

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-517837
(P2024-517837A)

(43)公表日 令和6年4月23日(2024.4.23)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 211/76 (2006.01)		C 0 7 D 211/76		4 C 0 6 3	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 37/02			
A 6 1 P 35/04 (2006.01)		A 6 1 P 35/04			
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14		C S P	
		審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全68頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2023-568058(P2023-568058)	(71)出願人	391015708		
(86)(22)出願日	令和4年5月4日(2022.5.4)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン		
(85)翻訳文提出日	令和5年12月12日(2023.12.12)		パニー		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/027615		BRISTOL-MYERS SQUI		
(87)国際公開番号	WO2022/235754		BB COMPANY		
(87)国際公開日	令和4年11月10日(2022.11.10)		アメリカ合衆国08543ニュージャー		
(31)優先権主張番号	63/184,240		ジー州 プリンストン、ルート206ア		
(32)優先日	令和3年5月5日(2021.5.5)		ンド・プロビンス・ライン・ロード		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100145403		
(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,A T,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		弁理士 山尾 憲人		
		(74)代理人	100126778		
			弁理士 品川 永敏		
		(74)代理人	100156155		
			弁理士 水原 正弘		
		(74)代理人	100162695	最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 免疫調節剤として有用なラクトンおよびラクタム含有化合物

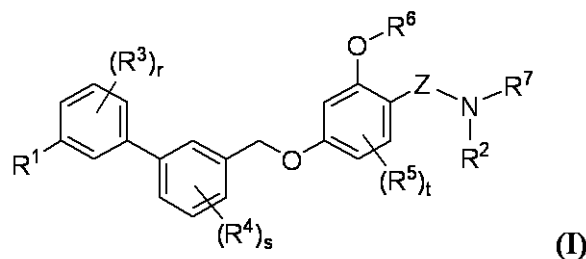
(57)【要約】
本開示は一般に、免疫調節剤として有用なラクトンおよびラクタムを含む化合物に関する。本開示は、化合物、その化合物を含む組成物、およびその使用方法を提供する。本開示はさらに、本開示に記載の化合物を少なくとも1つ含む、がんおよび感染症などの様々な疾患の治療に有用な医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I):

【化 1】



10

〔式中、

R^1 は、独立して $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{1a}$ または $-(CH_2)_n-(O)_m-R^{1b}$ であり;

R^{1a} は、独立して O、N、S、および NR^a から選択される 1~2 個のヘテロ原子を有する 5~6 員ヘテロ環であり、ここで前記ヘテロ環は 0~3 個の R^b で置換され;

R^{1b} は、フェニルまたは O、N、S、および NR^a から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員ヘテロアリールであり、ここで前記フェニルおよびヘテロアリールは 0~3 個の R^{1c} で置換され;

20

R^{1c} は、独立してハロゲン、CN、OH、SH、 NH_2 、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、0~1 個の OH で置換された C_1-C_4 アルキル、または C_3-C_6 シクロアルキル、 $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{1d}$ 、または $-(CH_2)_n-NR^7-R^{2a}$ であり;

R^{1d} は、フェニルまたは O、N、S、および NR^a から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員ヘテロアリールであり、ここで前記フェニルおよびヘテロアリールは 0~3 個の R^d で置換され;

Z は、結合または C_1-C_2 アルキレンであり;

R^2 は、独立して 0~4 個の R^c で置換された 4~8 員のラクトンまたはラクタムであり;

R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立してハロゲン、CN、OH、SH、 NH_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 ハロアルコキシ、または C_3-C_6 シクロアルキルであり;

30

R^6 は、独立して水素、 C_1-C_4 アルキル、または $-(CH_2)_n-R^{6a}$ であり;

R^{6a} は、独立してフェニルまたは O、N、S、および NR^a から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5~6 員ヘテロアリールであり、ここで前記フェニルおよびヘテロアリールは 0~3 個の R^{6b} で置換され;

R^{6b} は、独立してハロゲン、CN、OH、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、または C_1-C_4 ハロアルコキシであり;

R^7 は、独立して水素、 C_1-C_4 アルキル、 $-C(O)C_1-C_4$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_3-C_6$ シクロアルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであるか;あるいは、

R^6 および R^7 は一体となって W を形成し;および

40

W は、炭素、酸素、および窒素から独立して選択される元素を有する 1~4 員のリンカーであり、ここで前記リンカーは 0~2 個の R^e で置換され;

R^a は、独立してハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、 $-(CH_2)_n-C_3-C_6$ シクロアルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり;

R^b および R^c は、それぞれ独立してオキソ、ハロゲン、CN、OH、 C_1-C_4 アルキル、または C_1-C_4 アルコキシであり;

R^d は、それぞれ独立してハロゲン、CN、OH、 C_1-C_4 アルキル、または C_1-C_4 アルコキシであり;

R^e は、独立してオキソ、 $=CH_2$ 、ハロゲン、CN、OH、 C_1-C_4 アルキル、または C_1-C_4 アルコキシであり;

50

mは、それぞれ独立して0または1であり;
 nは、それぞれ独立して0、1、または2であり;
 r、s、およびtは、それぞれ独立して0、1、または2である]

の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

式中、

R^2 は、独立して0～4個の R^a で置換された5～6員ラクトンまたはラクタムであり;

R^a は、独立してオキソ、ハロゲン、OH、または C_1 - C_3 アルキルであり;

Wは、炭素、酸素、および窒素から独立して選択される元素を有する2～3員のリンカーであり、ここで前記リンカーは0～2個の R^e で置換され;および

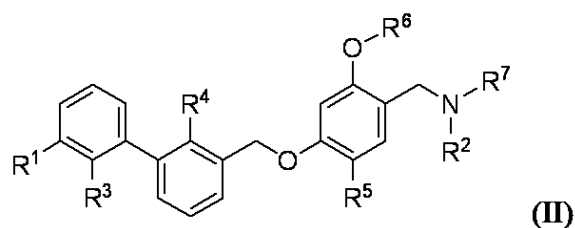
R^e は、独立してオキソ、 $=CH_2$ 、OH、または C_1 - C_4 アルキルである、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式(II):

【化2】



[式中、

R^1 は、独立して $-O-CH_2-R^{1a}$ または $-CH_2-O-R^{1b}$ であり;

R^{1a} は、N-(C_1 - C_3 アルキル)-ピペリジニルであり;

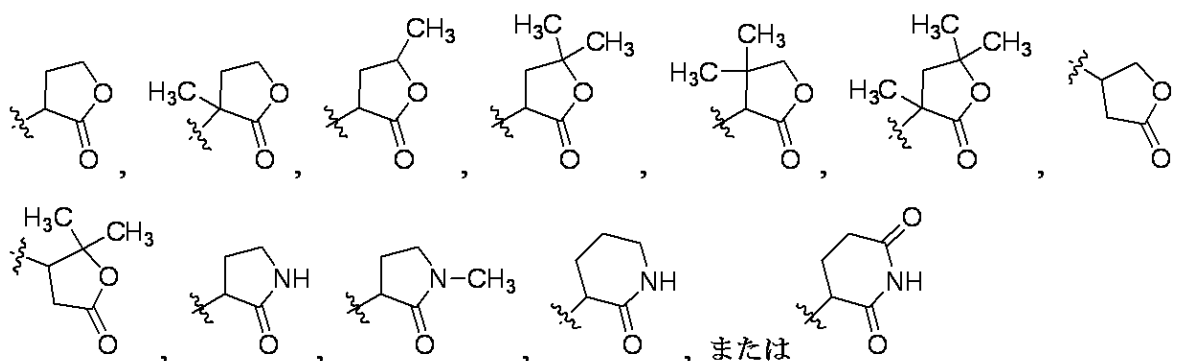
R^{1b} は、1～3個の R^{1c} で置換されたフェニルであり;

R^{1c} は、独立してハロゲン、 $-CH_2OH$ 、 $-O-CH_2-R^{1d}$ 、または $-CH_2-NR^7-R^{2a}$ であり;

R^{1d} は、シアノ置換ピリジルであり;

R^2 および R^{2a} は、それぞれ独立して

【化3】



であり;

R^3 は、独立して水素、 C_1 - C_3 アルキルまたはハロゲンであり;

R^4 は、独立して水素、 C_1 - C_3 アルキルまたはハロゲンであり;

R^5 は、独立して水素、 C_1 - C_3 アルキルまたはハロゲンであり;

R^6 は、独立して水素、 C_1 - C_3 アルキル、または $-CH_2$ -(シアノ置換ピリジル)であり;および

R^7 は、独立して水素、 C_1 - C_3 アルキル、 $-C(O)C_1$ - C_3 アルキルまたは $-CH_2$ -シクロプロピルである]

の請求項1または請求項2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

式中、

 R^1 は、 $-O-CH_2-R^{1a}$ であり； R^{1a} は、 $N-(C_1-C_3\text{アルキル})$ -ピペリジニルであり； R^6 は、 $-CH_2-(\text{シアノ置換ピリジル})$ であり；および R^7 は、水素である、請求項3に記載の化合物。

【請求項 5】

式中、

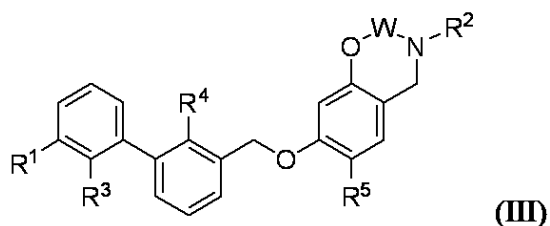
 R^1 は、 $-CH_2-O-R^{1b}$ であり； R^{1b} は、1～3個の R^{1c} で置換されたフェニルであり； R^{1c} は、独立してハロゲン、 $-O-CH_2-R^{1d}$ 、または $-CH_2-NR^7-R^{2a}$ であり； R^{1d} は、シアノ置換ピリジルであり；および R^7 は、水素である、請求項3に記載の化合物。

10

【請求項 6】

式(III)：

【化 4】



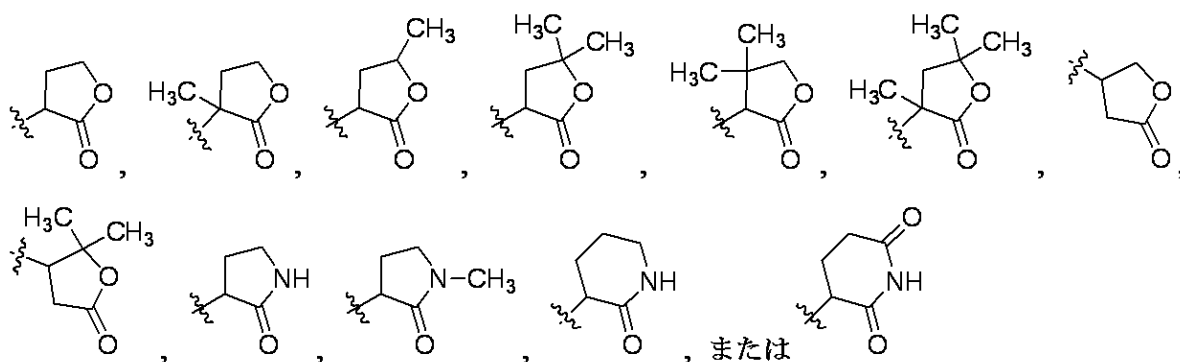
20

【式中、

 R^1 は、独立して $-O-CH_2-R^{1a}$ または $-CH_2-O-R^{1b}$ であり； R^{1a} は、 $N-(C_1-C_3\text{アルキル})$ -ピペリジニルであり； R^{1b} は、1～3個の R^{1c} で置換されたフェニルであり； R^{1c} は、独立してハロゲン、 $-O-CH_2-R^{1d}$ 、または $-CH_2-NR^7-R^{2a}$ であり； R^{1d} は、シアノ置換ピリジルであり； R^2 および R^{2a} は、それぞれ独立して

30

【化 5】



40

であり；

 R^3 は、独立して水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり； R^4 は、独立して水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり； R^5 は、独立して水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；および

W は、独立して $-CH_2C(O)-$ 、 $-CH_2C(=CH_2)CH_2-$ 、または $-CH_2C(OH)CH_2-$ である】
 の請求項1または請求項2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

化合物が、実施例に記載の化合物1001～1054から選択される、請求項1に記載の化

50

合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

請求項 1～7 のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 9】

医薬として用いるための、請求項 1～7 のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

必要な対象におけるがんを治療するための医薬の製造に用いるための、請求項 1～7 のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、あるいは請求項 8 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 11】

治療上有効量の前記化合物またはその医薬的に許容される塩を必要な対象に投与することを特徴とし、対象における免疫応答を強化、刺激、調整、および/または増大するために用いる、請求項 1～7 のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 12】

治療上有効量の前記化合物またはその医薬的に許容される塩を必要な対象に投与することを特徴とし、対象におけるがん細胞の成長、増殖、または転移を阻害するために用いる、請求項 1～7 のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は一般に、PD-1/PD-L1 のタンパク質/タンパク質相互作用および CD80/PD-L1 のタンパク質/タンパク質相互作用の阻害剤として有用な、ラクトンおよびラクタム含有化合物に関する。本発明は化合物、当該化合物を含む組成物、およびその使用方法を提供する。本開示はさらに、がんおよび感染症などの様々な疾患の治療に有用な、本開示に記載の少なくとも 1 つの化合物を含む医薬組成物に関する。

【0002】

Programmed death-1 (CD279) は T 細胞上の受容体であり、Programmed death-1 のリガンド (PD-L1、CD274、B7-H1) または PD-L2 (CD273、B7-DC) (Sharpe et al., Nat. Imm. 2007) のいずれかのリガンドが結合した場合に T 細胞受容体からの活性化シグナルを抑制することが知られている。T 細胞上に発現している PD-1 が、PD-1 のリガンドを発現している細胞に接触すると、増殖、サイトカイン分泌、および細胞溶解活性を含む、抗原刺激に応答する機能的活性が抑えられる。PD-1/PD-リガンド相互作用は、感染症または腫瘍の治療、または自己免疫寛容を構築する間に免疫応答を下方調整する (Keir Me, Butte MJ, Freeman GJ, et al. Annu. Rev. Immunol. 2008; 26: Epub)。例えば腫瘍疾患または慢性感染症の間に起こる慢性抗原刺激は、T 細胞が高い PD-1 レベルを発現し、慢性抗原に対する活性が機能不全となる (Kim and Ahmed, Curr Opin Imm, 2010 のレビュー)。これは「T 細胞疲弊」と呼ばれ、B 細胞もまた PD-1/PD-リガンド抑制および「疲弊」を示す。

30

【0003】

PD-L1 は CD80 と相互作用することも知られている (Butte MJ et al., Immunity 27:111

-122 (2007))。発現している免疫細胞に対する PD-L1/CD80 の相互作用は、阻害性相互作用であることが知られている。この相互作用を遮断することにより、この阻害性相互作用は撤回されることが知られている (Paterson AM, et al., J Immunol., 187:1097-1105 (2011); Yang J, et al. J Immunol. Aug 1;187(3):1113-9 (2011))。

40

【0004】

PD-L1 に対する抗体を利用して PD-1/PD-L1 相互作用を遮断することは、多くのシステムにおける T 細胞活性化を修復、強化することが知られている。進行がん患者にとって

50

、PD-L1に対するモノクローナル抗体を用いた治療は有用である(Brahmer et al., *New Engl J Med* 2012)。腫瘍の前臨床動物モデルでは、モノクローナル抗体によるPD-1/PD-L1経路の遮断は、免疫応答を高め、組織学的に明らかな数多くの腫瘍に対する免疫応答を行い得ることが分かった(Dong H, Chen L. *J Mol Med.* 2003; 81(5):281-287; Dong H, Strome SE, Salama DR, et al. *Nat Med.* 2002; 8(8):793-800)。
【0005】

PD-1/PD-L1相互作用を阻害することは、慢性感染症システムにおけるT細胞の活性を高めることも分かった。マウスの慢性リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染症は、PD-L1遮断により、ウイルスの除去の促進や、免疫修復も表す(Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. *Nature* 2006; 439(7077):682-687)。HIV-1に感染したヒト化マウスはウイルス血症に対する防御力を強化し、CD4+T細胞のウイルス性消耗を低下させることを示す(Palmer et al., *J. Immunol* 2013)。PD-L1に対するモノクローナル抗体を用いたPD-1/PD-L1遮断により、HIV患者(Day, *Nature* 2006; Petrovas, *J. Exp. Med.* 2006; Trautman, *Nature Med.* 2006; D'Souza, *J. Immunol.* 2007; Zhang, *Blood* 2007; Kaufmann, *Nature Imm.* 2007; Kasu, *J. Immunol.* 2010; Porichis, *Blood* 2011)、HCV患者(Golden-Mason, *J. Virol.* 2007; Jeung, *J. Leuk. Biol.* 2007; Urbani, *J. Hepatol.* 2008; Nakamoto, *PLoS Path.* 2009; Nakamoto, *Gastroenterology* 2008)またはHBV患者(Boni, *J. Virol.* 2007; Fisicaro, *Gastro.* 2010; Fisicaro et al., *Gastroenterology*, 2012; Boni et al., *Gastro.*, 2012; Penna et al., *J Hep*, 2012; Raziorrough, *Hepatology* 2009; Liang, *World J Gastro.* 2010; Zhang, *Gastro.* 2008)から得たT細胞に対する抗原特異的機能性を、インビトロで修復し得る。

10

20

【0006】

PD-L1/CD80の相互作用の遮断は、免疫を刺激することも知られている(Yang J., et al., *J Immunol.* Aug 1;187(3):1113-9 (2011))。PD-L1/CD80の相互作用の遮断により起こる免疫刺激は、さらにPD-1/PD-L1またはPD-1/PD-L2相互作用の遮断を組み合わせることにより高められることが知られている。

【0007】

免疫細胞表現型の変形は、敗血症性ショックにおける重要な因子であると仮定されている(Hotchkiss, et al., *Nat Rev Immunol* (2013))。これらにはPD-1およびPD-L1レベル、およびT細胞アポトーシスの増加が含まれる(Guignat, et al, *Crit. Care* (2011))。PD-L1に対する抗体は、免疫細胞アポトーシスのレベルを減少し得る(Zhang et al, *Crit. Care*(2011))。さらに、PD-1欠損型マウスは野生型マウスより敗血症性ショック症状に対してより耐性がある(Yang J., et al., *J Immunol.* Aug 1;187(3):1113-9 (2011))。研究により、抗体を用いてPD-L1の相互作用を遮断することは、不適当な免疫応答を抑制し、疾患症状を改善し得ることが明らかになった。

30

【0008】

慢性抗原に対する免疫応答を高めることに加え、PD-1/PD-L1経路の遮断は、慢性感染症の状態における治療型ワクチン接種を含む、ワクチン接種に対する応答を高めることも知られている(S. J. Ha, S. N. Mueller, E. J. Wherry et al., *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 205, no. 3, pp. 543-555, 2008.; A. C. Finnefrock, A. Tang, F. Li et al., *The Journal of Immunology*, vol. 182, no. 2, pp.980-987, 2009; M.-Y. Song, S.-H. Park, H. J. Nam, D.-H. Choi, and Y. -C. Sung, *The Journal of Immunotherapy*, vol. 34, no. 3, pp. 297-306, 2011)。

40

【0009】

PD-1経路は、慢性感染症および腫瘍疾患の期間の慢性抗原刺激に起因する、T細胞疲弊において鍵となる阻害性分子である。PD-L1タンパク質を標的とすることによるPD-1/PD-L1相互作用の遮断は、腫瘍または慢性感染症の状態でのワクチン接種に対する応答を高めることを含めて、インビトロおよびインビボで抗原特異的T細胞免疫機能を修復す

50

ることが知られている。従って、PD-L1とPD-1またはCD80のいずれかとの相互作用を阻止する薬剤が望まれている。

【0010】

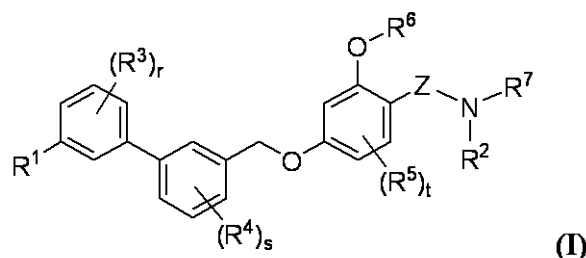
出願人は、PD-L1とPD-1およびCD80との相互作用の阻害剤としての活性を有し、それ故癌または感染症において、免疫を高めるための治療的投与(治療型ワクチンを含む)に有用であってもよい、強力な化合物を発見した。これらの化合物は、望ましい安定性、バイオアベイラビリティ、治療指数、および化合物のドラッグアベイリティにとって重要な毒性値も持ち、有用な薬剤として提供される。

【0011】

第1態様において、本開示は、式(I):

10

【化1】



20

[式中、

R^1 は、独立して $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{1a}$ または $-(CH_2)_n-(O)_m-R^{1b}$ であり;

R^{1a} は、独立してO、N、S、および NR^a から選択される1~2個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロ環であり、ここで前記ヘテロ環は0~3個の R^b で置換され;

R^{1b} は、フェニルまたはO、N、S、および NR^a から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリールであり、ここで前記フェニルおよびヘテロアリールは0~3個の R^{1c} で置換され;

R^{1c} は、独立してハロゲン、CN、OH、SH、 NH_2 、 C_1 - C_4 ハロアルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_4 ハロアルコキシ、0~1個のOHで置換された C_1 - C_4 アルキル、または C_3 - C_6 シクロアルキル、 $-(O)_m-(CH_2)_n-R^{1d}$ 、または $-(CH_2)_n-NR^7-R^{2a}$ であり;

30

R^{1d} は、フェニルまたはO、N、S、および NR^a から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリールであり、ここで前記フェニルおよびヘテロアリールは0~3個の R^d で置換され;

Zは、結合または C_1 - C_2 アルキレンであり;

R^2 は、独立して0~4個の R^c で置換された4~8員のラクトンまたはラクタムであり;

R^3 、 R^4 および R^5 は、それぞれ独立してハロゲン、CN、OH、SH、 NH_2 、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_4 ハロアルコキシ、または C_3 - C_6 シクロアルキルであり;

R^6 は、独立して水素、 C_1 - C_4 アルキル、または $-(CH_2)_n-R^{6a}$ であり;

R^{6a} は、独立してフェニルまたはO、N、S、および NR^a から選択される1~4個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリールであり、ここで前記フェニルおよびヘテロアリールは0~3個の R^{6b} で置換され;

40

R^{6b} は、独立してハロゲン、CN、OH、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 ハロアルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、または C_1 - C_4 ハロアルコキシであり;

R^7 は、独立して水素、 C_1 - C_4 アルキル、 $-C(O)C_1$ - C_4 アルキル、 $-(CH_2)_n-C_3$ - C_6 シクロアルキル、または $-(CH_2)_n$ -フェニルであり;あるいは、

R^6 および R^7 は一体となってWを形成し;および

Wは、炭素、酸素、および窒素から独立して選択される元素を有する1~4員のリンカーであり、ここで前記リンカーは0~2個の R^e で置換され;

R^a は、独立してハロゲン、 C_1 - C_4 アルキル、 $-(CH_2)_n-C_3$ - C_6 シクロアルキル、または

50

-(CH₂)_n-フェニルであり;

R^bおよびR^cは、それぞれ独立してオキソ、ハロゲン、CN、OH、C₁-C₄アルキル、またはC₁-C₄アルコキシであり;

R^dは、それぞれ独立してハロゲン、CN、OH、C₁-C₄アルキル、またはC₁-C₄アルコキシであり;

R^eは、独立してオキソ、=CH₂、ハロゲン、CN、OH、C₁-C₄アルキル、またはC₁-C₄アルコキシであり;

mは、それぞれ独立して0または1であり;

nは、それぞれ独立して0、1、または2であり;

r、s、およびtが、それぞれ独立して0、1、または2である]

10

の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0012】

第1態様の範囲内の第2態様において、式中、

R²は、独立して0~4個のR^aで置換された5~6員のラクトンまたはラクタムであり;

R^aは、独立してオキソ、ハロゲン、OH、またはC₁-C₃アルキルであり;

Wは、炭素、酸素、および窒素から独立して選択される元素を有する2~3員のリンカーであり、ここで前記リンカーは0~2個のR^eで置換され;および

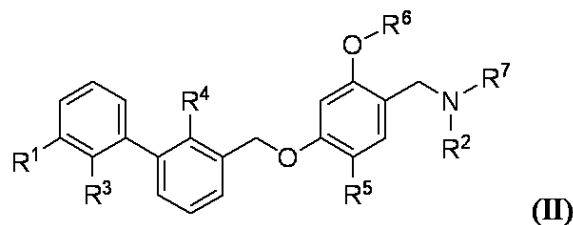
R^eは、独立してオキソ、=CH₂、OH、またはC₁-C₄アルキルである。

【0013】

第3態様において、本開示は、式(II):

20

【化2】



[式中、

R¹は、独立して-O-CH₂-R^{1a}または-CH₂-O-R^{1b}であり;

30

R^{1a}は、N-(C₁-C₃アルキル)-ピペリジニルであり;

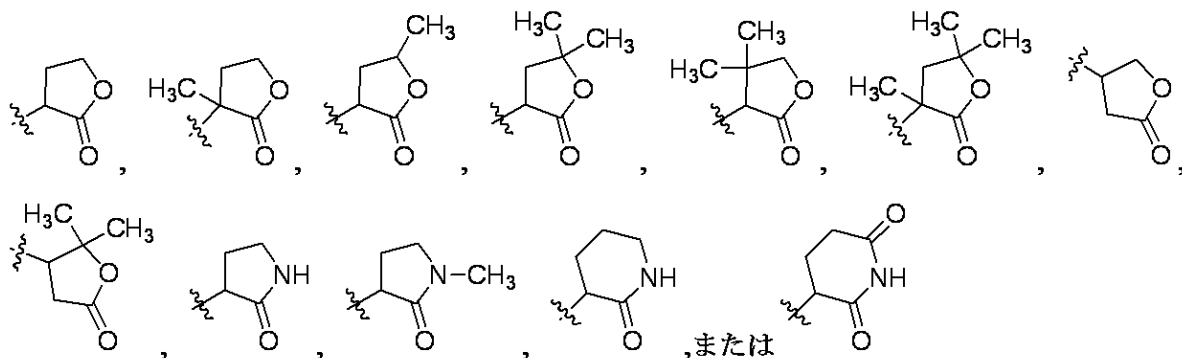
R^{1b}は、1~3個のR^{1c}で置換されたフェニルであり;

R^{1c}は、独立してハロゲン、-CH₂OH、-O-CH₂-R^{1d}、または-CH₂-NR⁷-R^{2a}であり;

R^{1d}は、シアノ置換ピリジルであり;

R²およびR^{2a}は、それぞれ独立して

【化3】



40

であり;

R³は、独立して水素、C₁-C₃アルキルまたはハロゲンであり;

R⁴は、独立して水素、C₁-C₃アルキルまたはハロゲンであり;

50

R^5 は、独立して水素、 C_1 - C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^6 は、独立して水素、 C_1 - C_3 アルキル、または $-CH_2$ -(シアノ置換ピリジル)であり；および

R^7 は、独立して水素、 C_1 - C_3 アルキル、 $-C(O)C_1$ - C_3 アルキルまたは $-CH_2$ -シクロプロピルである]

の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0014】

第3態様の範囲内の第4態様において、式中、

R^1 は、 $-O-CH_2-R^{1a}$ であり；

R^{1a} は、 N -(C_1 - C_3 アルキル)-ピペリジニルであり；

R^6 は、 $-CH_2$ -(シアノ置換ピリジル)であり；および

R^7 は、水素である。

10

【0015】

第3態様の範囲内の第5態様において、式中、

R^1 は、 $-CH_2-O-R^{1b}$ であり；

R^{1b} は、1~3個の R^{1c} で置換されたフェニルであり；

R^{1c} は、独立してハロゲン、 $-O-CH_2-R^{1d}$ 、または $-CH_2-NR^7-R^{2a}$ であり；

R^{1d} は、シアノ置換ピリジルであり；および

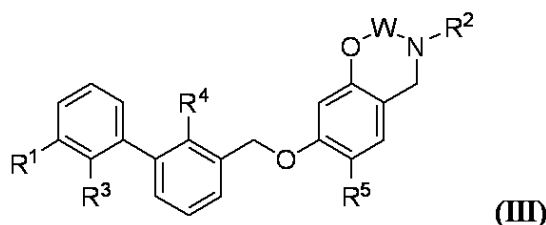
R^7 は、水素である。

20

【0016】

第6態様において、本開示は、式(III)：

【化4】



[式中、

30

R^1 は、独立して $-O-CH_2-R^{1a}$ または $-CH_2-O-R^{1b}$ であり；

R^{1a} は、 N -(C_1 - C_3 アルキル)-ピペリジニルであり；

R^{1b} は、1~3個の R^{1c} で置換されたフェニルであり；

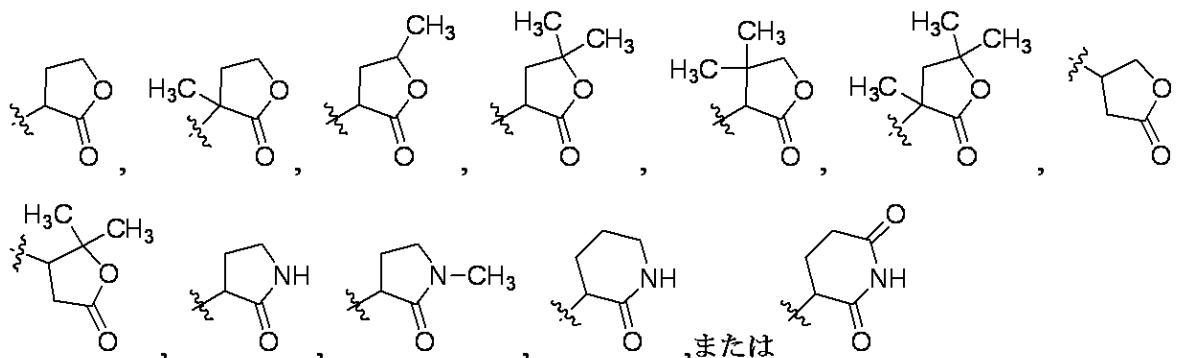
R^{1c} は、独立してハロゲン、 $-O-CH_2-R^{1d}$ 、または $-CH_2-NR^7-R^{2a}$ であり；

R^{1d} は、シアノ置換ピリジルであり；

R^2 および R^{2a} は、それぞれ独立して

【化5】

40



であり；

R^3 は、独立して水素、 C_1 - C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

50

R⁴は、独立して水素、C₁-C₃アルキルまたはハロゲンであり；

R⁵は、独立して水素、C₁-C₃アルキルまたはハロゲンであり；および

Wは、独立して-CH₂C(O)-、-CH₂C(=CH₂)CH₂-、または-CH₂C(OH)CH₂-である]の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0017】

別の態様において、記載の実施例から選択される化合物、またはその医薬的に許容される塩が提供される。

【0018】

別の態様において、上記態様の任意の範囲内の化合物の部分集合から選択される化合物も提供する。

【0019】

また、本開示は、本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物も提供する。

【0020】

別の態様において、本開示は、医薬として用いるための本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩、またはその医薬組成物を提供する。

【0021】

別の態様において、本開示は、必要な対象におけるがんを治療するための医薬の製造に用いるための、本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩、またはその医薬組成物を提供する。

【0022】

別の態様において、本開示は、治療上有効量の前記化合物またはその医薬的に許容される塩を必要な対象に投与することの特徴とし、対象における免疫応答を強化、刺激、調整、および/または増大するために用いる、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0023】

別の態様において、本開示は、治療上有効量の前記化合物またはその医薬的に許容される塩を必要な対象に投与することの特徴とし、対象におけるがん細胞の成長、増殖、または転移を阻害するために用いる本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0024】

別の態様において、本開示は、免疫応答を強化、刺激、調整および/または増加させるための、それが必要な患者に対する方法であり、治療上の有効量の本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩を患者に投与することの特徴とする方法を提供する。第3態様の第1の実施態様において、さらに、本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与する前または後、または同時に、別の薬剤を投与する方法を提供する。第2の実施態様において、別の薬剤は、抗菌剤、抗ウイルス薬、細胞毒性薬、遺伝子発現モジュレーター剤、および/または免疫応答修飾因子である。

【0025】

別の態様において、本開示は、癌細胞の成長、増殖、または転移を抑制するための、それが必要な患者に対する方法であり、治療上の有効量の本発明の化合物または医薬的に許容される塩を患者に投与することの特徴とする方法を提供する。第4の態様の初めの実施態様において、がんは、黒色腫、腎細胞がん、扁平上皮非小細胞性肺癌(NSCLC)、非扁平上皮NSCLC、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺がん、卵巣癌、胃癌、肝細胞がん、膵臓癌、頭頸部の扁平上皮細胞がん、食道、消化管および乳房の癌、および造血器腫瘍から選択される。

【0026】

別の態様において、本開示は、感染性疾患を治療するための、それが必要な患者に対する方法であり、治療上の有効量の式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩を患者に投与することの特徴とする方法を提供する。第5態様の第1の実施態様において、感染

10

20

30

40

50

性疾患は、ウイルスによって引き起こされる。第5態様の第2の実施態様において、そのウイルスは、HIV、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス、およびインフルエンザから選択される。

【0027】

別の態様において、本開示は、敗血症性ショックを治療するための、それが必要な患者に対する方法であり、治療上有効量の本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

【0028】

本明細書において特に断りが無い限り、単数形で表される語句は複数も含み得る。例えば、「a」および「an」は「1」、または「1以上」のいずれを指してもよい。

【0029】

本明細書で用いるフレーズ「化合物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、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩は、1つの本発明の化合物；2つの本発明の化合物；1つの本発明の化合物の塩；1つの本発明の化合物および1つ以上の本発明の化合物の塩；および2つ以上の本発明の化合物の塩を含む。

【0030】

特に断りが無い限り、原子価が満たされていない任意の原子も、原子価を満たすために十分な水素原子が含まれると見なされる。

【0031】

本明細書を通して、基および置換基は、安定した部分および化合物を提供するように当業者により選択され得る。

【0032】

本開示を記載するのに使用される種々の用語の定義が以下に列挙される。これらの定義は、(特定の場合で限定されない限り)個々に、またはより大きなグループの一部として、明細書を通して使用される用語に適用される。本明細書に記載の定義は、引用により本願明細書に組み込まれたあらゆる特許、特許出願および/または特許出願公報に記載の定義より優先される。

【0033】

本明細書で用いる用語「C₁-C₃アルキル」は、1~3個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖飽和炭化水素に由来する基をいう。

【0034】

本明細書で用いる用語「C₁-C₆アルキル」は、1~6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖飽和炭化水素に由来する基をいう。

【0035】

本明細書で用いる用語「アミド」は、-C(O)NH₂をいう。

【0036】

本明細書で用いる用語「アミノカルボニル」は、-C(O)NH₂をいう。

【0037】

本明細書で用いる用語「カルボニル」は、-C(O)-をいう。

【0038】

本明細書で用いる用語「カルボキシ」は、-CO₂Hをいう。

【0039】

本明細書で用いる用語「シアノ」は、-CNをいう。

【0040】

本明細書で用いる用語「シクロアルキル」は、飽和環炭素原子から1つの水素原子を除去することによる非芳香族単環または多環炭化水素分子に由来する基をいう。シクロアルキル基の代表例には、以下に限らないが、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。記号「C」の後に数字が下付きで示される場合、その下付き文字は特定のシクロアルキル基が含有し得る炭素原子の数をより具体的に限定する。例えば

10

20

30

40

50

「C₃₋₆シクロアルキル」は、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を表す。

【0041】

本明細書で用いる用語「(C₃₋₆シクロアルキル)C₁₋₃アルキル」は、C₃₋₆シクロアルキル基で置換されたC₁₋₃アルキル基をいう。

【0042】

本明細書で用いる用語「ハロ」および「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIをいう。

【0043】

本明細書で用いる用語「C₁₋₄ハロアルコキシ」は、酸素原子を介して親分子に接続するハロC₁₋₄アルキル基をいう。

【0044】

本明細書で用いる用語「C₁₋₃ハロアルキル」は、1、2、または3つのハロゲン原子で置換されたC₁₋₃アルキル基をいう。

【0045】

用語「ヒドロキシアリル」には、1以上のヒドロキシル基で置換された直鎖および分岐鎖飽和アルキル基の両方が含まれる。例えば「ヒドロキシアリル」には、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、およびC₁₋₄ヒドロキシアリルが含まれる。

【0046】

本明細書で用いる用語「ニトロ」は、-NO₂をいう。

【0047】

本明細書で用いる用語「オキソ」は、=Oをいう。

【0048】

用語「ヘテロ原子」は、酸素(O)、硫黄(S)、および窒素(N)をいう。

【0049】

用語「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環」、または「ヘテロシクリル」は、同義で用いられてもよく、少なくとも1つの飽和または部分飽和非芳香環を有する環状基をいい、ここで1以上の環が少なくとも1つのヘテロ原子(O、SまたはN)を含み、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1～3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むこのような基の環には、各環のヘテロ原子の総数は4以下であり、さらに環に少なくとも1つの炭素原子を含む条件で1または2個の酸素または硫黄原子および/または1～4個の窒素原子が含まれ得る。窒素原子および硫黄原子は適宜酸化されていてもよく、窒素原子は適宜4級化されていてもよい。ヘテロシクロ基は、結合可能な任意の窒素または炭素原子で結合してもよい。ヘテロシクロ環は、非置換であり得るか、または原子価の許す限り1つ以上の置換基を有し得る。

【0050】

単環ヘテロシクリル基の例には、ピロリジニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサラン、テトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、ジヒドロイソインドリル、およびテトラヒドロキノリニルが含まれる。

【0051】

用語「ヘテロシクリル」にはヘテロアリール化合物も含まれる。

【0052】

単環ヘテロアリール基の例には、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、イソオキサゾリル、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が含まれる。

【0053】

二環ヘテロアリール基の例には、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル

10

20

30

40

50

、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、ベンゾイミダゾリル、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が含まれる。

【0054】

本明細書で使用されるフレーズ「医薬的に許容される」とは、通常の医学的判断の範囲内において、ヒトおよび動物の組織と過度な毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題、もしくは合併症を伴うことなく接触させるのに適しており、合理的なベネフィット/リスク比をもたらす、化合物、物質、組成物、および/または投与剤形のことを示す。

【0055】

本発明の化合物は塩を形成し得て、その塩もまた本開示の範囲である。特に断りが無い限り、発明に関する化合物への言及はその1つ以上の塩への言及を含むと理解される。用語「塩」は、無機および/または有機の酸および塩基により形成される酸塩および/または塩基塩を表す。さらに、用語「塩」には、例えば本発明の化合物が、塩基性部分(例えばアミンまたはピリジンまたはイミダゾール環)および酸性部分(例えばカルボン酸)の両方を有する場合には、双性イオン(分子内塩)が含まれ得る。医薬的に許容される(すなわち、無毒かつ生理学的に許容される)塩とは、例えば、カチオンが塩の毒性または生物活性に有意に寄与しないような許容される金属塩およびアミン塩が好ましい。しかしながら、その他の塩も、例えば、製造過程で使用され得る単離または精製のステップにおいて有用な場合もあり、それ故、その他の塩も本開示の範囲であると考えられる。本発明の化合物の塩は、例えば、本発明の化合物を一定量の酸または塩基(例えば1当量)と反応させることで、溶媒中、例えば塩を沈殿させるか、または水溶液を次いで凍結乾燥させることにより形成してもよい。

【0056】

酸付加塩の例として、酢酸(例えば酢酸またはトリハロ酢酸(例えばトリフルオロ酢酸)から調製される塩)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩(塩酸から調製)、臭化水素酸塩(臭化水素から調製)、ヨウ化水素酸塩、マレイン酸塩(マレイン酸から調製)、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩(メタンスルホン酸から調製)、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピルビン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば硫酸から調製される塩)、スルホン酸塩(例えば本明細書に記載のもの)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩(例えばトシレート)、ウンデカン酸塩などが含まれる。

【0057】

塩基塩の例として、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム、リチウム、およびカリウムの塩);アルカリ土類金属塩(例えばカルシウムおよびマグネシウムの塩);バリウム、亜鉛、およびアルミニウムの塩;有機塩基(例えば有機アミン(例えばトリエチルアミンなどのトリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジルエチレン-ジアミン、デヒドロアピエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン)との塩、または類似の医薬的に許容されるアミンおよびアミノ酸(例えばアルギニン、リシン)との塩などが含まれる。塩基性含窒素基は、試薬(例えば低級アルキルハライド(例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルクロライド、プロマイドおよびアイオダイド)、ジアルキル硫酸塩(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびdiアミル硫酸s)、長鎖ハライド(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロライド、プロマイドおよびアイオダイド)、アラキルハライド(例えば、ベンジルおよびフェネチル

10

20

30

40

50

ブロマイド)、およびその他)により四級化されていてもよい。好ましい塩には一塩酸塩、水素硫酸塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩が含まれる。

【0058】

プロドラッグの様々な形態は当該分野にて周知であり:

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991);および
- d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)

に記載されている。

【0059】

本開示の化合物は、不斉中心またはキラル中心の存在する立体異性体を含み得る。特定の立体化学は、キラル炭素原子周りの置換基の配置によって、「R」または「S」の記号で命名され得る。本発明は、様々な立体異性体(すなわち、エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびその混合物を想定し、PD-L1に結合する全ての立体異性体を包含することを意図するものである。本発明の化合物のそれぞれの立体異性は、商業的に入手可能な、不斉中心またはキラル中心を有する出発物質から合成により製造され得るか、または当業者に公知の、ラセミ混合物の製造に続く分割により製造され得る。

【0060】

加えて、本発明の化合物は、調製された後、単離され、精製され、本発明の化合物を99%以上の量で含有する(「実質的に純粋な」)組成物として得られ、次にそれを本明細書に記載されるように使用または製剤化される。かかる「実質的に純粋な」本発明の化合物もまた、ここで本発明の一部であると考えられる。

【0061】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度にまで単離しても、効果的な治療剤に製剤化しても分解しない、十分に強固な化合物であることを意図とする。本開示は安定な化合物を具現化するものとする。

【0062】

「治療上の有効量」とは、本開示の化合物単体の量、または特許請求の範囲の化合物を組み合わせた量、あるいは本開示の化合物をPD-1/PD-L1タンパク質/タンパク質および/またはCD80/PD-L1タンパク質/タンパク質相互作用の阻害に効果的、またはがんまたは感染性疾患(例えば敗血症性ショック、HIVまたはB型肝炎、C型肝炎、およびD型肝炎)の治療または予防に効果的な他の活性成分と組み合わせた量が含まれることを意図する。

【0063】

本明細書で用いる用語「治療する」または「治療」とは、哺乳類、特にヒトにおける病態の治療を含み、(a)特に、哺乳類がある疾患状態になりやすいが、まだ罹患していると診断されていない場合に、その哺乳類が疾患に罹患することを防ぐこと;(b)病態を抑制すること、すなわち、病態の進行を阻むこと;および/または(c)病態を緩和すること、すなわち、病態の退行を生じさせることを含み得る。

【0064】

本開示の化合物には、本化合物に含まれる原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、以下に限らないが、水素の同位体にはジウテリウム(D)およびトリチウム(T)が含まれる。炭素の同位体には¹³Cおよび¹⁴Cが含まれる。同位体で標識された本発明の化合物は、一般に当業者に公知の従来技法、または本明細書に記載されているものと類似の方法により、他で用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて製造

することが出来る。例えば、メチル(-CH₃)には重水素化メチル基(例えば-CD₃)も含まれる。

【0065】

本発明に記載の化合物および/またはその医薬的に許容される塩は、治療する症状に対して適切な任意の方法により投与され得て、その方法は、部位に応じて必要とされる必要性または運搬されるべき本発明の化合物の量によって変化し得る。また、この開示には、本開示の化合物および/またはその医薬的に許容される塩および、毒性がなく、医薬的に許容される1つ以上の担体および/または希釈剤および/またはアジュバント(本明細書で「担体」と総称される物質)、および所望により他の活性成分を含む、医薬組成物の類が含まれる。本発明の化合物は、任意の適切な経路により、好ましくはそのような経路に適応する医薬組成物の形態、および予定される治療に効果的な投薬量で投与されてもよい。本開示の化合物および組成物は、例えば経口的、経粘膜的、経直腸的、または血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、および胸骨内などの非経口的投与で医薬的に許容される従来の担体、アジュバント、およびビークルを含有する投与単位製剤にて投与されてもよい。例えば、医薬担体には、マンニトールまたはラクトースおよび微結晶セルロースの混合物を包含してもよい。該混合物は、例えば滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウム)および崩壊剤(例えばクロスボイドン)などの添加成分を包含してもよい。担体混合物はゼラチンカプセルに充填されてもよいが、または錠剤として圧縮されてもよい。医薬組成物は、例えば経口剤形または点滴として投与されてもよい。

10

【0066】

経口投与用として、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体カプセル、懸濁液、または液体の形態であってもよい。医薬組成物は、好ましくは特定の活性成分量を有する投与単位剤形で製剤化される。例えば、医薬組成物は、約0.1から1000mg、好ましくは約0.25から250mg、より好ましくは約0.5から100mgの範囲の活性成分量を含む錠剤またはカプセルとして提供されてもよい。ヒトまたはその他の哺乳類に投与する適切な1日用量は、患者の病状およびその他の要因によって大幅に変更されてもよいが、慣用的方法を用いて決定され得る。

20

【0067】

本明細書で検討される医薬組成物はいずれも、例えば、任意に許容される適切な経口製剤により経口的に運搬され得る。経口製剤の例として、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、エマルション、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任意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、本開示に記載の医薬組成物は、甘味剤、風味剤、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つの物質を包含し得る。

30

【0068】

錠剤は、例えば、少なくとも1つの本発明の化合物および/または少なくとも1つのその医薬的に許容される塩と、少なくとも1つの毒性がなく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。添加剤の例として、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)、および滑沢剤(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、錠剤は被膜されていないか、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得る。水可溶性味マスキング材料の例として、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。時間遅延材料の例として、以下に限らないが、エチルセルロ

40

50

ースおよび酢酸酪酸セルロースが挙げられる。

【0069】

ハードゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1つの本発明の化合物および/または少なくとも1つのその塩を、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。

【0070】

ソフトゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1つの本発明の化合物および/または少なくとも1つのそ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)と混合することにより製造され得る。

10

【0071】

水性懸濁液は、例えば、少なくとも1つの本発明の化合物および/または少なくとも1つのそ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の例としては、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、天然に存在するフォスファチド(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誘導さ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誘導さ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つの風味剤、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)を包含し得る。

20

【0072】

油性懸濁液は、例えば、少なくとも1つの本発明の化合物および/または少なくとも1つのそ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つの濃化剤(例えば、蜜蝋、固形パラフィン、およびセチルアルコール)を包含し得る。飲みやすい油性懸濁液を提供するために、少なくとも1つの既に上記に記載の甘味剤、および/または少なくとも1つの風味剤が油性懸濁液に添加され得る。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)を包含し得る。

30

【0073】

分散性粉末および顆粒は、例えば、少なくとも1つの本発明の化合物および/または少なくとも1つのそ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。防腐剤の例として以下に限らないが、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、風味剤、および着色剤)を包含し得る。

40

【0074】

少なくとも1つの本発明の化合物および/または少なくとも1つのその医薬的に許容される塩のエマルションは、例えば、水中油型エマルションとして製造され得る。本発明の化合物を含むエマルションの油相は、既知の方法で既知の成分から構成されてもよい。該油

50

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してもよい。適切な乳化剤には、以下に限らないが、例えば、天然に存在するフォスファチド(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。好ましくは、親水性乳化剤が、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、安定化剤と共に、または含まずに、いわゆる乳化ワックスを作り上げ、およびそのワックスは、油および脂肪と共にクリーム剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を作り上げる。エマルションはまた、甘味剤、風味剤、防腐剤、および/または抗酸化剤を包含し得る。本開示の製剤中での使用に適切な乳化剤およびエマルション安定化剤には、単体またはワックスと一緒に使った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その他の物質が挙げられる。

10

【0075】

また、本発明の化合物および/または少なくとも1つのその医薬的に許容される塩は、例えば、医薬的に許容され、かつ適切な任意の注射形態を介して静脈内、皮下内、および/または筋肉内に運搬され得る。注射形態の例として、以下に限らないが、例えば、許容されるピークルおよび溶媒(例えば、水、リンゲル液、および塩化ナトリウム等張液)を含む無菌水溶液、無菌水中油型マイクロエマルション、および水性または油性懸濁液が挙げられる。

20

【0076】

非経口投与用製剤は、水性または非水性等張無菌注射液または懸濁液の形態であってもよい。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤中での使用について記載される1つ以上の担体または希釈剤を用いるか、または他の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いることにより、無菌粉末または顆粒から調製されてもよい。該化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガム、および/または様々な緩衝液に溶解させてもよい。その他のアジュバントおよび投与方法は、医薬分野において公知であり、広く知られている。また、その活性成分は適切な担体(例えば、生理食塩水、デキストロース、または水)、またはシクロデキストリン(すなわちC aptisol)、可溶化共溶媒(すなわちプロピレングリコール)、または可溶化ミセル(すなわちTween 80)との組成物として、注射により投与されてもよい。

30

【0077】

また、無菌注射製剤とは、毒性がなく、非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射溶液または懸濁液(例えば1,3-ブタンジオール中の溶液)であってもよい。許容されるピークルおよび溶媒のうち、使用されてもよいものは、水、リンゲル液、および塩化ナトリウム等張液である。さらに、無菌不揮発油は、溶媒または懸濁媒体として慣例的に用いられている。このために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無菌不揮発油が用いられてもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射製剤として使用される。

40

【0078】

無菌注射水中油型マイクロエマルションは、例えば以下によって製造され得る。1)少なくとも1つの本発明の化合物を油相(例えば、ダイズ油およびレシチンの混合物)に溶解し、2)本発明を含有する油相を、水およびグリセロールの混合物と組み合わせ、3)その組み合わせたものを処理してマイクロエマルションを形成する。

【0079】

50

無菌水性懸濁液または無菌油性懸濁液は、当業者に公知の方法に従って製造され得る。例えば、無菌水溶液または無菌水性懸濁液は、毒性がなく、非経口的に許容される希釈剤または溶媒(例えば1,3-ブタンジオール)を用いて調製され得て、無菌油性懸濁液は、無菌の毒性のない許容される溶媒または懸濁媒体(例えば、無菌不揮発油(例えば、合成モノグリセリドまたはジグリセリド)、および脂肪酸(例えばオレイン酸)を用いて製造され得る。

【0080】

本開示の医薬組成物に使用され得る医薬的に許容される担体、アジュバント、およびビークルには、以下に限らないが、イオン交換体、アルミナ、アルミニウムステアレート、レシチン、自己乳化ドラッグデリバリーシステム(SEDDS)(例えばd- α -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート)、医薬剤形に用いられる界面活性剤(例えば、Tween、ポリエトキシ化ヒマシ油(例えばCREMOPHOR界面活性剤(BASF)、またはその他の類似するポリマーデリバリーマトリックス)、血清タンパク質(例えばヒト血清アルブミン)、緩衝液物質(例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質(例えば、プロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム)、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよびラノリン)が挙げられる。また、シクロデキストリン(例えば、 α -、 β -、および γ -シクロデキストリン、または化学的に修飾された誘導体(例えば、2-および3-ヒドロキシプロピルシクロデキストリンを含むヒドロキシアシルシクロデキストリン、またはその他の可溶化誘導体))も、本明細書に記載の式の化合物の運搬を増進するために効果的に使用されてもよい。

【0081】

本開示の医薬的に活性な化合物は、患者(例えば、ヒトおよびその他の哺乳類)に投与する薬剤を調製するために、従来の薬学の方法に従って処理され得る。医薬組成物は、従来の製薬操作(例えば滅菌処理)に供されてもよく、および/または従来のアジュバント(例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液など)を包含してもよい。錠剤および丸剤は、加えて腸溶性被覆剤を用いて調製され得る。また、そのような組成物は、アジュバント(例えば湿潤剤、甘味剤、風味剤、および芳香剤)も包含し得る。

【0082】

本開示の化合物および/または組成物を用いて病状を治療するために投与される化合物の量、および投与計画は、様々な要因(例えば、年齢、体重、性別、患者の病状、疾患のタイプ、疾患の危篤度、投与経路および投与頻度、および利用される特定の化合物)に依存する。それ故、投与計画は大幅に変更されてもよいが、標準的方法を用いて規定通りに決定され得る。1日用量は、約0.001から100mg/体重kg、好ましくは約0.0025から約50mg/体重kgの間、および最も好ましくは約0.005から10mg/体重kgの間が適切であり得る。1日用量は1日に1から4回投与され得る。その他の投与計画として、週に1回および2日に1回のサイクルが挙げられる。

【0083】

治療のために、本開示の活性化合物は、通常意図された投与経路に適切な1つ以上のアジュバントと組み合わせられる。経口投与される場合、該化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、マグネシウムオキシド、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および/またはポリビニルアルコールと混合されてもよく、次いで簡便な投与用に錠剤化またはカプセル化されてもよい。そのようなカプセルまたは錠剤は放出制御製剤を包含してもよく、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中に活性化合物を分散して提供されてもよい。

10

20

30

40

50

【0084】

本開示の医薬組成物は、少なくとも1つの本発明の化合物および/または少なくとも1つのその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体、アジュバント、およびビークルから選択される任意の添加剤を適宜包含する。本開示の別の組成物には、本明細書に記載の本発明の化合物、またはそのプロドラッグ、および医薬的に許容される担体、アジュバント、またはビークルを包含する。

【0085】

本開示の化合物は、PD-1/PD-L1(タンパク質/タンパク質)を阻害し、PD-L1遮断につながる。PD-L1遮断は、ヒトを含む哺乳類における、がん細胞および感染症に対する免疫応答を高め得る。

10

【0086】

ある態様において、本開示は、がん腫瘍の成長を抑制するような本発明の化合物またはその塩を用いて、インビボでの患者の治療に関連するものである。本発明の化合物またはその塩は、がん腫瘍の成長を抑制するために単体で使用してもよい。あるいは、式(I)の化合物またはその塩は、下記に示すその他の免疫原または標準的ながん治療と併せて使用してもよい。

【0087】

ある実施態様において、本開示は、患者の腫瘍細胞の成長を抑制する方法であり、治療上の有効量の本発明の化合物またはその塩を患者に投与すること特徴とする方法を提供する。

20

【0088】

ある実施態様において、がんを治療するための方法であり、それが必要な患者に、治療上の有効量の本発明の化合物またはその塩を投与すること特徴とする方法が提供される。本開示の化合物を用いてその成長が抑制され得るがんの例には、一般的に免疫療法に反応するがんが挙げられる。治療に好ましいがんの例として、以下に限らないが、黒色腫(例えば転移悪性黒色腫)、腎がん(例えば明細胞がん)、前立腺癌(例えばホルモン不応性前立腺癌)、乳癌、結腸癌および肺癌(例えば非小細胞性肺癌)が挙げられる。さらに、本開示は、本開示の化合物を用いて成長が抑制される不応性または再発性悪性腫瘍を含む。

【0089】

本開示の方法を用いて治療され得るその他のがんの例として、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門周囲のがん、胃がん、精巣がん、子宮がん、卵管がん、子宮内膜がん、子宮頸がん、膣がん、外陰がん、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、食道がん、小腸がん、内分泌系のがん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部肉腫、尿道がん、陰茎がん、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を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓または尿道のがん、腎盂がん、中枢神経系(CNS)の腫瘍、中枢神経系原発悪性リンパ腫、腫瘍血管新生、軸椎腫瘍腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストを原因とするがんを含む環境的要因によるがん、および上記がんの組み合わせが挙げられる。本開示は、転移がん、特にPD-L1が発現する転移がん(Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144)の治療にも有用である。

30

【0090】

適宜、本発明の化合物またはその塩は、その他の免疫原、例えばがん細胞、精製腫瘍抗原(例えば、組み換えタンパク質、ペプチド、および炭水化物分子)、細胞、およびサイトカインを刺激する免疫をコードする遺伝子を導入したトランスフェクト細胞(He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28)と組み合わせられ得る。以下の例に限らないが、使用され得る腫瘍ワクチンには、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/またはチロシナーゼ、またはサイトカインGM-CSFを発現するトランスフェクト腫瘍細胞が挙げられる。

40

50

【0091】

ヒトにおいて、いくつかの腫瘍(例えば黒色腫)は、免疫原性があることが知られている。PD-L1遮断によりT細胞活性化の基準値が上昇することで、宿主における腫瘍応答活性化が期待されると予想される。

【0092】

PD-L1遮断は、ワクチン接種の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実験的戦略が多く考案されている(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、さらに、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を参照)。これらの戦略の1つでは、ワクチンは自己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ときに最も効果的であることが知られている。GM-CSFは、腫瘍ワクチン接種に対する抗原提示の強力なアクティベーターであることが知られている(Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43)。

【0093】

様々な腫瘍における、遺伝子発現および広範囲の遺伝子発現パターンの研究は、いわゆる腫瘍特異抗原の定義に繋がった(Rosenberg, S A (1999) Immunity 10: 281-7)。多くの場合、これらの腫瘍特異抗原は、腫瘍および腫瘍が生じた細胞(例えばメラニン細胞抗原gp100、MAGE抗原、およびTrp-2)に発現する分化抗原である。さらに重要なことに、これらの抗原の多くは、宿主において見られる腫瘍特異T細胞の標的であることが示され得る。PD-L1遮断は、腫瘍に発現する組み換えタンパク質および/またはペプチドの集合と併用して、これらのタンパク質に対する免疫応答を生み出してもよい。これらのタンパク質は、通常自己抗原として免疫系で見られ、従ってそれらに寛容である。腫瘍抗原には、そのタンパク質のテロメラーゼも含んでよい。テロメラーゼは、染色体のテロメアの合成に必要であり、ヒトのがんの85%以上で発現するが、体細胞組織ではほんの限定的な数しか発現しない(Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011-2013)。(これらの体細胞組織は、免疫攻撃から様々な方法で保護されてもよい)。腫瘍抗原は、タンパク質配列を変化させる、または2つの無関係な配列間の融合タンパク質(すなわち、フィラデルフィア染色体のbcr-abl)を生み出す体細胞の突然変異によってがん細胞に発現する「ネオアンチゲン」、またはB細胞腫瘍のイディオタイプであってもよい。

【0094】

その他の腫瘍ワクチンには、ヒトのがんに関連するウイルス(例えば、ヒトパピローマウイルス(HPV)、肝炎ウイルス(HBV、HDVおよびHCV)およびカポジ肉腫ヘルペスウイルス(KHSV))からのタンパク質が挙げられ得る。PD-L1遮断と併用され得る腫瘍特異抗原の別の形態は、腫瘍組織自体から単離される、精製熱ショックタンパク質(HSP)である。これらの熱ショックタンパク質は、腫瘍細胞のタンパク質のフラグメントを含み、これらのHSPは腫瘍免疫を誘発するための抗原提示細胞に運搬する際に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)。

【0095】

樹状細胞(DC)は、抗原特異的応を誘導するために用いられ得る、強力な抗原提示細胞である。DCはエクスピボで生産され、様々なタンパク質およびペプチド抗原ならびに腫瘍細胞抽出物が多く含まれ得る(Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332)。またDCは、遺伝子学的方法により、これらの腫瘍抗原も発現するように形質導入されてもよい。DCは、免疫を行うために直接腫瘍細胞にも融合されている(Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336)。ワクチン接種の方法として、D

C免疫は、より強力な抗腫瘍応答を活性化するために、効果的にPD-L1遮断と組み合わせられてもよい。

【0096】

またPD-L1遮断は、標準的ながん治療と組み合わせられてもよい。PD-L1遮断は、効果的に化学療法と組み合わせられてもよい。これらの例において、投与される化学療法剤の用量を減らすことが可能になってもよい(Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304)。そのような組み合わせの例として、ここで開示の化合物と黒色腫の治療に用いるダカルバジンとの組み合わせがある。そのような組み合わせの別例として、ここで開示の化合物と黒色腫の治療に用いるインターロイキン-2(IL-2)との組み合わせがある。PD-L1遮断および化学療法を組み合わせる背後の科学的根拠は、ほとんどの化学療法化合物の細胞毒性作用の結果である細胞死が、抗原提示経路の腫瘍抗原レベルの増加をもたらすはずであるということである。細胞死を介したPD-L1遮断との相乗効果をもたらし得る別の組み合わせ治療には、放射線治療、外科手術、およびホルモン除去療法がある。これらの各プロトコルは、宿主の腫瘍抗原源を生み出す。また、血管形成阻害剤もPD-L1遮断と組み合わせられてもよい。血管形成の阻害は、宿主の抗原提示経路に腫瘍抗原を送り込んで腫瘍の細胞死に繋がる。

10

【0097】

また、ここで開示の化合物は、FcアルファまたはFcガンマ受容体発現エフェクター細胞のターゲットを腫瘍細胞に絞る二重特異性化合物と組み合わせる用いられてもよい(例えば、U.S. Pat. Nos. 5,922,845 and 5,837,243を参照)。二重特異性化合物は、2つの別個の抗原を標的にし得る。例えば、抗Fc受容体/抗腫瘍抗原(例えばHer-2/neu)の二重特異性化合物は、マクロファージのターゲットを腫瘍の部位に絞るために用いられている。このターゲティングは、腫瘍特異応答をより効果的に活性化し得る。これらの応答のT細胞は、PD-L1遮断により増大される。あるいは、抗原は、腫瘍抗原および樹状細胞に特異的な細胞表面マーカーに結合する二重特異性化合物の使用により、DCに直接運搬されてもよい。

20

【0098】

腫瘍は、多種多様なメカニズムにより宿主の免疫監視を逃れる。これらのメカニズムの多くは、腫瘍により発現したタンパク質および免疫抑制性タンパク質の不活性化により克服され得る。それらのタンパク質には、特にTGF- β (Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050), IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200)、およびFasリガンド(Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365)が挙げられる。これらの各タンパク質に結合し、阻止する阻害剤は、免疫抑制剤の効果を弱め、宿主による腫瘍免疫応答を優位に働かせるために、ここで開示の化合物と組み合わせる用いられてもよい。

30

【0099】

宿主の免疫応答性を活性化する化合物は、PD-L1の遮断と組み合わせる用いられ得る。それらの化合物には、DC機能および抗原提示を活性化する樹状細胞表面の分子が挙げられる。抗CD40化合物は、効果的にヘルパーT細胞活性の代わりに機能し(Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478)、PD-L1の遮断と併用して用いられ得る(Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40)。また、T細胞共刺激分子(例えば、CTLA-4(例えばU.S. Pat. No. 5,811,097)、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))に対する化合物を活性化することで、高レベルなT細胞活性化を提供し得る。

40

【0100】

骨髄移植は、現在様々な造血由来の腫瘍を治療するために用いられている。この治療の結果、移植片対宿主病が発症する一方、治療による利益が移植片対腫瘍応答から得られる。PD-L1遮断は、ドナー移植腫瘍特異T細胞の有効性を高めるために用いられ得る。

50

【0101】

本開示の別の方法は、特定の毒素または病原体に曝されている患者を治療するために用いられる。従って、本開示の別の態様は、患者の感染性疾患を治療する方法であり、治療上の有効量の本発明の化合物またはその塩を患者に投与することを特徴とする方法を提供する。

【0102】

上記で述べた腫瘍に対する適用と類似して、本発明の化合物またはその塩は、単体、またはアジュバントとして、ワクチンと組み合わせて、病原体、毒素、および自己抗原に対する免疫応答を刺激するために用いられ得る。この治療方法が特に有用になり得る病原体の例として、現在効果的なワクチンが無い病原体、または従来のワクチンでは効果が完全で無い病原体が挙げられる。それらには、以下に限定されないが、HIV、肝炎(A、B、CまたはD)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、黄色ブドウ球菌、緑膿菌が挙げられる。PD-L1遮断は、例えばHIVのような、薬剤による確立した感染症(感染の過程で抗原の変化を示す)に対して特に有用である。これらの新規のエピトープは、投与時に異物と認識され、それ故PD-1を介したネガティブシグナルにより減衰されない、強いT細胞応答を引き起こす。

【0103】

本開示の方法により治療可能な感染症を引き起こす病原性ウイルスのいくつかの例には、HIV、肝炎(A、B、C、またはD)、ヘルペスウイルス(例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HHV-7、HHV-8、HSV-2、CMV、およびエプスタイン・バールウイルス)、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、RSウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、伝染性軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスが挙げられる。

【0104】

本開示の方法により治療可能な感染症を引き起こす病原性細菌のいくつかの例には、クラミジア、リケッチア、マイコバクテリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌および淋菌、クレブシエラ菌、プロテウス、セラチア、シュドモナス、レジオネア、ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、破傷風、ボツリヌス、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ、およびライム病細菌が挙げられる。

【0105】

本開示の方法により治療可能な感染症を引き起こす病原性真菌のいくつかの例には、カンジダ菌(アルビカンズ、クルーセイ、グラブラータ、トロピカリスなど)、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ、アスペルギルス(フミガーツス、黒麹菌など)、ケカビ属(ケカビ、ユミケカビ、クモノスカビ)、スポロトリックス・シェンキイ、ブラストミセス・デルマチチジス、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス、コクシジオイデス・イミチスおよびヒストプラズマ・カプスラーツムが挙げられる。

【0106】

本開示の方法により治療可能な感染症を引き起こす病原性寄生虫のいくつかの例には、赤痢アメーバ、大腸バランチジウム、フォーラーネグレリア、アカントアメーバ属、ランブル鞭毛虫、クリプトスポリジウム属、ニューモシスティニ・カリニ、三日熱マラリア原虫、バベシア・ミクロチ、トリパノソーマ・ブルーセイ、トリパノソーマ・クルージ、ドノバン・リーシュマニア、トキソプラズマ・ゴンディ、およびブラジル鉤虫が挙げられる。

【0107】

上記の全ての方法において、PD-L1遮断は、他の形態の免疫療法(例えばサイトカイン治療(例えばインターフェロン、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、または腫瘍抗原を強く発現する二重特異性抗体治療(例えば、Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123を参照)、ワクチン、また

10

20

30

40

50

は遺伝子発現を調整する薬剤)と組み合わせられ得る。

【0108】

ここで開示の化合物は自己免疫性応答を引き起こし、それを増強し得る。実際に、腫瘍細胞およびペプチドワクチンを用いた抗腫瘍応答の誘導は、多くの抗腫瘍応答が抗自己反応性(抗CTLA-4+GM-CSF修飾B16黒色腫にて観察される脱色素(van Elsasらの上記文献参照); Trp-2ワクチン接種マウスにおける脱色素(Overwijk, W. et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96: 2982-2987); TRAMP腫瘍細胞ワクチンによって惹起される自己免疫性前立腺炎(Hurwitz, A. (2000) supra)、黒色腫ペプチド抗原ワクチン接種およびヒト臨床試験にて観察される白斑(Rosenberg, S A and White, D E (1996) J. Immunother Emphasis Tumor Immunol 19 (1): 81-4))に關与することが明らかにされている。

10

【0109】

従って、疾患治療に向けて、これらの自己タンパク質に対する免疫応答を効率的に引き起こすワクチン接種プロトコルを考案するために、様々な自己タンパク質と併用して抗PD-L1遮断を用いることを検討することは可能である。例えば、アルツハイマー病は、脳のアミロイド堆積におけるアミロイドベータ(A. β .)ペプチドの不適當な蓄積に關係する; アミロイドに対する抗体反応は、これらのアミロイドの堆積を除去し得る(Schenk et al., (1999) Nature 400: 173-177)。

【0110】

また、その他の自己タンパク質は、ターゲットとして用いられ得る(例えばアレルギーおよび喘息治療のためのIgE、および関節リウマチ治療のためのTNF α)。最終的に、様々なホルモンに対する抗体反応は、本発明の化合物またはその塩の使用により誘発され得る。生殖ホルモンに対する中和抗体反応は避妊に用いられ得る。特定の腫瘍の成長に必要なホルモンおよびその他の可溶性因子に対する中和抗体反応もまた、考えられるワクチン接種のターゲットとして考慮され得る。

20

【0111】

抗PD-L1抗体を使用する上記に記載の類似の方法は、治療的自己免疫性応答の誘導をし、その他の自己抗原の不適當な蓄積(例えば、アルツハイマー病におけるアミロイド β などのアミロイド堆積、サイトカイン(例えばTNF α 、およびIgE))を保持する患者を治療するために用いられ得る。

30

【0112】

ここで開示の化合物は、本発明の化合物またはその塩と関心のある抗原(例えばワクチン)の同時投与による抗原特異的免疫応答を刺激するために用いられ得る。従って、別の態様においてここで開示は、患者の抗原に対する免疫応答を高める方法であり、(i)抗原; および(ii)患者の抗原に対する免疫応答が高められるような本発明の化合物またはその塩を患者に投与することの特徴とする方法を提供する。抗原は、例えば、腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原または病原体由来の抗原であり得る。以下の例に限らないが、そのような抗原には、上記の項で検討された抗原、例えば上記で検討された腫瘍抗原(または腫瘍ワクチン)、または上記で検討されたウイルス、細菌またはその他の病原体由来の抗原が挙げられる。

40

【0113】

上記の通り、本開示の化合物は、1つ以上のその他の治療剤(例えば、細胞毒性剤、放射性毒性剤または免疫抑制剤)と同時に投与され得る。本開示の化合物その他の治療剤の前または後、または同時に投与され得るか、またはその他の既知の治療(例えば、抗がん治療(例えば放射線))と同時に投与され得る。そのような治療剤には、特に、単体では、患者にとって毒性または準毒性なレベルの投与でしか効果的でない抗腫瘍剤(例えばドキソルビシン(アドリマイシン)、シスプラチン、ブレオマイシン硫酸塩、カルムスチン、クロラムブシル、ダカルバジンおよびシクロホスファミドヒドロキシ尿素)が挙げられる。シスプラチンは4週間に1度、静脈内に100mg/回で投与され、およびアドリマイシンは21日毎に1度、静脈内に60~75mg/mLの用量で投与される。本発明の化合物また

50

はその塩と、化学療法剤の同時投与は、異なるメカニズムを介して作用し、ヒト腫瘍細胞に細胞毒性効果をもたらす2つの抗がん剤を提供する。そのような同時投与は、薬剤抵抗性進行による問題または抗体で非反応性になる腫瘍細胞の抗原性の変化による問題を解決し得る。

【0114】

また、本発明の化合物またはその塩、および使用説明書を含むキットも本開示の範囲である。キットは、さらに少なくとも1つの別の試薬を含み得る。キットには一般に、キットの内容の使用目的を示すラベルが含まれる。用語「ラベル」とは、あらゆる文字、またはキット上またはキットと共に提供される記録物質、またはそうでなければキットに添付される記録物質を含む。

10

【0115】

上記のその他の治療剤は、本開示の化合物と組み合わせて使用する場合、例えば、米医薬品便覧(PDR)に記載の量、または当業者によって定められた量で使用されてもよい。本発明の方法において、その他の治療剤は、本開示の化合物の投与の前、同時、または後に投与されてもよい。

【0116】

実施例

本発明は、次の実施例においてさらに定義される。該実施例は説明によってのみ与えられると理解されるべきである。上記の検討および実施例から、当業者は本発明に本質的な特徴を解明することが出来、発明の本質および範囲から離れることなく、本発明を幅広い条件および用途に適応させるために変更および修正を行うことが出来る。その結果、本発明は以下で説明する該実施例によって制限されず、むしろ本明細書に添付の請求項により定義される。

20

【0117】

化合物は、以下に記載されるものを含む当技術分野で公知の方法によって製造され得て、当業者の技術範囲内で変更され得る。一部の試薬および中間体は当業者に公知である。その他の試薬および中間体は容易に入手可能な化学物質を用いて、当技術分野で公知の方法により製造することができる。変数(番号付けされた「R」置換基など)は、化合物の製造方法を説明することのみを意図しており、特許請求の範囲または本明細書の他のセクションで使用される変数と混同されない。以下の方法は例示を目的としたものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

30

【0118】

スキームに用いられる略語は当該分野で一般に使用されている意味に従う。明細書および実施例に用いられる化合物の略称は、以下:「THF」はテトラヒドロフラン、「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミド、「MeOH」はメタノール、「EtOH」はエタノール、「n-PrOH」は1-プロピルアルコールまたはプロパン-1-オール、「i-PrOH」は2-プロピルアルコールまたはプロパン-2-オール、「Ar」はアリアル、「TFA」はトリフルオロ酢酸、「DMSO」はジメチルスルホキシド、「EtOAc」は酢酸エチル、「Et₂O」はジエチルエーテル、「DMAP」は4-ジメチルアミノピリジン、「DCE」は1,2-ジクロロエタン、「ACN」はアセトニトリル、「DME」は1,2-ジメトキシエタン、「h」は時間、「rt」は室温または保持時間(文脈による)、「min」は分、「HOBt」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、「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ァートまたはN,N,N',N'-テトラメチル-0-(6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスファート、「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ァートまたは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リン酸N-オキシド、「DIEA」および「iPrNEt₂」はジイソプロピルエチルアミン、「Et₃N」はトリエチルアミンのように定義される。

40

【0119】

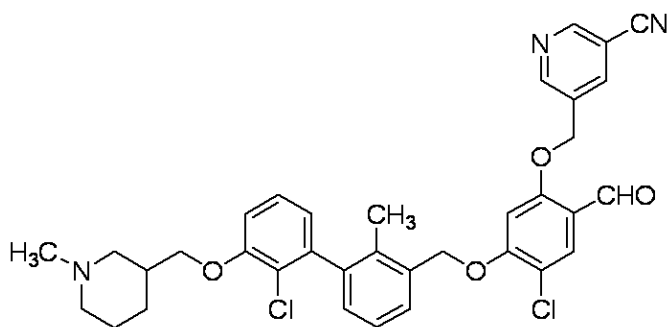
50

略語は以下：「1x」は1回、「2x」は2回、「3x」は3回、「℃」はセ氏温度、「eq」は当量、「g」はグラム、「mg」はミリグラム、「L」はリットル、「mL」はミリリットル、「μL」はマイクロリットル、「N」はノルマル、「M」はモラー、「mmol」はミリモル、「min」は分、「h」は時間、「rt」は室温、「RT」は保持時間、「atm」は雰囲気、「psi」は重量ポンド毎平方インチ、「conc.」は濃縮、「sat」または「sat'd」は飽和、「MW」は分子量、「mp」は融点、「ee」はエナンチオマー過剰、「MS」または「Mass Spec」はマスペクトロメトリー、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高分解能、「HRMS」は高分解能質量分析、「LC」は液体クロマトグラフィー、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析計、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「¹H」はプロトン、「δ」はデルタ、「s」はシングレット、「d」はダブルット、「t」はトリプレット、「q」はカルテット、「m」はマルチプレット、「br」はブロード、「Hz」はヘルツのように定義され、「α」、「β」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は当業者に当業者に周知の立体化学記号である。

10

【0120】

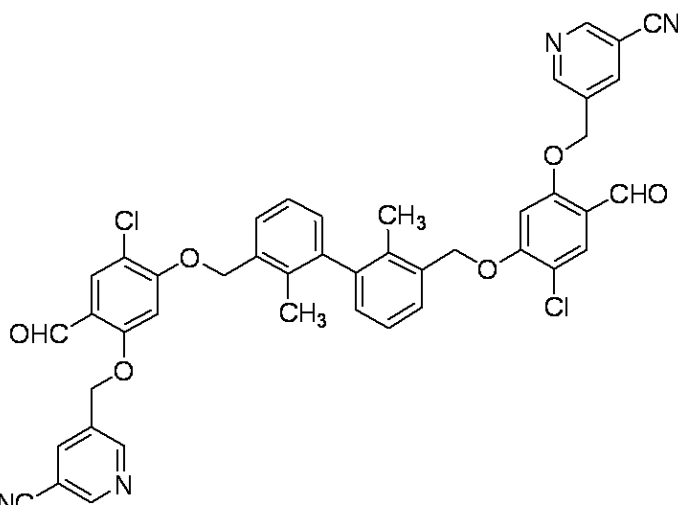
【化6】



20

中間体 1:

【化7】



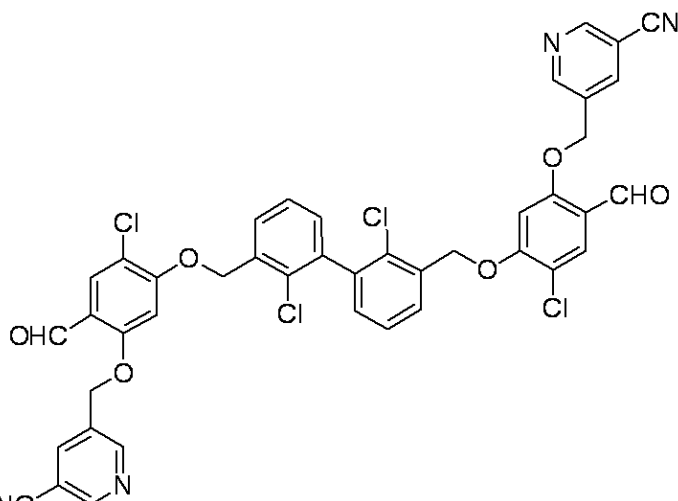
30

40

中間体 2:

50

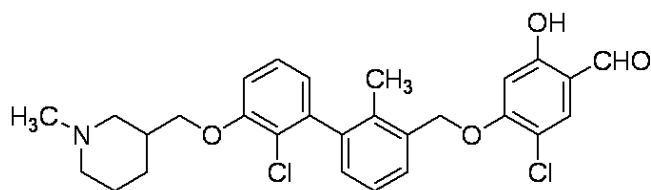
【化 8】



10

中間体 3: NC

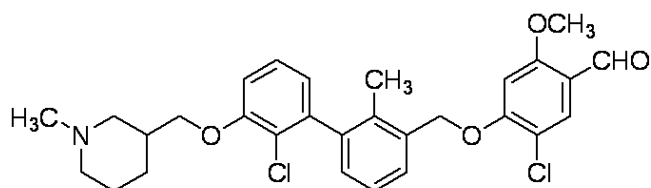
【化 9】



20

中間体 4:

【化 10】



30

中間体 5:

【0121】

中間体1～5およびアミノラクトンまたはラクタムから本発明の化合物を製造する一般的な方法:

THFまたはジオキサンまたはDMEまたはMeOHまたはEtOHまたはこれらの混合溶媒(AcOH(1～20当量)を適宜添加)中、任意の中間体1～5の1つ(1当量)および試薬(1～20当量)の混合物を、室温で0.5～48時間攪拌し、NaCNBH₃(1～20当量)を加えた。反応を室温～100℃で0.5～48時間攪拌し、メタノールまたは水でクエンチした。全ての溶媒を減圧除去後、得られた残渣を分取HPLCで精製し、本発明の化合物を得た。

40

【0122】

【表 1】

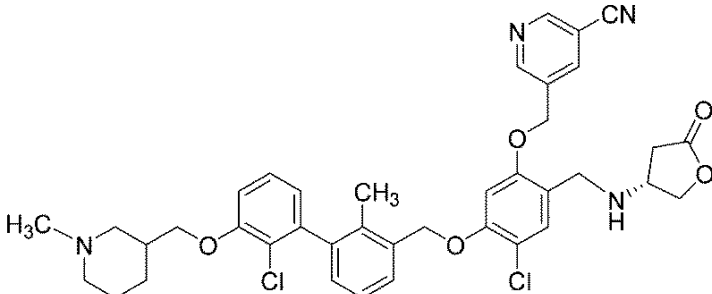
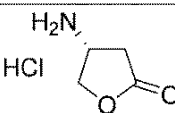
化合物 1001	
出発物質	中間体 1
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	715.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	715.3
保持時間	1.89 分
LC 条件	
溶媒 A	5% ACN: 95% 水 : 10mM酢酸アンモニウム
溶媒 B	95% ACN: 5% 水 : 10mM酢酸アンモニウム
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	2 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

化合物 1002	
出発物質	中間体 1
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	715.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	715.3
保持時間	1.83 分

【表 2】

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 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

10

化合物 1003	
	
出発物質	中間体 1
使用試薬	 H_2N HCl
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	715.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	715.3
保持時間	1.89 分
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 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

20

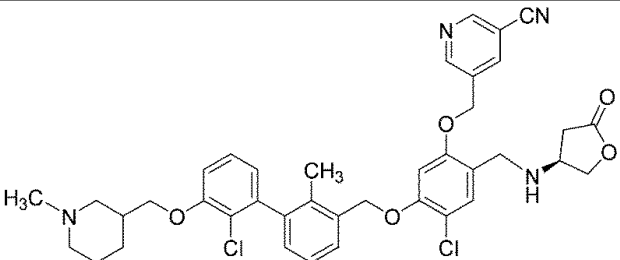
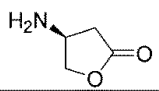
30

化合物 1004

40

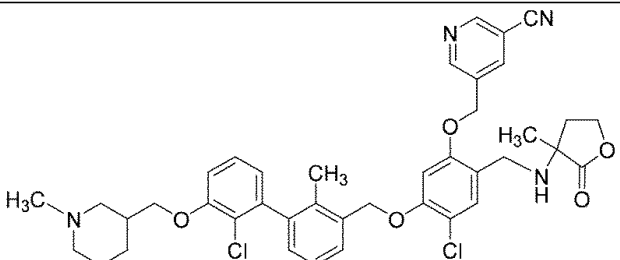
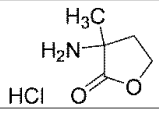
50

【表 3】

	
出発物質	中間体 1
使用試薬	HCl 
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	715.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	715.3
保持時間	1.88 分
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 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

10

20

化合物 1005	
	
出発物質	中間体 1
使用試薬	H ₃ C H ₂ N HCl 
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	729.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	729.3
保持時間	2.05 分
LC 条件	

30

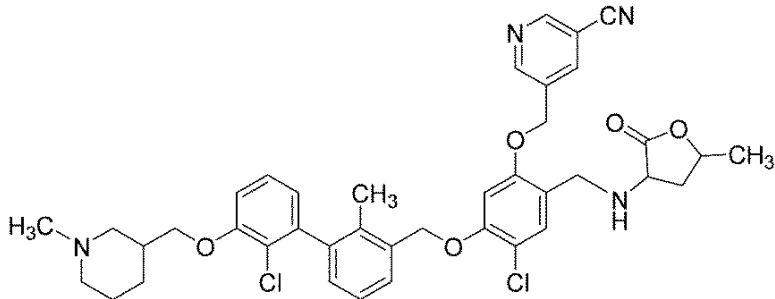
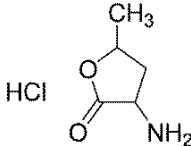
40

50

【表 4】

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 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

10

化合物 1006	
	
出発物質	中間体 1
使用試薬	 HCl
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	729.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	729.1
保持時間	2.04 分
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 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

20

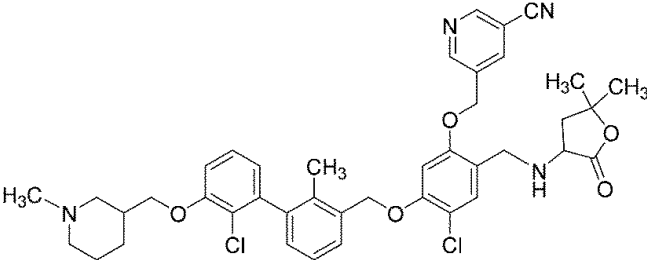
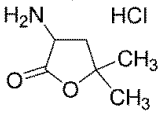
30

化合物 1007

40

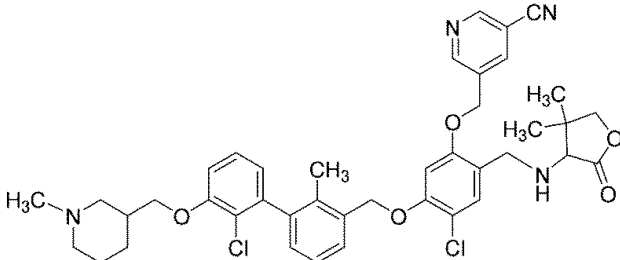
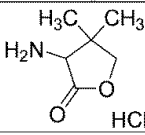
50

【表 5】

	
出発物質	中間体 1
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	743.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	743.4
保持時間	2.12 分
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 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

10

20

化合物 1008	
	
出発物質	中間体 1
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	743.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	743.3
保持時間	2.17 分

30

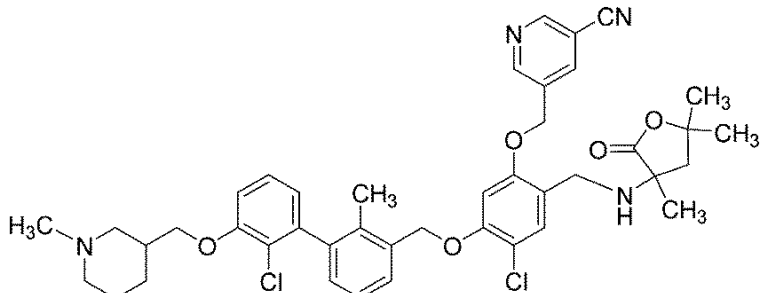
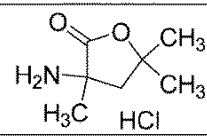
40

50

【表 6】

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 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

10

化合物 1009	
	
出発物質	中間体 1
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	757.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	757.3
保持時間	2.17 分
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 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

20

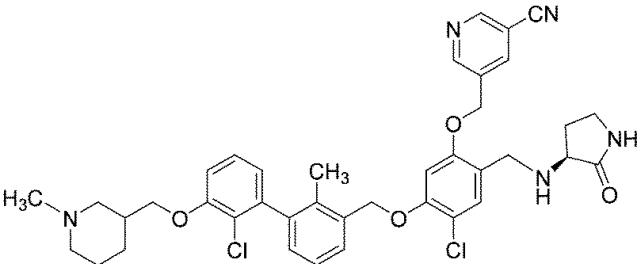
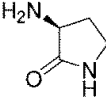
30

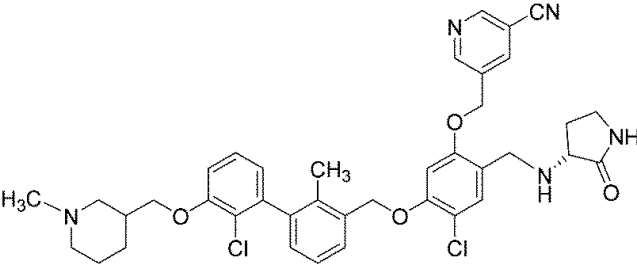
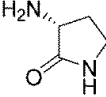
化合物 1010

40

50

【表 7】

	
出発物質	中間体 1
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	714.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	714.2
保持時間	1.87 分
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 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

化合物 1011	
	
出発物質	中間体 1
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	714.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	714.3
保持時間	1.87 分
LC 条件	

10

20

30

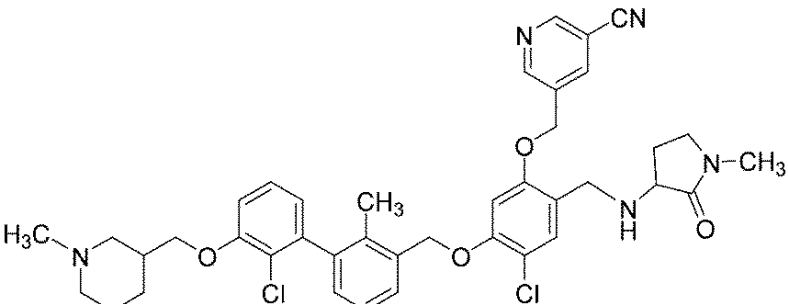
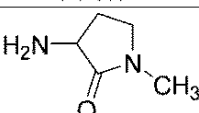
40

50

【表 8】

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

10

化合物 1012	
	
出発物質	中間体 1
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	728.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	728.3
保持時間	1.93 分
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 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

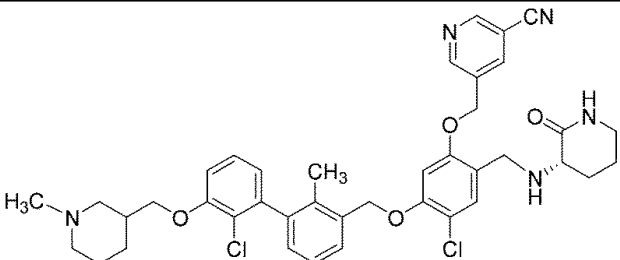
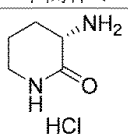
20

30

化合物 1013

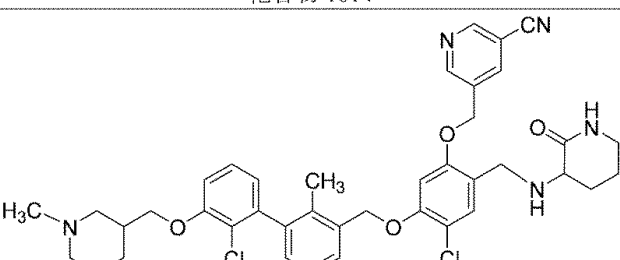
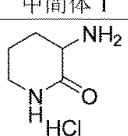
40

【表 9】

	
出発物質	中間体 1
使用試薬	 HCl
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	728.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	728.3
保持時間	1.96 分
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 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3u

10

20

化合物 1014	
	
出発物質	中間体 1
使用試薬	 HCl
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	728.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	728.2
保持時間	1.81 分

30

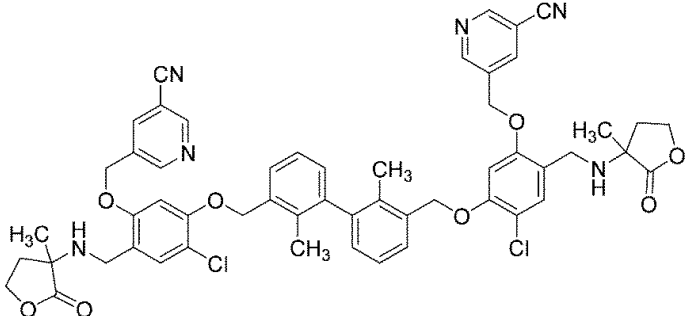
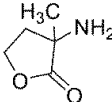
40

50

10

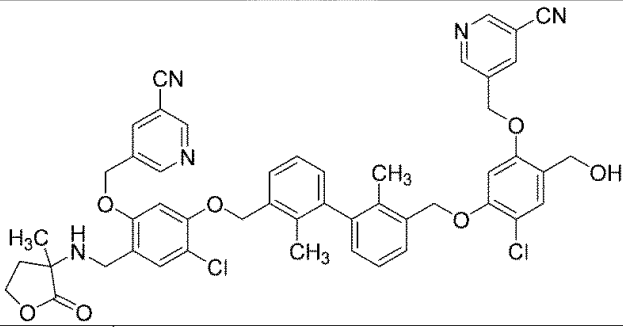
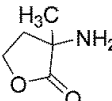
203040

【表 1 1】

	
出発物質	中間体 2
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	981.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	981.5
保持時間	3.06 分
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	40
最終% B	100
グラジエント時間	4 分
流速	0.8mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3u

10

20

化合物 1017	
	
出発物質	中間体 2
使用試薬	
MS	

30

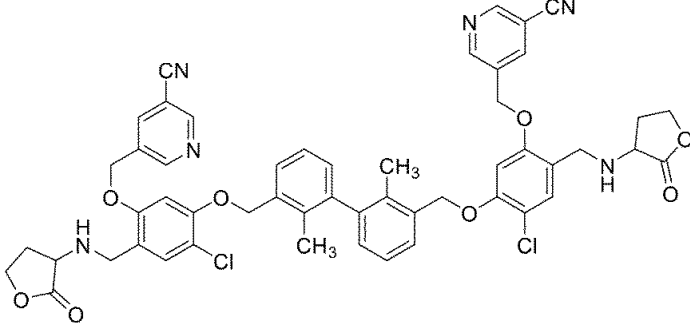
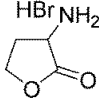
40

50

【表 1 2】

MS (M + H) ⁺ 理論値	884.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	884.1
保持時間	2.66 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(10mM酢酸アンモニウム含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(10mM酢酸アンモニウム含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

10

化合物 1018	
	
出発物質	中間体 2
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	953.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	953.1
保持時間	2.02 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm
化合物 1019	

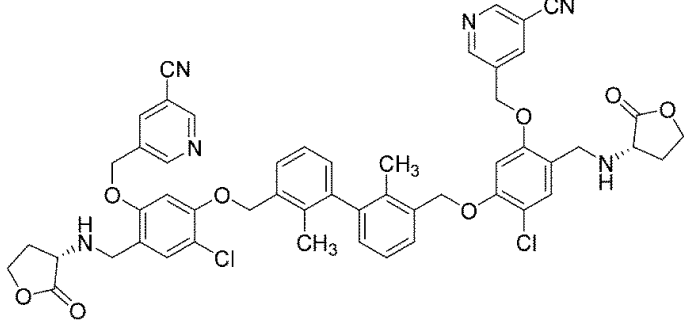
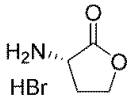
20

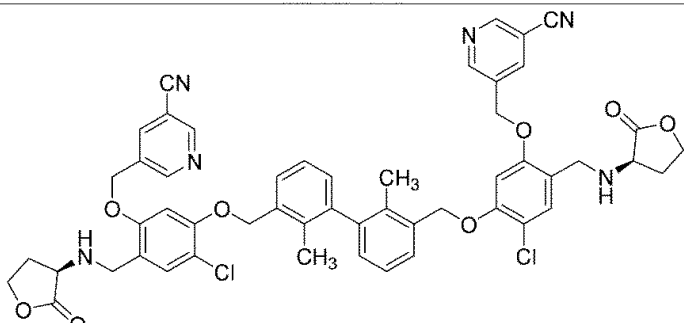
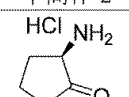
30

40

50

【表 1 3】

	
出発物質	中間体 2
使用試薬	 H ₂ N, HBr
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	953.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	953.1
保持時間	1.99 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

化合物 1020	
	
出発物質	中間体 2
使用試薬	 HCl NH ₂
MS	

10

20

30

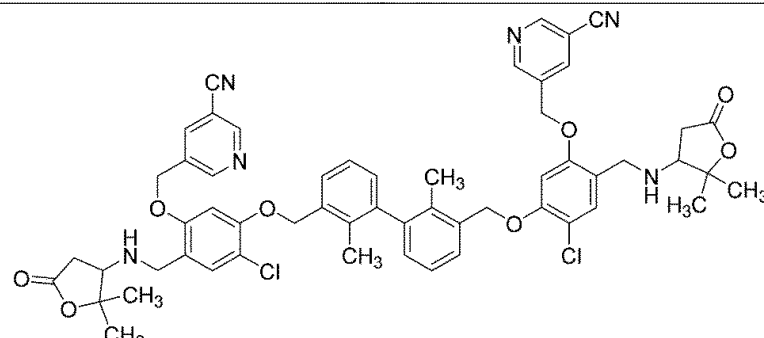
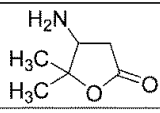
40

50

【表 1 4】

MS (M + H) ⁺ 理論値	953.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	953.4
保持時間	3.37 分
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	20
最終% B	100
グラジエント時間	4 分
流速	0.8mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3u

10

化合物 1021	
	
出発物質	中間体 2
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	1009.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	1009.5
保持時間	3.68 分
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	20
最終% B	100
グラジエント時間	4 分
流速	0.8mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3u
化合物 1022	

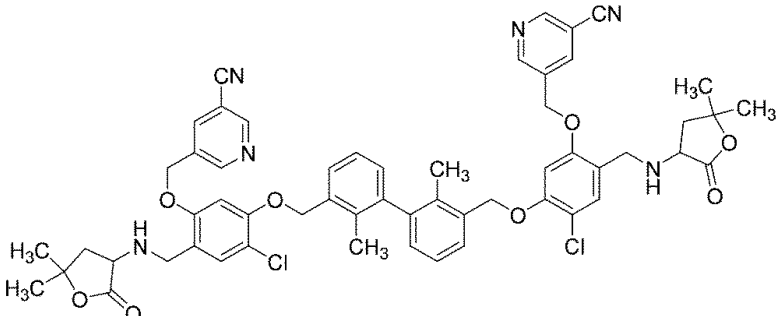
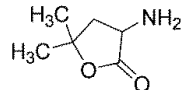
20

30

40

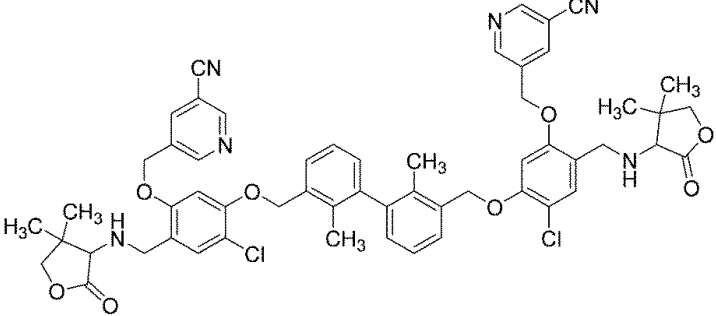
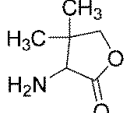
50

【表 15】

	
出発物質	中間体 2
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	1009.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	1009.5
保持時間	3.25 分
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	20
最終% B	100
グラジエント時間	4 分
流速	0.8mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3u

10

20

化合物 1023	
	
出発物質	中間体 2
使用試薬	
MS	

30

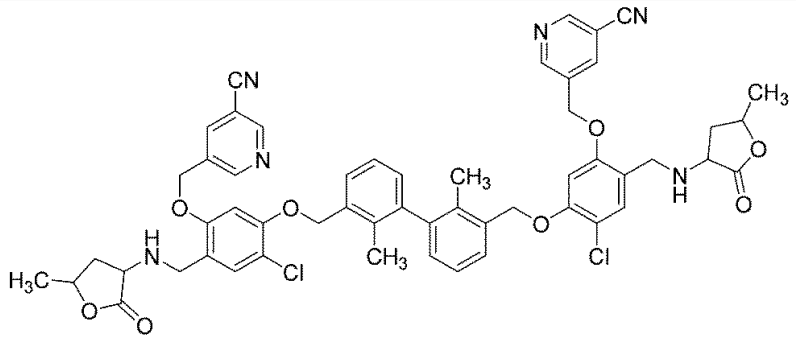
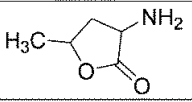
40

50

【表 1 6】

MS (M + H) ⁺ 理論値	1009.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	1009.2
保持時間	2.71 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

10

化合物 1024	
	
出発物質	中間体 2
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	981.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	981.2
保持時間	3.71 分
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	20
最終% B	100
グラジエント時間	4 分
流速	0.8mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3u
化合物 1025	

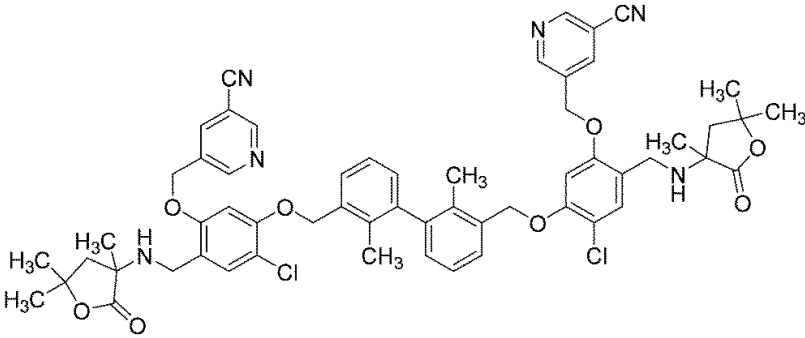
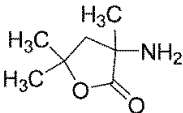
20

30

40

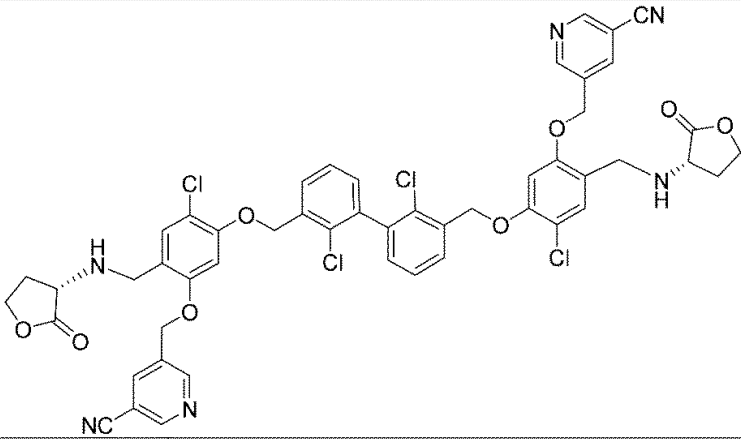
50

【表 17】

	
出発物質	中間体 2
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	1937.4
MS (M + H) ⁺ 観測値	1937.2
保持時間	4.11 分
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	20
最終% B	100
グラジエント時間	4 分
流速	0.8mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Phenomenex LUNA C18, 50x2, 3u

10

20

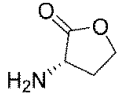
化合物 1026	
	
出発物質	中間体 3

30

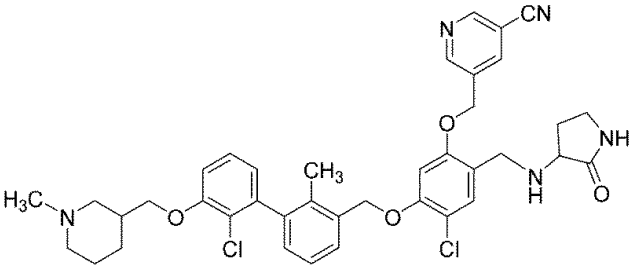
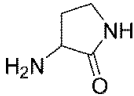
40

50

【表 1 8】

使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	993.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	993.1
保持時間	1.67 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

10

化合物 1027	
	
出発物質	中間体 1
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	714.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	714.2
保持時間	1.37 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

20

30

40

50

【表 1 9】

化合物 1028	
出発物質	中間体 4
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	599.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	599.2
保持時間	1.34 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

10

20

化合物 1029	
出発物質	中間体 4
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	613.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	613.2
保持時間	1.40 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分

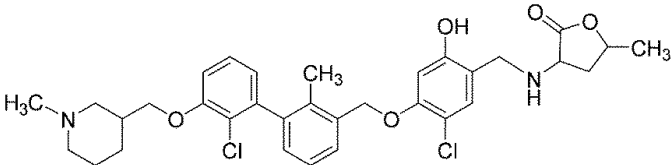
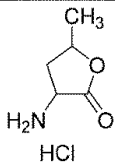
30

40

50

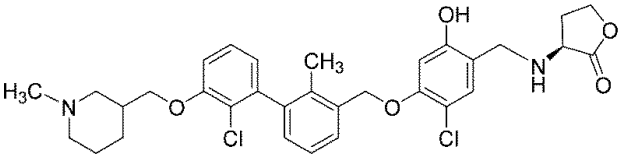
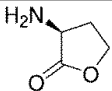
【表 20】

流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

化合物 1030	
	
出発物質	中間体 4
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	613.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	613.2
保持時間	1.40 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

10

20

化合物 1031	
	
出発物質	中間体 4
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	599.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	599.2
保持時間	1.41 分

30

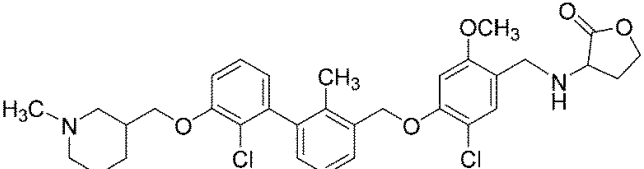
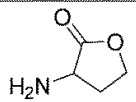
40

50

【表 2 1】

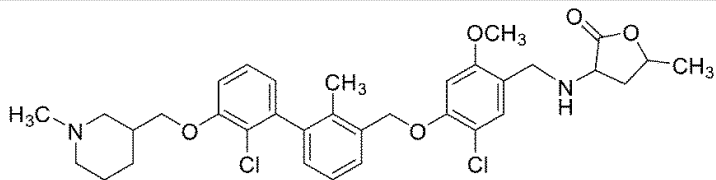
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

10

化合物 1032	
	
出発物質	中間体 5
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	613.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	613.1
保持時間	1.41 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

20

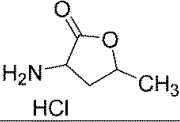
30

化合物 1033	
	
出発物質	中間体 5

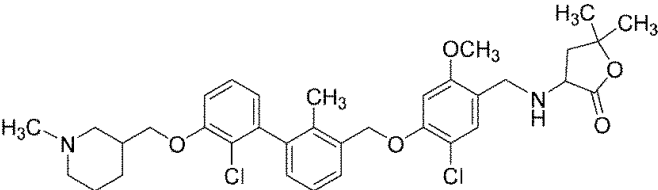
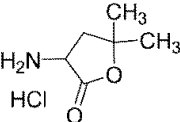
40

50

【表 2 2】

使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	627.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	627.2
保持時間	1.45 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

10

化合物 1034	
	
出発物質	中間体 5
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	641.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	641.2
保持時間	1.49 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

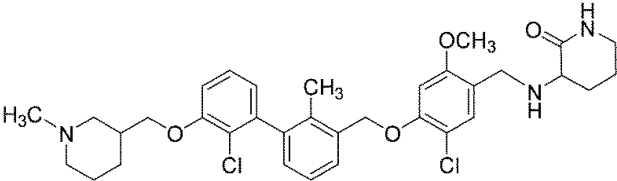
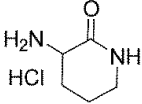
20

30

40

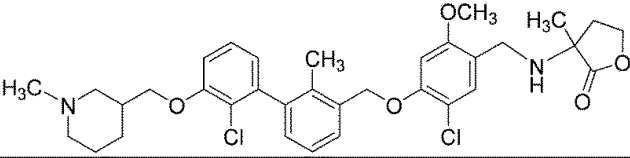
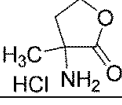
50

【表 2 3】

化合物 1035	
	
出発物質	中間体 5
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	626.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	626.2
保持時間	1.39 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径 1.7 μm

10

20

化合物 1036	
	
出発物質	中間体 5
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	627.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	627.2
保持時間	1.42 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分

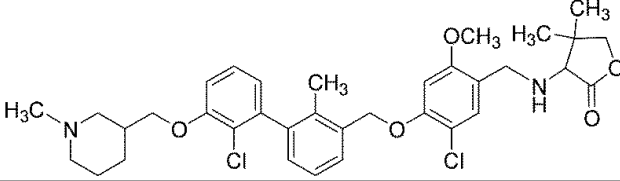
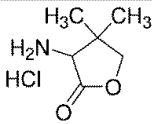
30

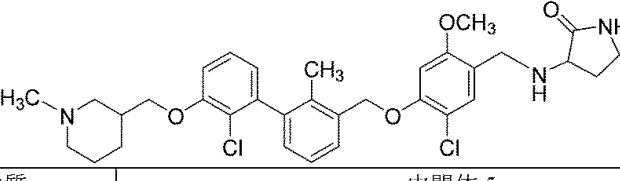
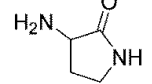
40

50

【表 2 4】

流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

化合物 1037	
	
出発物質	中間体 5
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	641.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	641.2
保持時間	1.49 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

化合物 1038	
	
出発物質	中間体 5
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	612.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	612.2
保持時間	1.37 分

10

20

30

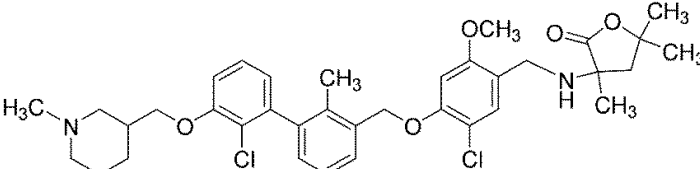
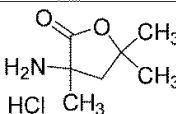
40

50

【表 2 5】

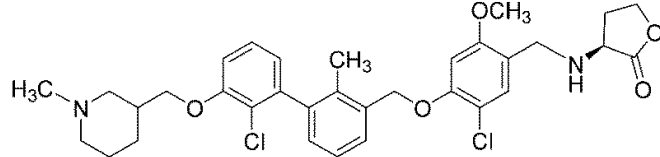
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

10

化合物 1039	
	
出発物質	中間体 5
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	655.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	655.2
保持時間	1.51 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

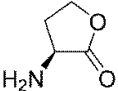
20

30

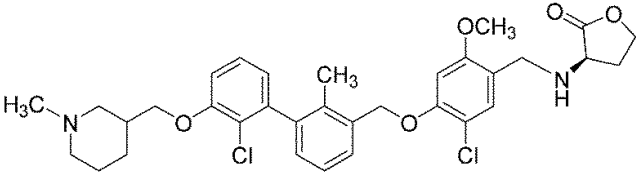
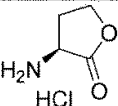
化合物 1040	
	
出発物質	中間体 5

40

【表 2 6】

使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	613.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	613.1
保持時間	1.45 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

10

化合物 1041	
	
出発物質	中間体 5
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	613.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	613.2
保持時間	1.41 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

20

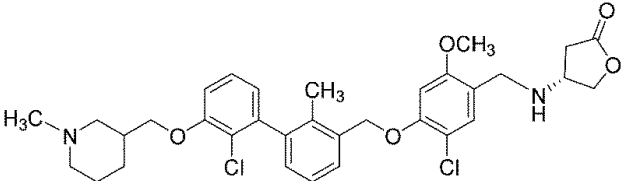
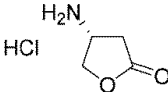
30

化合物 1042

40

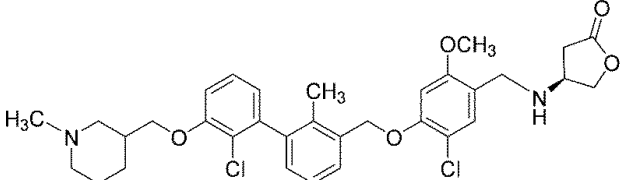
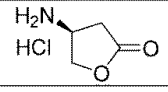
50

【表 2 7】

	
出発物質	中間体 5
使用試薬	 HCl
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	613.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	613.2
保持時間	1.40 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

10

20

化合物 1043	
	
出発物質	中間体 5
使用試薬	 HCl
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	613.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	613.1
保持時間	1.40 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分

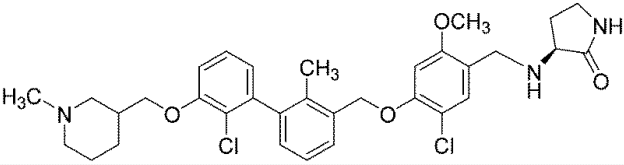
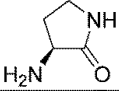
30

40

50

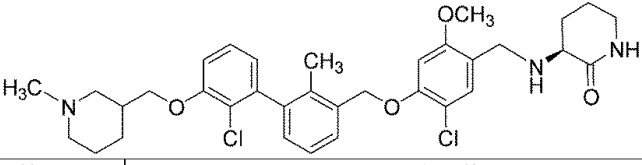
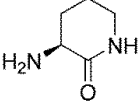
【表 2 8】

波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

化合物 1044	
	
出発物質	中間体 5
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	612.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	612.2
保持時間	1.39 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

10

20

化合物 1045	
	
出発物質	中間体 5
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	626.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	626.2
保持時間	1.45 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)

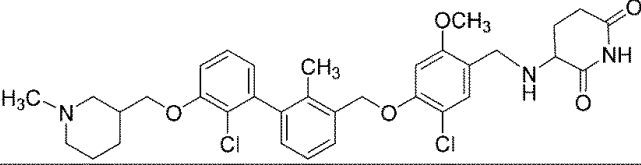
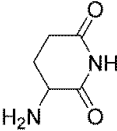
30

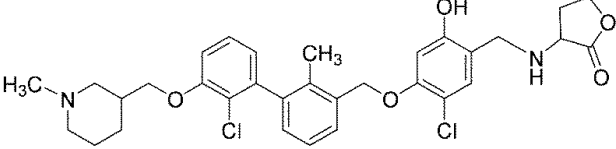
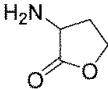
40

50

【表 2 9】

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

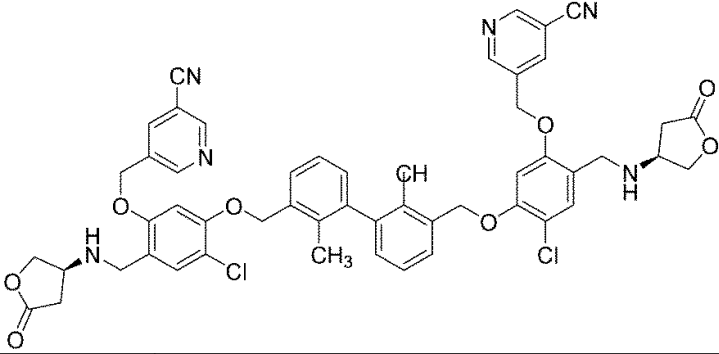
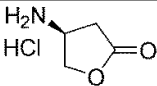
化合物 1046	
	
出発物質	中間体 5
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	640.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	640.2
保持時間	1.39 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

中間体 6	
	
出発物質	中間体 4
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	599.2

【表 3 0】

MS (M + H) ⁺ 観測値	599.2
保持時間	1.09 分
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	1.5 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	40 °C
カラム	Acquity BEH 21. X 50 mm 1.7um

10

中間体 7	
	
出発物質	中間体 2
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	953.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	953.3
保持時間	2.54 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm; 1.7 um

20

30

40

【 0 1 2 3 】

中間体6から本発明の化合物を製造する一般的な方法:

THFまたはジオキサンまたはDMEまたはこれらの混合溶媒中、中間体6(1当量)、試薬(1当量)、iPr₂NEt(1~10当量)およびCs₂CO₃またはK₂CO₃(1~20当量)の混合物を室温~100℃で0.5~48時間攪拌し、メタノールまたは水でクエンチした。全ての溶媒を減圧除去後、得られた残渣を分取HPLCで精製し、本発明の化合物を得た。

【 0 1 2 4 】

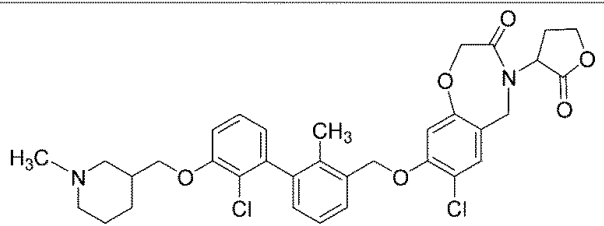
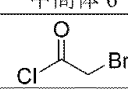
中間体7から本発明の化合物を製造する一般的な方法:

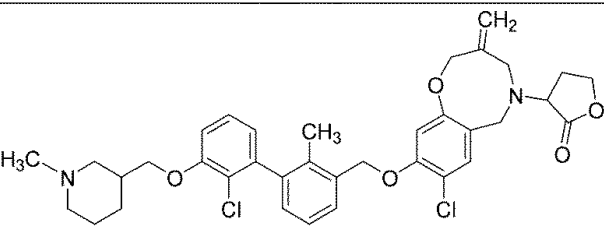
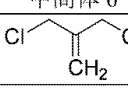
THFまたはジオキサンまたはDMEまたはこれらの混合溶媒(iPr₂NEtまたはEt₃N(1~

50

20当量)を適宜添加)中、中間体7(1当量)および試薬(1～20当量)の混合物を、室温～100℃で0.5～48時間攪拌し、メタノールまたは水でクエンチした。全ての溶媒を減圧除去後、得られた残渣を分取HPLCで精製し、本発明の化合物を得た。

【表 3 1】

化合物 1047	
	
出発物質	中間体 6
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	639.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	639.2
保持時間	1.75 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

化合物 1048	
	
出発物質	中間体 6
使用試薬	
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	651.2
MS (M + H) ⁺ 観測値	651.1
保持時間	1.51 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100

【表 3 3】

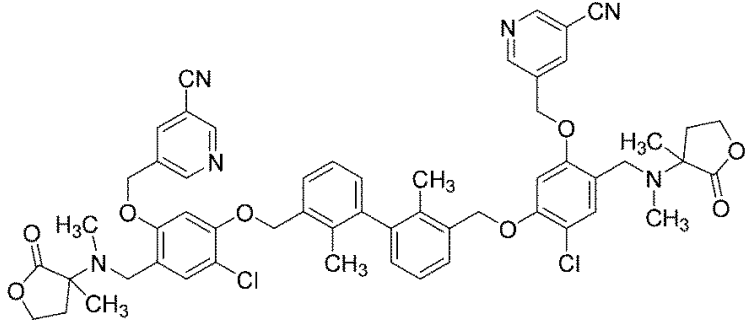
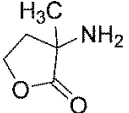
使用試薬	<chem>CC(=O)Cl</chem>
MS	
MS (M - H) ⁺ 理論値	1035.3
MS (M +-- H) ⁺ 観測値	1035.1
保持時間	2.10 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒子径1.7 μm

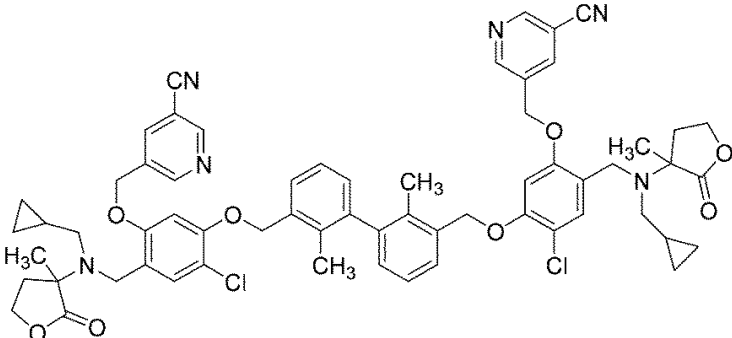
【 0 1 2 5 】

アルデヒドまたはケトンの存在下、参照化合物1～5およびアミノラクトンまたはラク
タムから本発明の化合物を製造する一般的な方法:

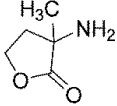
DCMまたはTHFまたはジオキサンまたはDMEまたはMeOHまたはEtOHまたはそれら
の混合溶媒(iP₂NEtを適宜添加)中、任意の参照化合物1～5の1つ(1当量)、試薬(1～20
当量)の混合物を室温で0.5～48時間攪拌し、AcOH(1～20当量)を加えた。混合物を室
温で0.5～48時間攪拌し、次いでNaCNBH₃(1～20当量)を加えた。反応を室温～100
°Cで0.5～48時間攪拌し、アルデヒドまたはケトン(1～20当量)を加えた。室温～100
°Cで0.5～48時間攪拌後、反応をメタノールまたは水でクエンチした。全ての溶媒を減
圧除去後、得られた残渣を分取HPLCで精製し、本発明の化合物を得た。

【表 3 4】

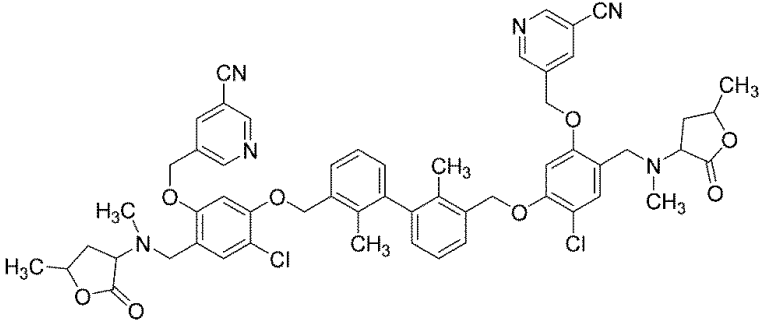
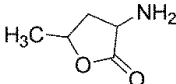
化合物 1051	
	
出発物質	中間体 2
使用試薬	
使用アルデヒド	ホルムアルデヒド
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	1009.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	1009.3
保持時間	2.72 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm; 1.7 um

化合物 1052	
	
出発物質	中間体 2

【表 3 5】

使用試薬	
使用アルデヒド	シクロプロパンカルボキシアルデヒド
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	1089.4
MS (M + H) ⁺ 観測値	1089.3
保持時間	2.94 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm; 1.7 um

10

化合物 1053	
	
出発物質	中間体 2
使用試薬	
使用アルデヒド	ホルムアルデヒド
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	1009.3
MS (M + H) ⁺ 観測値	1009.3
保持時間	2.56 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分

20

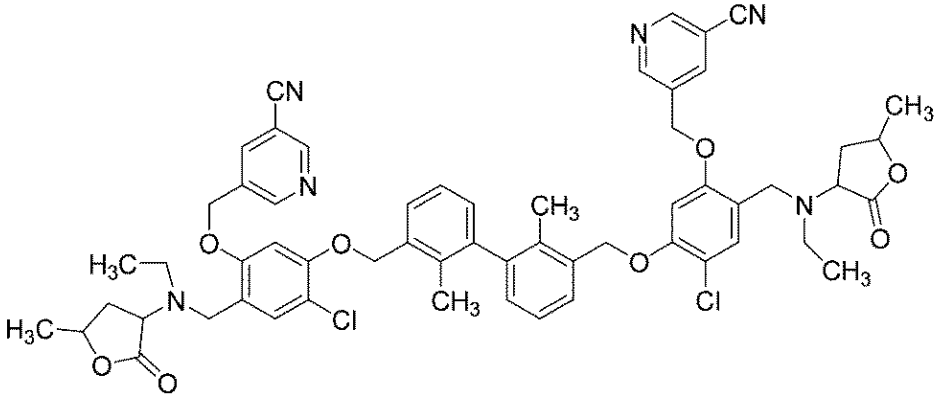
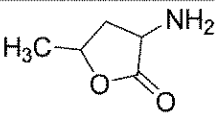
30

40

50

【表 3 6】

波長	220
温度	50 °C
カラム	Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm; 1.7 um

化合物 1054	
	
出発物質	中間体 2
使用試薬	
使用アルデヒド	アセトアルデヒド
MS	
MS (M + H) ⁺ 理論値	1037.4
MS (M + H) ⁺ 観測値	1037.3
保持時間	2.68 分
LC 条件	
溶媒 A	5:95 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
溶媒 B	95:5 アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)
開始% B	0
最終% B	100
グラジエント時間	3 分
流速	1mL/分
波長	220
温度	50 °C
カラム	Acquity BEH C18 2.1 x 50 mm; 1.7 um

【0126】

生物学的アッセイ

本発明の化合物のPD-L1に対する結合能は、PD-1/PD-L1ホモジニアス時間分解蛍光 (HTRF) バインディングアッセイを用いて測定した。

PD-1およびPD-L1の相互作用は、溶解性があり、精製されたそれら2つのタンパク質の細胞外ドメインを用いて評価され得る。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(PD-1におけるタグは免疫グロブリン(PD-1-Ig)のFc領域であり、PD-L1におけるタグは6xヒスチジンタグ(PD-L1-His)である)との融合タンパク質として発現する。0.1%ウシ血清アルブミンおよび0.05%(v/v)Tween-20を添加したdPBSからなるHTRFアッセイ緩衝液中で、あらゆるバインディングアッセイを行った。h/PD-L1-Hisバインディングアッセイにおいて、阻害剤を予めPD-L1-His(最終10nM)とともにアッセイ緩衝液(4μL)中で15分間インキュベートし、続いてPD-1-Ig(最終20nM)/アッセイ緩衝液(1μL)を加え、さらに15分間インキュベートした。HTRFの検出は、ユウロピ

ウムクリプテート標識抗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。これらの抗体をHTRF検出緩衝液に希釈し、バインディングアッセイ反応中に5 μ Lずつ分注した。この反応を30分間平衡化し、分光蛍光光度計(EnVision)を用いてシグナル(665nm/620nmの比率)を測定した。ヒトタンパク質PD-1-Ig/PD-L2-His(それぞれ20nMおよび5nM)およびCD80-His/PD-L1-Ig(それぞれ100nMおよび10nM)の間でさらにバインディングアッセイを確立した。

組換えタンパク質: IgGエピトープタグのC末端ヒトFc領域を有するヒトPD-1(25-167)[hPD-1(25-167)-3S-Ig]、およびC末端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細胞中に発現させ、プロテインAアフィニティ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順に精製した。ヒトPD-L2-HisおよびCD80-Hisは市販品を購入した。

10

【0127】

(方法)

可溶性PD-L1に対する可溶性PD-1の結合についてのホモジニアス時間分解蛍光(HTRF)アッセイ

可溶性PD-1および可溶性PD-L1とは、カルボキシ末端を切断して膜貫通領域を除去し、異種配列(具体的にはヒトIgG配列のFc領域またはヘキサヒスチジンエピトープ(His)タグ)と融合したタンパク質をいう。0.1%(w/v)ウシ血清アルブミンおよび0.05%(v/v)Tween-20を添加したdPBSからなるHTRFアッセイ緩衝液中で、あらゆるバインディングアッセイを行った。PD-1-Ig/PD-L1-Hisバインディングアッセイにおいて、阻害剤を予めPD-L1-His(最終10nM)/アッセイ緩衝液(4 μ L)で15分間インキュベートし、続いてPD-1-Ig(最終20nM)/アッセイ緩衝液(1 μ L)を加え、さらに15分間インキュベートした。ヒト、カニクイザル、マウス、またはその他の種のいずれかから得たPD-L1融合タンパク質を用いた。HTRFの検出は、ユウロピウムクリプテート標識抗Igモノクローナル抗体(最終1nM)およびアロフィコシアニン(APC)標識抗Hisモノクローナル抗体(最終20nM)を用いて行った。抗体をHTRF検出緩衝液に希釈し、バインディングアッセイ反応中に5 μ Lずつ分注した。この反応を30分間平衡化し、分光蛍光光度計(EnVision)を用いてシグナル(665nm/620nmの比率)を測定した。PD-1-Ig/PD-L2-His(それぞれ20nMおよび5nM)、CD80-His/PD-L1-Ig(それぞれ100nMおよび10nM)およびCD80-His/CTLA4-Ig(それぞれ10nMおよび5nM)の間でさらにバインディングアッセイを確立した。

20

30

【0128】

ビオチニル化化合物番号71およびヒトPD-L1-Hisの間の結合/競争アッセイを以下のように行った。本発明の化合物をPD-L1-His(最終10nM)/アッセイ緩衝液(4 μ L)とともに予め60分間インキュベートし、続いてビオチニル化化合物番号71(最終0.5nM)/アッセイ緩衝液(1 μ L)を加えた。30分間平衡化して結合させ、続いてユウロピウムクリプテート標識ストレプトアビジン(最終2.5pM)およびAPC標識抗His(最終20nM)/HTRF緩衝液(5 μ L)を加えた。反応を30分間平衡化し、分光蛍光光度計(EnVision)を用いてシグナル(665nm/620nmの比率)を測定した。

組換えタンパク質: C末端ヒトIgエピトープタグを有するカルボキシ末端切断ヒトPD-1(アミノ酸25-167)[hPD-1(25-167)-3S-Ig]、およびC末端Hisエピトープタグを有するヒトPD-L1(アミノ酸18-239)[hPD-L1(18-239)-tobacco vein mottling virus protease cleavage site(TVMV)-His]をHEK293T細胞中に発現させ、組換えプロテインAアフィニティ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順に精製した。ヒトPD-L2-His(Sino Biologicals)、CD80-His(Sino Biologicals)、CTLA4-Ig(RnD Systems)は全て市販品を購入した。

40

【0129】

以下の表にPD-1/PD-L1ホモジニアス時間分解蛍光(HTRF)結合アッセイで測定した本開示の代表例のIC₅₀値を列記する。

50

【表 3 7】

化合物番号	HTRF IC ₅₀ (μM)
1001	0.0027
1002	0.0035
1003	0.0020
1004	0.0031
1005	0.0017
1006	0.0026
1007	0.0035
1008	0.0044
1009	0.0030
1010	0.0023
1011	0.0015
1012	0.0029
1013	0.0040
1014	0.0032
1015	0.0024
1016	0.1103
1017	0.1117
1018	0.0150
1019	0.0183
1020	0.0073
1021	0.1209
1022	0.1454
1023	>10
1024	0.0214
1025	>10
1026	0.0104
1027	0.0025
1028	0.0445
1029	0.1317
1030	0.0801
1031	0.0393
1032	0.0078
1033	0.0115
1034	0.0074
1035	0.0021
1036	0.0073
1037	0.1362
1038	0.0048
1039	0.0196
1040	0.0067
1041	0.0091
1042	0.0056
1043	0.0058
1044	0.0056
1045	0.0036

10

20

30

40

50

【表 3 8】

1046	0.0031
1047	0.3877
1048	3.8320
1049	0.0115
1050	0.0473
1051	0.3833
1052	2.5000
1053	1.4696
1054	2.5151

10

【0 1 3 0】

本発明の試験化合物はPD-1/PD-L1相互作用の阻害剤として活性を有し、それ故、PD-1/PD-L1相互作用に関する疾患または欠損の治療に用いられ得る。PD-1/PD-L1相互作用の阻害を介して、本開示の化合物は、感染症(例えばHIV)、敗血症性ショック、A型、B型、C型、またはD型肝炎およびがんを治療するために用いられ得る。

【0 1 3 1】

前述の具体的な実施態様の説明により、本発明の一般的性質が十分に開示されているため、発明者以外が当業者の知識を適用することで、過度の実験をせず、本発明の基本概念から離れずに、上記のような具体的な実施態様を容易に様々な用途のために変更および/または適応し得る。それ故、そのような変更および適応は、本明細書に記載の内容および指針に基づき、本開示の実施態様と同等の意味および範囲内であることを意図する。本明細書の表現または専門用語は、説明のための使用であり、内容および指針を踏まえて当業者に解釈される本明細書の表現または専門用語に限定されることはないとは理解されるべきである。

20

【0 1 3 2】

本発明のその他の実施態様は、本開示の発明の明細書および実施態様を考慮することで当業者に明らかである。明細書および実施例は、以下の特許請求の範囲で示される本発明の真の範囲及び本質から、例示的なものとしてのみ見なされることを意図する。

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/027615

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07D403/12	C07D403/14	C07D407/12	C07D407/14	A61K31/44
	A61K31/445	A61P35/00	C07D413/14		
ADD.					
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) C07D					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
A	EP 3 658 522 A1 (CHEMOCENTRYX INC [US]) 3 June 2020 (2020-06-03) claims; examples -----				1-12
A	WO 2020/047035 A1 (CHEMOCENTRYX INC [US]) 5 March 2020 (2020-03-05) claims; examples -----				1-12
A	WO 2015/034820 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 12 March 2015 (2015-03-12) claims; examples -----				1-12
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.					
☒ See patent family annex.					
* Special categories of cited documents :					
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance			"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		
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date			"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		
"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)			"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		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"&" document member of the same patent family		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					
Date of the actual completion of the international search 1 August 2022			Date of mailing of the international search report 10/08/2022		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Beyss-Kahana, Ellen		

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/027615

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3658522 A1	03-06-2020	AU 2018306619 A1	06-02-2020
		CA 3070794 A1	31-01-2019
		CN 111225896 A	02-06-2020
		EP 3658522 A1	03-06-2020
		IL 272258 A	31-03-2020
		JP 2020528905 A	01-10-2020
		KR 20200057700 A	26-05-2020
		MA 49701 A	03-06-2020
		US 2019135745 A1	09-05-2019
		US 2021147356 A1	20-05-2021
		WO 2019023575 A1	31-01-2019
WO 2020047035 A1	05-03-2020	EP 3843711 A1	07-07-2021
		JP 2021536445 A	27-12-2021
		MA 53506 A	07-07-2021
		US 2021236476 A1	05-08-2021
		WO 2020047035 A1	05-03-2020
WO 2015034820 A1	12-03-2015	AU 2014315457 A1	28-04-2016
		BR 112016004194 A8	11-02-2020
		CA 2923184 A1	12-03-2015
		CL 2016000508 A1	04-11-2016
		CL 2018000150 A1	11-05-2018
		CN 105705489 A	22-06-2016
		EA 201690316 A1	29-07-2016
		EP 3041822 A1	13-07-2016
		ES 2642074 T3	15-11-2017
		HK 1223366 A1	28-07-2017
		JP 6417419 B2	07-11-2018
		JP 2016536333 A	24-11-2016
		KR 20160048946 A	04-05-2016
		PE 20160432 A1	11-05-2016
		SG 11201601225R A	30-03-2016
		US 2016194307 A1	07-07-2016
		WO 2015034820 A1	12-03-2015

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 211/72 (2006.01)	C 0 7 D 211/72	
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4525 (2006.01)	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	

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,N
E,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,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,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,M
Z,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. T W E E N

2. S P A N

弁理士 釜平 双美

(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 0 6 0 3 2 コネチカット州ファーミントン、インウッド・レイン 2 2

(72)発明者 ジャン, ジョンシン

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート 1 0 0、ブリス
トルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 イン, ジーウェイ

アメリカ合衆国 0 6 0 3 3 コネチカット州グラストンベリー、フォレスト・レイン 2 4

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB02 BB07 BB08 CC10 CC11 CC12 CC73

DD04 DD10 DD12 DD57 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC21 BC75 GA02 GA07 GA08 GA09

MA01 MA04 NA14 ZB07 ZB26