

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和3年12月9日(2021.12.9)

【公表番号】特表2021-503446(P2021-503446A)
 【公表日】令和3年2月12日(2021.2.12)
 【年通号数】公開・登録公報2021-006
 【出願番号】特願2020-526264(P2020-526264)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 45/06 (2006.01)
 A 6 1 P 33/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/10 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/06
 A 6 1 P 33/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 31/00
 A 6 1 P 31/10
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/5377

【手続補正書】
 【提出日】令和3年11月1日(2021.11.1)
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】特許請求の範囲
 【補正対象項目名】全文
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【特許請求の範囲】
 【請求項1】

免疫応答の調整のための医薬組成物であって、

i) V I S T A 経路の阻害剤を含み、該組成物が、T I M - 3 経路の阻害剤とのコンジョイント投与のためのものである、または

i i) T I M - 3 経路の阻害剤を含み、該組成物が、V I S T A 経路の阻害剤とのコンジョイント投与のためのものである、

医薬組成物。

【請求項 2】

前記 V I S T A 経路の前記阻害剤が、P D - 1 経路をさらに阻害する、請求項 1 に記載の使用のための医薬組成物。

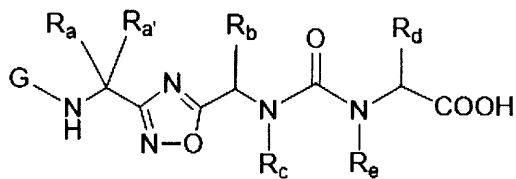
【請求項 3】

前記 T I M - 3 経路の前記阻害剤が、P D - 1 経路をさらに阻害する、請求項 1 または 2 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 4】

前記 V I S T A 経路の前記阻害剤が、式 (I) :

【化 1】



式 (I)

(式中、

G は、水素または (C ₁ ~ C ₆) アルキルを表し；

R_a は、- O H、- C (O) N R_x R_y、- N R_x R_y、グアニジノ、カルボン酸、ヘテロアリアルまたはアリアル - O H で置換された (C ₁ ~ C ₆) アルキルを表し；

R_a・ は、水素を表し；または R_a と R_a・ は、それらが結合される原子と一緒にになって 5 ~ 6 員環を形成し；

R_b は、- O H、- C (O) N R_x R_y、- N R_x R_y、カルボン酸またはヘテロアリアルで場合により置換された、(C ₁ ~ C ₆) アルキルを表し；ここで前記ヘテロアリアルは、ヒドロキシルで場合によりさらに置換され；

R_c は、水素を表し；または R_b と R_c は、それらが結合される原子と一緒にになって 5 ~ 6 員環を形成し；

R_d は、H、または - O H、- N R_x R_y もしくはカルボン酸で置換された (C ₁ ~ C ₆) アルキルを表し；

R_e は、水素を表し；または R_d と R_e は、それらが結合される原子と一緒にになって O、N H もしくは S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を場合により含有する 5 ~ 6 員環を形成し；

R_x および R_y は独立して、水素、(C ₁ ~ C ₆) アルキル、(C ₂ ~ C ₆) アシルもしくは (C ₁ ~ C ₆) シクロアルキルを表し；または R_x と R_y は、それらが結合される原子と一緒にになって 5 ~ 6 員環を形成する)

の化合物またはその医薬的に許容できる塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 5】

G が、水素またはメチルを表す、請求項 4 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6】

G が、水素を表す、請求項 4 または 5 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 7】

R_a が、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ または $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、ここで $(C_1 \sim C_4)$ アルキルが、 $-OH$ 、 $-C(O)NR_xR_y$ 、 $-NR_xR_y$ 、グアニジノ、ヘテロアリアルまたはアリアル-OH で置換される、請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 8】

R_a が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、カルボン酸、イミダゾリルまたは $p-OH$ (フェニル) で置換された $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し；かつ R_a が、水素である、請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 9】

R_a が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、イミダゾリルまたは $p-OH$ (フェニル) で置換された $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し；かつ R_a が、水素である、請求項 4 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 10】

R_a が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2-(p-OH)$ (フェニル)、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2$ (イミダゾリル) または $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$ を表す、請求項 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 11】

R_a が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2-(p-OH)$ (フェニル)、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-CH_2$ (イミダゾリル) または $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$ を表す、請求項 4 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 12】

R_a が、 $-CH_2OH$ または $-CH(CH_3)OH$ を表す、請求項 4 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 13】

R_a が、 $-CH_2OH$ を表す、請求項 12 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 14】

R_a と R_a が、それらが結合される原子と一緒にシクロペンチル環またはシクロヘキシル環を形成する、請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 15】

R_b が、 $-CH_2C(O)OH$ または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し、ここで $(C_1 \sim C_6)$ アルキルが、 $-OH$ 、 $-C(O)NR_xR_y$ またはヘテロアリアルで場合により置換され、ここで前記ヘテロアリアルが、ヒドロキシルで場合によりさらに置換される、請求項 4 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 16】

R_b が、 $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、カルボン酸、インドリル、 $-NH-(C_2 \sim C_6)$ アシル) または $-C(O)NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル) で場合により置換された、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し；かつ R_c が、水素を表す、請求項 4 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 17】

R_b が、 $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、インドリル、 $-NH-(COCH_3)$ または $-C(O)NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル) で場合により置換された、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し；かつ R_c が、水素を表す、請求項 4 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 18】

R_b が、イソプロピル、*sec*-ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、-

$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}(\text{COCH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (インドリル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (ヘキシル) または $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (ヘキシル) を表す、請求項 4 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 19】

R_b が、イソプロピル、sec-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}(\text{COCH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (インドリル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (ヘキシル) または $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (ヘキシル) を表す、請求項 4 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 20】

R_b が、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ を表す、請求項 4 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 21】

R_b が、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ を表す、請求項 20 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 22】

R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒になってピロリジン環を形成する、請求項 4 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 23】

R_d が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ または $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ で置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し；かつ R_e が、水素を表す、請求項 4 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 24】

R_d が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ を表す、請求項 4 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 25】

R_d が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ を表す、請求項 24 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 26】

R_d が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ を表す、請求項 25 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 27】

R_d と R_e が、それらが結合される原子と一緒になってピロリジン環を形成する、請求項 4 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 28】

G が、水素または ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表し；

R_a が、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ または ($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し、ここで ($C_1 \sim C_4$) アルキルが、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_y$ 、グアニジノ、ヘテロアリアルまたはアリアル- OH で置換され；

$R_{a'}$ が、水素を表し；または R_a と $R_{a'}$ が、それらが結合される原子と一緒になって 5 ~ 6 員環を形成し；

R_b が、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ または $-(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し、ここで ($C_1 \sim C_6$) アルキルが、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_y$ 、ヘテロアリアルの場合により置換され；ここで前記ヘテロアリアルが、ヒドロキシルの場合によりさらに置換され；

R_c が、水素を表し；または R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒になって 5 ~ 6 員環を形成し；

R_d が、 H 、または $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_x\text{R}_y$ もしくはカルボン酸で置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表し；

R_e が、水素を表し；または R_d と R_e が、それらが結合される原子と一緒にあって O、NH もしくは S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を場合により含有する 5 ~ 6 員環を形成し；かつ

R_x および R_y が独立して、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_2 \sim C_6$) アシルを表す、

請求項 4 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 29】

G が、水素またはメチルを表し；

R_a が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2-(p-OH(フェニル))$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-CH_2(イミダゾリル)$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ または $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$ を表し；

$R_{a'}$ が、水素を表し；または R_a と $R_{a'}$ が、それらが結合される原子と一緒にあってシクロペンチル環またはシクロヘキシル環を形成し；

R_b が、イソプロピル、sec-ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH(COCH_3)$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 、 $-CH_2(インドリル)$ 、 $-CH_2C(O)NH(ヘキシル)$ または $-(CH_2)_2C(O)NH(ヘキシル)$ を表し；

R_c が、水素を表し；または R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒にあってピロリジン環を形成し；

R_d が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-CH_2COOH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表し；かつ

R_e が、水素を表し；または R_d と R_e が、それらが結合される原子と一緒にあってピロリジン環を形成する、

請求項 4 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 30】

G が、水素またはメチルを表し；

R_a が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2-(p-OH(フェニル))$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ 、 $-CH_2(イミダゾリル)$ または $-(CH_2)_3-N(=NH)-NH_2$ を表し；

$R_{a'}$ が、水素を表し；または R_a と $R_{a'}$ が、それらが結合される原子と一緒にあってシクロヘキシル環を形成し；

R_b が、イソプロピル、sec-ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_4-NH(COCH_3)$ 、 $-CH_2(インドリル)$ 、 $-CH_2C(O)NH(ヘキシル)$ または $-(CH_2)_2C(O)NH(ヘキシル)$ を表し；

R_c が、水素を表し；または R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒にあってピロリジン環を形成し；

R_d が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表し；かつ

R_e が、水素を表し；または R_d と R_e が、それらが結合される原子と一緒にあってピロリジン環を形成する、

請求項 4 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 31】

R_a が、 $-CH_2OH$ または $-CH(CH_3)OH$ を表し、 R_b が、 $-CH_2C(O)NH_2$ または $-CH_2C(O)OH$ を表し、かつ R_d が、 $-CH_2OH$ または $-CH(CH_3)OH$ を表す、請求項 28 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 32】

R_a が、 $-CH_2OH$ または $-CH(CH_3)OH$ を表し、 R_b が、 $-CH_2C(O)NH_2$ を表し、かつ R_d が、 $-CH(CH_3)OH$ を表す、請求項 31 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 33】

R_a が、 $-CH_2OH$ を表し、 R_b が、 $-CH_2C(O)NH_2$ を表し、かつ R_d が、 $-CH(CH_3)OH$ を表す、請求項 31 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 34】

R_a が、 $-CH(CH_3)OH$ を表し、 R_b が、 $-CH_2C(O)NH_2$ を表し、かつ R_d が、 $-CH_2OH$ を表す、請求項 31 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 35】

前記 VISTA 経路を阻害する前記化合物が、以下の表：

【表 1】

エントリー No.	G	R _a	R _a '	R _b	R _c	R _d	R _e
1	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
3	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
4	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H
5	H	-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(フェニル)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
6	Me	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ (インドリル) Trp W	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
9	H	-CH ₂ OH Ser S	H	イソプロピル Val V	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
10	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH(ヘキシル) Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
11	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	<i>sec</i> -ブチル Ile I	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H
12	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	-CH ₂ OH Ser S	H
13	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H
14	H	-CH ₂ (イミダゾリル) His H	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
15	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

エントリー No.	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
16	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
17	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH(COCH ₃) (acyl) Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
18	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(ヘキシル) Gln Q	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
19	H	シクロヘキシル環		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
20	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
21	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
22	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
24	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
25	H	シクロペンチル環		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
26	H	-(CH ₂) ₂ COOH Glu E	H	ピロリジン環 Pro P		-CH ₂ COOH Asp D	H
27	H	-CH ₂ OH Ser S	H	<i>sec</i> -ブチル Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

から選択される、請求項 4 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 36】

前記 V I S T A 経路を阻害する前記化合物が、以下の表：

【表 2】

エントリー No.	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
1	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
3	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
4	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H
5	H	-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(フェニル)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
6	Me	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ (インドリル) Trp W	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
9	H	-CH ₂ OH Ser S	H	イソプロピル Val V	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
10	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH(ヘキシル) Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
12	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	-CH ₂ OH Ser S	H
13	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H
14	H	-CH ₂ (イミダゾリル) His H	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
16	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
18	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(ヘキシル) Gln Q	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
19	H	シクロヘキシル環		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

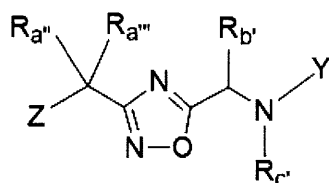
エントリー No.	G	R _a	R _{a'}	R _b	R _c	R _d	R _e
20	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
21	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
22	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H

から選択される、請求項4に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項37】

前記TIM-3経路の前記阻害剤が、式(II)：

【化2】



式(II)

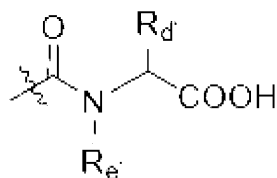
(式中、

Zは、-OHまたは-NH-G'を表し；

G'は、水素または(C₁~C₆)アルキルを表し；

Yは、水素または以下の構造式：

【化3】



により表される基を表し；

R_a、は、-OH、-NR_xR_y、-SR_x、カルボン酸、グアニジノまたはアリアルで置換された(C₁~C₆)アルキルを表し、ここで前記アリアル基は、ヒドロキシルで場合によりさらに置換され、またはR_aとGは、それらが結合される原子と一緒にあってO、NもしくはSから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~6員環を形成し；

R_a、は、水素を表し；またはR_a、とR_a、は、それらが結合される原子

と一緒にあってO、NもしくはSから選択される1～3個のヘテロ原子を場合により含有する5～6員環を形成し；

$R_{b'}$ は、 $-C(O)NR_{x'}$ 、 $R_{y'}$ 、 $-NR_{x'}R_{y'}$ またはカルボン酸で場合により置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルを表し；

$R_{c'}$ は、水素を表し；または $R_{b'}$ と $R_{c'}$ は、それらが結合される原子と一緒にあってO、NもしくはSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員環を形成して、ここで前記5～6員環は、ヒドロキシルで場合によりさらに置換され；

$R_{d'}$ は、 $-OR_{x'}$ 、カルボン酸またはアリーール-OHで場合により置換された、($C_1 \sim C_6$)アルキルを表し；

$R_{e'}$ は、水素を表し；または $R_{d'}$ と $R_{e'}$ は、それらが結合される原子と一緒にあってO、NもしくはSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員環を形成し；かつ

$R_{x'}$ および $R_{y'}$ は独立して、水素、($C_1 \sim C_6$)アルキルまたは($C_2 \sim C_6$)アシルを表す)

の化合物またはその医薬的に許容できる塩である、請求項1～36のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項38】

Zが、 $-NH-G'$ を表す、請求項37に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項39】

G' が、水素またはメチルを表す、請求項37または38に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項40】

G' が、水素を表す、請求項37～39のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項41】

Zが、 $-OH$ を表す、請求項37に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項42】

$R_{a'}$ が、 $-OH$ 、 $-NR_{x'}$ 、 $R_{y'}$ 、 $-NH-(C=NH)-NH_2$ 、 $-SR_{x'}$ 、カルボン酸またはアリーールで置換された($C_1 \sim C_4$)アルキルを表し、ここで前記アリーール基が、ヒドロキシルで場合によりさらに置換される、請求項37～41のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項43】

$R_{a'}$ が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-(C=NH)-NH_2$ 、 $-SCH_3$ 、カルボン酸、フェニルまたはp-OH(フェニル)で置換された($C_1 \sim C_4$)アルキルを表し、かつ $R_{a'}$ が、水素である、請求項37～42のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項44】

$R_{a'}$ が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、カルボン酸またはフェニルで置換された($C_1 \sim C_4$)アルキルを表し、かつ $R_{a'}$ が、水素である、請求項37～43のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項45】

$R_{a'}$ が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-SCH_3$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$ 、 $-CH_2-(フェニル)$ または $-CH_2-(p-OH(フェニル))$ を表す、請求項37～44のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項46】

$R_{a'}$ が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$ または $-CH_2-(フェニル)$ を表す、請求項37～45のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項47】

$R_{a'}$ が、 $-CH_2OH$ または $-CH(CH_3)OH$ を表す、請求項 37 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 48】

$R_{a'}$ が、 $-CH_2OH$ を表す、請求項 47 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 49】

$R_{a'}$ と G' が、それらが結合される原子と一緒に O 、 N または S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員環を形成する、請求項 37 または 38 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 50】

前記 5 ~ 6 員環が、モルホリン環である、請求項 49 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 51】

$R_{a'}$ と $R_{a''}$ が、それらが結合される原子と一緒に O 、 N または S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を場合により含有する 5 ~ 6 員環を形成する、請求項 37 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 52】

前記 5 ~ 6 員環が、シクロペンチル環である、請求項 51 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 53】

R_b が、 $-C(O)NR_xR_y$ 、 $-NR_xR_y$ またはカルボン酸で場合により置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルを表す、請求項 37 ~ 52 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 54】

R_b が、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C(O)CH_3)$ またはカルボン酸で場合により置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し、かつ R_c が、水素を表す、請求項 37 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 55】

R_b が、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH(C(O)CH_3)$ またはカルボン酸で場合により置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し、かつ R_c が、水素を表す、請求項 37 ~ 54 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 56】

R_b が、*sec*-ブチル、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH(C(O)CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表す、請求項 37 ~ 55 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 57】

R_b が、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH(C(O)CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表す、請求項 37 ~ 56 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 58】

R_b が、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表す、請求項 37 ~ 57 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 59】

R_b が、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表す、請求項 58 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 60】

R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒に O 、 N または S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員環を形成し、ここで前記 5 ~ 6 員環が、ヒドロキシルで場合によりさらに置換される、請求項 37 ~ 52 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

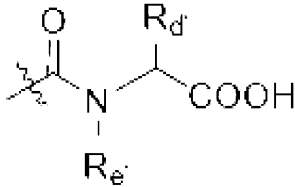
【請求項 61】

前記 5 ~ 6 員環が、ピロリジン環またはペリリジン環であり、前記ピロリジン環が、ヒドロキシルで場合によりさらに置換される、請求項 60 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 62】

Y が、以下の構造式

【化 4】



により表される基を表す、請求項 37 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 63】

R_d が、-OH、-OCH₃、-C(O)OH または p-OH (フェニル) で場合により置換された、(C₁ ~ C₄) アルキルを表し、かつ R_e が、水素を表す、請求項 37 ~ 62 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 64】

R_d が、イソプロピル、sec-ブチル、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-CH(CH₃)OCH₃、-CH₂C(O)OH または -CH₂-(p-OH (フェニル)) を表す、請求項 37 ~ 63 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 65】

R_d が、sec-ブチル、-CH₂OH または -CH(CH₃)OH を表す、請求項 37 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 66】

R_d が、-CH(CH₃)OH を表す、請求項 65 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 67】

R_d と R_e が、それらが結合される原子と一緒にあって O、N または S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員環を形成する、請求項 37 ~ 62 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 68】

前記 5 ~ 6 員環が、ピロリジン環である、請求項 67 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 69】

Y が、水素を表す、請求項 37 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

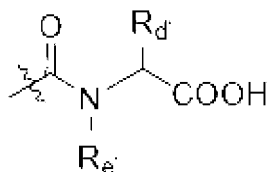
【請求項 70】

Z が、-OH または -NH-G' を表し；

G' が、水素または (C₁ ~ C₆) アルキルを表し；

Y が、以下の構造式

【化5】



により表される基を表し；

$R_{a'}$ が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、カルボン酸、グアニジノまたはアールで置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表し；

$R_{a'}$ が、水素を表し；または $R_{a'}$ と $R_{a'}$ が、それらが結合される原子と一緒にあって O、N もしくは S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を場合により含有する 5 ~ 6 員環を形成し；

R_b が、 $-C(O)NR_x$ 、 R_y 、またはカルボン酸で場合により置換された、($C_1 \sim C_6$) アルキルを表し；

R_c が、水素を表し；または R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒にあって O、N もしくは S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員環を形成し；

R_d が、 $-OR_x$ で場合により置換された、($C_1 \sim C_6$) アルキルを表し；

R_e が、水素を表し；または R_d と R_e が、それらが結合される原子と一緒にあって O、N もしくは S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員環を形成し；かつ

R_x および R_y が独立して、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_2 \sim C_6$) シルを表す、

請求項 37 に記載の 使用のための医薬組成物。

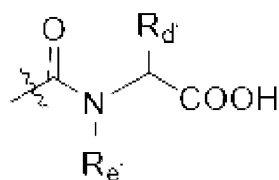
【請求項 71】

Z が、 $-OH$ または $-NH-G'$ を表し；

G' が、水素またはメチルを表し；

Y が、水素または以下の構造式

【化6】



により表される基を表し；

$R_{a'}$ が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2-SCH_3$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_3-NH(C=NH)$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2$ (フェニル) もしくは $-CH_2$ (p-OH (フェニル)) を表し；または $R_{a'}$ と G' が、それらが結合される原子と一緒にあってモルホリン環を形成し；

$R_{a'}$ が、水素を表し；または $R_{a'}$ と $R_{a''}$ が、それらが結合される原子と一緒にシクロペンチル環を形成し；

$R_{b'}$ が、*sec*-ブチル、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH(C(O)CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表し；

$R_{c'}$ が、水素を表し；または $R_{b'}$ と $R_{c'}$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環もしくはピペリジン環を形成し、ここで前記ピロリジン環が、ヒドロキシルで場合によりさらに置換され；

$R_{d'}$ が、イソプロピル、*sec*-ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ または $-CH_2-(p-OH(\text{フェニル}))$ を表し；かつ

$R_{e'}$ が、水素を表し；または $R_{d'}$ と $R_{e'}$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環を形成する、

請求項 37 に記載の 使用のための医薬組成物。

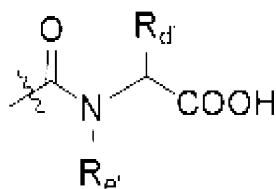
【請求項 72】

Z が、 $-OH$ または $-NH-G'$ を表し；

G' が、水素またはメチルを表し；

Y が、以下の構造式：

【化 7】



により表される基を表し；

$R_{a''}$ が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$ 、または $-CH_2-(\text{フェニル})$ を表し；

$R_{a''}$ が、水素を表し；

$R_{b''}$ が、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表し；

$R_{c''}$ が、水素を表し；または $R_{b''}$ と $R_{c''}$ が、それらが結合される原子と一緒にピロリジン環もしくはピペリジン環を形成し；

$R_{d''}$ が、*sec*-ブチル、 $-CH_2OH$ または $-CH(CH_3)OH$ を表し；かつ

$R_{e''}$ が、水素を表す、

請求項 37 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 73】

$R_{a''}$ が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ または $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$ を表し； $R_{b''}$ が、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表し；かつ $R_{d''}$ が、 $-CH_2OH$ または $-CH(CH_3)OH$ を表す、請求項 70 ~ 72 のいずれか 1 項に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 74】

$R_{a''}$ が、 $-CH_2OH$ または $-CH(CH_3)OH$ を表し； $R_{b''}$ が、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表し；かつ $R_{d''}$ が、 $-CH(CH_3)$

) OHを表す、請求項73に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項75】

$R_{a, \cdot}$ が、 $-CH_2OH$ を表し； $R_{b, \cdot}$ が、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表し；かつ $R_{d, \cdot}$ が、 $-CH(CH_3)OH$ を表す、請求項73に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項76】

$R_{a, \cdot}$ が、 $-CH(CH_3)OH$ を表し； $R_{b, \cdot}$ が、 $-CH_2C(O)NH_2$ を表し；かつ $R_{d, \cdot}$ が、 $-CH_2OH$ を表す、請求項73に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項77】

$R_{a, \cdot}$ が、 $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$ を表し； R_b が、 $-CH_2C(O)NH_2$ を表し；かつ R_d が、 $-CH_2OH$ を表す、請求項73に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項78】

前記TIM-3経路を阻害する前記化合物が、以下の表：

【表 3】

エントリー No.	Z	G'	R _a '	R _a ''	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
28	-NH-G'	H	- (CH ₂) ₂ C(O)O H Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
29	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	<i>sec</i> -ブチル Ile I	H
30	-NH-G'	H	-CH ₂ -(フェニル) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
31	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
32	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	- (CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
33	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	- (CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
34	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
35	-NH-G'	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
36	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	イソプロピル Val V	H
37	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₂ SCH ₃ Met M	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H
38	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	- (CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ OH Ser S	H
39	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
40	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
41	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OMe Thr T(OMe)	H

エントリー No.	Z	G'	R _a '	R _a '''	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
42	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	<i>sec</i> -ブチル Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
43	-NH-G'	モルホリン			-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
44	-NH-G'	モルホリン			- (CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
45	-NH-G'	H	-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(フェニル)) Tyr Y	H	-(4-OH-(ピロリジン環)) ヒドロキシ-プロ		-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(フェニル)) Tyr Y	H
46	-NH-G'	H	-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(フェニル)) Tyr Y	H	-(ピペリジン)		-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(フェニル)) Tyr Y	H
47	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ - NH(C(O)CH ₃) Lys K(acyl)	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
48	-NH-G'	H	-CH ₂ -(<i>p</i> - OH(フェニル)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
49	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
50	-NH-G'	H	シクロペンチル環		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)- NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
53	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-	-

から選択される、請求項 3 7 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 7 9】

前記 TIM - 3 経路を阻害する前記化合物が、以下の表：

【表 4】

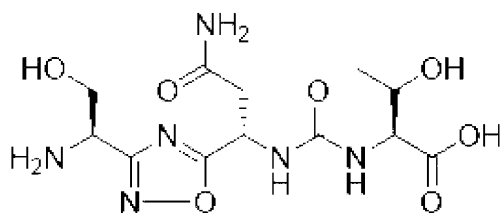
エントリー no.	Z	G'	R _a '	R _a '''	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
28	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
29	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	<i>sec</i> -ブチル Ile I	H
30	-NH-G'	H	-CH ₂ -(フェニル) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
31	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
32	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
33	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
34	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
35	-NH-G'	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₃ - NH(C=NH)- NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H

から選択される、請求項 37 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 80】

前記 V I S T A 経路を阻害する前記化合物が、

【化 8】

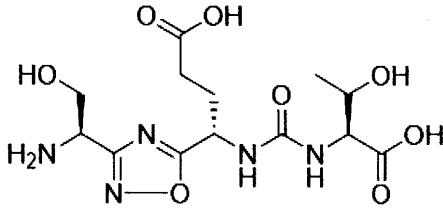


またはその医薬的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の 使用のための医薬組成物。

【請求項 81】

前記 T I M - 3 経路を阻害する前記化合物が、

【化 9】



またはその医薬的に許容できる塩である、請求項 1 または 8 0 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 8 2】

医薬組成物が、癌、免疫障害、免疫不全障害、炎症性障害、感染性疾患、および移植片拒絶から選択される疾患または障害を処置するためのものである、請求項 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 8 3】

前記疾患または障害が、癌である、請求項 8 2 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 8 4】

前記癌が、小細胞肺癌、多発性骨髄腫、膀胱癌、原発性腺管癌、卵巣癌、ホジキンリンパ腫、胃癌、急性骨髄性白血病、および膵臓癌から選択される、請求項 8 3 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 8 5】

前記癌が、芽細胞腫、乳癌、上皮癌、結腸癌、肺癌、黒色腫、前立腺癌、腎臓癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、大腸癌、直腸癌、肛門部癌、腹膜癌、胃癌、精巣癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、食道癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎の癌、肉腫、尿道癌、陰茎の癌、慢性または急性白血病、小児の固形腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、中皮腫、胸腺癌、骨髄腫、膀胱の癌、尿管癌、腎盂の癌、肝癌、膵臓癌、移植後リンパ増殖性障害 (PTLD)、中枢神経系 (CNS) の新生物、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、類表皮癌、唾液腺癌、扁平上皮癌、母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫 (脳腫瘍に関連するものなど)、メイグス症候群、メルケル細胞癌、および環境により誘導される癌から選択される、請求項 8 3 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 8 6】

前記疾患または障害が、感染性疾患である、請求項 8 2 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 8 7】

前記感染性疾患が、細菌感染、ウイルス感染、真菌感染または寄生虫感染である、請求項 8 6 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 8 8】

前記感染性疾患が、

炭疽病、バシラス綱、ボルデテラ属、ボレリア、ボツリヌス中毒症、ブルセラ属、バークホルデリア属、カンピロバクター属、クラミジア属、コレラ、クロストリジウム属、コノコッカス属 (Conococcus)、コリネバクテリウム属、ジフテリア、エンテロバクター属、エンテロコッカス属、エルウィニア属、エシェリキア属、フランシセラ属、ヘモフィリス属、ヘリコバクター属、クレブシエラ属、レジオネラ属、レプトスピラ属、レプトスピラ症、リステリア属、ライム病、髄膜炎菌、マイコバクテリウム属、マイコプラズマ属、ネイセリア属、パスルレラ属、ペロバクター属、疫病、ニューモコッカス属 (Pneumococcus)、プロテウス属、シュードモナス属、リケッチア属、サルモネラ属、セラチア属、シゲラ属、スタフィロコッカス属、ストレプトコッカス属、タヌス、トレポネーマ属、ピブリオ属、エルシニア属、キサントモナス属、

アルボウイルス脳炎ウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスⅠ型、単純ヘルペスⅡ型、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタインバーウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルスⅧ型、パピローマウイルス、BKウイルス、コロナウイルス、エコーウイルス、ジョン・カニンガム(JC)ウイルス、天然痘、B型肝炎、ボカウイルス、パルボウイルスB19、アストロウイルス、ノーウォークウイルス、コクサッキーウイルス、A型肝炎、ポリオウイルス、ライノウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、C型肝炎、黄熱病、デング熱ウイルス、西ナイルウイルス、風疹、E型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス(HTLV)、インフルエンザ、グアナリトウイルス、フニンウイルス、ラッサウイルス、マチュポウイルス、サビアウイルス、クリミアコンゴ出血熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、はしかウイルス、軟体動物ウイルス、おたふく風邪ウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヘンドラウイルス、ニバウイルス、狂犬病、D型肝炎、ロタウイルス、オルビウイルス、コルチウイルス、ワクシニアウイルス、バナウイルス、

驚口瘡、アスペルギルス属、プラストマイセス・デルマティティジス、カンジダ属、コクシジオイデス・イミティス、クリプトコッカス属、ヒストプラズマ・カプスラツム、ムコール目、パラコクシジオイデス・ブラシリエンシス、スポロトリウム症、スポロスリックス・シェンキー、接合菌症、クロモプラストミセス症、ロボミコーシス、菌腫、爪真菌症、砂毛症癩風(*pie dra pityriasis versicolor*)、白癬性毛瘡、頭部白癬、体部白癬、頑癬、黄癬、黒癬、足白癬、耳真菌症、フェオフィホ真菌症、リノスポリジウム症、

アカントアメーバ、バベシア・ミクロッティ、バランチジウム・コリ、エンタモエーバ・ヒストリティカ、ジアルジア・ランブリア、クリプロスポリジウム・ムリス、トリパノソーマ・ガンビエンス、トリパノソーマ・ローデシエンス、トリパノソーマ・ブルセイ、トリパノソーマ・クルージ、メキシコリーシュマニア、ブラジルリーシュマニア、熱帯リーシュマニア、リーシュマニア、ドノバニ、トキソプラズマ・ゴンディ、プラスモジウム・ビバックス、プラスモジウム・オベール、四日熱マラリア原虫、プラスモジウム・ファルシパルム、ニューモシスティス・カリニ、膾トリコモナス、ヒストモナス・メレアグリディス、双腺綱(*Secementea*)、鞭虫、アスカリス・ラムブリコイデス、エンテロビウス・ベルミクラリス、アンキロストーマ・デュオデナーレ、ネグレリア・フォウレリ、ネカトル・アメリカヌス、ニッポストロンギルス・ブラジリエンシス、ストロンギロイデス・ステルコラリス、ウケレリア・バンクrofティ、ドラクンクルス・メディネンシス、住血吸虫、肝吸虫、腸内吸虫、肺吸虫、スキストソーマ・マンソニ、スキストソーマ・ヘマトビウム、スキストソーマ・ジャポニカム、ファスキオラ・ヘパティカ、ファスキオラ・ギガンティカ、ヘテロフィエス・ヘテロフィエス、およびパラゴニムス・ウェスターマニ

から選択される、請求項86に記載の使用のための医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0270

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0270】

均等物

表題の発明の具体的実施形態を議論したが、上記明細書は例示であり、限定ではない。本発明の多くの変更が、この明細書および以下の特許請求の範囲を見ることにより当業者に明白となろう。本発明の全範囲は、均等物の全範囲と共に特許明細書を参照し、そしてそのような変更と共に本明細書を参照することにより、決定されなければならない。

いくつかの実施形態を以下に示す。

項1

対象における免疫応答を調整する方法であって、前記対象をVISTA経路の阻害剤お

よび T I M - 3 経路の阻害剤と接触させることを含む、方法。

項 2

前記 V I S T A 経路の前記阻害剤が、P D - 1 経路をさらに阻害する、項 1 に記載の方法。

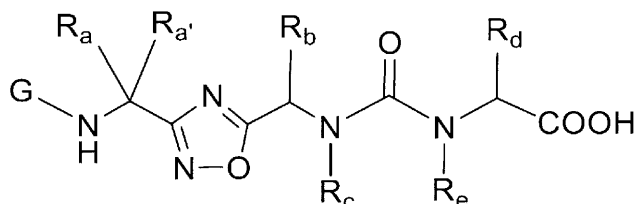
項 3

前記 T I M - 3 経路の前記阻害剤が、P D - 1 経路をさらに阻害する、項 1 または 2 に記載の方法。

項 4

前記 V I S T A 経路の前記阻害剤が、式 (I) :

【化 1 7】



式 (I)

(式中、

G は、水素または (C ₁ ~ C ₆) アルキルを表し；

R _a は、- O H、- C (O) N R _x R _y、- N R _x R _y、グアニジノ、カルボン酸、ヘテロアリアルまたはアリアル - O H で置換された (C ₁ ~ C ₆) アルキルを表し；

R _a ' は、水素を表し；または R _a と R _a ' は、それらが結合される原子と一緒にあって 5 ~ 6 員環を形成し；

R _b は、- O H、- C (O) N R _x R _y、- N R _x R _y、カルボン酸またはヘテロアリアルで場合により置換された、(C ₁ ~ C ₆) アルキルを表し；ここで前記ヘテロアリアルは、ヒドロキシルで場合によりさらに置換され；

R _c は、水素を表し；または R _b と R _c は、それらが結合される原子と一緒にあって 5 ~ 6 員環を形成し；

R _d は、H、または - O H、- N R _x R _y もしくはカルボン酸で置換された (C ₁ ~ C ₆) アルキルを表し；

R _e は、水素を表し；または R _d と R _e は、それらが結合される原子と一緒にあって O、N H もしくは S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を場合により含有する 5 ~ 6 員環を形成し；

R _x および R _y は独立して、水素 (C ₁ ~ C ₆) アルキル、(C ₂ ~ C ₆) アシルもしくは (C ₁ ~ C ₆) シクロアルキルを表し；または R _x と R _y は、それらが結合される原子と一緒にあって 5 ~ 6 員環を形成する) の化合物またはその医薬的に許容できる塩である、項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 5

G が、水素またはメチルを表す、項 4 に記載の方法。

項 6

G が、水素を表す、項 4 または 5 に記載の方法。

項 7

R _a が、- (C H ₂) ₂ C (O) O H または (C ₁ ~ C ₄) アルキルを表し、ここで (C ₁ ~ C ₄) アルキルが、- O H、- C (O) N R _x R _y、- N R _x R _y、グアニジノ、ヘテロアリアルまたはアリアル - O H で置換される、項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 8

R_a が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、カルボン酸、イミダゾリルまたは $p-OH$ (フェニル) で置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し；かつ $R_a \cdot$ が、水素である、項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 9

R_a が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、イミダゾリルまたは $p-OH$ (フェニル) で置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し；かつ $R_a \cdot$ が、水素である、項 4 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 10

R_a が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2-(p-OH(フェニル))$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2(イミダゾリル)$ または $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$ を表す、項 4 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 11

R_a が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2-(p-OH(フェニル))$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-CH_2(イミダゾリル)$ または $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$ を表す、項 4 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 12

R_a が、 $-CH_2OH$ または $-CH(CH_3)OH$ を表す、項 4 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 13

R_a が、 $-CH_2OH$ を表す、項 12 に記載の方法。

項 14

R_a と $R_a \cdot$ が、それらが結合される原子と一緒にシクロペンチル環またはシクロヘキシル環を形成する、項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 15

R_b が、 $-CH_2C(O)OH$ または ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表し、ここで ($C_1 \sim C_6$) アルキルが、 $-OH$ 、 $-C(O)NR_xR_y$ またはヘテロアリールで場合により置換され、ここで前記ヘテロアリールが、ヒドロキシルで場合によりさらに置換される、項 4 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 16

R_b が、 $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、カルボン酸、インドリル、 $-NH-(C_2 \sim C_6)$ アシル) または $-C(O)NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル) で場合により置換された、($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し；かつ R_c が、水素を表す、項 4 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 17

R_b が、 $-OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、インドリル、 $-NH-(COCH_3)$ または $-C(O)NH-(C_1 \sim C_6)$ アルキル) で場合により置換された、($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し；かつ R_c が、水素を表す、項 4 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 18

R_b が、イソプロピル、*sec*-ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH(COCH_3)$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 、 $-CH_2(インドリル)$ 、 $-CH_2C(O)NH(ヘキシル)$ または $-(CH_2)_2C(O)NH(ヘキシル)$ を表す、項 4 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 19

R_b が、イソプロピル、*sec*-ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH(COCH_3)$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2(インドリル)$ 、 $-CH_2C(O)NH(ヘキシル)$ または $-(CH_2)_2C(O)NH(ヘキシル)$ を表す、項 4 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 2 0

R_b が、 $-CH_2C(O)NH_2$ または $-CH_2C(O)OH$ を表す、項 4 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 2 1

R_b が、 $-CH_2C(O)NH_2$ を表す、項 2 0 に記載の方法。

項 2 2

R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒になってピロリジン環を形成する、項 4 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 2 3

R_d が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ または $-C(O)OH$ で置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し；かつ R_e が、水素を表す、項 4 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 2 4

R_d が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表す、項 4 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 2 5

R_d が、 $-CH_2OH$ または $-CH(CH_3)OH$ を表す、項 2 4 に記載の方法。

項 2 6

R_d が、 $-CH(CH_3)OH$ を表す、項 2 5 に記載の方法。

項 2 7

R_d と R_e が、それらが結合される原子と一緒になってピロリジン環を形成する、項 4 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 2 8

G が、水素または ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表し；

R_a が、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ または ($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し、ここで ($C_1 \sim C_4$) アルキルが、 $-OH$ 、 $-C(O)NR_xR_y$ 、 $-NR_xR_y$ 、グアニジノ、ヘテロアリアルまたはアリアル- OH で置換され；

R_a が、水素を表し；または R_a と R_a が、それらが結合される原子と一緒になって 5 ~ 6 員環を形成し；

R_b が、 $-CH_2C(O)OH$ または ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表し、ここで ($C_1 \sim C_6$) アルキルが、 $-OH$ 、 $-C(O)NR_xR_y$ 、 $-NR_xR_y$ 、ヘテロアリアルで場合により置換され；ここで前記ヘテロアリアルが、ヒドロキシルで場合によりさらに置換され；

R_c が、水素を表し；または R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒になって 5 ~ 6 員環を形成し；

R_d が、H、または $-OH$ 、 $-NR_xR_y$ もしくはカルボン酸で置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルを表し；

R_e が、水素を表し；または R_d と R_e が、それらが結合される原子と一緒になって O、NH もしくは S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を場合により含有する 5 ~ 6 員環を形成し；かつ

R_x および R_y が独立して、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_2 \sim C_6$) アシルを表す、

項 4 に記載の方法。

項 2 9

G が、水素またはメチルを表し；

R_a が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2-(p-OH(フェニル))$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-CH_2(イミダゾリル)$ 、 $-(CH_2)_2COOH$ または $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$ を表し；

R_a が、水素を表し；または R_a と R_a が、それらが結合される原子と一緒になってシクロペンチル環またはシクロヘキシル環を形成し；

R_b が、イソプロピル、sec-ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、-

$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}(\text{COCH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (インドリル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (ヘキシル) または $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (ヘキシル) を表し;

R_c が、水素を表し; または R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒にあってピロリジン環を形成し;

R_d が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ または $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ を表し; かつ

R_e が、水素を表し; または R_d と R_e が、それらが結合される原子と一緒にあってピロリジン環を形成する、

項 4 に記載の方法。

項 3 0

G が、水素またはメチルを表し;

R_a が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-(p-\text{OH}(\text{フェニル}))$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (イミダゾリル) または $-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ を表し;

$R_{a'}$ が、水素を表し; または R_a と $R_{a'}$ が、それらが結合される原子と一緒にあってシクロヘキシル環を形成し;

R_b が、イソプロピル、*sec*-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}(\text{COCH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2$ (インドリル)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (ヘキシル) または $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (ヘキシル) を表し;

R_c が、水素を表し; または R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒にあってピロリジン環を形成し;

R_d が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ または $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ を表し; かつ

R_e が、水素を表し; または R_d と R_e が、それらが結合される原子と一緒にあってピロリジン環を形成する、

項 4 に記載の方法。

項 3 1

R_a が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ を表し、 R_b が、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ または $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ を表し、かつ R_d が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ を表す、項 28 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 3 2

R_a が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ を表し、 R_b が、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ を表し、かつ R_d が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ を表す、項 31 に記載の方法。

項 3 3

R_a が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ を表し、 R_b が、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ を表し、かつ R_d が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ を表す、項 31 に記載の方法。

項 3 4

R_a が、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ を表し、 R_b が、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ を表し、かつ R_d が、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ を表す、項 31 に記載の方法。

項 3 5

前記 V I S T A 経路を阻害する前記化合物が、以下の表:

【表 16】

Cmd 番号	G	R _a	R _a '	R _b	R _c	R _d	R _e
1	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
3	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
4	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H
5	H	-CH ₂ -(p-OH(フェニル)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
6	Me	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ (インドリル) Trp W	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
9	H	-CH ₂ OH Ser S	H	イソプロピル Val V	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
10	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH(ヘキシル) Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
11	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂	H	sec-ブチル	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH	H

Cmd 番号	G	R _a	R _a '	R _b	R _c	R _d	R _e
		Gln Q		Ile I		Glu E	
12	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	-CH ₂ OH Ser S	H
13	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H
14	H	-CH ₂ (イミダゾ リル) His H	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
15	H	-(CH ₂) ₃ -NH(C= NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
16	H	-(CH ₂) ₃ -NH(C= NH)-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
17	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH(COCH ₃) (アシル) Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
18	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(へ キシル) Gln Q	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
19	H	シクロヘキシル環		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
20	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
21	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
22	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
24	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
25	H	シクロペンチル環		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
26	H	-(CH ₂) ₂ COOH Glu E	H	ピロリジン環 Pro P		-CH ₂ COOH Asp D	H
27	H	-CH ₂ OH Ser S	H	sec-ブチル Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

から選択される、項 4 に記載の方法。

項 3 6

前記 V I S T A 経路を阻害する前記化合物が、以下の表：

【表 17】

Cmd 番号	G	R _a	R _a '	R _b	R _c	R _d	R _e
1	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
2	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
3	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
4	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H
5	H	-CH ₂ -(p-OH(フェニル)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
6	Me	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
7	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
8	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ (インドリル) Trp W	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
9	H	-CH ₂ OH Ser S	H	イソプロピル Val V	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
10	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH(ヘキシル) Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
12	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH ₂ Gln Q	H	-CH ₂ OH Ser S	H
13	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ OH Ser S	H
14	H	-CH ₂ (イミダゾリル) His H	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
16	H	-(CH ₂) ₃ -NH(C=NH) -NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH ₂ OH Ser S	H
18	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)NH(ヘキシル) Gln Q	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
19	H	シクロヘキシル環		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
20	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H

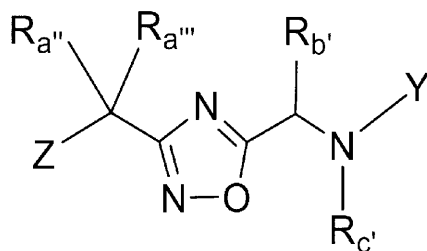
Cmd 番号	G	R _a	R _a '	R _b	R _c	R _d	R _e
21	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
22	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
23	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H

から選択される、項 4 に記載の方法。

項 3 7

前記 TIM - 3 経路の前記阻害剤が、式 (I I) :

【化 1 8】



式 (I I)

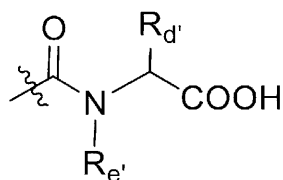
(式中、

Z は、-OH または -NH-G' を表し；

G' は、水素または (C₁ ~ C₆) アルキルを表し；

Y は、水素または以下の構造式：

【化 1 9】



により表される基を表し；

R_a' は、-OH、-NR_xR_y、-SR_x、カルボン酸、グアニジノまたはアリアルで置換された (C₁ ~ C₆) アルキルを表し、ここで前記アリアル基は、ヒドロキシルで場合によりさらに置換され、または R_a と G は、それらが結合される原子と一緒になっ

てO、NもしくはSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員環を形成し

;
 $R_{a \cdot \cdot \cdot}$ は、水素を表し;または $R_{a \cdot \cdot \cdot}$ と $R_{a \cdot \cdot \cdot}$ は、それらが結合される原子
と一緒にあってO、NもしくはSから選択される1～3個のヘテロ原子を場合により含有
する5～6員環を形成し;

$R_{b \cdot}$ は、 $-C(O)NR_{x \cdot}R_{y \cdot}$ 、 $-NR_{x \cdot}R_{y \cdot}$ またはカルボン酸で場合により置
換された($C_1 \sim C_6$)アルキルを表し;

$R_{c \cdot}$ は、水素を表し;または $R_{b \cdot}$ と $R_{c \cdot}$ は、それらが結合される原子と一緒にな
ってO、NもしくはSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員環を形成
して、ここで前記5～6員環は、ヒドロキシルで場合によりさらに置換され;

$R_{d \cdot}$ は、 $-OR_{x \cdot}$ 、カルボン酸またはアリール-OHで場合により置換された、($C_1 \sim C_6$)
アルキルを表し;

$R_{e \cdot}$ は、水素を表し;または $R_{d \cdot}$ と $R_{e \cdot}$ は、それらが結合される原子と一緒にな
ってO、NもしくはSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員環を形成
し;かつ

$R_{x \cdot}$ および $R_{y \cdot}$ は独立して、水素、($C_1 \sim C_6$)アルキルまたは($C_2 \sim C_6$)
アシルを表す)の化合物またはその医薬的に許容できる塩である、項1～36のいずれか
1項に記載の方法。

項 3 8

Zが、 $-NH-G'$ を表す、項37に記載の方法。

項 3 9

G' が、水素またはメチルを表す、項37または38に記載の方法。

項 4 0

G' が、水素を表す、項37～39のいずれか1項に記載の方法。

項 4 1

Zが、 $-OH$ を表す、項37に記載の方法。

項 4 2

$R_{a \cdot \cdot \cdot}$ が、 $-OH$ 、 $-NR_{x \cdot}R_{y \cdot}$ 、 $-NH(C=NH)-NH_2$ 、 $-SR_{x \cdot \cdot}$ 、
カルボン酸またはアリールで置換された($C_1 \sim C_4$)アルキルを表し、ここで前記アリ
ール基が、ヒドロキシルで場合によりさらに置換される、項37～41のいずれか1項に
記載の方法。

項 4 3

$R_{a \cdot \cdot \cdot}$ が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C=NH)-NH_2$ 、 $-SCH_3$ 、カルボン
酸、フェニルまたはp-OH(フェニル)で置換された($C_1 \sim C_4$)アルキルを表し、
かつ $R_{a \cdot \cdot \cdot}$ が、水素である、項37～42のいずれか1項に記載の方法。

項 4 4

$R_{a \cdot \cdot \cdot}$ が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、カルボン酸またはフ
ェニルで置換された($C_1 \sim C_4$)アルキルを表し、かつ $R_{a \cdot \cdot \cdot}$ が、水素である、項
37～43のいずれか1項に記載の方法。

項 4 5

$R_{a \cdot \cdot \cdot}$ が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(C$
 $H_2)_2-SCH_3$ 、 $-(CH_2)_2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_3-NH(C=NH)$
 $-NH_2$ 、 $-CH_2-$ (フェニル)または $-CH_2-$ (p-OH(フェニル))を表す、
項37～44のいずれか1項に記載の方法。

項 4 6

$R_{a \cdot \cdot \cdot}$ が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(C$
 $H_2)_2C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_3-NH(C=NH)-NH_2$ または $-CH_2-$ (
フェニル)を表す、項37～45のいずれか1項に記載の方法。

項 4 7

$R_{a \cdot \cdot \cdot}$ が、 $-CH_2OH$ または $-CH(CH_3)OH$ を表す、項37～46のいずれ

か 1 項に記載の方法。

項 4 8

$R_{a \cdot}$ が、 $-CH_2OH$ を表す、項 4 7 に記載の方法。

項 4 9

$R_{a \cdot}$ と G' が、それらが結合される原子と一緒にあって O、N または S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員環を形成する、項 3 7 または 3 8 に記載の方法。

項 5 0

前記 5 ~ 6 員環が、モルホリン環である、項 4 9 に記載の方法。

項 5 1

$R_{a \cdot}$ と $R_{a \cdot}$ が、それらが結合される原子と一緒にあって O、N または S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を場合により含有する 5 ~ 6 員環を形成する、項 3 7 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 5 2

前記 5 ~ 6 員環が、シクロペンチル環である、項 5 1 に記載の方法。

項 5 3

$R_{b \cdot}$ が、 $-C(O)NR_x \cdot R_y \cdot$ 、 $-NR_x \cdot R_y \cdot$ またはカルボン酸で場合により置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルを表す、項 3 7 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 5 4

$R_{b \cdot}$ が、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C(O)CH_3)$ またはカルボン酸で場合により置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し、かつ $R_{c \cdot}$ が、水素を表す、項 3 7 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 5 5

$R_{b \cdot}$ が、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH(C(O)CH_3)$ またはカルボン酸で場合により置換された ($C_1 \sim C_4$) アルキルを表し、かつ $R_{c \cdot}$ が、水素を表す、項 3 7 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 5 6

$R_{b \cdot}$ が、*sec*-ブチル、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH(C(O)CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表す、項 3 7 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 5 7

$R_{b \cdot}$ が、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_4-NH(C(O)CH_3)$ 、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表す、項 3 7 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 5 8

$R_{b \cdot}$ が、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表す、項 3 7 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 5 9

$R_{b \cdot}$ が、 $-CH_2C(O)OH$ または $-(CH_2)_2C(O)OH$ を表す、項 5 8 に記載の方法。

項 6 0

$R_{b \cdot}$ と $R_{c \cdot}$ が、それらが結合される原子と一緒にあって O、N または S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員環を形成し、ここで前記 5 ~ 6 員環が、ヒドロキシルで場合によりさらに置換される、項 3 7 ~ 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

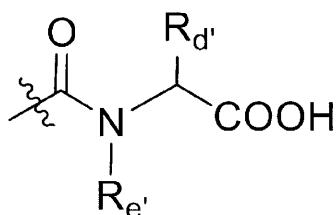
項 6 1

前記 5 ~ 6 員環が、ピロリジン環またはピペリジン環であり、前記ピロリジン環が、ヒドロキシルで場合によりさらに置換される、項 6 0 に記載の方法。

項 6 2

Y が、以下の構造式

【化20】



により表される基を表す、項37～61のいずれか1項に記載の方法。

項63

$R_{d'}$ が、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ または $p-OH$ (フェニル)で場合により置換された、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルを表し、かつ $R_{e'}$ が、水素を表す、項37～62のいずれか1項に記載の方法。

項64

$R_{d'}$ が、イソプロピル、*sec*-ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH_2C(O)OH$ または $-CH_2-(p-OH(フェニル))$ を表す、項37～63のいずれか1項に記載の方法。

項65

$R_{d'}$ が、*sec*-ブチル、 $-CH_2OH$ または $-CH(CH_3)OH$ を表す、項37～64のいずれか1項に記載の方法。

項66

$R_{d'}$ が、 $-CH(CH_3)OH$ を表す、項65に記載の方法。

項67

$R_{d'}$ と $R_{e'}$ が、それらが結合される原子と一緒にあってO、NまたはSから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員環を形成する、項37～62のいずれか1項に記載の方法。

項68

前記5～6員環が、ピロリジン環である、項67に記載の方法。

項69

Yが、水素を表す、項37～61のいずれか1項に記載の方法。

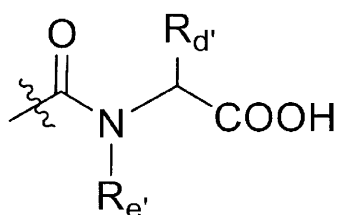
項70

Zが、 $-OH$ または $-NH-G'$ を表し；

G'が、水素または $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；

Yが、以下の構造式

【化21】



により表される基を表し；

$R_{a'}$ が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、カルボン酸、グアニジノまたはアリールで置換された

(C₁ ~ C₆) アルキルを表し；

R_a が、水素を表し；または R_a と R_a が、それらが結合される原子と一緒にあって O、N もしくは S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を場合により含有する 5 ~ 6 員環を形成し；

R_b が、-C(O)NR_x、R_y、またはカルボン酸で場合により置換された、(C₁ ~ C₆) アルキルを表し；

R_c が、水素を表し；または R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒にあって O、N もしくは S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員環を形成し；

R_d が、-OR_x で場合により置換された、(C₁ ~ C₆) アルキルを表し；

R_e が、水素を表し；または R_d と R_e が、それらが結合される原子と一緒にあって O、N もしくは S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員環を形成し；かつ

R_x および R_y が独立して、水素、(C₁ ~ C₆) アルキルまたは (C₂ ~ C₆) アシルを表す、

項 37 に記載の方法。

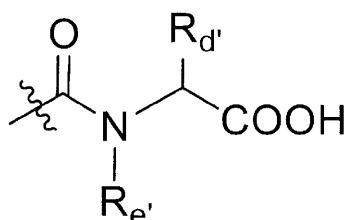
項 71

Z が、-OH または -NH-G' を表し；

G' が、水素またはメチルを表し；

Y が、水素または以下の構造式

【化 22】



により表される基を表し；

R_a が、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₂-SCH₃、-(CH₂)₂-C(O)OH、-(CH₂)₃-NH(C=NH)-NH₂、-CH₂-(フェニル)もしくは-CH₂-(p-OH(フェニル))を表し；または R_a と G' が、それらが結合される原子と一緒にあってモルホリン環を形成し；

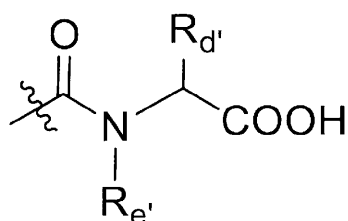
R_a が、水素を表し；または R_a と R_a が、それらが結合される原子と一緒にあってシクロペンチル環を形成し；

R_b が、sec-ブチル、-CH₂-C(O)NH₂、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₄-NH(C(O)CH₃)、-CH₂-C(O)OH または -(CH₂)₂-C(O)OH を表し；

R_c が、水素を表し；または R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒にあってピロリジン環もしくはペリリジン環を形成し、ここで前記ピロリジン環が、ヒドロキシルで場合によりさらに置換され；

R_d が、イソプロピル、sec-ブチル、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-CH(CH₃)OCH₃、-CH₂-C(O)OH または -CH₂-(p-OH(フェニル))を表し；かつ

R_e が、水素を表し；または R_d と R_e が、それらが結合される原子と一緒にあってピロリジン環を形成する、項 37 に記載の方法。

項 7 2Z が、-OH または -NH-G' を表し；G' が、水素またはメチルを表し；Y が、以下の構造式；【化 2 3】により表される基を表し；R_a が、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-(CH₂)₄-NH₂、-(CH₂)₂C(O)OH、-(CH₂)₃-NH(C=NH)-NH₂、または -CH₂-(フェニル)を表し；R_a が、水素を表し；R_b が、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)OH または -(CH₂)₂C(O)OH を表し；R_c が、水素を表し；または R_b と R_c が、それらが結合される原子と一緒になってピロリジン環もしくはピペリジン環を形成し；R_d が、sec-ブチル、-CH₂OH または -CH(CH₃)OH を表し；かつR_e が、水素を表す、項 3 7 に記載の方法。項 7 3R_a が、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH または -(CH₂)₃-NH(C=NH)-NH₂ を表し；R_b が、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)OH または -(CH₂)₂C(O)OH を表し；かつ R_d が、-CH₂OH または -CH(CH₃)OH を表す、項 7 0 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載の方法。項 7 4R_a が、-CH₂OH または -CH(CH₃)OH を表し；R_b が、-CH₂C(O)OH または -(CH₂)₂C(O)OH を表し；かつ R_d が、-CH(CH₃)OH を表す、項 7 3 に記載の方法。項 7 5R_a が、-CH₂OH を表し；R_b が、-CH₂C(O)OH または -(CH₂)₂C(O)OH を表し；かつ R_d が、-CH(CH₃)OH を表す、項 7 3 に記載の方法。項 7 6R_a が、-CH(CH₃)OH を表し；R_b が、-CH₂C(O)NH₂ を表し；かつ R_d が、-CH₂OH を表す、項 7 3 に記載の方法。項 7 7R_a が、-(CH₂)₃-NH(C=NH)-NH₂ を表し；R_b が、-CH₂C(O)NH₂ を表し；かつ R_d が、-CH₂OH を表す、項 7 3 に記載の方法。項 7 8前記 T I M - 3 を阻害する前記化合物が、以下の表；

【表 18】

Cmd 番号	Z	G'	R _a '	R _a '	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
28	-NH- G'	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
29	-NH- G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	sec-ブチル Ile I	H
30	-NH- G'	H	-CH ₂ -(フェニ ル) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
31	-NH- G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

Cmd 番号	Z	G'	R _a '	R _a '	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
32	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
33	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
34	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
35	-NH-G'	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
36	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	イソプロピ ル Val V	H
37	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₂ SCH ₃ Met M	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H
38	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ OH Ser S	H
39	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
40	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
41	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OMe Thr T(OMe)	H
42	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	sec-ブチル Ile I	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
43	-NH-G'	モルホリン			-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
44	-NH-G'	モルホリン			-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
45	-NH-G'	H	-CH ₂ -(p-OH(フェニル)) Tyr Y	H	-(4-OH-(ピロリジン環)) ヒドロキシ-Pro		-CH ₂ -(p-OH(フェニル)) Tyr Y	H
46	-NH-G'	H	-CH ₂ -(p-OH(フェニル)) Tyr Y	H	-(ピペリジン)		-CH ₂ -(p-OH(フェニル)) Tyr Y	H
47	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₄ -NH(C(O)CH ₃) Lys K(アシ ル)	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
48	-NH-G'	H	-CH ₂ -(p-OH(フェニル)) Tyr Y	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H

Cmd 番号	Z	G'	R _a '	R _d '	R _b '	R _c '	R _d '	R _e '
49	-NH- G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H
50	-NH- G'	H	シクロペンチル環		-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-NH- G'	H	-(CH ₂) ₃ -NH(C=NH))-NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H
53	-NH- G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-	-

から選択される、項 37 に記載の方法。

項 79

前記 TIM - 3 経路を阻害する前記化合物が、以下の表：

【表 19】

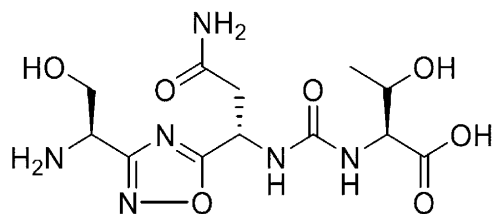
Cmd 番号	Z	G'	R _{a'}	R _{d'}	R _{b'}	R _{c'}	R _{d'}	R _{c'}
28	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
29	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	sec-ブチル Ile I	H
30	-NH-G'	H	-CH ₂ -(フェニル) Phe F	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
31	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)OH Asp D	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
32	-NH-G'	CH ₃	-CH ₂ OH Ser S	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
33	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₄ -NH ₂ Lys K	H	-(CH ₂) ₂ C(O)OH Glu E	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
34	-NH-G'	H	-CH ₂ OH Ser S	H	CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
35	-NH-G'	H	-CH(CH ₃)OH D-Thr t	H	CH ₂ C(O)NH ₂ D-Asn n	H	-CH ₂ OH D-Ser s	H
51	-OH	-	-CH ₂ OH Ser S	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH(CH ₃)OH Thr T	H
52	-NH-G'	H	-(CH ₂) ₃ -NH(C=NH)- NH ₂ Arg R	H	-CH ₂ C(O)NH ₂ Asn N	H	-CH ₂ OH Ser S	H

から選択される、項 37 に記載の方法。

項 80

前記 V I S T A 経路を阻害する前記化合物が、

【化 24】

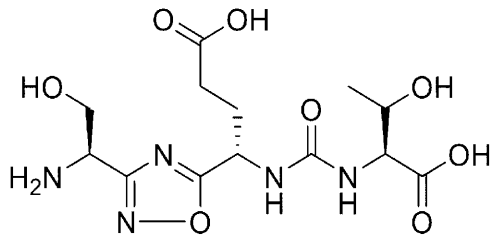


またはその医薬的に許容できる塩である、項 1 に記載の方法。

項 81

前記 T I M - 3 経路を阻害する前記化合物が、

【化 2 5】



またはその医薬的に許容できる塩である、項 1 または 8 0 に記載の方法。

項 8 2

前記対象が、癌、免疫障害、免疫不全障害、炎症性障害、感染性疾患、および移植片拒絶から選択される疾患または障害に罹患している、項 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

項 8 3

前記疾患または障害が、処置される、項 8 2 に記載の方法。

項 8 4

前記疾患または障害が、癌である、項 8 2 または 8 3 に記載の方法。

項 8 5

疾患または障害の前記処置が、腫瘍細胞の増殖および / または転移を阻害することを含む、項 8 4 に記載の方法。

項 8 6

前記腫瘍細胞が、小細胞肺癌、多発性骨髄腫、膀胱癌、原発性腺管癌、卵巣癌、ホジキンリンパ腫、胃癌、急性骨髄性白血病、および膵臓癌から選択される癌に由来する、項 8 5 に記載の方法。

項 8 7

前記腫瘍細胞が、芽細胞腫、乳癌、上皮癌、結腸癌、肺癌、黒色腫、前立腺癌、腎臓癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、大腸癌、直腸癌、肛門部癌、腹膜癌、胃癌、精巣癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、食道癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎の癌、肉腫、尿道癌、陰茎の癌、慢性または急性白血病、小児の固形腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、中皮腫、胸腺癌、骨髄腫、膀胱の癌、尿管癌、腎盂の癌、肝癌、膵臓癌、移植後リンパ増殖性障害 (P T L D)、中枢神経系 (C N S) の新生物、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、類表皮癌、唾液腺癌、扁平上皮癌、母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫 (脳腫瘍に関連するものなど)、メイグス症候群、メルケル細胞癌、および環境により誘導される癌から選択される癌に由来する、項 8 5 に記載の方法。

項 8 8

前記疾患または障害が、感染性疾患である、項 8 2 または 8 3 に記載の方法。

項 8 9

前記感染性疾患が、細菌感染、ウイルス感染、真菌感染または寄生虫感染である、項 8 8 に記載の方法。

項 9 0

前記感染性疾患が、

炭疽病、パシラス綱、ボルデテラ属、ボレリア、ボツリヌス中毒症、ブルセラ属、パークホルデリア属、カンピロバクター属、クラミジア属、コレラ、クロストリジウム属、コノコッカス属 (C o n o c o c c u s)、コリネバクテリウム属、ジフテリア、エンテロバクター属、エンテロコッカス属、エルウィニア属、エシェリキア属、フランシセラ属、ヘモフィリス属、ヘリコバクター属、クレブシエラ属、レジオネラ属、レプトスピラ属、レプトスピラ症、リステリア属、ライム病、髄膜炎菌、マイコバクテリウム属、マイコバ

ラズマ属、ネイセリア属、パスルレラ属、ペロバクター属、疫病、ニューモコッカス属 (Pneumococcus)、プロテウス属、シュードモナス属、リケッチア属、サルモネラ属、セラチア属、シゲラ属、スタフィロコッカス属、ストレプトコッカス属、テタヌス、トレポネーマ属、ピブリオ属、エルシニア属、およびキサントモナス属から選択される少なくとも1つの細菌；

アルボウイルス脳炎ウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスI型、単純ヘルペス2型、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタインバーウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス8型、パピローマウイルス、BKウイルス、コロナウイルス、エコーウイルス、ジョン・カニンガム(JC)ウイルス、天然痘、B型肝炎、ポカウイルス、バルボウイルスB19、アストロウイルス、ノーウォークウイルス、コクサッキーウイルス、A型肝炎、ポリオウイルス、ライノウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、C型肝炎、黄熱病、デング熱ウイルス、西ナイルウイルス、風疹、E型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス(HTLV)、インフルエンザ、グアナリトウイルス、フニンウイルス、ラッサウイルス、マチュポウイルス、サビアウイルス、クリミアコンゴ出血熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、はしかウイルス、軟体動物ウイルス、おたふく風邪ウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヘンドラウイルス、ニバウイルス、狂犬病、D型肝炎、ロタウイルス、オルビウイルス、コルチウイルス、ワクシニアウイルス、およびバナウイルスから選択される少なくとも1つのウイルス；

驚口瘡、アスペルギルス属(フミガタス、ニガー他)、プラストマイセス・デルマティティジス、カンジダ属(アルピカンス、クルセイ、グラブラタ、トロピカリス他)、コクシジオイデス・イミティス、クリプトコッカス属(ネオフォルマンズ他)、ヒストプラズマ・カプスラツム、ムコール目(ムコル、アブシジア、リゾプス(rhizophus))、パラコクシジオイデス・ブラシリエンシス、スポロトリウム症、スポロスリックス・シェンキー、接合菌症、クロモプラストミセス症、ロボミコーシス、菌腫、爪真菌症、砂毛症癬風(piedra pityriasis versicolor)、白癬性毛瘡、頭部白癬、体部白癬、頑癬、黄癬、黒癬、足白癬、耳真菌症、フェオフィホ真菌症、およびリノスポリジウム症から選択される少なくとも1つの真菌感染；

アカントアメーバ、パベシア・ミクロッティ、バランチジウム・コリ、エンタモエーバ・ヒストリティカ、ジアルジア・ランブリア、クリブロスポリジウム・ムリス、トリパノソーマ・ガンビエンス、トリパノソーマ・ローデシエンス、トリパノソーマ・ブルセイ、トリパノソーマ・クルージ、メキシコリーシュマニア、ブラジルリーシュマニア、熱帯リーシュマニア、リーシュマニア、ドノバニ、トキソプラズマ・ゴンディ、プラスモジウム・ピバックス、プラスモジウム・オベール、四日熱マラリア原虫、プラスモジウム・ファルシパルム、ニューモシステイス・カリニ、腔トリコモナス、ヒストモナス・メレアグリデイス、双腺綱(Secementea)、鞭虫、アスカリス・ラムブリコイデス、エンテロビウス・ベルミクラリス、アンキロストーマ・デュオデナレ、ネグレリア・フォウレリ、ネカトル・アメリカヌス、ニッポストロンギルス・ブラジリエンシス、ストロンギロイデス・ステルコラリス、ウケレリア・バンクrofティ、ドラクンクルス・メディネンシス、住血吸虫、肝吸虫、腸内吸虫、肺吸虫、スキストソーマ・マンソニ、スキストソーマ・ヘマトビウム、スキストソーマ・ジャポニカム、ファスキオラ・ヘパティカ、ファスキオラ・ギガンティカ、ヘテロフィエス・ヘテロフィエス、およびパラゴニムス・ウェスターマニから選択される少なくとも1つの寄生虫から選択される、項88に記載の方法。

項91

医薬的に許容できる担体または賦形剤と、項4~36および80のいずれか1項に記載の少なくとも1種の式(I)の化合物または医薬的に許容できるその塩と、項37~79および81のいずれか1項に記載の少なくとも1種の式(II)の化合物または医薬的に許容できるその塩とを含む医薬組成物。

項92

抗癌剤、化学療法剤または抗増殖性化合物の少なくとも1種をさらに含む、項9 1に記載の医薬組成物。

項9 3

項9 1に記載の医薬組成物の治療有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、癌を処置する方法。

項9 4

項9 1に記載の医薬組成物の治療有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む、感染性疾患を処置する方法。

項9 5

前記感染性疾患が、細菌感染、ウイルス感染、真菌感染または寄生虫感染である、項9 4に記載の方法。

項9 6

前記感染性疾患が、

炭疽病、バシラス綱、ボルデテラ属、ボレリア、ボツリヌス中毒症、ブルセラ属、パークホルデリア属、カンピロバクター属、クラミジア属、コレラ、クロストリジウム属、コノコッカス属、コリネバクテリウム属、ジフテリア、エンテロバクター属、エンテロコッカス属、エルウィニア属、エシェリキア属、フランシセラ属、ヘモフィリス属、ヘリコバクター属、クレブシエラ属、レジオネラ属、レプトスピラ属、レプトスピラ症、リステリア属、ライム病、髄膜炎菌、マイコバクテリウム属、マイコプラズマ属、ネイセリア属、パスルレラ属、ペロバクター属、疫病、ニューモコッカス属、プロテウス属、シュードモナス属、リケッチア属、サルモネラ属、セラチア属、シゲラ属、スタフィロコッカス属、ストレプトコッカス属、テタヌス、トレポネーマ属、ビブリオ属、エルシニア属、およびキサントモナス属から選択される少なくとも1つの細菌；

アルボウイルス脳炎ウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスI型、単純ヘルペス2型、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタインバーウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス8型、パピローマウイルス、BKウイルス、コロナウイルス、エコーウイルス、ジョン・カニングム(JC)ウイルス、天然痘、B型肝炎、ボカウイルス、パルボウイルスB19、アストロウイルス、ノーウォークウイルス、コクサッキーウイルス、A型肝炎、ポリオウイルス、ライノウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、C型肝炎、黄熱病、デング熱ウイルス、西ナイルウイルス、風疹、E型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス(HTLV)、インフルエンザ、グアナリトウイルス、フニンウイルス、ラッサウイルス、マチュポウイルス、サビアウイルス、クリミアコンゴ出血熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、はしかウイルス、軟体動物ウイルス、おたふく風邪ウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヘンドラウイルス、ニパウイルス、狂犬病、D型肝炎、ロタウイルス、オルビウイルス、コルチウイルス、ワクシニアウイルス、およびバナウイルスから選択される少なくとも1つのウイルス；

驚口瘡、アスペルギルス属(フミガタス、ニガー他)、プラストマイセス・デルマティティジス、カンジダ属(アルピカンス、クルセイ、グラブラタ、トロピカリス他)、コクシジオイデス・イミティス、クリプトコッカス属(ネオフォルマンズ他)、ヒストプラズマ・カプスラツム、ムコール目(ムコル、アブシジア、リゾプス)、パラコクシジオイデス・ブラシリエンシス、スポロトリウム症、スポロスリックス・シェンキー、接合菌症、クロモプラストミセス症、ロボミコーシス、菌腫、爪真菌症、砂毛症、白癬性毛瘡、頭部白癬、体部白癬、頑癬、黄癬、黒癬、足白癬、耳真菌症、フェオフィホ真菌症、およびリノスポリジウム症から選択される少なくとも1つの真菌感染；ならびに

アカントアメーバ、パベシア・ミクロッティ、バランチジウム・コリ、エンタモエーバ・ヒストリティカ、ジアルジア・ランブリア、クリブロスポリジウム・ムリス、トリパノソーマ・ガンビエンス、トリパノソーマ・ローデシエンス、トリパノソーマ・ブルセイ、トリパノソーマ・クルージ、メキシコリーシュマニア、ブラジルリーシュマニア、熱帯リーシュマニア、リーシュマニア、ドノバニ、トキシプラズマ・ゴンディ、プラスモジウ

ム・ピバックス、プラスモジウム・オベール、四日熱マラリア原虫、プラスモジウム・ファルシパルム、ニューモシステイス・カリニ、腔トリコモナス、ヒストモナス・メレアグリデイス、双腺綱、鞭虫、アスカリス・ラムブリコイデス、エンテロビウス・ベルミクラリス、アンキロストーマ・デュオデナレ、ネグレリア・フォウレリ、ネカトル・アメリカヌス、ニッポストロンギルス・ブラジリエンシス、ストロンギロイデス・ステルコラリス、ウケレリア・パンクロフティ、ドラクンクルス・メディネンシス、住血吸虫、肝吸虫、腸内吸虫、肺吸虫、スキストソーマ・マンソニ、スキストソーマ・ヘマトビウム、スキストソーマ・ジャポニカム、ファスキオラ・ヘパティカ、ファスキオラ・ギガンティカ、ヘテロフィエス・ヘテロフィエス、およびパラゴニムス・ウェスターマニから選択される少なくとも1つの寄生虫

から選択される、項94に記載の方法。

項97

対象における癌を処置または予防する方法であって、項4～36および80のいずれか1項に記載のVISTA経路を阻害する化合物と、項37～79および81のいずれか1項に記載のTIM-3経路を阻害する化合物とを前記対象にコンジョイントで投与することを含む、方法。

項98

前記癌が、乳癌、結腸癌、肺癌、黒色腫、前立腺癌、および腎臓癌から選択される、項97に記載の方法。

項99

前記癌が、芽細胞腫、乳癌、上皮癌、結腸癌、肺癌、黒色腫、前立腺癌、腎臓癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、子宮癌、卵巣癌、大腸癌、直腸癌、肛門部癌、腹膜癌、胃癌、精巣癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腔癌、外陰癌、食道癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎の癌、肉腫、尿道癌、陰茎の癌、慢性または急性白血病、小児の固形腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、中皮腫、胸腺癌、骨髄腫、膀胱の癌、尿管癌、腎盂の癌、肝癌、膵臓癌、移植後リンパ増殖性障害(PTLD)、中枢神経系(CNS)の新生物、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、類表皮癌、唾液腺癌、扁平上皮癌、母斑症に関連する異常な血管増殖、浮腫(脳腫瘍に関連するものなど)、メイグス症候群、メルケル細胞癌、および環境により誘導される癌から選択される、項97に記載の方法。

項100

1種または複数の追加的化学療法剤をコンジョイントで投与することをさらに含む、項97～99のいずれか1項に記載の方法。

項101

前記1種または複数の追加的化学療法剤が、アピラテロン、アブラキサン、アセグラトン、アシピシン、アクラシノマイシン、アクチミド、アクチノマイシン、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アルドホスファミドグリコシドアレクチニブ、アレンドロネート、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミノレプリン酸、アミノプテリン、アムサクリン、アナストロゾール、アンシタピン、アンギオスタチン、アンギオザイム(angiozyme)、アンゲイジン、アンサマイトシン、アントラマイシン、アンチトロンピンIII、アパチニブ、アラビノシド、アルボプラチン、アスパラギナーゼ、オースラマイシン(authramycin)、アキシチニブ、アザシチジン、アザセリン、アゼテパ、アゾトマイシン、6-アザウリジン、バリシチニブ、バチマスタット、ベンダムスチン、ベニメチニブ、ベンゾドーパ、ベストラブシル、ベキサロテン、ピカルタミド、ピサントレン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、プレキナール、プリバニブ、プリオスタチン、プロピリミン、プラタシン、プラタシノン、プセレリン、プスルファン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カリスタチン、カルステロン、カミノマイシン(caminomycin)、カンボテシン、カペシタピン、カラビシン、カルボプラチン、カルボキノン、カルフィルゾミブ、カルモフル、カルムスチン、カルピシン、カルゼレシン、カルジノフィリン、セデフィンゴール、セジラニブ、クロマフ

ァジン、クロラムブシル、クロロキン、クロロゾトシン、クロロホスファミド、クロモアイシン、シロレマイシン、シスプラチン、シスジクロロジアミン白金（I I）、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、コビメチニブ、コルヒチン、クリスナトール、クリゾチニブ、クリプトフィシン1、クリプトフィシン8、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラピン、サイトカラシンB、シトシンアラビノシド、ダブルフェニブ、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダノプレビル、ダサチニブ、ジアジクオン、ジプロモマンニトール、ダウノルピシン、デシタピン、デフォファミン（defofamine）、デガレリクス、1-デヒドロテストステロン、デランゾミブ、デメコルシン、デメトキシビリジン、デニロイキン、デネニコキン、デノプテリン、デサセチルラビドマイシン、デトルピシン、デキサメタゾン、デクスオルマブラチン、デザグアニン、ジアジクオン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ジクロロアセテート、ジデオキシウリジン、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ジフチトクス、ジフルオロメチロミチン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ジナシクリブ、ドセタキセル、ドラスタチン、ドピチニブ、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドキシサイクリン、ドロロキシフェン、ドロモスタノロン、デュアゾマイシン（duazomycin）、デュオカルマイシン、ジネミシン、エダトレキサート、エフロミチン、酢酸エリブチニウム、エロイテロピン、エメチン、エムシロムス、エンコラフェニブ、エンロブラチン、エノシタピン、エンプロメート、エピプロピジン、エピルピシン、エピチロン、エピチオスタノール、エルプロゾール、エリスモデギブ、エルロチニブ、エソルピシン、エスペラミシン、エストラジオール、エストラムスチン、エタニダゾール、臭化エチジウム、2-エチルヒドラジド、エチドロネート、エトグルシド、エトボシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラピン、フェンレチニド、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラピン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルロシタピン、フルタミド、フォレチニブ、フォルメスタン、フォスキドン、フォテムスチン、フロリン酸、ガシトシン、硝酸ガリウム、ガルニセルチブ、ガンドチニブ、ゲフィチニブ、ゲルダナマイシン、ゲムシタピン、ゲニステイン、グルココルチコイド、ゴセレリン、グラミシジンD、ハービマイシン、ヒルトノール、4-ヒドロキシタモキシフェン、ヒドロキシウレア、イバンドロネート、イダルピシン、イホスファミド、イルモホシン、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インドキシモド、インターフェロン、イプロブラチン、イリノテカン、イロノテカン、イキサゾミブ、ケオキシフェン、ラハーパレブベック、ラメオチド、ラパチニブ、レナリドミド、レスタウルチニブ、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レンチナン、レパミゾール、リアロゾール、リドカイン、リニファニブ、ロメトレキソ（lometrexo）、ロムスチン、ロニダミン、ロソキサントロン、マルセロマイシン、マリゾミブ、マシチニブ、マソプロコール、メイタンシン、メイタンシノール、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、マンノムスチン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メレンゲストロール、メノガリル、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メスナ、メトホルミン、メトトレキサート、メトプリン、メツレドール、ミトラマイシン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトスペル、ミトタン、ミトキサントロン、モメロチニブ、モンタニド、モノメチルアウリスタチンE、モピダモール、モテサニブ、モトリモド、ミコフェノール酸、マイロターグ、nab-パクリタキセル、ナベルピン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニルタミド、ニムスチン、ニトラクリン、ノコダゾール、ノガラマイシン、ノバントロン、ノベンピチン（novembichin）、オビヌツズマブ、オクトレオチド、オリボマイシン、オナプリストン、オルマブラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリチニブ、パルボシクリブ、パミドロネート、バンクラチスタチン、バノビノスタット、パゾパニブ、ペガブタニブ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロン-2b、ペリチニブ、ペメトレキセド、ペントスタチン、N4-ペントキシカルボニル-5-デオキシ-5-フルオロシチジン、ペプロマイシン、ペリホシン、フェナメット、フェネステリン、ピマセルチブ、ピボプロマン、ピボスルファン、ピラルピシン、プリカマイシン、ポドフィリン酸、ポリフェプロサン、ボマリドマイド、ボルフィマー

、ポルフロマイシン、ポトフィロマイシン、プレドニムスチン、プロカイン、プロカルバジン、プロプラノロール、プテロプテリン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ラルチトレキセド、ラロキシフェン、ラニムスチン、ラパマイシン、ラビドマイシン、ラゾキサン、レゴラフェニブ、リセドロネート、レシキモド、リツキシマブ、ロドルピシン、ログレチミド、ロリジン、ルキソリチニブ、サフィンゴール、サルコジクチン (sarcodictyin)、セルメチニブ、セマキサニブ、セムスチン、シマピモド (simapimod)、シムトラゼン、シロリムス、シゾフィラン、ソラフェニブ、スファルフォセート (sparfosate)、スパルソマイシン、スピロゲルマニウム、スピロムスチン、スピロプラチン、スポンギスタチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌル、スニチニブ、スラミン、タリソマイシン、タモキシフェン、タリモジーン、タソシチニブ、タキソール、テガフル、テラチニブ、テロキサントロン、テモボルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テヌアゾン酸、テロキシロン、テストラクトン、テストステロン、テトラカイン、テザシチピン、サリドマイド、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チルドロネート、チラバザミン、チタノセン、チボザニブ、トセラニブ、トファシチニブ、トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000、トボテカン、トレミフェン、トザセルチブ、トラメチニブ、トラスツズマブ、トリアジクオン、トレチノイン、2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、トリロスタン、トリメチロールメラミン、トリメトレキセート、トリプトレリン、トロホスファミド、ツベルシジン、ツビザニブ (tuvizanib)、ウラシル・マスタード、ウベニメクス、ウレドール、ウレタン、バンデタニブ、バブレオチド、バルガテフ (vargatef)、バタラニブ、ベムラフェニブ、ベルラクリン、ベルテボルフィン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピネピジン、ピングリシナート、ピンロイロシン、ピノレルピン、ピンロシジン、ピンゾリジン、ポロゾール、ビスモデギブ、ゼローダ、ザクティマ、ゼニプラチン、ジノスタチン、Ziv-アフィリベルセプト、ゾレドロネート、およびゾルピシンから選択される、項 100 に記載の方法。

項 102

対象における感染を処置または予防する方法であって、項 4 ~ 36 および 80 のいずれか 1 項に記載の VISA 阻害剤と、項 37 ~ 79 および 81 のいずれか 1 項に記載の TIM-3 阻害剤とを前記対象にコンジョイントで投与することを含む、方法。

項 103

前記感染性疾患が、細菌感染、ウイルス感染、真菌感染または寄生虫感染である、項 102 に記載の方法。

項 104

前記感染性疾患が、

炭疽病、バシラス綱、ボルデテラ属、ボツリヌス中毒症、ブルセラ属、バークホルデリア属、カンピロバクター属、クラミジア属、コレラ、クロストリジウム属、コノコッカス属、コリネバクテリウム属、ジフテリア、エンテロバクター属、エンテロコッカス属、エルウィニア属、エシェリキア属、フランシセラ属、ヘモフィリス属、ヘリコバクター属、クレブシエラ属、レジオネラ属、レプトスピラ属、レプトスピラ症、リステリア属、ライム病、髄膜炎菌、マイコバクテリウム属、マイコプラズマ属、ネイセリア属、パサルレラ属、ペロバクター属、疫病、ニューモコッカス属、プロテウス属、シュードモナス属、リケッチア属、サルモネラ属、セラチア属、シゲラ属、スタフィロコッカス属、ストレプトコッカス属、テタヌス、トレポネーマ属、ビブリオ属、エルシニア属、およびキサントモナス属から選択される少なくとも 1 つの細菌；

アルボウイルス脳炎ウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペス I 型、単純ヘルペス 2 型、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタインバーウイルス、サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス 8 型、パピローマウイルス、BK ウイルス、コロナウイルス、エコーウイルス、ジョン・カニンガム (JC) ウイルス、天然痘、B 型肝炎、ボカウイルス、バルボウイルス B 19、アストロウイルス、ノーウォークウイルス、コクサッキーウイルス、A 型肝炎

、ポリオウイルス、ライノウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、C型肝炎、黄熱病、デング熱ウイルス、西ナイルウイルス、風疹、E型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス(HTLV)、インフルエンザ、グアナリトウイルス、フニンウイルス、ラッサウイルス、マチュポウイルス、サビアウイルス、クリミアコンゴ出血熱ウイルス、エボラウイルス、マールブルグウイルス、はしかウイルス、軟体動物ウイルス、おたふく風邪ウイルス、パラインフルエンザ、呼吸器合胞体ウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ヘンドラウイルス、ニバウイルス、狂犬病、D型肝炎、ロタウイルス、オルビウイルス、コルチウイルス、ワクシニアウイルス、およびバナウイルスから選択される少なくとも1つのウイルス；

驚口瘡、アスペルギルス属(フミガタス、ニガー他)、プラストマイセス・デルマティティジス、カンジダ属(アルピカンス、クルセイ、グラブラタ、トロピカリス他)、コクシジオイデス・イミティス、クリプトコッカス属(ネオフォルマンズ他)、ヒストプラズマ・カプスラツム、ムコール目(ムコル、アブシジア、リゾプス)、パラコクシジオイデス・ブラシリエンシス、スポロトリクム症、スポロスリックス・シェンキー、接合菌症、クロモプラストミセス症、ロボミコーシス、菌腫、爪真菌症、砂毛症疲風(*pie d r a p i t y r i a s i s v e r s i c o l o r*)、白癬性毛瘡、頭部白癬、体部白癬、頑癬、黄癬、黒癬、足白癬、耳真菌症、フェオフィホ真菌症、およびリノスポリジウム症から選択される少なくとも1つの真菌感染；ならびに

アカントアメーバ、バベシア・ミクロッティ、バランチジウム・コリ、エンタモエーバ・ヒストリティカ、ジアルジア・ランブリア、クリブロスポリジウム・ムリス、トリパノソーマ・ガンビエンス、トリパノソーマ・ローデシエンス、トリパノソーマ・ブルセイ、トリパノソーマ・クルーヂ、メキシコリーシュマニア、ブラジルリーシュマニア、熱帯リーシュマニア、リーシュマニア、ドノパニ、トキソプラズマ・ゴンディ、プラスモジウム・ピバックス、プラスモジウム・オベール、四日熱マラリア原虫、プラスモジウム・ファルシパルム、ニューモシスティス・カリニ、臈トリコモナス、ヒストモナス・メレアグリデリス、双腺綱、鞭虫、アスカリス・ラムブリコイデス、エンテロビウス・ベルミクラリス、アンキロストーマ・デュオデナレ、ネグレリア・フォウレリ、ネカトル・アメリカヌス、ニッポストロンギルス・ブラジリエンシス、ストロンギロイデス・ステルコラリス、ウケレリア・パンクロフティ、ドラクンクルス・メディネンシス、住血吸虫、肝吸虫、腸内吸虫、肺吸虫、スキストソーマ・マンソニ、スキストソーマ・ヘマトビウム、スキストソーマ・ジャボニカム、ファスキオラ・ヘパティカ、ファスキオラ・ギガンティカ、ヘテロフィエス・ヘテロフィエス、およびパラゴニムス・ウェスターマニから選択される少なくとも1つの寄生虫

から選択される、項102に記載の方法。

項105

VISTA経路を阻害する前記化合物とTIM-3経路を阻害する前記化合物が、同時に投与される、項97~104のいずれか1項に記載の方法。

項106

前記化合物の一方が、他方の化合物の投与前または投与後約5分以内~約168時間以内に投与される、項97~104のいずれか1項に記載の方法。