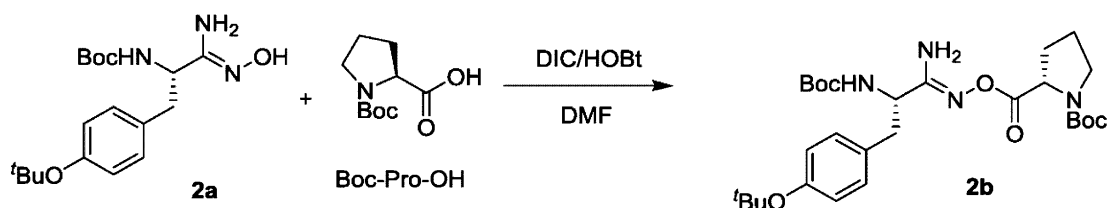


化合物 2 a を、Boc-Tyr (^t Bu) - OH を用いることにより、実施例 1 (化合物 1) のステップ 1 a ~ 1 c に記載されたものと類似の手順で合成した。

【0222】

ステップ2b：化合物2bの合成

【化31】



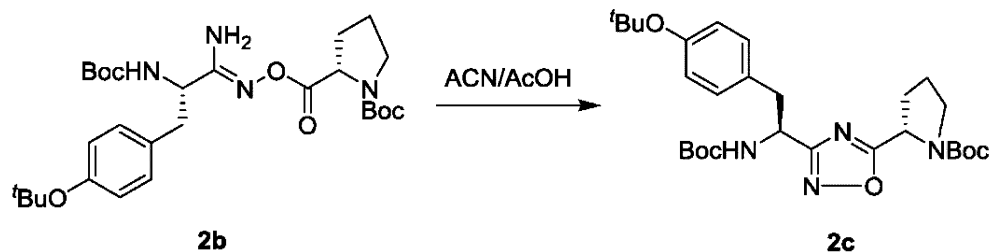
10

DMF (20 mL) 中の Boc-Pro-OH (0.86 g、3.41 mmol) の溶液に、HOBt (1.4 g、10.6 mmol) および DIC (1.7 mL、10.6 mmol) を 0℃ で添加し、30 分間攪拌した。その後、化合物 2a (1.8 g、5.12 mmol) を同じ温度で添加し、10 分間、その後、室温で 1 時間攪拌し続けた。反応の完了を、TLC 分析により確認した。反応混合物を氷水でクエンチし、沈殿した白色固体を濾過し、水で洗浄し、高減圧下で乾燥させた。固体をジエチルエーテル (50 mL) と共に 15 分間攪拌し、濾過し乾燥させて、1.8 g の化合物 2b を生じた。LCMS: 549.5 [M+H]⁺。

【0223】

ステップ2c：化合物2cの合成

【化32】



20

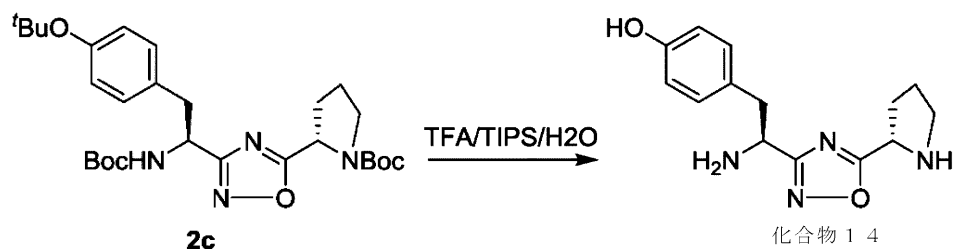
アセトニトリル (35 mL) 中の化合物 2b (1.8 g、3.3 mmol) の溶液に、酢酸 (1.8 mL) を室温で添加し、85℃ で 12 時間還流した。反応の完了を、TLC 分析により確認した。揮発物を減圧蒸発させ、粗製の半固形を得て、これを水および酢酸エチルで希釈した。有機層を NaHCO₃ 溶液で洗浄し、その後、クエン酸溶液およびブライン溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過して減圧蒸発させて、粗製物を得た。粗製の化合物を、ヘキサン中の 20% 酢酸エチルを用いるシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、0.5 g の化合物 2c を生じた。LCMS: 531.3 [M+H]⁺。

30

【0224】

ステップ2d：化合物14の合成

【化33】



40

化合物 2c (0.5 g、0.94 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸：TIPS：水 (95:2.5:2.5) のカクテル混合物 5 mL を添加し、室温で 2 時間攪拌した。得

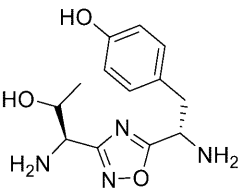
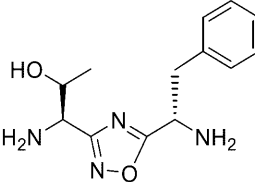
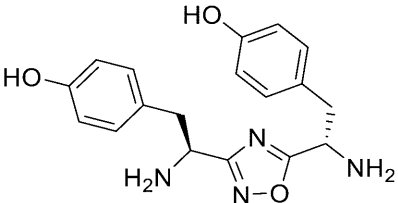
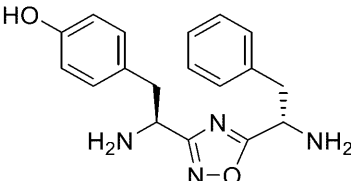
50

られた反応混合物を減圧蒸発させ、ジエチルエーテルで希釈して濾過して、0.45 gの粗製の化合物14を生じた。その粗製の固形材料を、実験条件に記載された分取HPLC法により精製した。HPLC（分での t_R ）：9.99；LCMS：275.4 $[M+H]^+$ 。

【0225】

以下の化合物を、実施例2（化合物14）に記載されたものと類似の手順で、反応体、試薬量、溶媒および反応条件を適当に変化させて調製した。化合物の特徴づけデータを、以下の表に要約する。

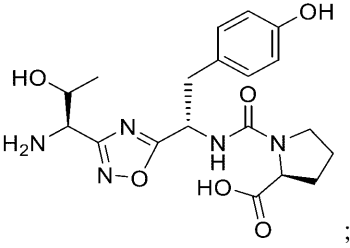
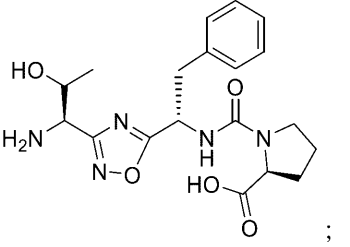
【表4】

化合物番号	構造	HPLC (分での t_R) 方法2	LCMS $[M+H]^+$
15		9.72	279.4
16		10.79	263.4
17		10.8	341.3
18		11.9	324.9

【0226】

本発明の化合物19および20の調製についての合成手順は、WO2016142833 A1に記載された。

【表 5】

化合物番号	構造
19	
20	

【0227】

実施例3：組換えPD-L1／PD-L2の存在下でのマウス脾細胞増殖の救済

組換えマウスPD-L1（rm-PDL-1、カタログ番号:1019-B7-100；R&D Systems）を、PD-L1の供給源として用いた。

【0228】

必要条件：

6～8週齢C57BL/6マウスから採取されたマウス脾細胞；RPMI1640（GIBCO、カタログ番号11875）；高グルコース含有DMEM（GIBCO、カタログ番号D6429）；ウシ胎児血清〔Hyclone、カタログ番号SH30071.03〕；ペニシリン（10000単位／mL）－ストレプトマイシン（10,000μg／mL）液（GIBCO、カタログ番号15140-122）；MEMピルビン酸ナトリウム溶液 100mM（100x）液（GIBCO、カタログ番号11360）；非必須アミノ酸（GIBCO、カタログ番号11140）；L-グルタミン（GIBCO、カタログ番号25030）；抗CD3抗体（eBiosciences-16-0032）；抗CD28抗体（eBiosciences-16-0281）；ACK溶解緩衝液（1mL）（GIBCO、カタログ番号-A10492）；Histopaque（密度-1.083g／mL）（SIGMA 10831）；トリパンブルー溶液（SIGMA-T8154）；2mL Norm Ject Luer Lock シリンジ（Sigma 2014-12）；40μmナイロンセルストレイナー（BD FALCON 35230）；血球計（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）を含むリン酸緩衝生理食塩水（PBS）pH 7.2（HiMedia TS1006）；5mM CFSE原液：CFSE原液を、凍結乾燥CFSEを180μLのジメチルスルホキシド（DMSO C₂H₆SO、SIGMA-D-5879）で希釈することにより調製し、さらなる使用のために試験管に分取した。実用濃度を、10μM～1μMで滴定した。（eBioscience-650850-85）；0.05%トリプシンおよび0.02% EDTA（SIGMA 59417C）；96ウェル型ELISAプレート（Corning CLS3390）；BD FACS Caliber（E6016）；組換えマウスB7-H1／PDL1 Fcキメラ（rm-PD-L1、カタログ番号:1019-B7-100）。

【0229】

プロトコル

脾細胞の調製および培養：

マウス脾臓を40 μ mセルストレーナー中で押し潰すことにより50 mL Falcon チューブに採取された脾細胞を、1 mL ACL 溶解緩衝液により室温で5分間さらに処理した。9 mLのRPMI完全培地で洗浄した後、細胞を15 mL試験管中で3 mLの1 $\times$ PBSに再懸濁させた。3 mLのHistopaqueを、重層する脾細胞懸濁液を乱さずにチューブの底に注意深く添加した。室温にて800 $\times$ gで20分間遠心分離した後、脾細胞の不透明層を、層を乱さず／混合せずに注意深く回収した。脾細胞を低温1 $\times$ PBSで2回洗浄した後、トリパンプル除去法を利用して総細胞数をカウントし、さらに細胞に基づくアッセイに使用した。

10

【0230】

脾細胞をRPMI完全培地（RPMI + 10%ウシ胎児血清 + 1 mMピ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、5%CO₂および37°CのCO₂インキュベータに保持した。

【0231】

CFSE増殖アッセイ：

CFSEは、細胞中に受動的に拡散し細胞内タンパク質に結合する色素である。1 $\times$ 10⁶細胞/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のCFSEにより37°Cで10分間処置した。過剰のCFSEを、細胞に対して5倍容量の氷冷培地を用いてクエンチし、氷上で5分間インキュベートした。CFSE標識された脾細胞を、氷冷完全RPMI培地でさらに3回洗浄した。CFSE標識された1 $\times$ 10⁵個の脾細胞を、MDA-MB231細胞（高グルコースDMEM培地で培養された1 $\times$ 10⁵細胞）または組換えヒトPDL-1（100 ng/mL）のいずれかと試験化合物と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、培養物を37°Cおよび5%CO₂で72時間さらにインキュベートした。細胞を採取し、氷冷FACS緩衝液で3回洗浄し、増殖率%を、488 nm励起フィルターおよび521 nm発光フィルターを用いるフローサイトメトリーにより分析した。

20

【0232】

データ編集、処理および推論

30

脾細胞増殖率%を、CellQuest 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救済率%を、バックグランド増殖率%の値を差し引き、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後に推定した。

【0233】

刺激された脾細胞：脾細胞 + 抗CD3 / CD28刺激

バックグランド増殖：脾細胞 + 抗CD3 / CD28 + PDL1

化合物増殖：脾細胞 + 抗CD3 / CD28 + PDL1 + 化合物

化合物の影響を、リガンド（PDL-1）の存在下で抗CD3 / CD28刺激された脾細胞に必要な濃度の化合物を添加することにより検査する。結果を、以下の表に示す。

40

【表 6】

化合物番号	100nM PD-L1 に基づくアッセイでの 脾細胞増殖の救済率%
1	17
2	84
3	11
4	22
5	27
6	15
7	39
19	99
20	35

10

【0234】

実施例 4：組換え mPVR の存在下でのマウス CD8⁺T 細胞増殖の救済
試薬：

96 ウェルプレート、Corning; RPMI、カタログ番号 R6504、Sigma
; Easy Sep magnet、カタログ番号 18000、STEMCELL; Easy
Sep Mouse CD8⁺T 細胞単離キット、カタログ番号 19853、STEMCELL
; Corning (登録商標) セルストレーナー (70 μm)、カタログ番号 4317
51、Corning; 精製抗マウス CD3 抗体、カタログ番号 100201、Biole
gend; 組換えマウス PVR、カタログ番号 6909-CD-050、R&D Sys
tems; 組換えマウス抗 TIGIT 抗体、カタログ番号 142101、Biole
gend; FBS、カタログ番号 SH30070.03、Hyclone; マウス IL-2 E
LISA キット、R&D Systems カタログ番号 DY402; マウス IFN-γ E
LISA キット R&D Systems カタログ番号 DY485; 滅菌 PBS; Fico
ll Histopaque、カタログ番号 10831-6X100ML、Sigma

20

【0235】

プロトコル：

6～8 週齢の C57BL/6 雄マウスから、脾臓を採取した。脾臓を RPMI+10%
FBS 中の滅菌スライドガラスの間で緩やかに押し碎き、それを 70 μm ストレイナーに
通すことにより、脾細胞を単離した。細胞懸濁液を、室温にて 912 × g で 10 分間遠心
分離して、上清を廃棄した。脾細胞を RPMI+10% FBS (完全 RPMI) に再懸濁
させた。再懸濁された脾細胞を、50ml Tarson チューブ中の Ficoll Hi
stopaque-1083 に重層した。重層された細胞を、壊さずに室温にて 584 ×
g で 30 分間遠心分離した。透明のバフィーコート層を、滅菌 PBS 中に注意深く吸引した
。単離された細胞を、PBS を用いて洗浄し、完全 RPMI 培地に再懸濁させて、約 5 ×
10⁷ 細胞/mL の懸濁液を得た。マウス CD8⁺T 細胞を、Easy Sep Mouse
CD8⁺T Cell 単離キットを用い、製造業者の使用説明書に従って単離した。

30

40

【0236】

96 ウェル細胞培養プレートを、精製抗マウス CD3、1 μg/mL (50 μL/ウェ
ル) および組換えマウス PVR Fc キメラ 0.5 μg/mL (50 μL/ウェル) により
37℃ で 4 時間コーティングした。4 時間後に、コーティングされたプレートを滅菌 PBS
で洗浄した。脾臓から単離されたマウス CD8⁺T 細胞を、20 万個/ウェル (180
μL) 濃度で 96 ウェル細胞培養プレートに添加した。水または DMSO 中で調製された
様々な濃度のテスト化合物を、各ウェルに添加して (20 μL/ウェル)、総容量 200
μL/ウェルにした。プレートを 37℃ の CO₂ インキュベータで 3 日間インキュベート

50

した。3日目に細胞上清を採取し、ELISAを利用してサイトカインレベル（IL-2またはIFN- γ ）を決定した。テスト化合物の存在下または非存在下でのCD8⁺T細胞増殖の度合いを、製造業者の使用説明書に従いマウスIL-2またはIFN- γ ELISAキットを用いて培養上清中のIL-2またはIFN- γ の量を分析することにより測定した。組換えマウス抗TIGIT抗体を陽性対照として用いて、CD8⁺T細胞の増殖増加を決定した。

【0237】

データ編集、処理および推論

CD8⁺T細胞増殖率%を、IL-2 ELISAキットを用いてIL-2レベルを測定することにより解析し、テスト化合物によるCD8⁺T細胞の救済率%を、バックグラウンド増殖率%の値を差し引き、100%としての抗TIGIT抗体により刺激されたCD8⁺T細胞増殖率%（陽性対照）に対して正規化した後に推定した。結果を、以下の表に示す。

【表7】

化合物番号	100nM mPVR に基づくアッセイでのCD8 ⁺ T細胞増殖の救済率%
1	98
2	14
3	59
5	(1000nM で 17)
8	14.6
9	56.9
16	72 (1000 nM で)
19	72

【0238】

実施例5：CT-26シンジェニック（Balb/c雄）マウス腫瘍モデルにおける化合物19の有効性試験

この試験の目的は、CT26シンジェニック結腸腺癌モデルにおける化合物19の抗腫瘍活性を評価することであった。

【0239】

試薬および材料

【表 8】

試薬／化学物質の名称	供給元	カタログ番号
培地 - RPMI	Sigma Aldrich	R-6504
ウシ胎児血清 (FBS)	Invitrogen	10437 028
ペニシリン・ストレプトマイシン	Invitrogen	15140122
CT26 細胞株	ATCC	NA
抗 PD1 抗体	BioXcell	BE0033-2
TIGIT 抗体	BioXcell	BE027-4
Tween (登録商標) 80	Sigma Aldrich	P4780
2-ヒドロキシプロピルーベータシクロデキストリン HP β CD	Sigma Aldrich	54290
クエン酸	Fisher Scientific	22595
EDTA ニカリウム塩二水和物	Sigma Aldrich	332593
Capmul (登録商標) PG-8 NF	Abitec Corporation	入手不可

10

【0240】

細胞株の増殖および接種

20

CT26 細胞株を ATCC から獲得し、ADTL-Bangalore 細胞株貯蔵所に維持および貯蔵した。1 バイアルの CT26 細胞株を解凍し、T-150 cm² フラスコ中で、10% FBS (Gibco)、10 mM 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸 (HEPES)、1 mM ピルビン酸ナトリウム、4.5 g/L グルコース、1% ペニシリン・ストレプトマイシン (Sigma) および 1.5 g/L 重炭酸ナトリウムを補充された RPMI 培地で再生した。細胞密度 25 万個/mL で CT26 細胞を含むフラスコを、5% 二酸化炭素を補充された 37 ± 1 °C のインキュベータでインキュベートした。細胞増殖 (cell expansion) を T-150 cm² フラスコ中で実施し、1 日おきに細胞を分離しながら、細胞密度を 25 万個/フラスコ ~ 120 万個/フラスコの間に維持した。分離の最終ステップの後、細胞が対数増殖期に達したら、細胞を注射用に処理した。T-150 cm² フラスコ中の細胞をトリプシン処理し、50 mL 試験管に移し、制御された室温にて 1200 rpm で 5 分間遠心分離して、細胞ペレットを得た。上清を廃棄し、細胞ペレットを培地に懸濁させ、血球計を用いてカウントした。細胞ペレットを、RPMI 培地に 10 × 10⁶ 細胞/mL の最終濃度にて再懸濁させた。腫瘍を確立するために、1 × 10⁶ 細胞 (細胞懸濁液の 0.1 mL) を、マウスの右脇腹領域に皮下注射した。

30

【0241】

動物の群分けおよび割り付け

平均腫瘍体積がおおよそ 30 ± 5 mm³ に達したら、動物を、それぞれ以下に言及される通り動物 10 匹 (N = 10) からなる群 5 つ (G1 ~ G5) に、腫瘍体積に基づき無作為化した。処置を 14 日間継続した後、全有効性および忍容性を、腫瘍体積および処置期間に観察された体重変化に基づいて評価した。処置 14 日目に、全群の動物を、最終用量投与後 0.5 時間目、1 時間目および 4 時間目に殺処分した。

40

50

【表 9】

群分け、用量および投与レジメン（無作為化の後に投与開始）

群	化合物	用量	頻度	投与経路
1	ビヒクル対照	0 mg/kg	qd	経口
2	抗マウス PD1 抗体	10μg/動物	週 1 回	I. P
3	抗マウス TIGIT 抗体	500μg/動物	週 2 回	I. P
4	化合物 19	10 mg/kg	qd	経口
5	化合物 19	30 mg/kg	qd	経口

10

【 0 2 4 2 】

この試験では、処置のいずれにおいても体重への影響はなく、投与された投与量でのテスト剤の優れた忍容性を示す。化合物 19 での処置は、用量依存的な腫瘍成長阻害をもたらした（10mg/kg（qd）用量で 42%および 30mg/kg（qd）用量で 53%）。30mg/kg（qd）用量で観察された腫瘍成長阻害率%は、ビヒクル処置動物に比較して統計学的に有意であった。試験の結果を、図 1 にグラフで表す。

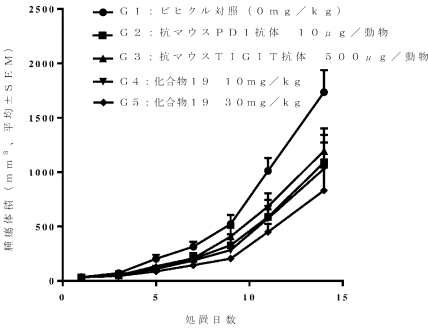
20

30

40

50

【図面】
【図 1】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
- (74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
- (74)代理人 100219265
弁理士 鈴木 崇大
- (74)代理人 100203208
弁理士 小笠原 洋平
- (74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 サシクマル, ポッターイル ゴヴィンダン ナイール
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 560100, アナ
ンス ナガル フェイズ II, デッカン バルムス, #5
- (72)発明者 ラマチャンドラ, ムラリドハラ
インド国, バンガロール 560103, ベランダ ポスト, アウター リング ロード, アダルシュ
バルム リトリート, ブイ173
- (72)発明者 ナルエマッデパルリ, シーサラマイアー セッティー スダルシャン
インド国, バンガロール 560019, ケー. ジー. ナガル, アール. ケイ. レイアウト, シェ
ニマハサマ テンプル コンパウンド, 33/エー
- (72)発明者 チェンナクリシュナレディー, ガンダーラ
インド国, バンガロール 560100, エレクトロニック シティ, アナンサ ナガル II フェ
ーズ, フォース クロス, シャシュワサ #6
- 審査官 金子 亜希
- (56)参考文献 国際公開第2016/142833 (WO, A1)
特表2016-532710 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K 31/4245
A61P 43/00
C07D 271/06
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)