(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-545076
(P2023-545076A)
(43)公表日　令和5年10月26日(2023.10.26)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
C07K	*7/50*	*(2006.01)*	C07K	7/50	4C076
A61P	*37/04*	*(2006.01)*	A61P	37/04	4C084
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00	4H045
A61P	*35/04*	*(2006.01)*	A61P	35/04	
A61P	*31/00*	*(2006.01)*	A61P	31/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全57頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-521459(P2023-521459)
(86)(22)出願日　令和3年10月8日(2021.10.8)
(85)翻訳文提出日　令和5年5月10日(2023.5.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/054135
(87)国際公開番号　WO2022/076796
(87)国際公開日　令和4年4月14日(2022.4.14)
(31)優先権主張番号　63/090,150
(32)優先日　令和2年10月9日(2020.10.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　391015708
ブリストル－マイヤーズ スクイブ カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ ＳＱＵＩＢＢ ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州 プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100162695
弁理士　釜平 双美
(74)代理人　100156155
最終頁に続く

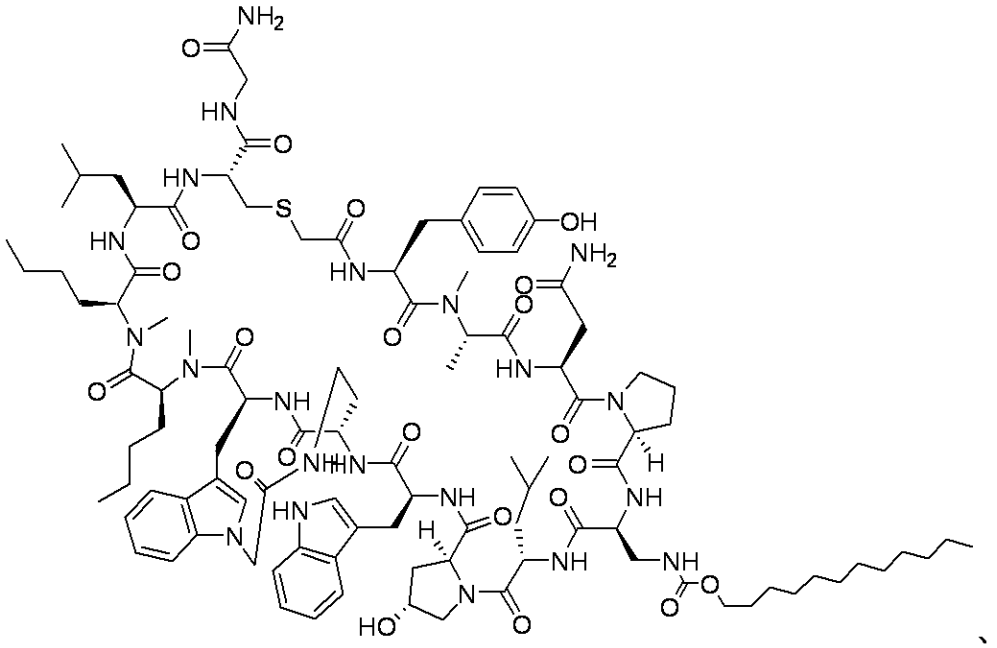
(54)【発明の名称】　免疫調節剤

(57)【要約】
本発明は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８０のタンパク質／タンパク質相互作用を阻害し、癌および感染症を含む様々な疾患を緩和するために有用である新規大環状ペプチドを提供するものである。

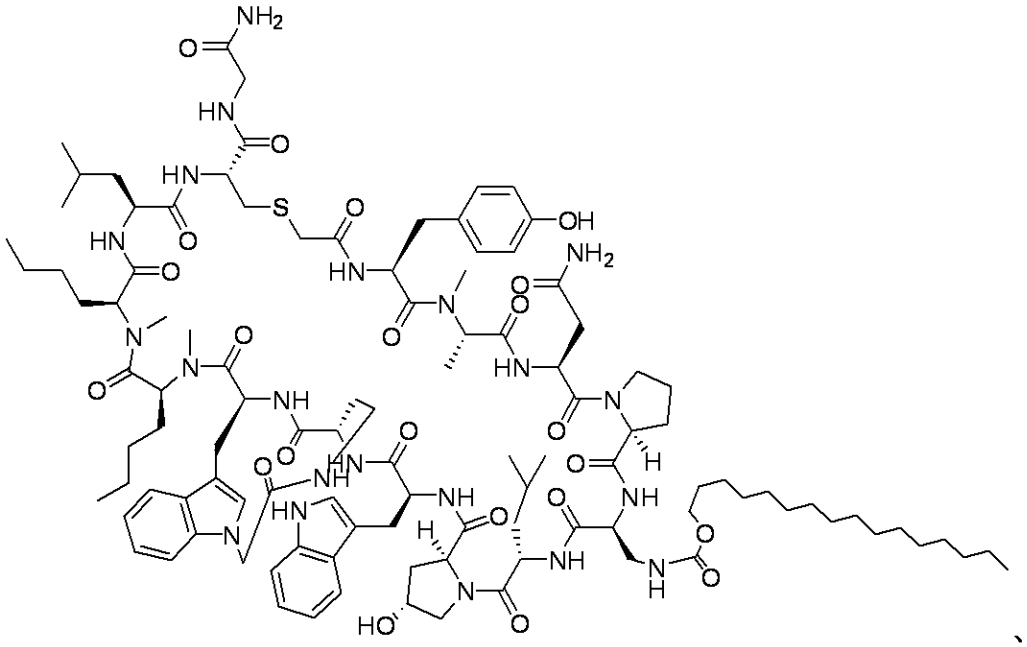
10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
化合物が、下式：
【化１】

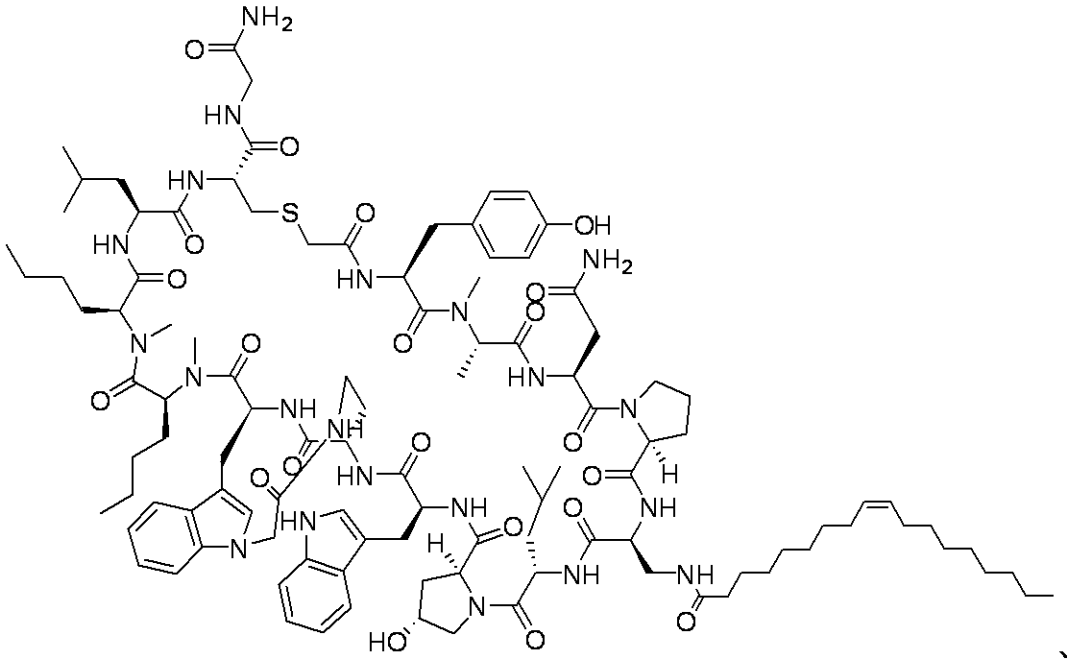


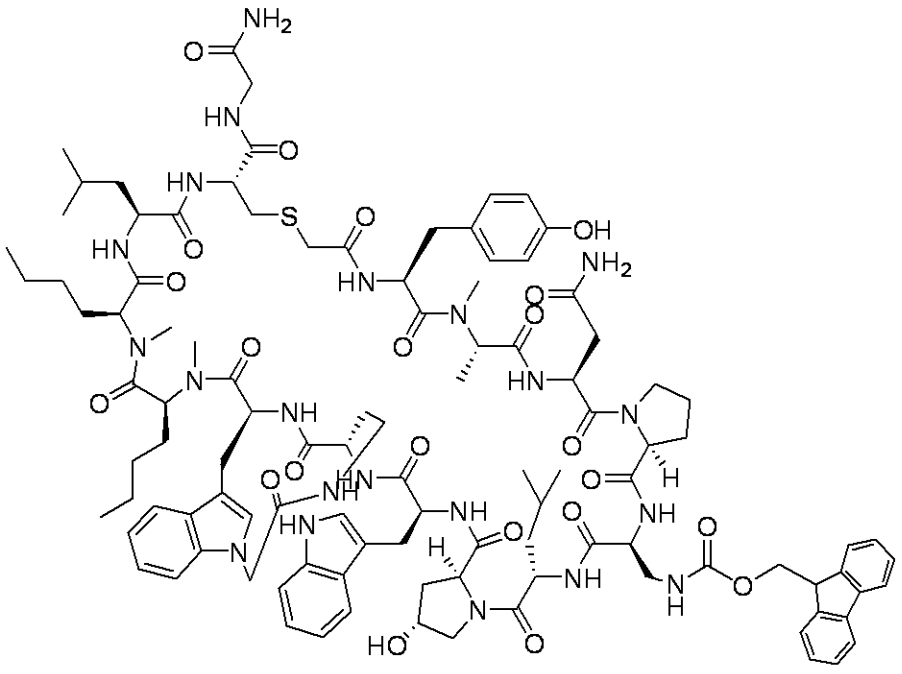
、



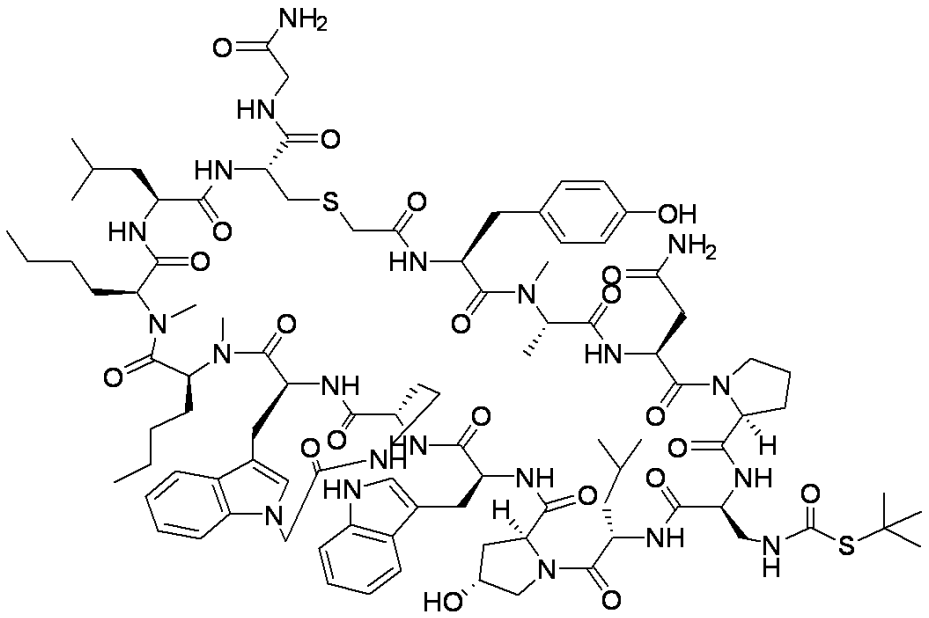
、

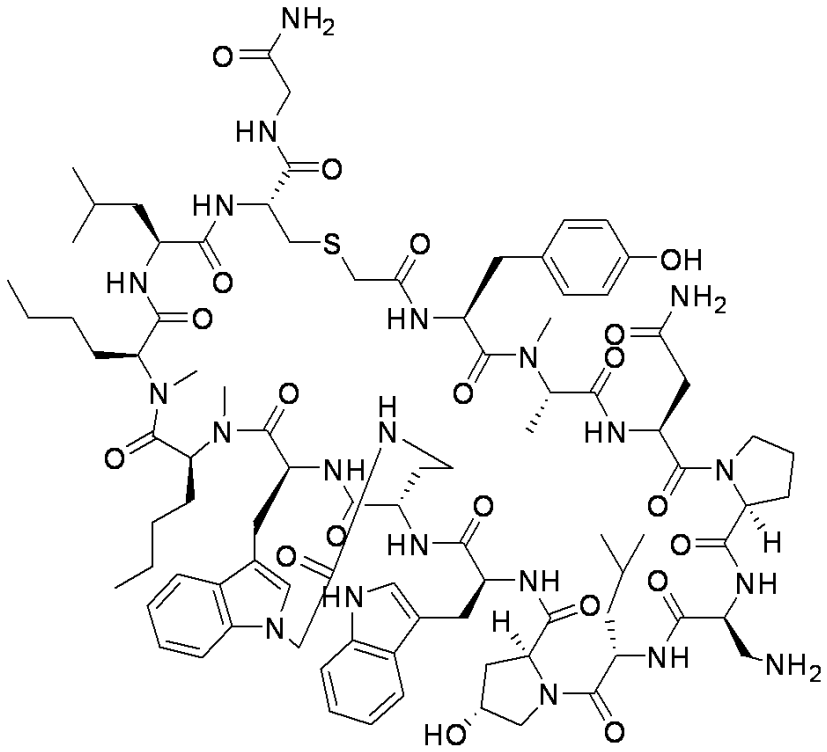
【化２】



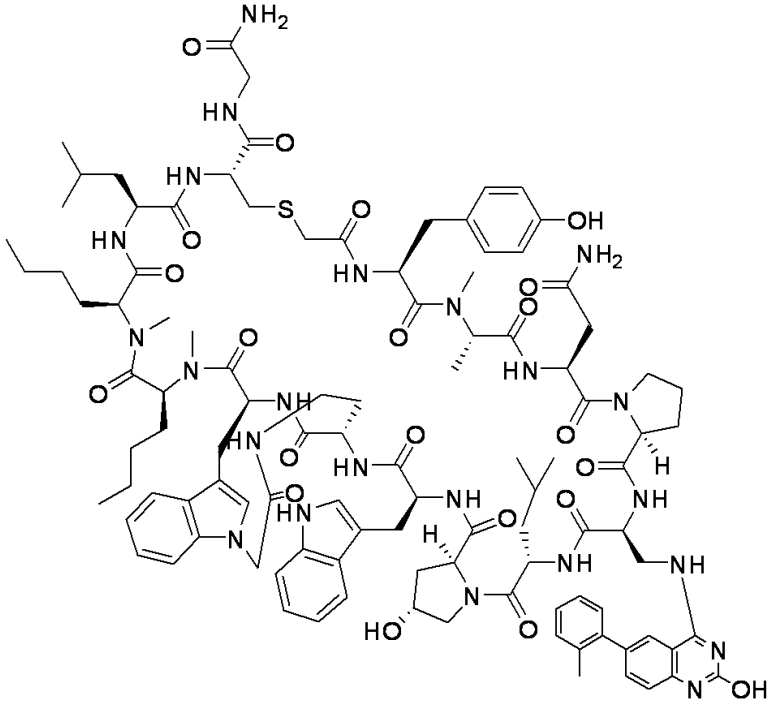


【化３】

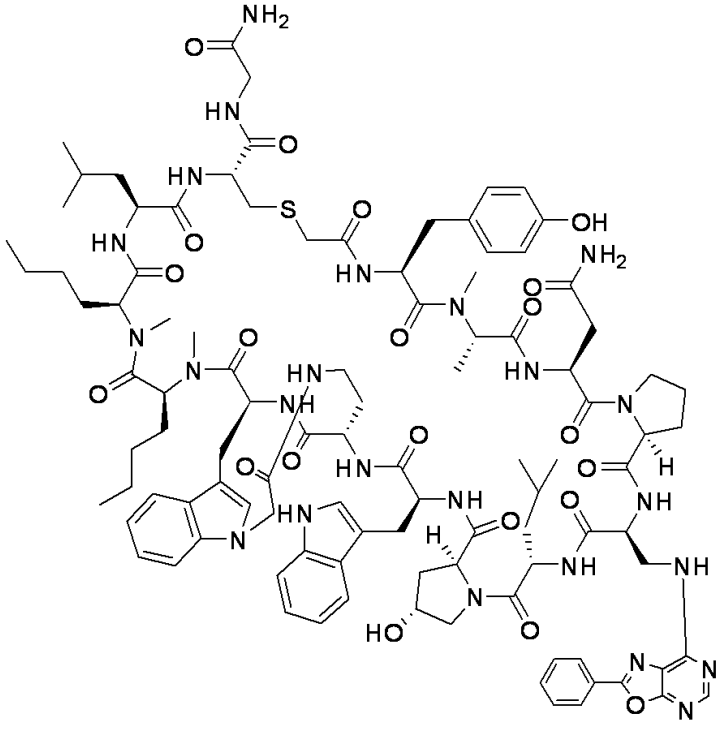




【化４】

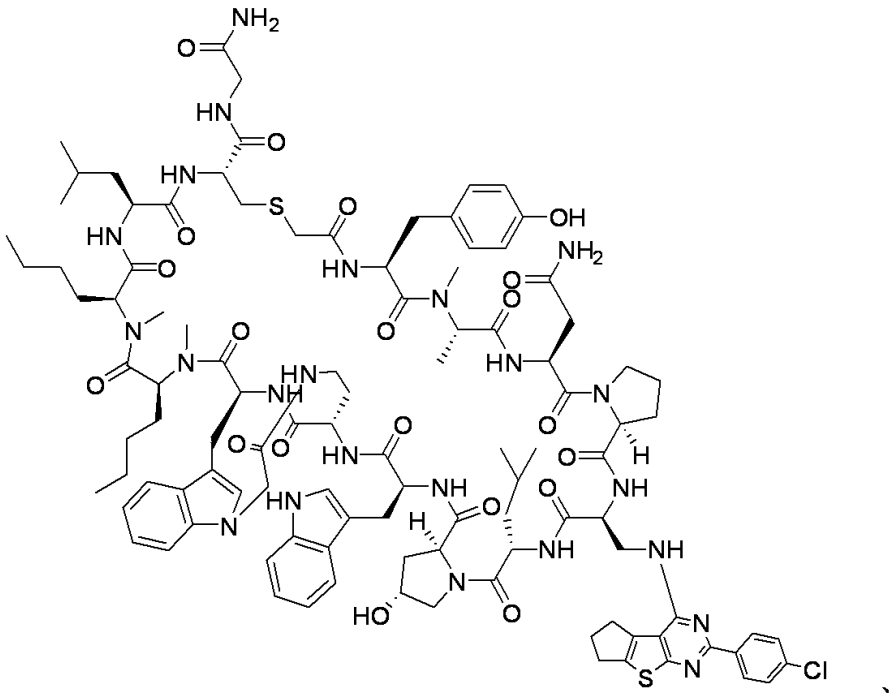


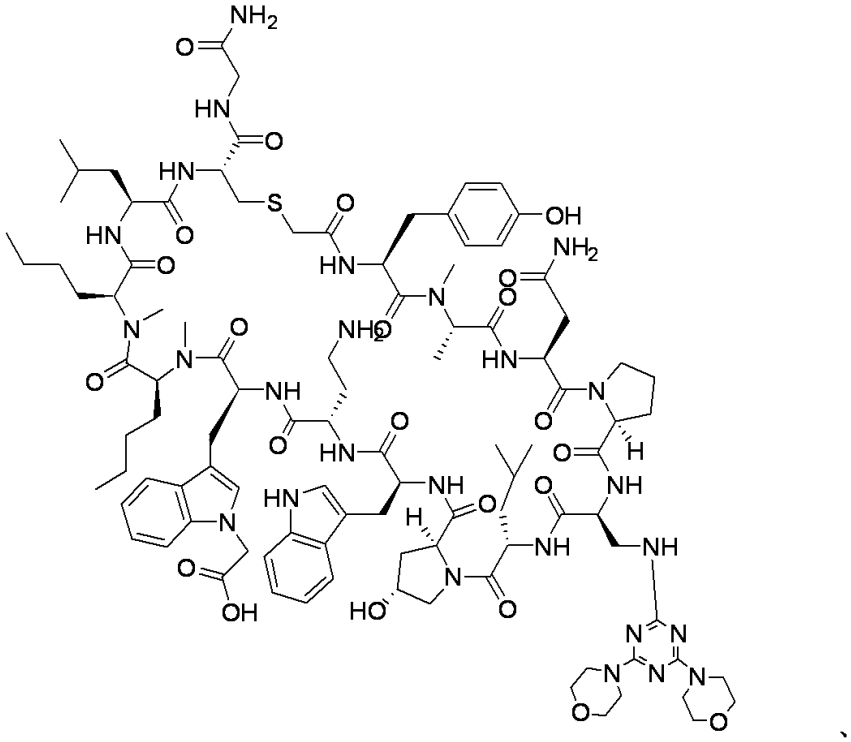
、



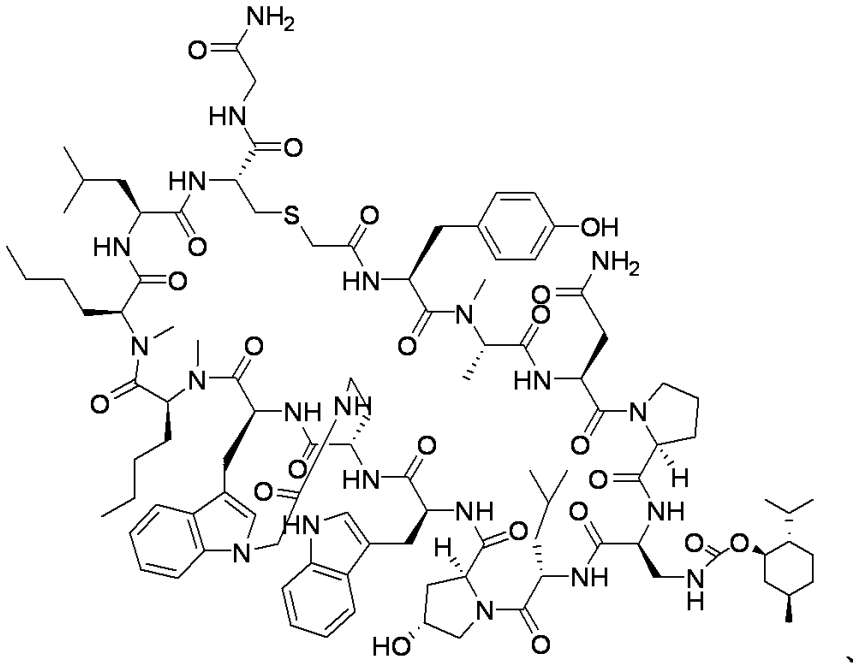
、

【化５】

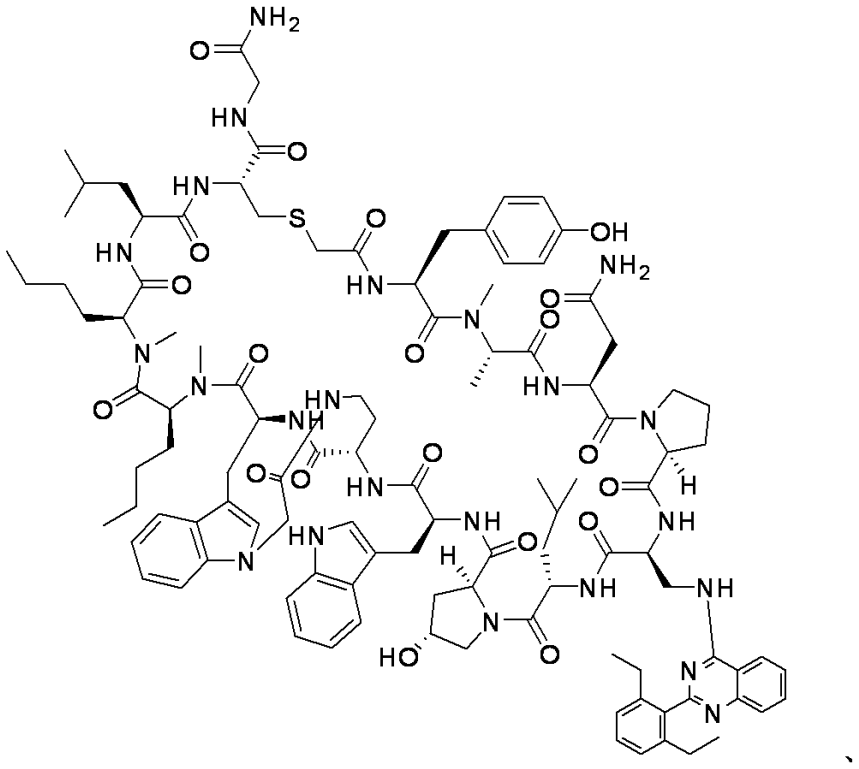




【化６】

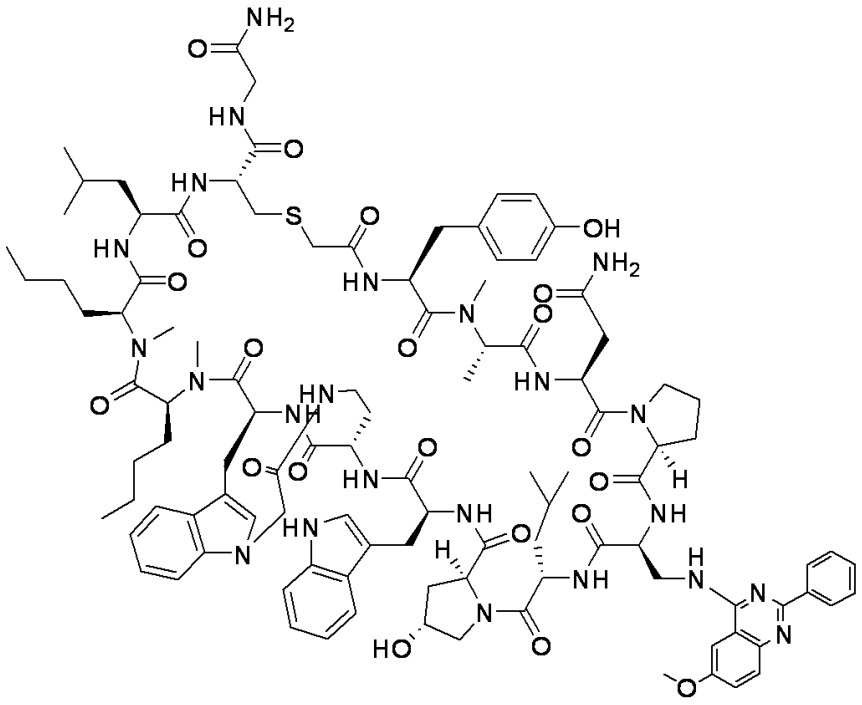


、

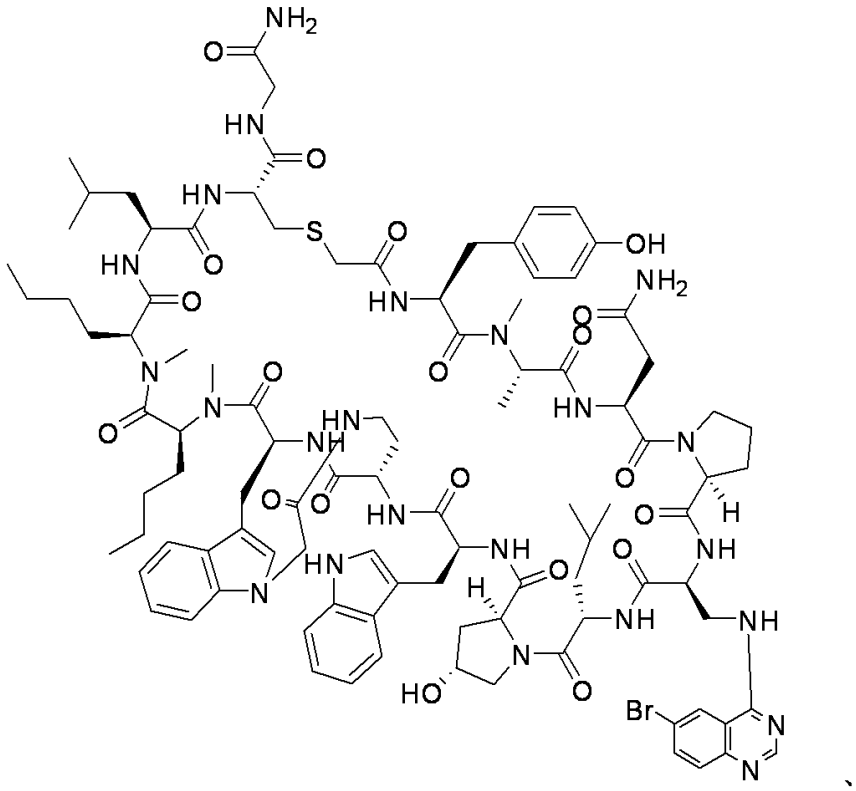


、

【化７】

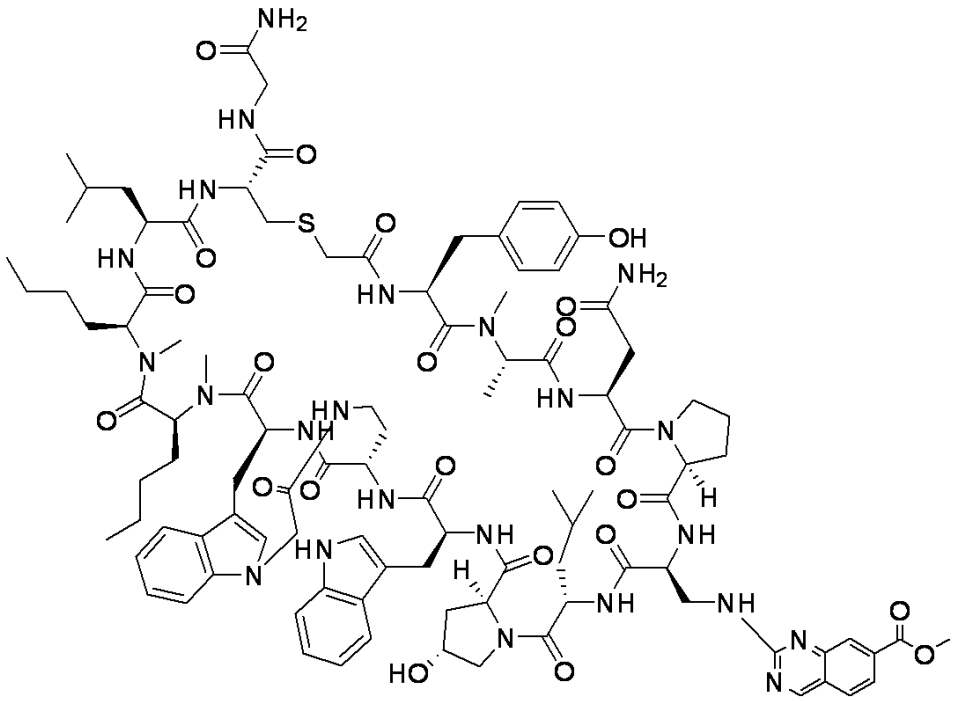


、

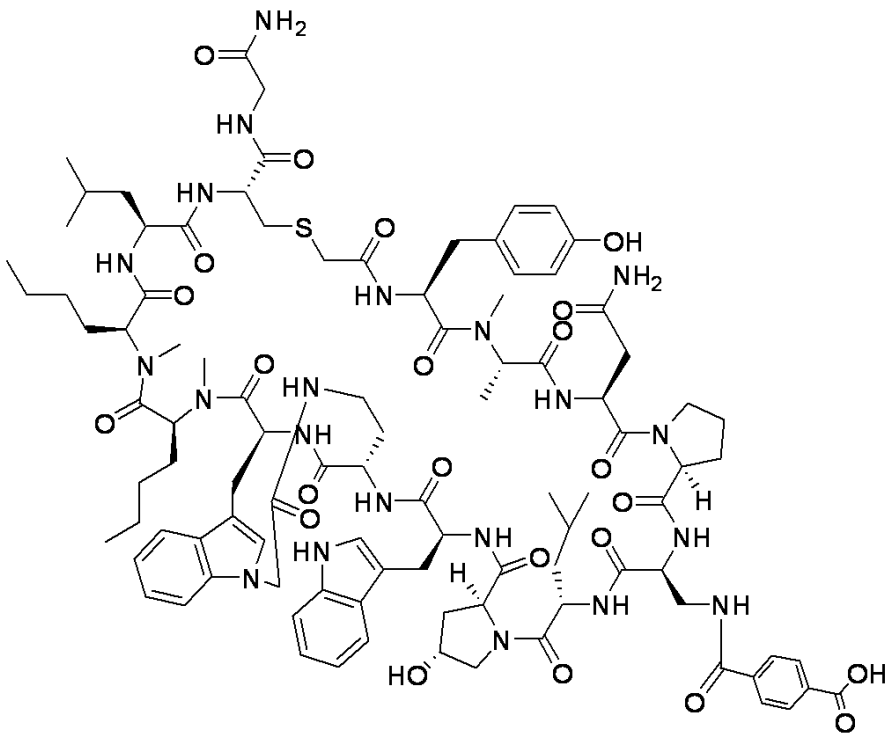


、

【化８】

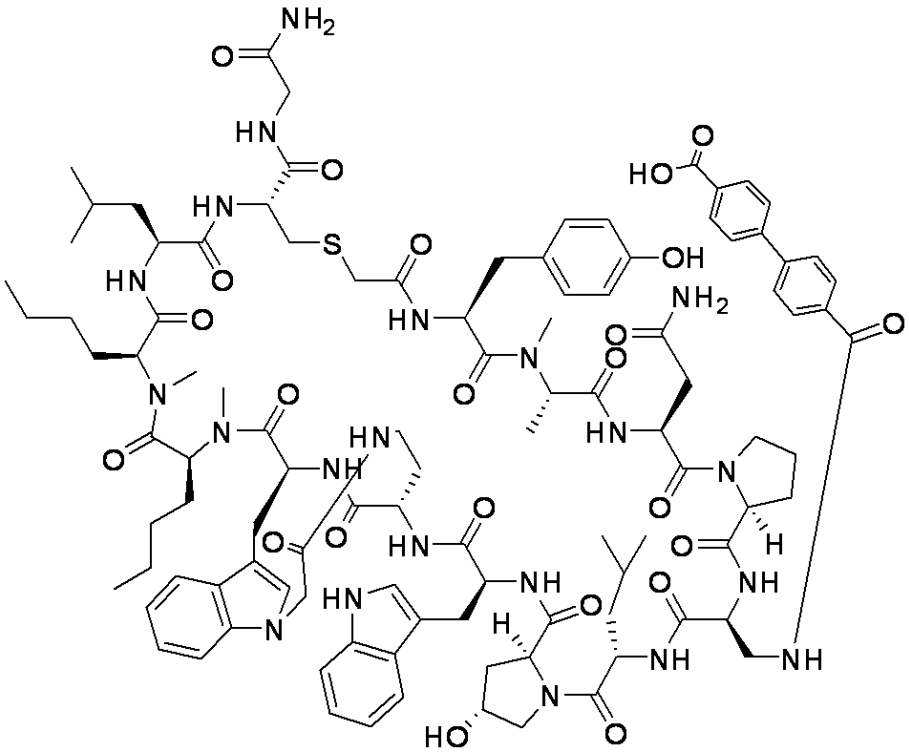


、



または

【化９】



のものである、化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項２】

対象における免疫応答を増強、刺激および／または増加させる方法であって、治療上有効な量の請求項１に記載の化合物またはその治療上許容される塩を、免疫応答を増強、刺激および／または増加させる必要がある対象に投与することを特徴とする、方法。

【請求項３】

対象における癌細胞の成長、増殖または転移を阻害する方法であって、治療上有効な量の請求項１に記載の化合物またはその治療上許容される塩を、癌細胞の成長、増殖または転移を阻害することが必要な対象に投与することを特徴とする、方法。

【請求項４】

癌が、メラノーマ、腎細胞癌、扁平上皮非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌、頭頸部の扁平上皮細胞癌、食道癌、消化管癌、乳癌および造血器悪性腫瘍から選択される、請求項３に記載の方法。

【請求項５】

治療上有効な量の請求項１に記載の化合物またはその治療上許容される塩を対象に投与することを特徴とする、治療の必要がある対象における感染症を治療する方法。

【請求項６】

感染症がウイルスを原因とする、請求項５記載の方法。

【請求項７】

治療上有効な量の請求項１に記載の化合物またはその治療上許容される塩を対象に投与することを特徴とする、治療の必要がある対象における敗血症ショックを治療する方法。

【請求項８】

治療上有効な量の請求項１に記載の化合物またはその治療上許容される塩を対象に投与することを特徴とする、ＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１および／またはＣＤ８０の相互作用を阻害する方法。

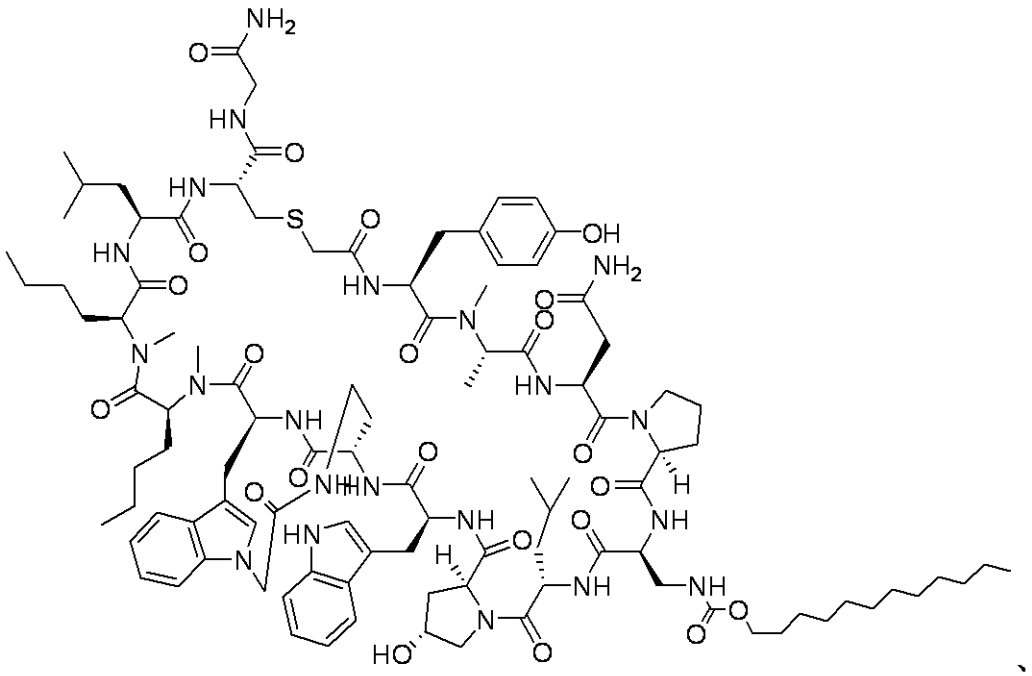
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

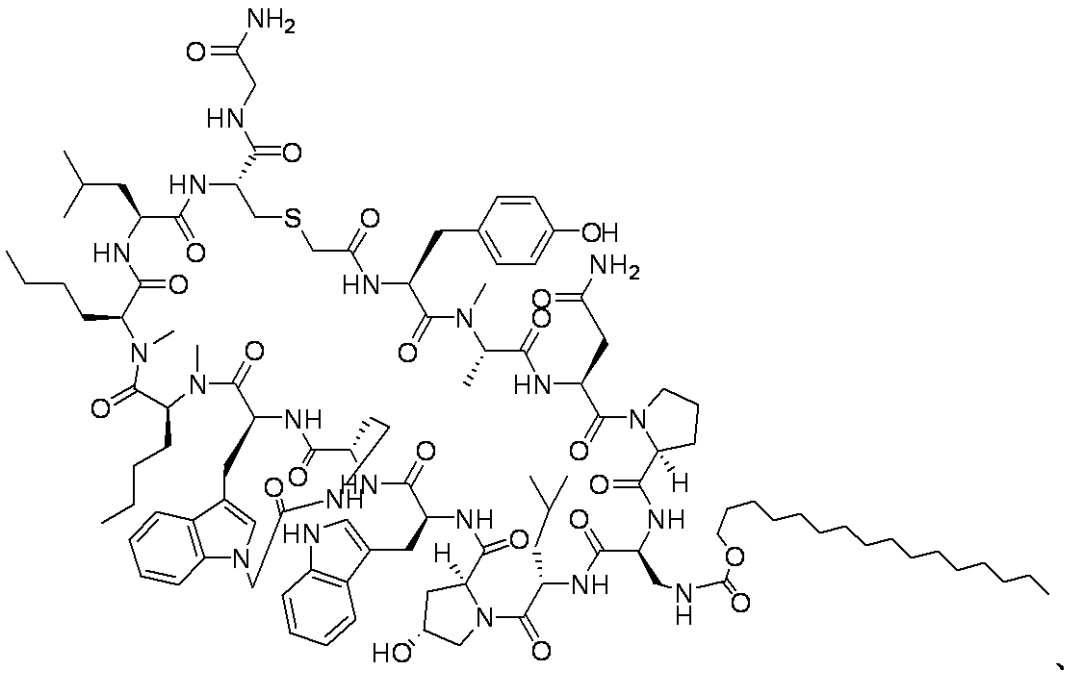
【０００１】
(関連出願に対する相互参照)
本出願は、２０２０年１０月９日に提出した米国仮出願番号第６３／０９０,１５０に対する優先権を主張するものであって、その全てを参照により本明細書に組み込むものである。
【０００２】
本発明は、ＰＤ－Ｌ１に結合して、ＰＤ－Ｌ１と、ＰＤ－１およびＣＤ８０の相互作用を阻害することができる大環状化合物を提供する。これらの大環状化合物は、インビトロの免疫調節効果を示すため、癌および感染症を含む様々な疾患を治療するための治療候補物質となる。
【背景技術】
【０００３】
タンパク質プログラム細胞死１(ＰＤ－１)は、ＣＤ２８、ＣＴＬＡ－４、ＩＣＯＳおよびＢＴＬＡも含めたＣＤ２８受容体ファミリーの阻害性メンバーである。ＰＤ－１は、活性化Ｂ細胞、Ｔ細胞および骨髄系細胞で発現される。
【０００４】
ＰＤ－１タンパク質は、Ｉｇ遺伝子スーパーファミリーの構成員である５５ｋＤａのＩ型膜貫通型タンパク質である。ＰＤ－１は、膜近位免疫受容体チロシン阻害モチーフ(ＩＴＩＭ)および膜遠位チロシンベーススイッチモチーフを含む。ＰＤ－１は、ＣＴＬＡ－４と構造は類似するが、ＣＤ８０ ＣＤ８６(Ｂ７－２)の結合に重要なＭＹＰＰＹモチーフを欠失している。ＰＤ－１に対する２つのリガンドであるＰＤ－Ｌ１(Ｂ７－Ｈ１)およびＰＤ－Ｌ２(ｂ７－ＤＣ)が同定されている。ＰＤ－１を発現するＴ細胞の活性化は、ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２を発現する細胞との相互作用により下方制御されることが示されている。ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２のいずれも、ＰＤ－１に結合するＢ７タンパク質ファミリーメンバーであるが、他のＣＤ２８ファミリーメンバーとは結合しない。ＰＤ－Ｌ１リガンドは、様々なヒトの癌に多く存在する。ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１の相互作用により、腫瘍浸潤性リンパ球が減少し、Ｔ細胞受容体が介在する増殖が減少し、癌細胞による免疫回避がもたらされる。免疫抑制は、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１の局所的相互作用を阻害することにより解除され、さらにＰＤ－１とＰＤ－Ｌ２の相互作用が阻害されると、その効果は相加的となり得る。
【０００５】
ＰＤ－Ｌ１は、ＣＤ８０と相互作用することも示されている。ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８０の相互作用は、免疫細胞の発現について阻害的な相互作用であることが示されている。この相互作用を阻止することで、この阻害的相互作用が無効とされることが判った。
【０００６】
ＰＤ－１を発現するＴ細胞が、そのリガンドを発現する細胞と接触したときに、抗原刺激に対する応答における機能的活性、例えば、増殖、サイトカイン分泌および細胞毒性が減少する。ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－Ｌ２相互作用は、感染または腫瘍の回復期または自己の発達期に免疫応答を下方制御する。腫瘍疾患または慢性感染中に起こるような慢性の抗原刺激は、ＰＤ－１を高レベルに発現し、慢性抗原に対する活性に関して機能障害性のＴ細胞を生じさせる。これは、「Ｔ細胞疲弊」と呼ばれる。Ｂ細胞もＰＤ－１／ＰＤ－リガンド抑制および「疲弊(exhaustion)」を示す。
【０００７】
ＰＤ－Ｌ１に対する抗体を使用したＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１結合の阻害は、多くの系においてＴ細胞の活性化を回復かつ増強させることが示されている。進行癌を有する患者は、ＰＤ－Ｌ１に対するモノクローナル抗体を用いる処置により恩恵を受ける。腫瘍および慢性感染の前臨床的動物モデルは、モノクローナル抗体によるＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１経路の阻害が免疫応答を増強させ、腫瘍拒絶反応または感染の制御をもたらし得ることを実証している。ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１の阻害による抗腫瘍免疫治療は、多くの組織学的に異なる腫瘍に対する治療的免疫応答を増強できる。

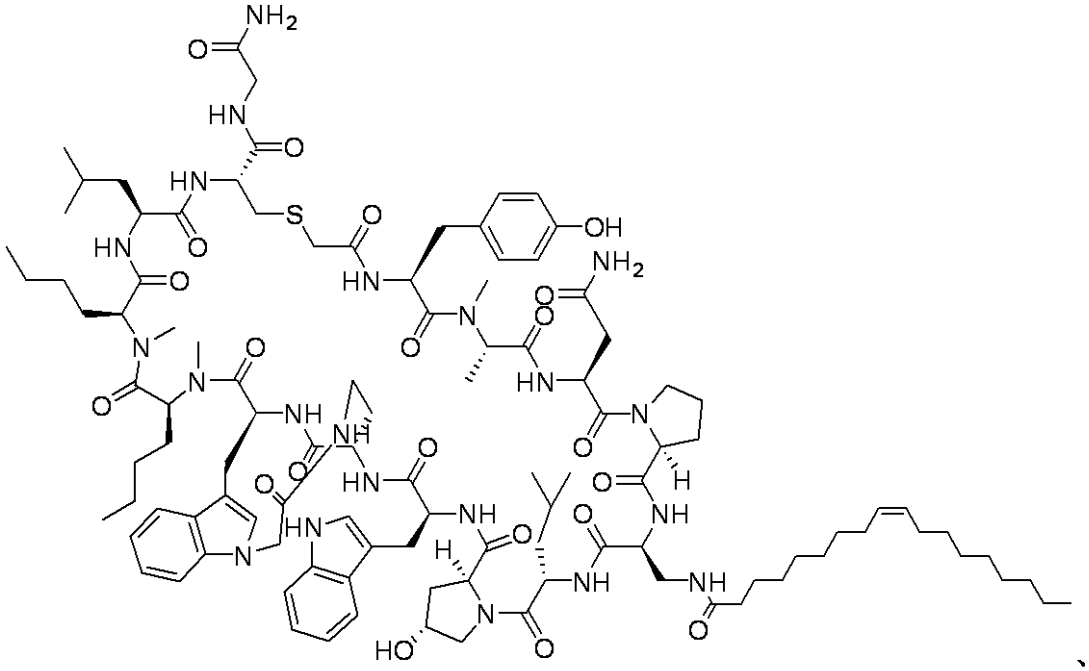
【０００８】
ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１の相互作用を干渉することにより、慢性感染を有する系におけるＴ細胞活性が増強され得る。ＰＤ－Ｌ１の阻害は、慢性リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染マウスにおいて、ウイルスクリアランスの改善および免疫回復をもたらした。ＨＩＶ－１に感染したヒト化マウスは、ウイルス血症に対する保護の増強およびＣＤ４＋Ｔ細胞のウイルス枯渇を示す。ＰＤ－Ｌ１に対するモノクローナル抗体によるＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１の阻害により、ＨＩＶ患者由来のＴ細胞に対するインビトロ抗原特異的機能性が回復され得る。
【０００９】
ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８０相互作用の阻害も、免疫を刺激することが判った。ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８０相互作用の阻害により生じる免疫刺激は、さらなるＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ２相互作用の阻害を組み合わせることにより増強することが示されている。
【００１０】
免疫細胞の表現型の変化は、敗血症性ショックにおける重要な因子であるとの仮説がある。これらの変化には、ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１のレベル増加が挙げられる。ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１レベルが上昇した敗血症性ショックの患者の細胞は、高いＴ細胞アポトーシスレベルを示す。ＰＤ－Ｌ１に対する抗体は、免疫細胞アポトーシスのレベルを低下させることができる。さらに、ＰＤ－１を発現しないマウスは、野生型マウスよりも敗血症性ショック症状に対して抵抗性が高い。抗体を使用したＰＤ－Ｌ１の相互作用の阻害が、不適切な免疫応答を抑制できること、および疾患徴候を改善できることが研究により示されている。
【００１１】
慢性抗原に対する免疫学的応答の増強に加えて、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１経路の阻害は、慢性感染の状況において治療としてのワクチン接種を含むワクチン接種に対する応答を増強することも判っている。
【００１２】
ＰＤ－１経路は、慢性感染症および腫瘍疾患中に慢性的な抗原刺激から生じるＴ細胞疲弊に重要な阻害性分子である。ＰＤ－Ｌ１タンパク質を標的とするＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用の阻害は、インビトロおよびインビボにおいて抗原特異的なＴ細胞免疫機能を回復させること(例えば、腫瘍または慢性感染中のワクチン接種に対する応答増強)が判っている。そのため、ＰＤ－Ｌ１と、ＰＤ－１またはＣＤ８０いずれかの相互作用を阻害する薬剤が望まれている。
【発明の概要】
【００１３】
(発明の要約)
本発明は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１およびＣＤ８０／ＰＤ－Ｌ１タンパク質／タンパク質相互作用を阻害することにより、癌および感染症を含む様々な疾患の改善に有用な新規大環状化合物を提供するものである。
【００１４】
第一局面においては、本発明は、以下の化合物を提供する：

【化１】

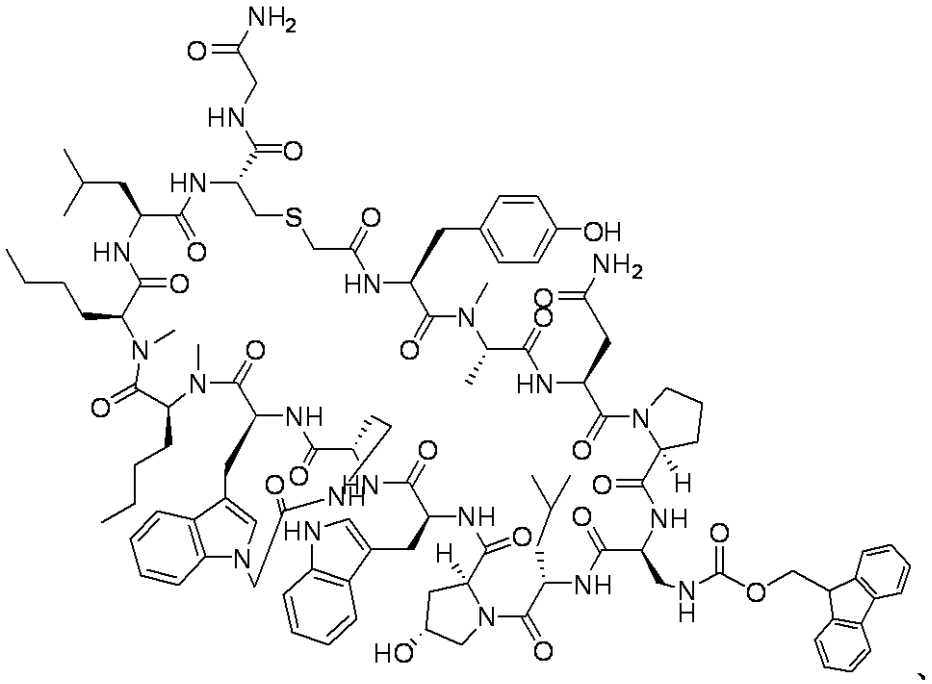


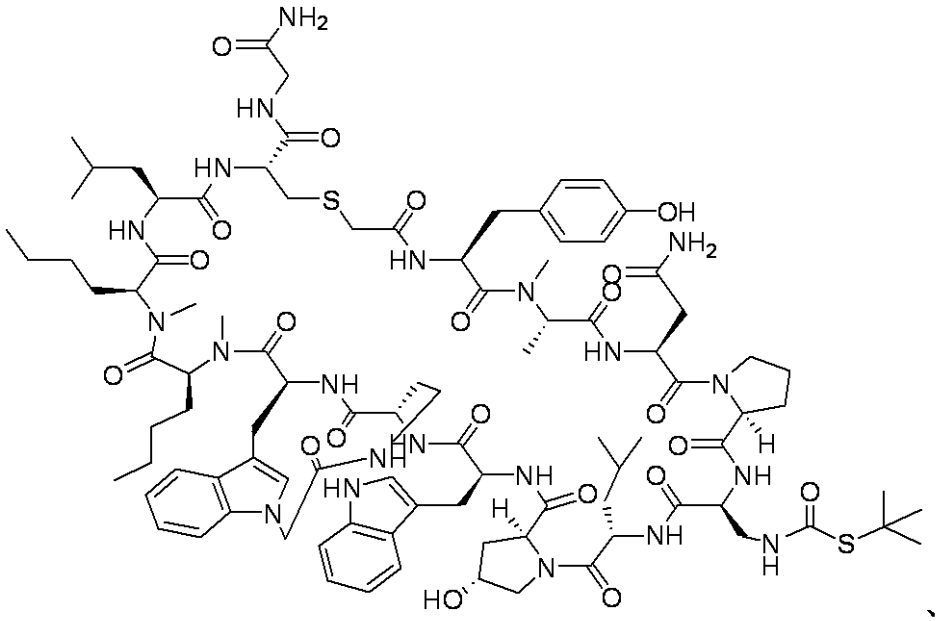
【化２】



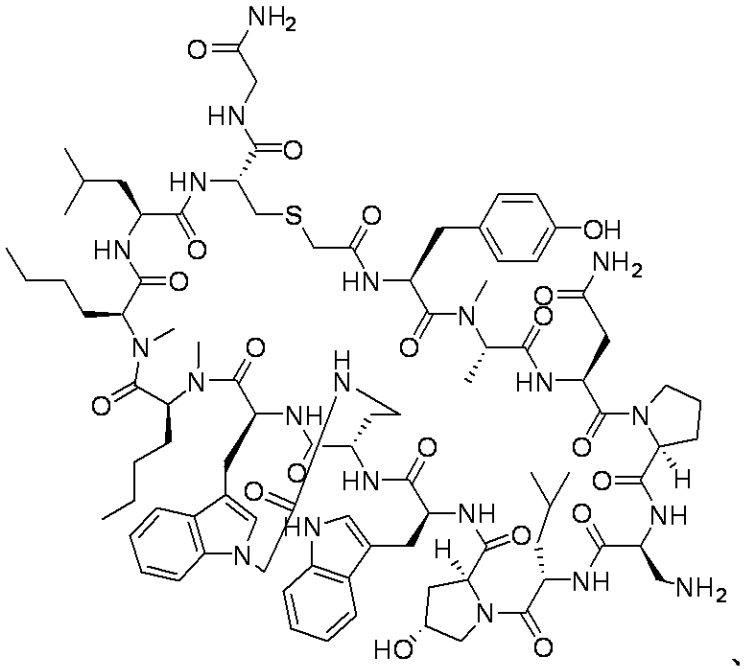


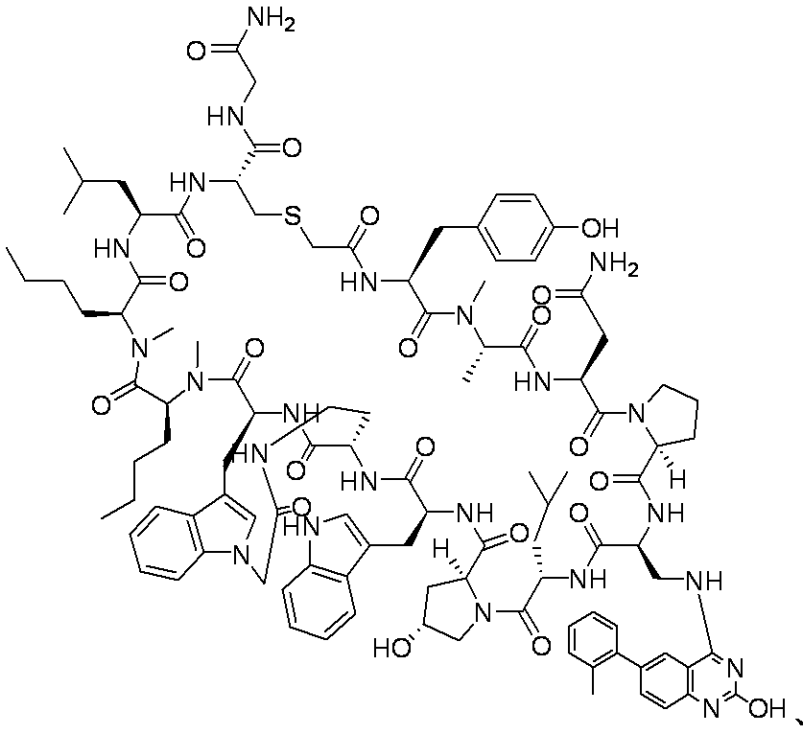
【化３】



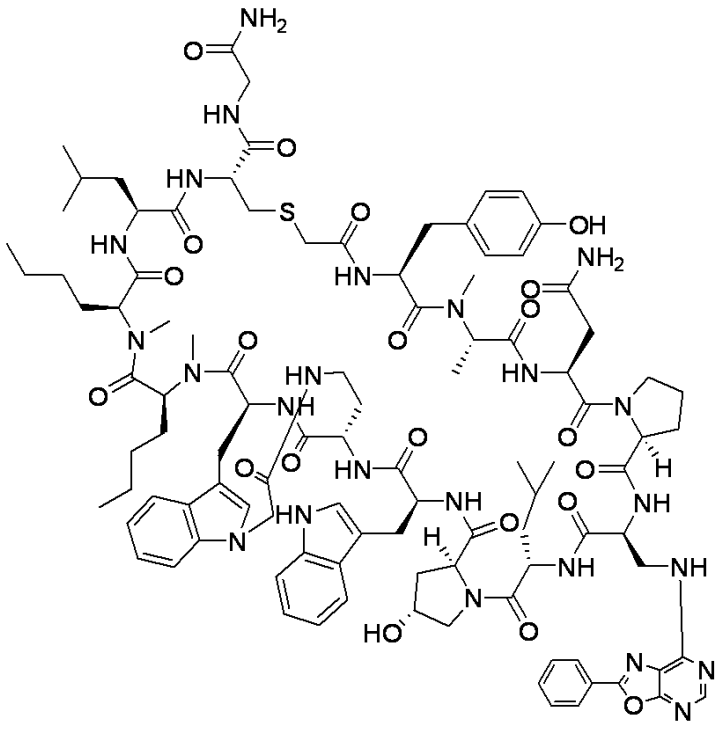


【化４】

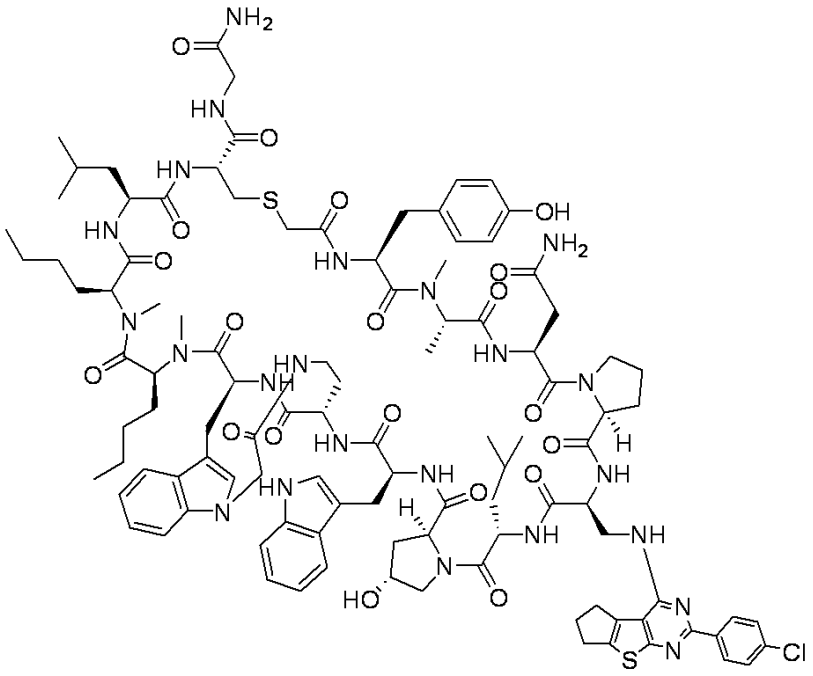




【化５】

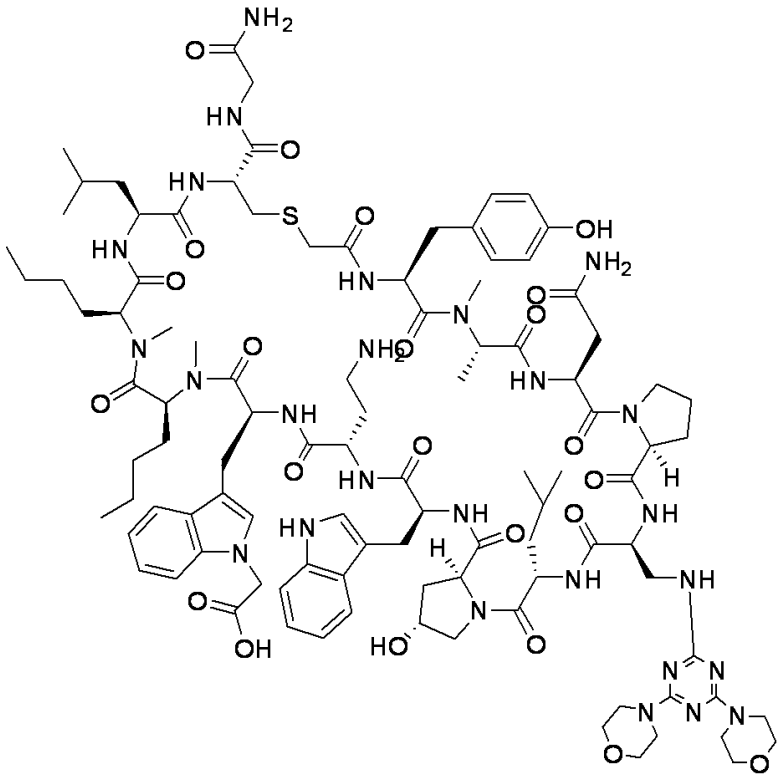


、

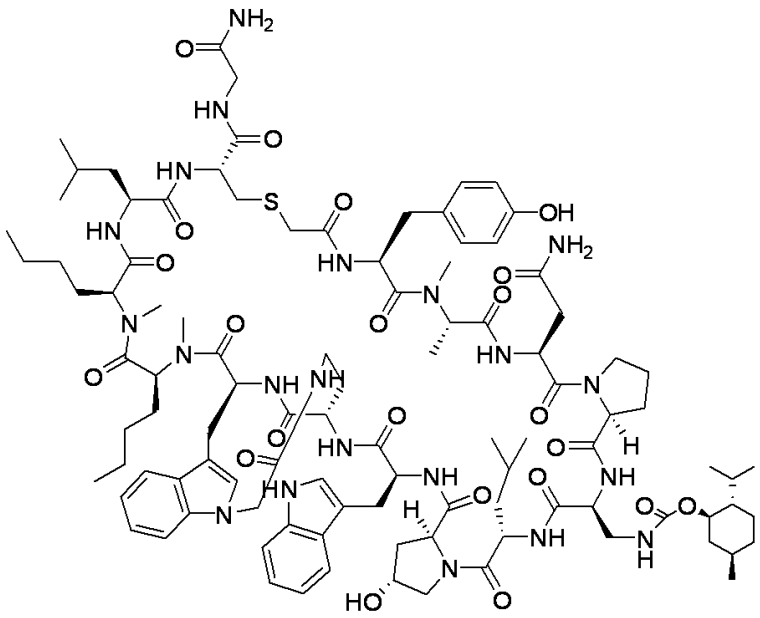


、

【化６】

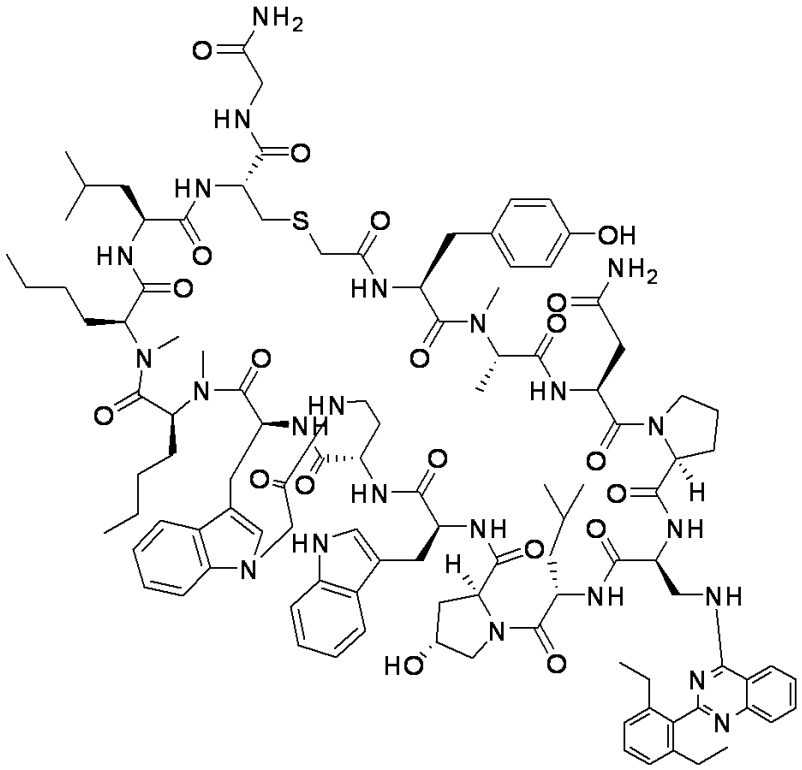


、

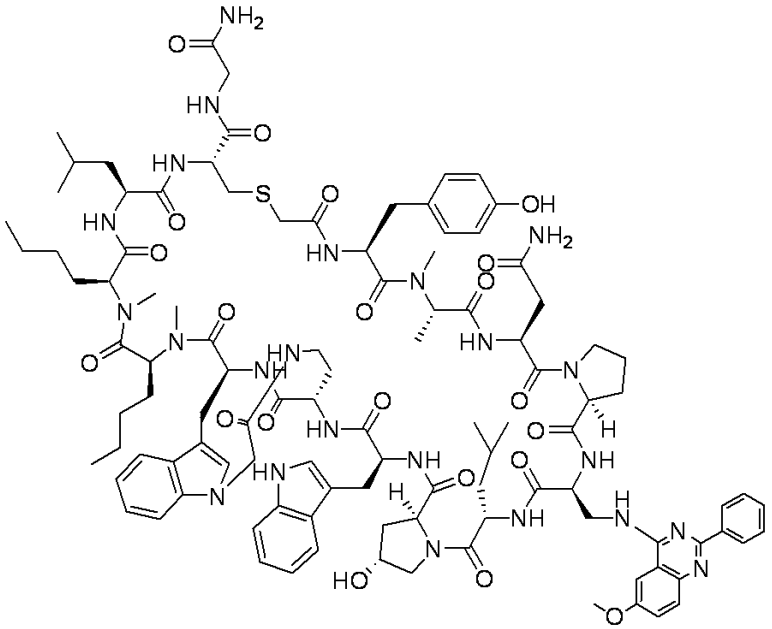


、

【化７】

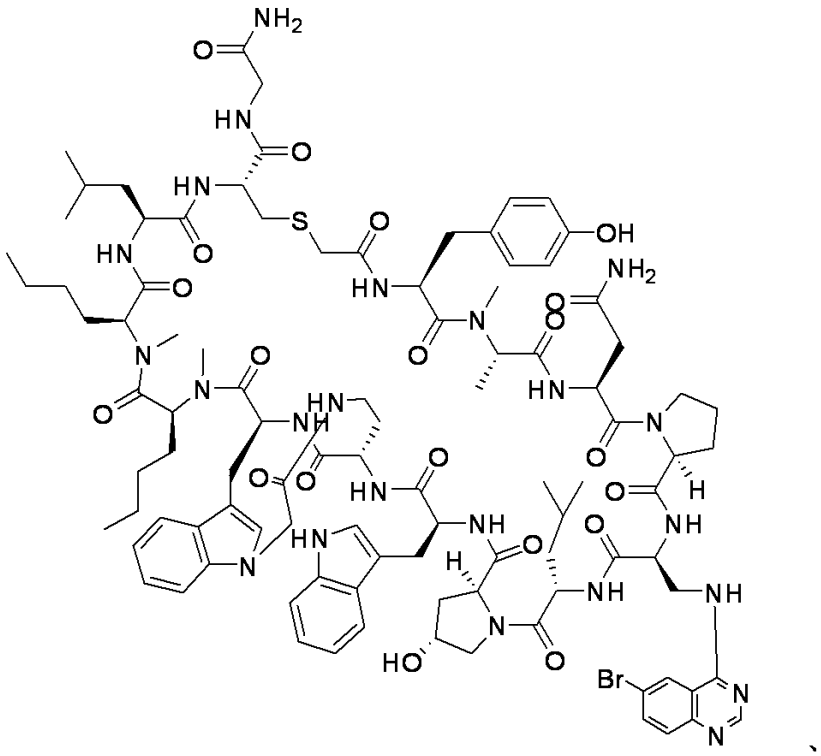


、

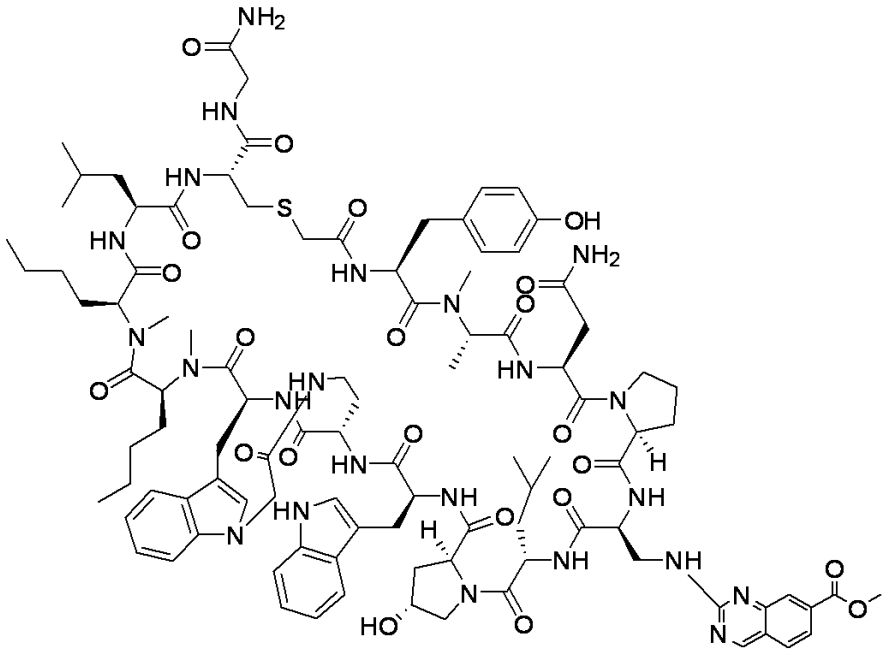


、

【化８】

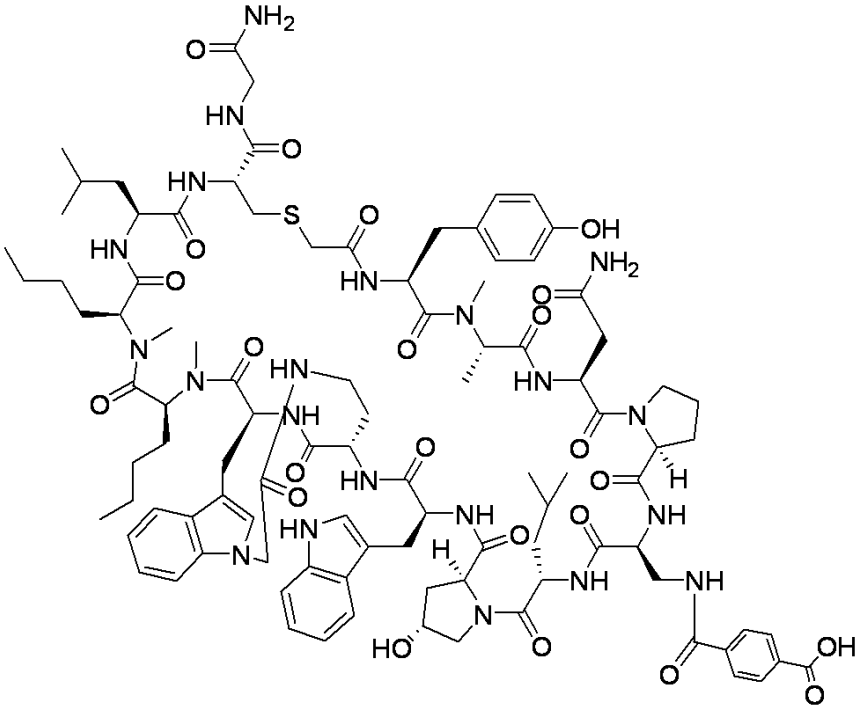


、

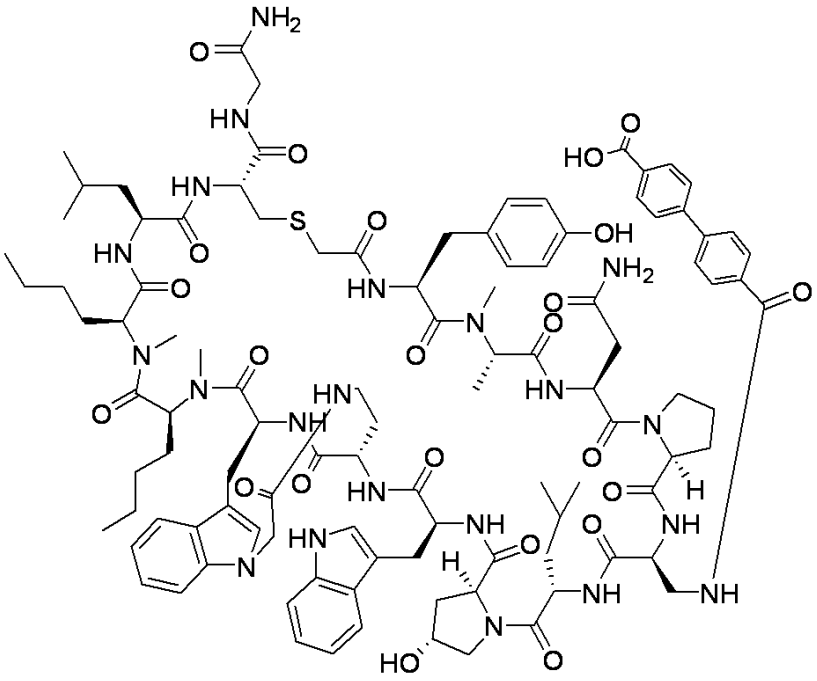


、

【化９】



または



。

【００１５】

一実施形態において、本発明は、第一局面の範囲内における例示した化合物から選択される化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体を提供するものである。

【００１６】

別の実施形態において、本発明は、第一局面の範囲内の化合物の任意のサブセットリストから選択される化合物を提供するものである。

【００１７】

第二局面において、本発明は、治療上有効量の式(Ｉ)の化合物または式(ＩＩ)の化合物

あるいはその医薬的に許容される塩を対象に投与することを特徴とする、その必要のある対象における免疫応答を、増強、刺激および／または増加させる方法を提供する。

【００１８】

第三局面において、本発明は、治療上有効量の式(Ｉ)の化合物または式(ＩＩ)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を対象に投与することを特徴とする、対象においてＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１および／またはＣＤ８０の相互作用を阻害する方法を提供するものである。

【００１９】

第四局面において、本発明は、対象において免疫応答を増強、刺激および／または増加させる方法を提供するものであり、前記方法は、治療上有効量の式(Ｉ)の化合物または式(ＩＩ)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を、その必要のある対象に投与することを特徴とする。第二局面の第一実施形態において、本方法は、式(Ｉ)の化合物、式(ＩＩ)の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与する前、後または同時に別の薬剤をさらに投与することを特徴とする。第二実施形態において、別の薬剤は、殺菌剤、抗ウイルス剤、細胞毒性剤、ＴＬＲ７アゴニスト、ＴＬＲ８アゴニスト、ＨＤＡＣ阻害剤および免疫応答修飾剤から選択される。

【００２０】

第五局面において、本発明は、対象において癌細胞の成長、増殖または転移を阻害する方法を提供するものであり、前記方法は、治療上有効量の式(Ｉ)の化合物または式(ＩＩ)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を、その必要のある対象に投与することを特徴とする。第三局面の第一実施形態において、癌は、メラノーマ、腎細胞癌、扁平上皮非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌、頭頸部の扁平上皮癌、食道癌、胃腸管癌および乳癌、ならびに造血器悪性腫瘍から選択される。

【００２１】

第六局面において、本発明は、対象において感染症を治療する方法を提供するものであり、前記方法は、治療上有効量の式(Ｉ)の化合物または式(ＩＩ)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を、その必要のある対象に投与することを特徴とする。第四局面の第一実施形態において、前記感染症は、ウイルスを原因とする。第二実施形態において、ウイルスは、ＨＩＶ、肝炎Ａ、肝炎Ｂ、肝炎Ｃ、ヘルペスウイルスおよびインフルエンザから選択される。

【００２２】

第七局面において、本発明は、対象において敗血症ショックを治療する方法を提供するものであり、前記方法は、治療上有効量の式(Ｉ)の化合物または式(ＩＩ)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を、その必要のある対象に投与することを特徴とする。

【００２３】

第八局面において、本発明は、治療上有効量の式(Ｉ)の化合物または式(ＩＩ)の化合物あるいはその医薬的に許容される塩を対象に投与することを特徴とする、対象においてＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１および／またはＣＤ８０との相互作用を阻害する方法を提供する。

【発明の詳細な説明】

【００２４】

別段の記載が無い限り、満たされない原子価を有するあらゆる原子は、原子価を満たすために十分な水素原子を有すると考えられる。

【００２５】

単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、文脈上別の場合を示さない限り、複数形も含む。

【００２６】

本明細書で使用されるように、用語「または」は、論理的な選言(即ち、および／または)であり、用語「いずれか」、「限り」、「代わりに」および同様の効果を持つ言葉などで明示的に示されない限り、排他的な選言を示さない。

【００２７】
本明細書で使用されるような用語「アルキル」は、例えば、１～１２個の炭素原子、１～６個の炭素原子および１～４個の炭素原子を含む分枝および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基の例としては、メチル(Ｍｅ)、エチル(Ｅｔ)、プロピル(例えば、ｎ－プロピルおよびｉ－プロピル)、ブチル(例えば、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓｅｃ－ブチルおよびｔ－ブチルなど)およびペンチル(例えば、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、ｎ－ヘキシル、２－メチルペンチル、２－エチルブチル、３－メチルペンチルおよび４－メチルペンチルなどを挙げることができる。記号「Ｃ」の後に下付き文字で数字が表される場合、その下付き文字は、特定の基が含有する炭素原子数をより具体的に定義している。例えば、「$Ｃ_{1-4}$アルキル」は、１～４個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖アルキル基を示す。
【００２８】
本明細書で使用されるような用語「シクロアルキル」は、飽和環状炭素原子から１個の水素原子を除去することによって非芳香族の単環式または多環式炭化水素分子から得られる基を指す。シクロアルキル基の代表例としては、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。記号「Ｃ」の後の下付き文字に数字が表される場合、その下付き文字は、特定のシクロアルキル基が含有することができる炭素原子の数をより具体的に規定している。例えば、「$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル」は、３～６個の炭素原子を含有するシクロアルキル基を示す。
【００２９】
用語「ヒドロキシアルキル」は、１個以上のヒドロキシル基で置換された分枝および直鎖飽和アルキル基の両方を含む。例えば、「ヒドロキシアルキル」には、$－ＣＨ_{2}ＯＨ$、$－ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＯＨ$および$Ｃ_{1-4}$ヒドロキシアルキルが含まれる。
【００３０】
本明細書で使用される用語「アリール」は、芳香環を含む分子から、その芳香環に結合している水素を１つ取り除くことによって得られる原子の一群を意味する。アリール基の代表例としては、フェニルおよびナフチルが挙げられるが、これらに限定されるものではない。アリール環は、無置換であってもよいし、原子価が許す限り１つ以上の置換基を含んでいてもよい。
【００３１】
本明細書で使用されるような用語「ハロ」および「ハロゲン」なる語は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩをいう。
【００３２】
本発明の芳香環は、－Ｎ－、－Ｓ－および－Ｏ－から選択される０～３個のヘテロ原子を含む。また、後記に定義されるヘテロアリール基も含まれる。
【００３３】
用語「ヘテロアリール」は、環の少なくとも１つに少なくとも１つのヘテロ原子(Ｏ、ＳまたはＮ)を有する置換および非置換の芳香族５または６員単環式基および９または１０員二環式基を指し、前記ヘテロ原子含有環は、好ましくはＯ、Ｓおよび／またはＮから独立して選択される１、２または３個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含有するヘテロアリール基の各環は、各環中のヘテロ原子の総数が４以下であり、各環が少なくとも１個の炭素原子を有するという条件で、１または２個の酸素原子または硫黄原子および／または１～４個の窒素原子を含むことが可能である。二環式基となる縮合環は、芳香族であり、炭素原子のみを含んでいてもよい。窒素原子および硫黄原子は、所望により酸化されてもよく、窒素原子は所望により４級化されてもよい。二環式ヘテロアリール基は、芳香族環のみを含んでいる必要がある。ヘテロアリール基は、任意の環の利用可能な窒素原子または炭素原子で結合していてもよい。ヘテロアリール環系は、置換されていなくても、１つ以上の置換基を含んでいてもよい。
【００３４】
単環式ヘテロアリール基の例示としては、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミ

ダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チオフェニル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびトリアジニルなどが挙げられる。

【００３５】

二環式ヘテロアリール基の例示としては、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリルおよびピロロピリジルなどが挙げられる。

【００３６】

本明細書で使用されるような用語「またはその医薬的に許容される塩」は、少なくとも１つの化合物、少なくとも１つの化合物の塩またはその組み合わせをいう。例えば、「式(Ｉ)の化合物またはその医薬的に許容される塩」には、式(Ｉ)の化合物、２つの式(Ｉ)の化合物、式(Ｉ)の医薬的に許容される塩、式(Ｉ)の化合物および１以上の式(Ｉ)の化合物の医薬的に許容される塩および２つ以上の式(Ｉ)の化合物の医薬的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定するものではない。

【００３７】

本明細書にて使用されるような「有害事象」または「ＡＥ」とは、好ましくない、一般には意図しない、非常に望ましくない、薬剤治療の実施に付随する兆候(実験室での異常な知見を含む)、症状または疾患である。例えば、有害事象は、治療に応答して、免疫系が活性化すること、または免疫系細胞(例えば、Ｔ細胞)が増殖することに関連付けることができる。薬剤治療は、１または複数のＡＥを伴う可能性があり、ＡＥは、各々、同じまたは異なるレベルの重篤度を有する場合がある。「有害事象を改変しうる」方法についての言及は、異なる治療レジメンを用いることに関連した１または複数のＡＥの発生率および／または重症度を低下させる治療レジメンを意味する。

【００３８】

本明細書にて使用されるような、「過剰増殖性疾患」は、細胞増殖が正常なレベルよりも高い症状をいう。例えば、過剰増殖性疾患または障害として、悪性疾患(例えば、食道がん、大腸がん、胆がん)および非悪性疾患(例えば、アテローム性動脈硬化症、良性過形成および良性前立腺肥大)が挙げられる。

【００３９】

「免疫応答」なる語は、例えば、リンパ球、抗原提示細胞、食細胞、顆粒球および可溶性巨大分子の作用であって、侵入病原体、病原体に感染した細胞または組織、がん細胞、あるいは自己免疫性または病理学的炎症の場合には正常なヒト細胞または組織の、選択的損傷、破壊または人体からの除去をもたらす作用をいう。

【００４０】

「プログラムされたデスリガンド１(Programmed Death Ligand 1)」、「プログラムされた細胞死リガンド１」、「ＰＤ－Ｌ１」、「ＰＤＬ１」、「ｈＰＤ－Ｌ１」、「ｈＰＤ－ＬＩ」および「Ｂ７－Ｈ１」は互換的に使用され、ヒトＰＤ－Ｌ１のバリアント、アイソフォーム、種相同体、およびＰＤ－Ｌ１と共通する少なくとも１つのエピトープを有するアナログを包含する。ＰＤ－Ｌ１の完全な配列は、GENBANK(登録商標) Accession No. NP_054862の下で知ることができる。

【００４１】

「プログラムされたデス１」、「プログラムされた細胞死１」、「タンパク質ＰＤ－１」、「ＰＤ－１」、「ＰＤ１」、「ｈＰＤ－１」および「ｈＰＤ－Ｉ」は、互換的に用いられ、ヒトＰＤ－１のバリアント、アイソフォーム、種相同体、およびＰＤ－１と共通する少なくとも１つのエピトープを有するアナログを包含する。ＰＤ－１の完全な配列は、GENBANK(登録商標) Accession No.NP U64863の下で知ることができる。

【００４２】

「治療する」なる語は、疾患、障害または症状を阻害すること、すなわちその進行を阻

むこと；および(ｉｉｉ)疾患、障害、または症状を緩和すること、すなわち、該疾患、障害および／または症状、ならびに／あるいは該疾患、障害および／または症状に付随する徴候を退行させることをいう。

【００４３】

本開示は本化合物に存在する原子のあらゆる同位体を包含するものとする。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なるそれらの原子を包含する。一般例であって、限定されるものではないが、水素の同位体は、重水素および三重水素を包含する。炭素の同位体は、^{13}Ｃおよび^{14}Ｃを包含する。本発明の同位体で標識された化合物は、一般に、当業者に公知の慣用的技法により、または別の手法で利用される非標識の試薬の代わりに同位体で適切に標識された試薬を用い、本明細書に記載の方法と類似する方法により調製され得る。かかる化合物は、例えば、生物学的活性を測定する際の標準物質および試薬として、様々な用途に関する可能性を示す。安定同位体の場合には、かかる化合物は、生物学的、薬理学的または薬物動態学的特性を改変することが望ましい場合もある。

【００４４】

本明細書に記載の事項のさらなる局面は、本願化合物を、リガンド結合アッセイの開発のために、あるいはインビボにおける吸着、代謝作用、分布、受容体の結合または占有、または化合物の配置をモニタリングするために放射性標識されたリガンドとして用いることである。例えば、本明細書に記載の大環状化合物は、放射活性な同位体を用いて製造し、得られる放射性標識された化合物を用いて結合アッセイを開発してもよく、あるいは代謝作用の研究のために使用されてもよい。あるいは、同じ目的のために、本明細書に記載の大環状化合物は、当業者に公知の方法を用いて、触媒性トリチウム化により放射性標識された形態に変換されてもよい。

【００４５】

本開示の大環状化合物はまた、当業者に知られた方法を用いて、放射性トレーサーを加えることによりＰＥＴ造影剤としても使用され得る。

【００４６】

当業者であれば、アミノ酸は、一般構造式：

【化１０】



Ｌ－またはＳ－α－アミノ酸（Ｒ＝Ｈの場合）　Ｄ－またはＲ－α－アミノ酸（Ｒ＝Ｈの場合）

[式中、ＲおよびＲ’は本明細書中に記載されるとおりである]

で示される化合物を包含することが判る。別段の指示のない限り、本明細書にて単独で、または他の基の一部として用いられるような「アミノ酸」なる語は、限定されないが、「α」炭素と称される同じ炭素に連結する、アミノ基とカルボキシル基を含んでおり、Ｒおよび／またはＲ’は、水素などの天然または非天然の側鎖とすることができる。「α」炭素での「Ｓ」絶対配置は、通常、「Ｌ」または「天然」配置と称される。「Ｒ」および「Ｒ’」の両方の(プライム)置換基が水素である場合には、該アミノ酸はグリシンであり、キラルではない。

【００４７】

具体的に指定されない場合、本明細書に記載のアミノ酸は、Ｄ－またはＬ－立体配置であり得、本開示の別の部分で記載されるように置換され得る。立体配置が指定されていない場合、本開示は、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１および／またはＣＤ８０とＰＤ－Ｌ１との間の相互作用を阻害する能力を有するすべての立体異性体形態、またはその混合物を包含する

と理解されるべきである。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含む市販品として入手可能な出発物質から合成的に製造されるか、あるいはエナンチオマー生成物の混合物の製造後に分離(例えば、ジアステレオマー混合物への変換)を行い、その後の分離もしくは再結晶、クロマトグラフ法またはキラルクロマトグラフィーカラム上でのエナンチオマーの直接分離によって製造されうる。特定の立体化学の出発化合物は、市販品として入手するか、または当該技術分野で公知の技術によって製造および分割され得る。

【００４８】

本開示のある化合物はまた、分離可能な異なる安定なコンフォメーション型でも存在することができる。非対称単結合についての制限された回転、例えば立体障害または環ひずみが原因のねじれの非対称(Torsional asymmetry)によって、異なる配座異性体の分離が可能となりうる。本開示には、これらの化合物の各配座異性体およびその混合物が含まれる。

【００４９】

本開示の特定の化合物は、分子のプロトンがその分子内の異なる原子にシフトする現象によって生成される化合物である互変異性体として存在することができる。「互変異性体」という用語はまた、平衡状態で存在し、１つの異性体とは別の異性体に容易に変換される２つ以上の構造異性体のうちの１つを指す。本明細書に記載される化合物の全ての互変異性体は、本開示の範囲に含まれる。

【００５０】

本開示の医薬としての化合物は、１または複数の医薬的に許容される塩を包含しうる。「医薬的に許容される塩」は、親化合物の所望の生物学的活性を保持し、いずれの望ましく無い毒性効果も与えない塩をいう(例えば、Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., 66：1-19(1977) を参照のこと)。かかる塩は、本明細書に記載の化合物の最終的な単離および精製の間に製造されるか、あるいは別途、適切な窒素原子を適切な酸に反応させること、または化合物の酸性基と適切な塩基を反応させることによって製造されうる。酸付加塩には、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜リン酸等などの非毒性の無機酸、ならびに脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換のアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、芳香族酸、脂肪族酸および芳香族スルホン酸等などの非毒性の有機酸から得られる塩が挙げられる。塩基付加塩は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等などのアルカリまたはアルカリ土類金属から、ならびにＮ,Ｎ'－ジベンジルエチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、プロカイン等から得られる塩を包含する。

【００５１】

本明細書に記載の治療剤の投与は、限定されることなく、治療上有効な量の治療剤の投与を包含する。本明細書で使用されるような用語「治療上有効な量」とは、限定するものではないが、本明細書に記載のＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１結合阻害剤を含む組成物を投与することで治療できる症状を治療するための治療剤の量をいう。その量は検出できる治療または改善効果を示すのに十分な量である。その効果は、例えば、限定されるものではなく、本明細書に列挙した症状の治療または予防を包含しうる。対象に対する正確な有効量は、その対象の大きさおよび健康状態、治療される症状の特性および程度、治療する医師の助言、投与するのに選択される治療剤または治療剤の組み合わせに依って変更されるであろう。そのため、正確な有効量を前もって特定することは有用ではない。

【００５２】

もう一つ別の局面において、本開示は、本発明の大環状化合物を用いて対象における腫瘍細胞の増殖を阻害する方法に関する。本明細書において実証されるように、本開示の化合物は、ＰＤ－Ｌ１と結合し、ＰＤ－Ｌ１とＰＤ－１との相互作用に干渉し、ＰＤ－Ｌ１の、ＰＤ－１との相互作用を阻害することが分かっている抗ＰＤ－１モノクローナル抗体との結合と競合し、ＣＭＶ特異性のＴ細胞ＩＦＮγ分泌を増強させ、ＨＩＶ特異的Ｔ細胞ＩＦＮγ分泌を増強させる能力を有する。結果として、本開示の化合物は、免疫応答を改変して、がんまたは感染症などの疾患を治療し、保護的自己免疫応答を刺激するか、ある

いは(例えば、ＰＤ－Ｌ１阻害化合物と目的とする抗原を共投与することにより)抗原特異的免疫応答を刺激するのに有用である。

【００５３】

医薬組成物

別の局面において、本開示は、組成物、例えば、本発明の範囲内において記載された化合物を１つ含むか、または化合物と医薬的に許容される担体を組合せて製剤される医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、併用療法において、すなわち、別の薬剤と組み合わせても投与され得る。例えば、併用療法とは、少なくとも１種の別の抗炎症剤または免疫抑制剤と組み合わせた大環状化合物を含み得る。併用療法において使用できる治療剤の例は、本発明の大環状化合物の使用についての章にさらに詳述する。

【００５４】

本明細書で使用する「医薬的に許容される担体」とは、生理学的に適合性である任意かつ全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。ある実施形態において、担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経腸、脊髄または経皮投与(例えば、注射または点滴による投与)に適する。投与経路によって、活性な化合物は、この化合物を不活性化する可能性がある酸およびその他の自然条件の作用から化合物を保護するための物質を用いてコーティングされ得る。

【００５５】

本開示の医薬組成物はまた、医薬的に許容される抗酸化剤を含んでもよい。医薬的に許容される抗酸化剤の例として：(１)アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等などの水溶性抗酸化剤；(２)パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(ＢＨＡ)、ブチル化ヒドロキシトルエン(ＢＨＴ)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ－トコフェロール等などの油溶性抗酸化剤；および(３)クエン酸、エチレンジアミン四作酸(ＥＤＴＡ)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等などの金属キレート化剤が挙げられる。

【００５６】

本開示の医薬組成物は、当該分野にて既知の１または複数の種々の方法を用い、１または複数の投与経路を介して投与され得る。当業者にとって明らかであるように、投与経路および／または方法は、所望の結果に応じて変化するであろう。ある実施形態において、本開示の大環状化合物についての投与経路は、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄または他の非経口投与経路、例えば、注射または点滴による投与を包含する。本明細書にて使用されるような「非経口投与」なる用語は、腸内および局所投与以外の、通常は注射による投与方法を意味し、以下に限定されるものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、鞘内、嚢内、眼窩内、心内膜、皮内、腹腔内、経皮、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、髄腔内、硬膜外および胸骨下の注射および点滴を包含する。

【００５７】

注入可能な滅菌溶液は、活性な化合物を必要とされる量で、必要とあれば、上記の１の成分またはその組み合わせと一緒に適切な溶媒に配合した後、精密濾過の滅菌処理に付すことにより調製され得る。一般に、分散液は、活性な化合物を、基剤となる分散媒および上記したそれらの成分から必要とされる他の成分を含有する滅菌ビヒクルに導入することにより調製される。滅菌注入可能な溶液を調製するための滅菌粉末の場合には、いくつかの好ましい製造方法は、活性成分と所望の成分との粉末がその予め滅菌濾過した溶液から得られる真空乾燥およびフリーズドライ(凍結乾燥)である。

【００５８】

本開示の医薬組成物に利用され得る適切な水性および非水性担体の例として、水、エタノール、ポリオール(例えば、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)および適切なその混合液、オリーブ油などの植物油、および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。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料を用いることにより、分散液の場合には必要とされる粒径を維持すること、および界面活性剤を用いることにより維持され得る。

【００５９】
これらの組成物は、保存剤、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もよい。微生物の存在を防止するためには、上記の滅菌操作に供すること、および種々の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、ソルビン酸等を配合することを両方行うことにより確実に実施できる。糖類、塩化ナトリウム等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。さらに、注入可能な製剤形態の長期にわたる吸収作用は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどの吸収作用を遅らせる物質を配合することによりもたらされ得る。
【００６０】
医薬的に許容される担体には、滅菌水溶液または分散媒、および注入可能な滅菌溶液または分散溶液をその場で調製するための滅菌粉末が挙げられる。そのような媒質および化学物質を医薬的に活性な物質に用いることは当該分野にて公知である。任意の従来の媒質および化学物質は、活性な化合物と適合しない場合を除き、本開示の医薬組成物にそれらを用いることが考えられる。補助的な活性化合物もまた、該組成物に配合することができる。
【００６１】
治療用組成物は、一般的には、製造および貯蔵の条件下で、滅菌性を保持し、かつ安定でなければならない。該組成物は、溶液、ミクロエマルジョン、リポソーム、または高い薬剤濃度に適する別の規則的な構造体として製剤化され得る。担体は、溶媒または分散媒であり得るが、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール等)およびそれらの適切な混合物を含有する溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング剤を用いること、分散液の場合には必要とされる粒径を維持すること、および界面活性剤を用いることにより維持され得る。多くの場合、等張剤、例えば、糖類、マンニトール、ソルビトールなどのポリアルコールまたは塩化ナトリウムを組成物に配合することが好ましい。注入可能な組成物の長期にわたる吸収作用は、吸収を遅らせる物質、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを配合することにより提供され得る。
【００６２】
あるいは、本開示の化合物は、非経口経路、例えば、局所的、表皮または粘膜による投与経路、例えば、鼻腔内、経口的、経腟、腸内、舌下または局所的に投与され得る。
【００６３】
本明細書で検討される医薬組成物はいずれも、例えば、許容され、かつ適切な任意の経口製剤を介して経口的に送達され得る。経口製剤の例示として、以下に限らないが、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性および油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、ハードおよびソフトカプセル、液体カプセル、シロップおよびエリキシルが挙げられる。経口投与用の医薬組成物は、経口投与用の医薬組成物を製造する分野で公知のいずれかの方法に従って製造され得る。医薬的に飲みやすい製剤を提供するために、本発明に記載の医薬組成物は、甘味剤、香料、着色剤、粘滑剤、抗酸化剤および防腐剤から選択される少なくとも１つの物質を含有し得る。
【００６４】
錠剤は、例えば、少なくとも１つの式(Ｉ)の化合物および／またはその少なくとも１つの医薬的に許容される塩と、少なくとも１つの無毒で医薬的に許容される錠剤の製造に適切な添加剤を混合することで製造され得る。添加剤の例示には、以下に限らないが、例えば、不活性希釈剤(例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムおよびリン酸ナトリウム)、造粒剤および崩壊剤(例えば、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスターチおよびアルギン酸)、結合剤(例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドンおよびアラビアガム)ならびに滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルク)が挙げられる。さらに、錠剤は、被膜されて無くてもよいか、または不快な薬物の嫌な味をマスキングするため、またはその消化管での活性成分の崩壊および吸収を遅延させ、より長期間にわたって活性成分の効果

を持続させるために、公知の技術で被膜されていてもよい。水可溶性味マスキング材料の例示として、以下に限らないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。時間遅延材料の例示としては、以下に限らないが、エチルセルロースおよび酢酸酪酸セルロースが挙げられる。

【００６５】

ハードゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも１つの式(Ｉ)の化合物および／またはその少なくとも１つの医薬的に許容される塩を、少なくとも１つの不活性固体希釈剤(例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムおよびカオリン)と混合することにより製造され得る。

【００６６】

ソフトゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも１つの式(Ｉ)の化合物および／またはその少なくとも１つの医薬的に許容される塩を、少なくとも１つの水可溶性担体(例えば、ポリエチレングリコール)、および少なくとも１つの油性媒体(例えば、ピーナツ油、液体パラフィンおよびオリーブ油)と混合することで製造され得る。

【００６７】

水性懸濁液は、例えば、少なくとも１つの式(Ｉ)の化合物および／またはその少なくとも１つの医薬的に許容される塩を、少なくとも１つの水性懸濁液の製造に適切な添加剤を混合することにより製造され得る。水性懸濁液の製造に適切な添加剤としては、以下に限らないが、例えば、懸濁化剤(例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアラビアガム)、分散剤または湿潤剤(例えば、天然に存在するリン脂質(例えば、レシチン)、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンステアレート)、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから得られる部分エステルとの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート)、およびエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から得られる部分エステルとの縮合生成物(例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート)が挙げられる。また、水性懸濁液は、少なくとも１つの防腐剤(例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸エチルおよびｎ－プロピルｐ－ヒドロキシ安息香酸)、少なくとも１つの着色剤、少なくとも１つの香料および／または少なくとも１つの甘味剤(以下に限らないが、例えば、スクロース、サッカリンおよびアスパルテーム)が挙げられる。

【００６８】

油性懸濁液は、例えば、少なくとも１つの式(Ｉ)の化合物および／またはその少なくとも１つの医薬的に許容される塩を、植物油(例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油およびココナッツ油)、または鉱油(例えば、液体パラフィン))のいずれかに懸濁することにより製造され得る。また油性懸濁液は、少なくとも１つの増粘剤(例えば、蜜蝋、固形パラフィンおよびセチルアルコール)を含有することもできる。飲みやすい油性懸濁液を提供するために、少なくとも１つの既に上記した甘味剤、および／または少なくとも１つの香料を油性懸濁液に添加してもよい。油性懸濁液は、さらに少なくとも１つの防腐剤(以下に限らないが、例えば、抗酸化剤(例えば、ブチルヒドロキシアニソールおよびα－トコフェロール))を含有することもできる。

【００６９】

分散性粉末および顆粒は、例えば、少なくとも１つの式(Ｉ)の化合物および/またはその少なくとも１つの医薬的に許容される塩を、少なくとも１つの分散剤および／または湿潤剤、少なくとも１つの懸濁化剤、および／または少なくとも１つの防腐剤を混合することにより製造され得る。適切な分散剤、湿潤剤および懸濁化剤は、既に上記に記載されている。防腐剤の例示としては、以下に限らないが、例えば、抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸)が挙げられる。さらに、分散性粉末および顆粒はまた、少なくとも１つの賦形剤(以下に限らないが、例えば、甘味剤、香料および着色剤)を包含し得る。

【００７０】
少なくとも１つの式(Ｉ)の化合物および／またはその少なくとも１つの医薬的に許容される塩のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして製造され得る。式(Ｉ)の化合物を含むエマルジョンの油相は、既知の方法で既知の成分から構成されてもよい。該油相は、以下に限らないが、例えば、植物油(例えば、オリーブ油および落花生油)、鉱油(例えば、液体パラフィン)、およびその混合物により提供され得る。油相は、乳化剤のみを包含するものであってもよいが、少なくとも１つの乳化剤と脂肪または油、または脂肪および油の両方の混合物を包含することができる。適切な乳化剤には、以下に限らないが、例えば、天然に存在するリン脂質(例えば、大豆レシチン)、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル(例えば、ソルビタンモノオレエート)、および部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)が挙げられる。ある実施形態において、親水性乳化剤は、安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。また、油および脂肪の両方を包含することも好ましい。併せて、乳化剤は、安定化剤含有または安定化剤不含にていわゆる乳化ワックスを形成し、このワックスが油および脂肪と一緒になってクリーム製剤の油性分散相を形成している、いわゆる乳化軟膏基剤を形成する。エマルジョンはまた、甘味剤、香料、防腐剤および/または抗酸化剤を包含し得る。本発明の製剤に使用するのに適切な乳化剤およびエマルジョン安定化剤には、単体またはワックスと共にＴｗｅｅｎ ６０、Ｓｐａｎ ８０、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリル；または当該分野に公知の他の物質が挙げられる。

【００７１】
活性な化合物は、インプラント、経皮パッチおよびマイクロカプセル化送達系などの放出制御製剤のような、急速な放出から化合物を保護する担体と共に製剤され得る。エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの生分解性の生体適合性ポリマーを、使用することができる。このような製剤を製造するための多くの方法が、特許となっており、また一般に当業者に知られている。例えば、Robinson, J.R., ed., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York(1978)を参照のこと。

【００７２】
治療用組成物は、当分野で知られる医療機器を用いて投与され得る。例えば、一実施形態において、本発明の治療用組成物を、無針皮下注射器、例えば、米国特許番号５,３９９,１６３、５,３８３,８５１、５,３１２,３３５、５,０６４,４１３、４,９４１,８８０、４,７９０,８２４または４,５９６,５５６に開示されているデバイスで投与できる。本発明に有用な周知のインプラントおよびモジュールの例には、制御された速度で薬剤を送出するための埋め込み型の微量注入ポンプを開示する米国特許番号４,４８７,６０３；皮膚を介する薬剤投与のための治療用デバイスを開示する米国特許番号４,４８６,１９４；正確な注入速度で薬剤を送達するための薬剤注入ポンプを開示する米国特許番号４,４４７,２３３；連続的に薬剤を送達するための可変流速埋め込み型注入装置を開示する米国特許番号４,４４７,２２４；複数のチャンバー部分を有する浸透性薬剤送達系を開示する米国特許番号４,４３９,１９６；および浸透性薬剤送達系を開示する米国特許番号４,４７５,１９６が挙げられる。これらの特許は、引用により本明細書に包含される。その他多くのこのようなインプラント、送達系およびモジュールは当業者に知られている。

【００７３】
ある実施形態において、本発明の化合物は、インビボでの適切な分布を確実にするために製剤され得る。例えば、血液脳関門(ＢＢＢ)は、多くの高親水性化合物を遮断する。本発明の治療用化合物は、ＢＢＢを通過することを確実にするために(必要な場合に)、例えば、リポソームに製剤できる。リポソームの製造方法に関しては、例えば、米国特許番号４,５２２,８１１、５,３７４,５４８および５,３９９,３３１を参照のこと。リポソームは、特定の細胞または臓器へ選択的に輸送される１個以上の成分を含むことができ、それ

により標的化薬剤送達を増強することができる(例えば、Ranade, V.V., J. Clin. Pharmacol., 29：685(1989)参照)。標的化成分の例示には、葉酸またはビオチン(例えば、Low et al.の米国特許番号5,416,016参照)；マンノシド(Umezawa et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 153：1038(1988))；大環状化合物(Bloeman, P.G. et al., FEBS Lett., 357：140(1995); Owais, M. et al., Antimicrob. Agents Chemother., 39：180(1995))；界面活性剤タンパク質A受容体(Briscoe et al., Am. J. Physiol., 1233：134(1995))；p120(Schreier et al., J. Biol. Chem., 269：9090(1994))が挙げられ、Keinanen, K. et al., FEBS Lett., 346：123(1994); Killion, J.J. et al., Immunomethods 4：273(1994) もまた参照されたい。

【００７４】

合成方法

化合物は、当技術分野では公知の方法によって、例えば以下に記載された方法または当技術分野の技術の範囲内の変法によって製造することができる。いくつかの試薬および中間体は、当技術分野では既知である。その他の試薬および中間体は、容易に入手可能な材料を用いて、当技術分野で公知の方法によって製造することができる。化合物の合成を説明するために使用される可変基(例えば、番号が付いた「R」置換基)は、化合物の製造方法を説明するためにのみ意図されており、請求項または明細書の別のセクションで使用される可変基と混同しないようにされたい。以下の方法は説明のためのものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【００７５】

スキームで使用される略語は、一般に当該技術分野で使用される慣例に従う。本明細書および実施例で使用する化学物質の略号は、次のように定義される：「ＴＨＦ」はテトラヒドロフランを表し；「ＤＭＦ」はN,N－ジメチルホルムアミドを表し；「ＭｅＯＨ」はメタノールを表し；「ＥｔＯＨ」はエタノールを表し；「ｎ－ＰｒＯＨ」は１－プロピルアルコールまたはプロパン－１－オールを表し；「ｉ－ＰｒＯＨ」は２－プロピルアルコールまたはプロパン－２－オールを表し；「Ａｒ」はアリールを表し；「ＴＦＡ」はトリフルオロ酢酸を表し；「ＤＭＳＯ」はジメチルスルホキシドを表し；「ＥｔＯＡｃ」は酢酸エチルを表し；「Et_2O」はジエチルエーテルを表し；「ＤＭＡＰ」は４－ジメチルアミノピリジンを表し；「ＤＣＥ」は１,２－ジクロロエタンを表し；「ＡＣＮ」はアセトニトリルを表し；「ＤＭＥ」は１,２－ジメトキシエタンを表し；「ｈ」は時間を表し；「ｒｔ」は室温または保持時間(文脈により決定される)を表し；「ｍｉｎ」は分を表し；「ＨＯＢｔ」は１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を表し；「ＨＣＴＵ」は１－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－５－クロロベンゾトリアゾリウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェートまたはN,N,N',N'－テトラメチル－O－(６－クロロ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル)ユーロニウムヘキサフルオロホスフェートを表し；「ＨＡＴＵ」は１－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ[４,５－ｂ]ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェートまたはＮ－[(ジメチルアミノ)－１Ｈ－１,２,３－トリアゾロ[４,５－ｂ]ピリジン１－イルメチレン]－Ｎ－メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートＮ－オキシドを表し；「ＤＩＥＡ」および「$iPrNEt_2$」はジイソプロピルエチルアミンを表し；「Et_3N」はトリエチルアミンを表す。

【００７６】

略語の定義は以下の通り：「１×」は１回を表し；「２×」は２回を表し；「３×」は３回を表し；「℃」は摂氏を表し；「ｅｑ」は等量または等価物を表し；「ｇ」はグラムを表し；「ｍｇ」はミリグラムを表し；「Ｌ」はリットルを表し；「ｍＬ」はミリリットル；「μＬ」はマイクロリットルを表し；「Ｎ」は規定度を表し；「Ｍ」はモーラーを表し；「ｍｍｏｌ」はミリモルを表し；「ｍｉｎ」は分を表し；「ｈ」は時間を表し；「ｒｔ」は室温を表し；「ＲＴ」は保持時間を表し；「ａｔｍ」は大気を表し；「ｐｓｉ」は平方インチあたりポンドを表し；「ｃｏｎｃ．」は濃縮物を表し；「ｓａｔ」または「ｓ

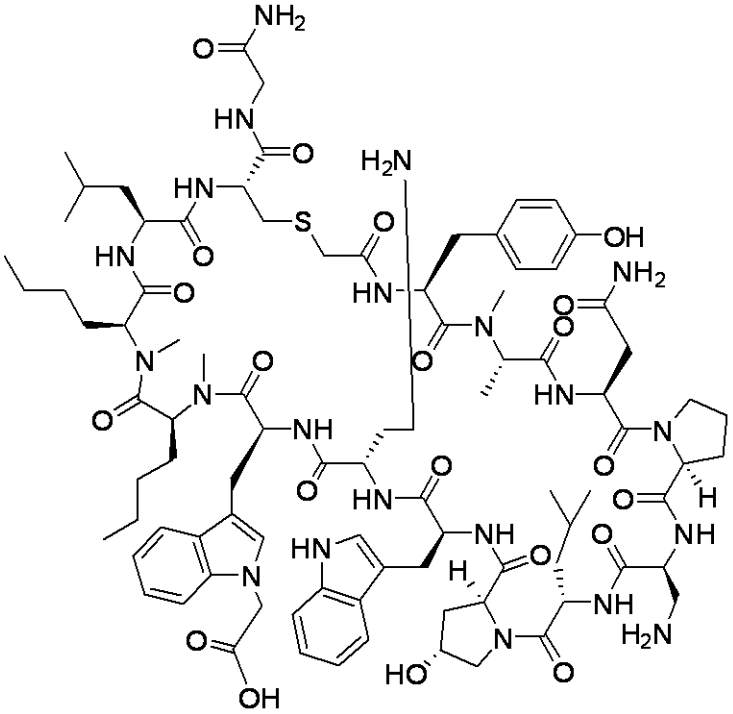
ａｔ'ｄ」は飽和を表し；「ＭＷ」は分子量を表し；「ｍｐ」は融点を表し；「ｅｅ」はエナンチオマー過剰を表し；「ＭＳ」または「Ｍａｓｓ　Ｓｐｅｃ」は質量分析を表し；「ＥＳＩ」はエレクトロスプレーイオン化質量分析を表し；「ＨＲ」は高分解能を表し；「ＨＲＭＳ」は高分解能質量分析を表し；「ＬＣ」は液体クロマトグラフィーを表し；「ＬＣＭＳ」は液体クロマトグラフィー質量分析を表し；「ＨＰＬＣ」は高速液体クロマトグラフィーを表し；「ＲＰ　ＨＰＬＣ」は逆相高速液体クロマトグラフィーを表し；「ＴＬＣ」または「ｔｌｃ」は薄層クロマトグラフィーを表し；「ＮＭＲ」は核磁気共鳴分光法を表し；「^{1}Ｈ」はプロトンを表し；「δ」はデルタを表し；「ｓ」はシングレットを表し；「ｄ」はダブレットを表し；「ｔ」はトリプレットを表し；「ｔ」は三重項を表し；「ｑ」は四重項を表し；「ｍ」は多重項を表し；「ｂｒ」はブロードを表し；「Ｈｚ」はヘルツを表し；「α」、「β」、「Ｒ」、「Ｓ」、「Ｅ」および「Ｚ」は当業者に周知の立体化学の呼称を表す。

【実施例】

【００７７】

ＢＭＴ-００１の構造は、下式：

【化１１】



のものである。

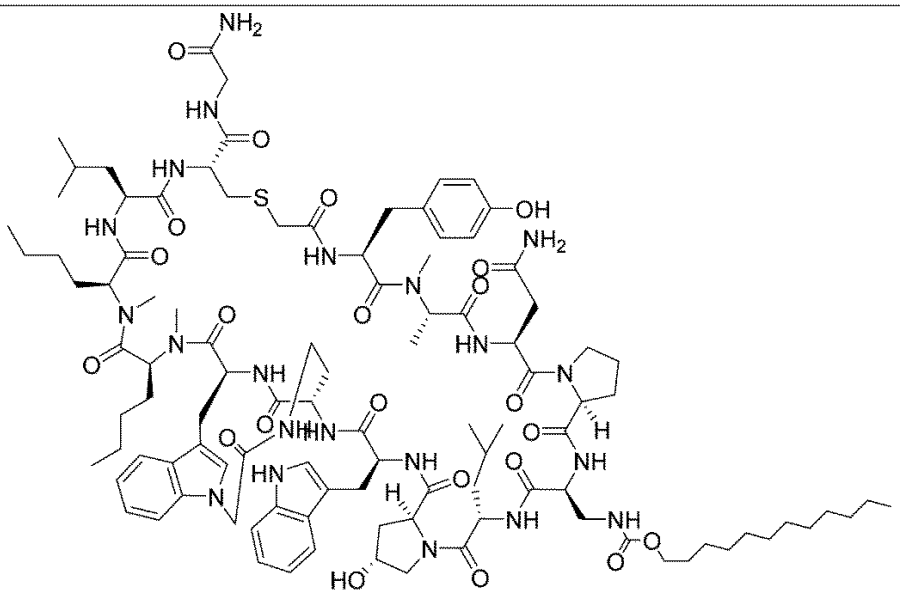
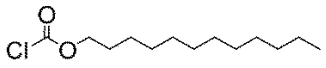
【００７８】

請求項１の構造体，ＢＭＴ-００１を製造するための一般方法：

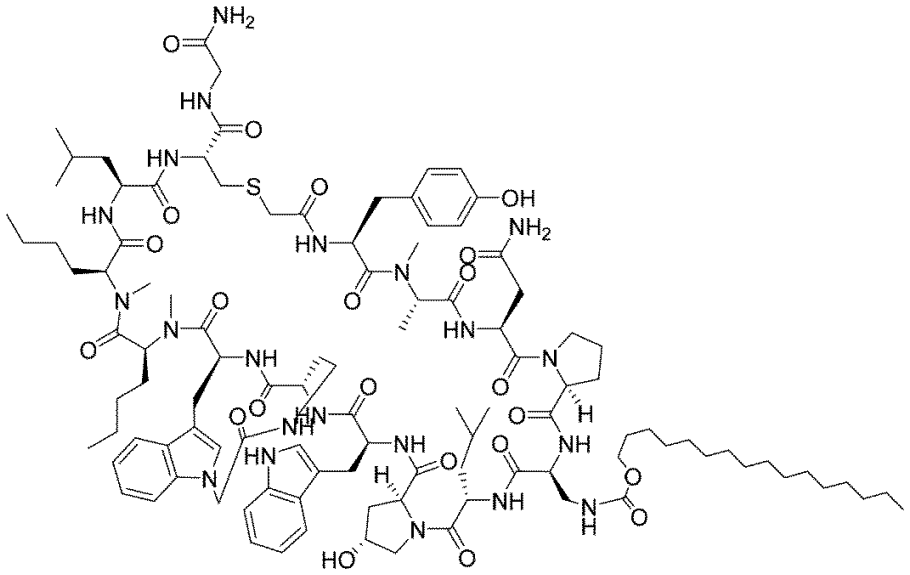
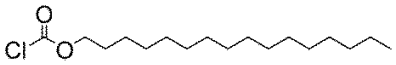
ＴＨＦまたはジオキサンまたはＤＭＥまたはＭｅＯＨまたはＥｔＯＨ中の、ＢＭＴ－００１(１等量)、化学物質(１～２０等量)およびEt_3NまたはiPr_2NEt(０～２００等量)の混合物を、室温～１００℃で、０.５～４８時間攪拌した後、この反応をメタノールまたは水を用いてクエンチした。全ての溶媒を真空除去した後に、残留物を、分取ＨＰＬＣにより精製して、請求項１の化合物を得た。

【００７９】

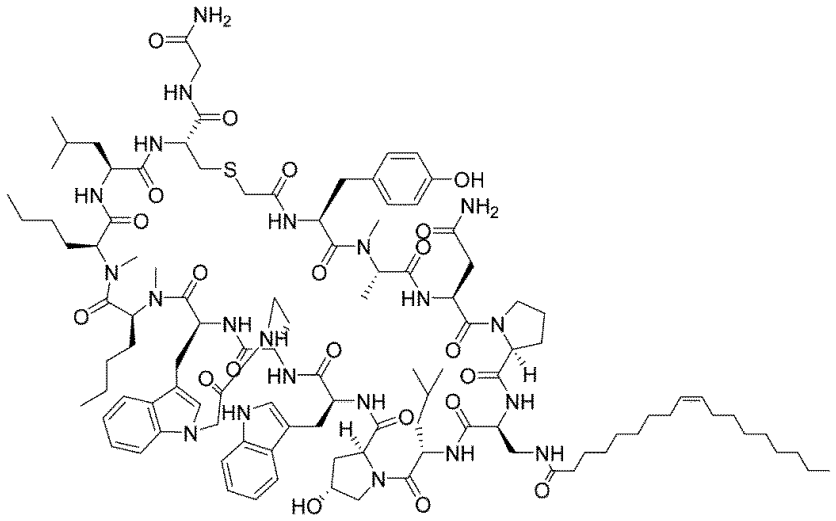
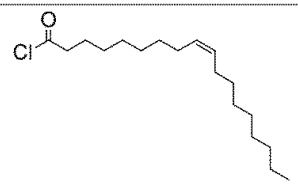
【化１２】

化合物 **1001**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2+H)^+$ 計算値	1041.1
MS $(M/2+H)^+$ 実測値	1041.1
保持時間	2.12 min
LC 条件	
溶媒 A	5 % ACN:95% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	95 % ACN: 5% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

【化１３】

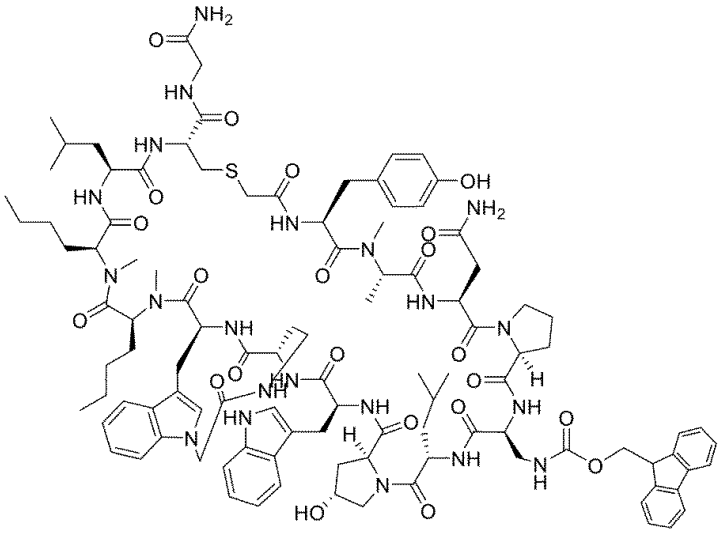
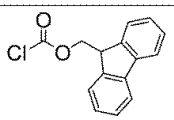
化合物 **1002**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2+H)^+$ 計算値	1069.1
MS $(M/2+H)^+$ 実測値	1069.5
保持時間	2.48 min
LC 条件	
溶媒 A	5 % ACN:95% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	95 % ACN: 5% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

【化１４】

化合物 **1003**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2+H)^+$ 計算値	1067.1
MS $(M/2+H)^+$ 実測値	1067.8
保持時間	2.40 min
LC 条件	
溶媒 A	5 % ACN:95% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	95 % ACN: 5% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	40 °C

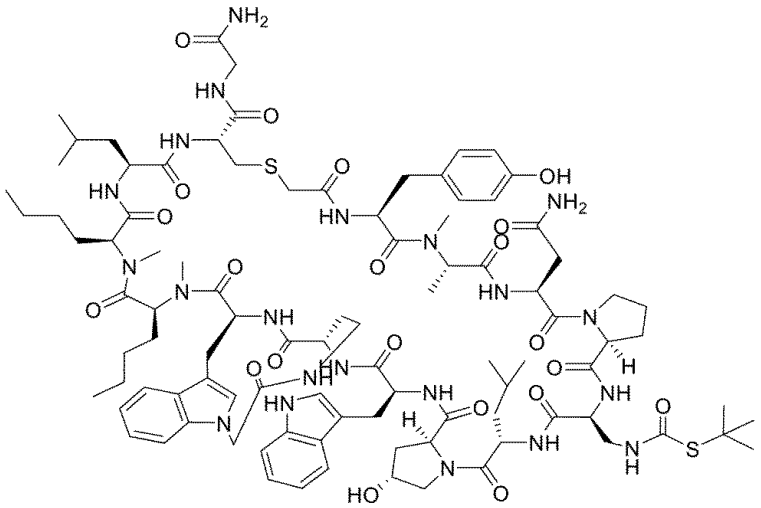
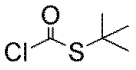
【化１５】

カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

化合物 **1004**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2+H)^+$ 計算値	1046.0
MS $(M/2+H)^+$ 実測値	1046.2
保持時間	1.84 min
LC 条件	
溶媒 A	5 % ACN:95% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	95 % ACN: 5% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220

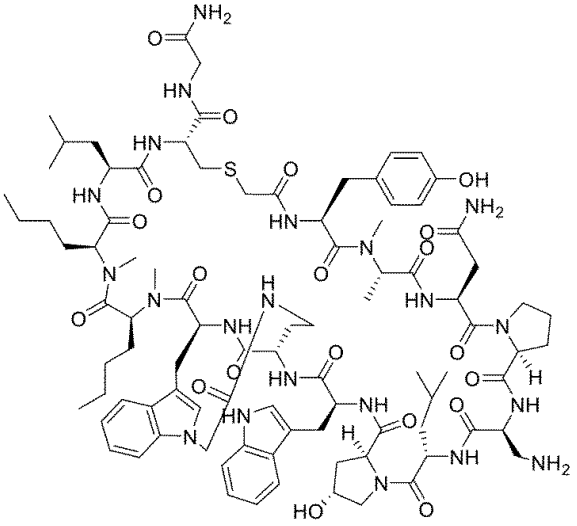
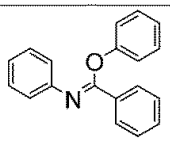
【化１６】

温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

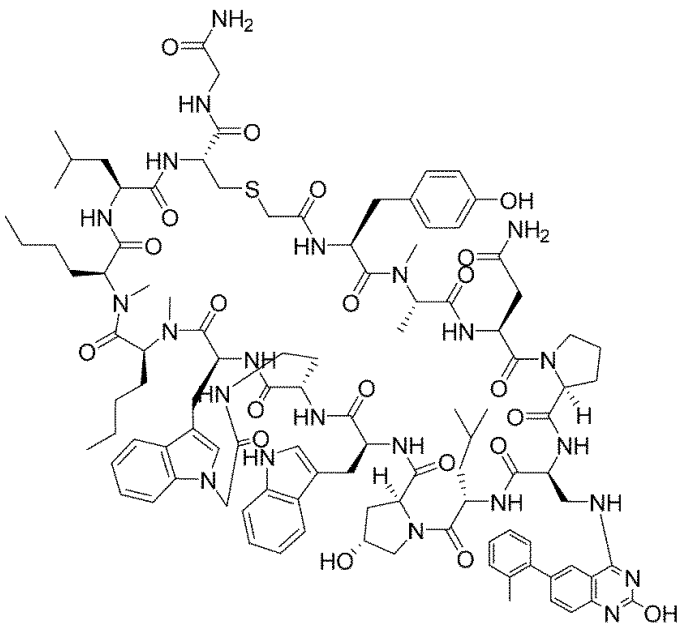
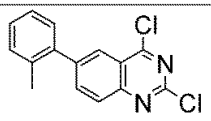
化合物 **1005**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2+H)^+$ 計算値	993.0
MS $(M/2+H)^+$ 実測値	992.8
保持時間	1.57 min
LC 条件	
溶媒 A	5 % ACN:95% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	95 % ACN: 5% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	40 °C

【化１７】

カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

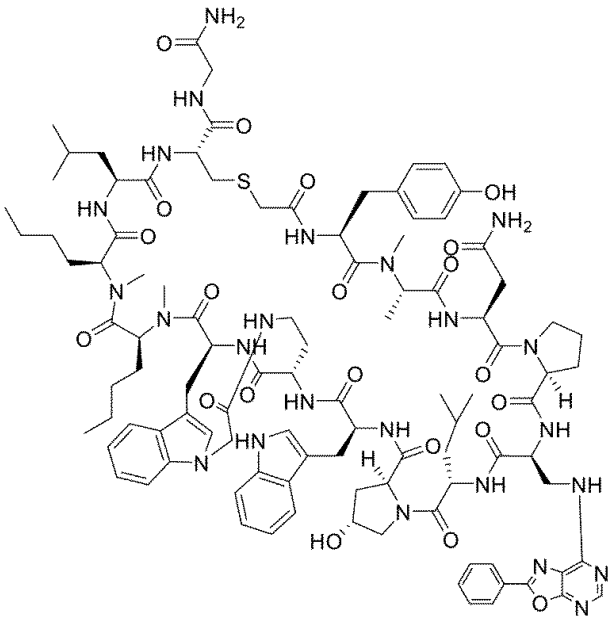
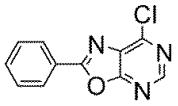
化合物 **1006**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2+H)^+$ 計算値	935.0
MS $(M/2+H)^+$ 実測値	935.2
保持時間	1.43 min
LC 条件	
溶媒 A	5 % ACN:95% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	95 % ACN: 5% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

【化１８】

化合物 1007	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2 + H)^+$ 計算値	1052.0
MS $(M/2 + H)^+$ 実測値	1052.2
保持時間	1.47 min
LC 条件	
溶媒 A	10% アセトニトリル/ 90% 水/ 0.1% TFA
溶媒 B	10% 水/ 90% アセトニトリル / 0.1% TFA
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220

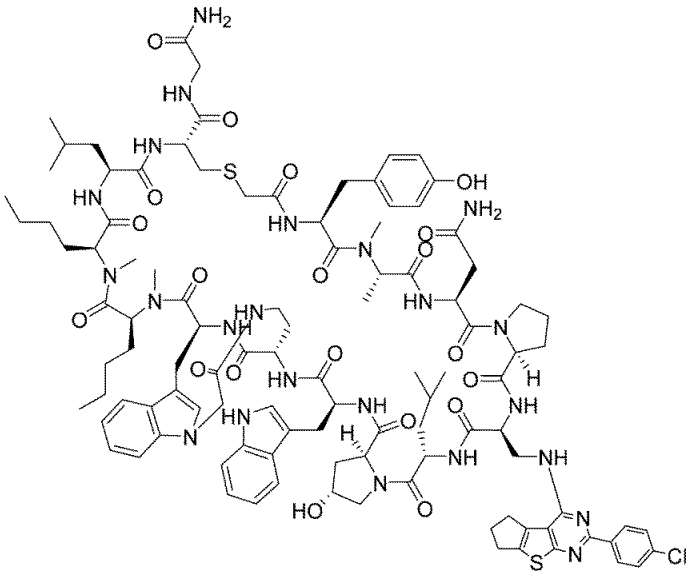
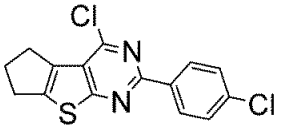
【化１９】

温度	50 °C
カラム	Acquity BEH 21. X 50 mm 1.7um

化合物 **1008**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2 + H)^+$ 計算値	1032.5
MS $(M/2 + H)^+$ 実測値	1032.7
保持時間	1.44 min
LC 条件	
溶媒 A	10% アセトニトリル/ 90% 水/ 0.1% TFA
溶媒 B	10% 水/ 90% アセトニトリル / 0.1% TFA
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min

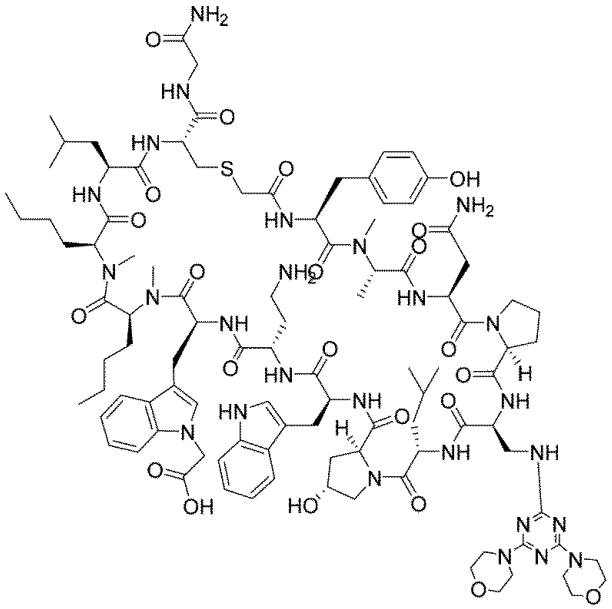
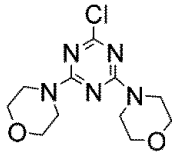
【化２０】

流速	1 mL/min
波長	220
温度	50 °C
カラム	Acquity BEH 21. X 50 mm 1.7um

化合物 **1009**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2 + H)^+$ 計算値	1077.0
MS $(M/2 + H)^+$ 実測値	1077.2
保持時間	1.71 min
LC 条件	
溶媒 A	10% アセトニトリル/ 90% 水/ 0.1% TFA
溶媒 B	10% 水/ 90% アセトニトリル / 0.1% TFA
開始% B	0

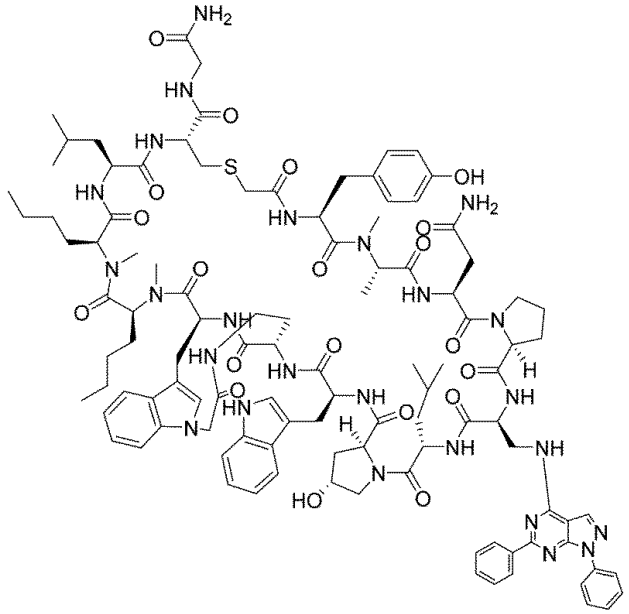
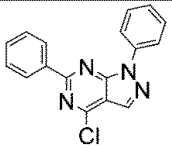
【化２１】

最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	50 °C
カラム	Acquity BEH 21. X 50 mm 1.7um

化合物 **1010**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2 + H)^+$ 計算値	1059.5
MS $(M/2 + H)^+$ 実測値	1059.5
保持時間	1.65 min
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1 % トリフルオロ酢酸を含む)

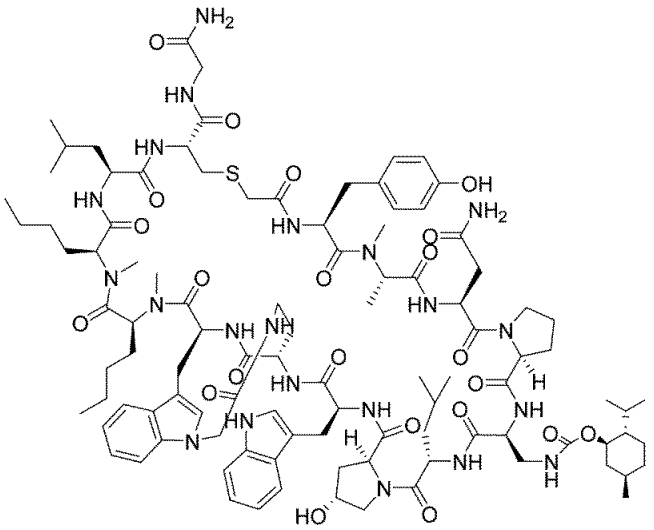
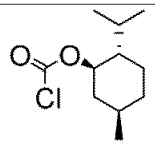
【化２２】

開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 粒径

化合物 **1011**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2 + H)^+$ 計算値	1070.0
MS $(M/2 + H)^+$ 実測値	1070.1
保持時間	1.61 min
LC 条件	
溶媒 A	10% アセトニトリル/ 90% 水/ 0.1% TFA

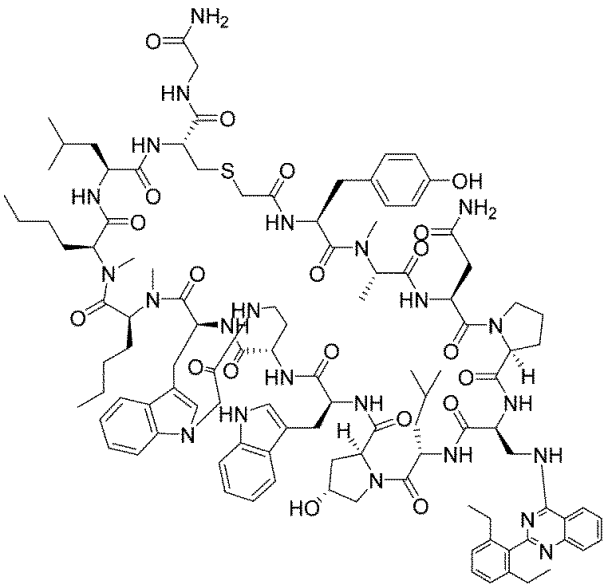
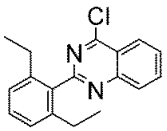
【化２３】

溶媒 B	10% 水/ 90% アセトニトリル / 0.1% TFA
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	50 °C
カラム	Acquity BEH 21. X 50 mm 1.7um

化合物 **1012**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2 + H)^+$ 計算値	1026.0
MS $(M/2 + H)^+$ 実測値	1026.5
保持時間	1.96 min
LC 条件	

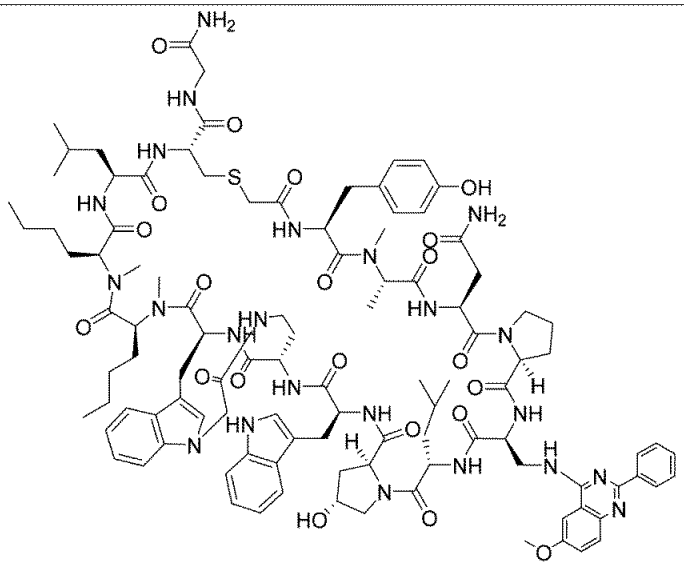
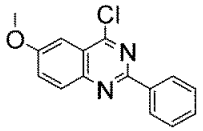
【化２４】

溶媒 A	5 % ACN:95% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
溶媒 B	95 % ACN: 5% 水: 10mM 酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

化合物 **1013**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2 + H)^+$ 計算値	1065.0
MS $(M/2 + H)^+$ 実測値	1065.2

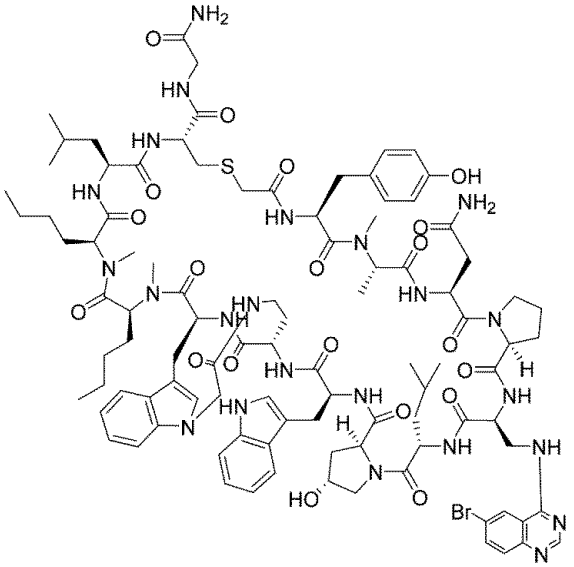
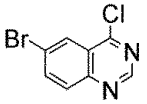
【化２５】

保持時間	1.38 min
LC 条件	
溶媒 A	10% アセトニトリル/ 90% 水/ 0.1% TFA
溶媒 B	10% 水/ 90% アセトニトリル / 0.1% TFA
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	50 °C
カラム	Acquity BEH 21. X 50 mm 1.7um

化合物 1014	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2+H)^+$ 計算値	1052.0
MS $(M/2+H)^+$ 実測値	1052.1

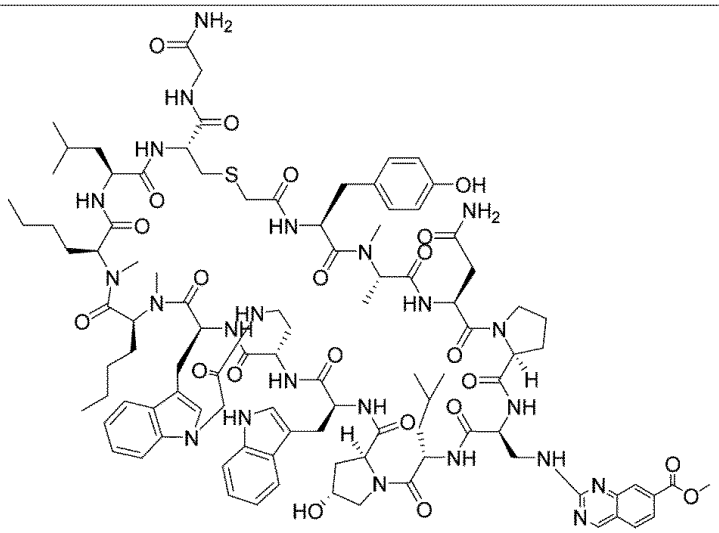
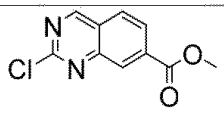
【化２６】

保持時間	1.37 min
LC 条件	
溶媒 A	10% アセトニトリル/ 90% 水/ 0.1% TFA
溶媒 B	10% 水/ 90% アセトニトリル / 0.1% TFA
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	50 °C
カラム	Acquity BEH 21. X 50 mm 1.7um

化合物 **1015**	
	
化学物質	
MS	
MS (M/2 + H)$^+$ 計算値	1037.9
MS (M/2 + H)$^+$ 実測値	1038.5
保持時間	1.46 min

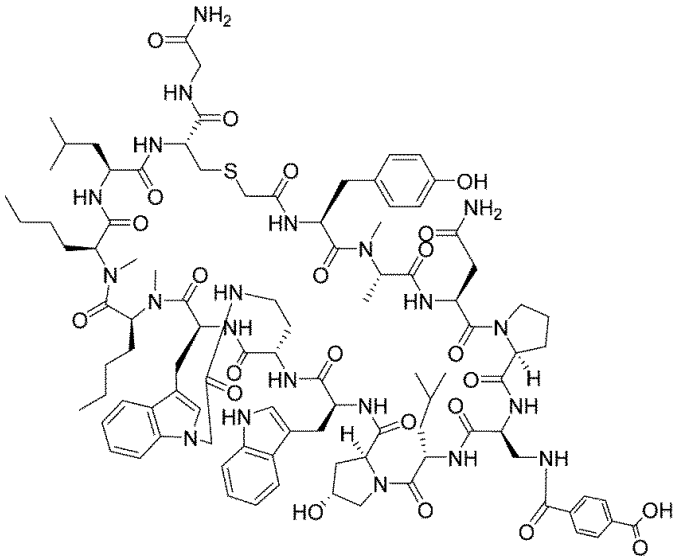
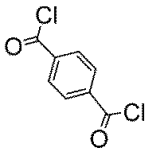
【化２７】

LC 条件	
溶媒 A	10% アセトニトリル/ 90% 水/ 0.1% TFA
溶媒 B	10% 水/ 90% アセトニトリル / 0.1% TFA
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	50 °C
カラム	Acquity BEH 21. X 50 mm 1.7um

化合物 **1016**	
	
化学物質	
MS	
MS (M/2 + H)$^+$ 計算値	1028.0
MS (M/2 + H)$^+$ 実測値	1028.5
保持時間	1.46 min
LC 条件	

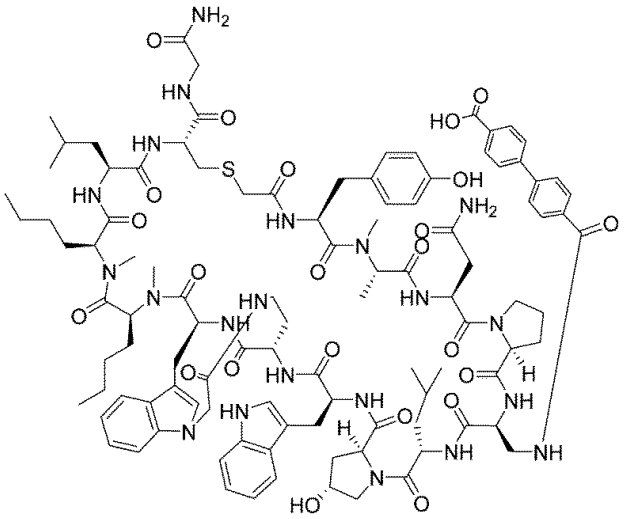
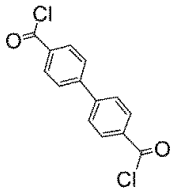
【化２８】

溶媒 A	10% アセトニトリル/ 90% 水/ 0.1% TFA
溶媒 B	10% 水/ 90% アセトニトリル / 0.1% TFA
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 min
流速	1 mL/min
波長	220
温度	50 °C
カラム	Acquity BEH 21. X 50 mm 1.7um

化合物 **1017**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2 + H)^+$ 計算値	1009.0
MS $(M/2 + H)^+$ 実測値	1009.0
保持時間	1.65 min

【化２９】

LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 min
流速	1 mL/min
波長	220 nm
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 µm 粒径

化合物 **1018**	
	
化学物質	
MS	
MS $(M/2+H)^+$ 計算値	1047.0
MS $(M/2+H)^+$ 実測値	1047.0

【化３０】

保持時間	1.65 min
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 min
流速	1 mL/min
波長	220 nm
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 µm 粒径

【００８０】

均一時間分解蛍光(ＨＴＲＦ)結合アッセイを用いて、ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１との結合に競合する大環状ペプチドの結合能を試験するための方法

式(Ｉ)の化合物のＰＤ－Ｌ１への結合能力を、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１均一時間分解蛍光(ＨＴＲＦ)結合アッセイを用いて調べた。

【００８１】

均一時間分解蛍光(ＨＴＲＦ)結合アッセイ

ＰＤ－１とＰＤ－Ｌ１の相互作用は、２つのタンパク質の細胞外ドメインの可溶性の精製済調製物を用いて評価することができる。ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１タンパク質の細胞外ドメインは、検出タグを含む融合タンパク質として発現され、このタグは、ＰＤ－１では、免疫グロブリン(ＰＤ－１－Ｉｇ)のＦｃ部分であり、ＰＤ－Ｌ１では、６ヒスチジンモチーフ(ＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓ)である。全ての結合試験を、０.１％(ｗ／ｖ)ウシ血清アルブミンおよび０.０５％(ｖ／ｖ)Ｔｗｅｅｎ－２０を加えたｄＰＢＳからなるＨＴＲＦアッセイ緩衝液を用いて行った。ｈ／ＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓ結合アッセイの場合、阻害剤を、アッセイ緩衝液(４μｌ)中でＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓ(最終１０ｎＭ)と一緒に１５分間予めインキュベートし、その後ＰＤ－１－Ｉｇ(最終２０ｎＭ)／アッセイ緩衝液(１μｌ)を加えて、さらに１５分間インキュベートした。ＨＴＲＦ検出を、ユーロピウムクリプタート標識抗Ｉｇ(最終１ｎＭ)およびアロフィコシアニン(ＡＰＣ)標識抗Ｈｉｓ(最終２０ｎＭ)を用いて行った。抗体を、ＨＴＲＦ検出緩衝液に希釈し、結合反応物上に５μｌ分注した。反応混合物を３０分間平衡化させ、得られるシグナル(６６５ｎｍ／６２０ｎｍの比)を、ＥｎＶｉｓｉｏｎ蛍光光度計を用いて得た。追加の結合アッセイを、ヒトタンパク質ＰＤ－１－Ｉｇ／ＰＤ－Ｌ２－Ｈｉｓ(各々２０および５ｎＭ)およびＣＤ８０－Ｈｉｓ／ＰＤ－Ｌ１－Ｉｇ(各々１００および１０ｎＭ)間で行った。

【００８２】

組換えタンパク質：Ｃ末端にイムノグロブリンＧ(Ｉｇ)エピトープタグのヒトＦｃドメインを有するヒトＰＤ－１(２５～１６７)[ｈＰＤ－１(２５～１６７)－３Ｓ－ＩＧ]およびＣ末端にＨｉｓエピトープタグを有するヒトＰＤ－Ｌ１(１８～２３９)[ｈＰＤ－Ｌ１(１８～２３９)－ＴＶＭＶ－Ｈｉｓ]を、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞にて発現させて、プロテインＡアフィニティークロマトグラフィーおよびサイズ排除クロマトグラフィーで連続的に精製した。ヒトＰＤ－Ｌ２－ＨｉｓおよびＣＤ８０－Ｈｉｓは、市販品を購入して得た。

【００８３】

表１は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１均一時間分解蛍光(ＨＴＲＦ)結合アッセイで測定された本発明の代表的な実施例化合物のＩＣ$_{50}$値を列挙したものである。

【表１】

表 1

実施例番号	HTRF IC_{50} (μM)
1001	0.28
1002	2.2
1003	>10
1004	0.016
1005	0.00058
1007	1.2
1013	0.041
1014	0.049
1015	0.097
1016	0.120

【００８４】

当業者には、本願発明が前述に例示した実施例に限定されず、その本質的特性から逸脱することなく他の特定の形に具現化できることは明らかであろう。それゆえに、本願実施例は、あらゆる点で制限するものではなく、説明に役立つ実例として見なすことが望まれ、前記実施例ではなく添付する特許請求の範囲を参照すべきであり、請求の範囲と等価の意味および範囲に入る全ての改変は本願発明の範囲に包含されると意図される。

【００８５】

式(Ｉ)の化合物は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用の阻害剤としての活性を有するため、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用に関連する疾患または欠損の治療に使用することができる。ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用の阻害により、本開示の化合物は、ＨＩＶ、敗血症ショック、肝炎Ａ、Ｂ、ＣまたはＤおよび癌などの感染症を治療するために用いることができる。

【００８６】

本発明の詳細な説明は、要約および要旨の項目ではなく、特許請求の範囲を解釈するために使用されることを意図していると理解されたい。要約および要旨の項目は、本願の発明者らによって意図された本開示に関する全ての実施形態の例示を示すわけではなく、１以上の例示的な実施形態を示し得るものであるため、いずれにしても本開示および添付の特許請求の範囲を制限することを意図するものではない。

【００８７】

本開示は、特定の機能とその関係性に関する実施を説明する機能的な構成要素を用いて説明されている。これらの機能的な構成要素の範囲は、説明のために便宜上本明細書で任意に定義されている。特定の機能およびその関係が適切に実行される限り、別の範囲を定義することができる。

【００８８】

特定の実施形態の前述の説明により、本開示の一般的な性質が十分に理解されるので、当技術分野の通常の知識を用いることにより、当業者は過度の実験をせずに、また本開示の一般的概念から逸脱することなく、かかる特定の実施形態を容易に改変および／または様々な用途に適合させることができる。従って、そのような適応および改変は、本明細書に提示された教示およびガイダンスに基づいて、開示された実施形態の意味および開示された実施形態に等しい範囲内にあると意図される。本明細書の用語または語句は、教示およびガイダンスに照らして当業者によって解釈されるような説明を目的とするものであり、限定することを目的とするものではないことが理解されるであろう。

【００８９】

本開示の範囲は、上述した例示的な実施形態のいずれかによって限定されるべきではなく、以下の請求項およびその等価物によってのみ定義されるべきものである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/054135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K7/56 C07D513/14 A61P31/00 A61P31/12 A61P35/00
A61P37/04
ADD. A61K38/00 A61K39/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P A61K C07D C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/151634 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 25 September 2014 (2014-09-25) page 4; claims 1-23; tables 6-14	1-8
Y	KATARZYNA GUZIK ET AL: "Development of the Inhibitors That Target the PD-1/PD-L1 Interaction - A Brief Look at Progress on Small Molecules, Peptides and Macrocycles", MOLECULES, vol. 24, no. 11, 1 June 2019 (2019-06-01), page 2071, XP055615035, DE ISSN: 1433-1373, DOI: 10.3390/molecules24112071 abstract; figure 3	1-8

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 January 2022	28/01/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Schmidt-Yodlee, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/054135

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NIU BEN ET AL: "Protein Footprinting and X-ray Crystallography Reveal the Interaction of PD-L1 and a Macrocyclic Peptide", BIOCHEMISTRY, vol. 59, no. 4, 16 December 2019 (2019-12-16), pages 541-551, XP055878999, ISSN: 0006-2960, DOI: 10.1021/acs.biochem.9b00822 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.biochem.9b00822> abstract; figure 1	1-8
A	SMOLYAR IVAN V. ET AL: "Heteroaryl Rings in Peptide Macrocycles", CHEMICAL REVIEWS, vol. 119, no. 17, 11 September 2019 (2019-09-11), pages 10032-10240, XP055853059, US ISSN: 0009-2665, DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00789 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.chemrev.8b00789> the whole document	1-8
A	WANG YUCAI ET AL: "Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials : A Systematic Review and Meta-analysis", JAMA ONCOLOGY, vol. 5, no. 7, 1 July 2019 (2019-07-01), page 1008, XP055881187, US ISSN: 2374-2437, DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0393 Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393> the whole document	1-8
Y,P	WO 2021/141682 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 15 July 2021 (2021-07-15) claims 1-12	1-8

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/054135

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014151634 A1	25-09-2014	AU 2014233675 A1	05-11-2015
		BR 112015021410 A2	10-10-2017
		CA 2905453 A1	25-09-2014
		CL 2015002709 A1	28-03-2016
		CN 105209479 A	30-12-2015
		DK 2970390 T3	10-02-2020
		EA 201591822 A1	29-01-2016
		EP 2970390 A1	20-01-2016
		EP 3626732 A1	25-03-2020
		ES 2762580 T3	25-05-2020
		HK 1219957 A1	21-04-2017
		HR P20192337 T1	20-03-2020
		HU E048327 T2	28-07-2020
		IL 241324 A	31-05-2020
		JP 6387082 B2	05-09-2018
		JP 2016519062 A	30-06-2016
		KR 20150133215 A	27-11-2015
		LT 2970390 T	27-01-2020
		NZ 630535 A	28-04-2017
		PE 20151671 A1	12-11-2015
		PH 12015502027 A1	15-02-2016
		PL 2970390 T3	01-06-2020
		PT 2970390 T	30-12-2019
		SG 11201506917Y A	29-09-2015
		SI 2970390 T1	31-12-2019
		TN 2015000418 A1	03-01-2017
		TW 201502141 A	16-01-2015
		US 2014294898 A1	02-10-2014
		US 2016158349 A1	09-06-2016
		US 2016340391 A1	24-11-2016
		US 2017369530 A1	28-12-2017
		UY 35448 A	30-09-2014
		WO 2014151634 A1	25-09-2014
		ZA 201506793 B	28-11-2018
WO 2021141682 A1	15-07-2021	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12	
Ａ６１Ｐ	*31/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｋ	*38/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/12	
Ａ６１Ｋ	*47/54*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/54	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＳＰＡＮ

弁理士　水原 正弘

(74)代理人　100162684

弁理士　呉 英燦

(72)発明者　ワン，タオ

アメリカ合衆国０２１４２マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート１００

Ｆターム（参考）　4C076　CC07 CC27 CC31 CC35 CC41 EE59

4C084　AA02 AA07 BA01 BA08 BA18 BA28 BA32 BA36 CA59 DA27
DA41 DC50 NA14 ZB021 ZB091 ZB261 ZB311 ZB351

4H045　AA10 AA30 BA10 BA31 EA20 FA10 GA25