

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-514836
(P2024-514836A)

(43)公表日 令和6年4月3日(2024.4.3)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 5
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	4 H 0 4 5	
A 6 1 K	31/504 (2006.01)	A 6 1 K	31/504		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全92頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-561762(P2023-561762)			(71)出願人	521161598
(86)(22)出願日	令和4年4月8日(2022.4.8)				ニューリックス セラピューティクス,
(85)翻訳文提出日	令和5年12月6日(2023.12.6)				インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/024119				アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
(87)国際公開番号	WO2022/217123				4 1 5 8, サンフランシスコ, オーウェ
(87)国際公開日	令和4年10月13日(2022.10.13)				ンズ ストリート 1 7 0 0, スイート
(31)優先権主張番号	63/172,644				2 0 5
(32)優先日	令和3年4月8日(2021.4.8)			(74)代理人	100079108
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 稲葉 良幸
(31)優先権主張番号	63/277,122			(74)代理人	100109346
(32)優先日	令和3年11月8日(2021.11.8)				弁理士 大貫 敏史
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(74)代理人	100117189
(31)優先権主張番号	63/290,619				弁理士 江口 昭彦
			最終頁に続く	(74)代理人	100134120
					弁理士 内藤 和彦
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 C B L－B 阻害化合物との組み合わせ療法

(57)【要約】

本開示は、C b l－b 阻害化合物を用いた組み合わせ療法、並びにC b l－b 化合物との組み合わせを含む組成物及びキットに関する。また、治療方法などにおいて、C b l－b 化合物及びその組成物との組み合わせを使用する方法も提供される。

【選択図】 図 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それを必要とする対象において、疾患又は状態を処置又は予防する方法であって、

(a) 有効量の C b l - b 阻害化合物；及び

(b) 1 つ以上のチェックポイント阻害剤

を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記 1 つ以上のチェックポイント阻害剤が、N K 細胞媒介性 A D C C を誘発する薬剤を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 1 つ以上のチェックポイント阻害剤が、C T L A - 4 軸アンタゴニスト、C T L A - 4 結合アンタゴニスト、L A G 3 軸アンタゴニスト、L A G 3 結合アンタゴニスト、P D - 1 軸アンタゴニスト、P D - 1 結合アンタゴニスト、T I G I T 軸アンタゴニスト、T I G I T 結合アンタゴニスト、T I M 3 結合アンタゴニスト、T I M 3 軸アンタゴニスト、V I S T A 軸アンタゴニスト、V I S T A 結合アンタゴニスト、C D 4 7 軸アンタゴニスト、C D 4 7 結合アンタゴニスト、H E R 2 軸アンタゴニスト、又は H E R 2 結合アンタゴニストを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 1 つ以上のチェックポイント阻害剤が、H E R 2 結合アンタゴニストを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 1 つ以上のチェックポイント阻害剤が、リツキシマブを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 1 つ以上のチェックポイント阻害剤が、オフアツムマブを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 1 つ以上のチェックポイント阻害剤が、トラスツズマブを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 1 つ以上の P D - 1 軸アンタゴニストが、前記 P D - 1 軸の小分子遮断剤を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 1 つ以上の P D - 1 軸アンタゴニストが、前記 P D - 1 軸を阻害する抗体を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 10】

前記 1 つ以上の P D - 1 軸アンタゴニストが、P D - 1 結合アンタゴニストを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 1 つ以上の P D - 1 軸アンタゴニストが、抗体 P D - 1 結合アンタゴニストを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 12】

前記抗体 P D - 1 結合アンタゴニストが、ペムブロリズマブである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 13】

前記抗体 P D - 1 結合アンタゴニストが、ニボルマブである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 14】

前記抗体 P D - 1 結合アンタゴニストが、セミプリマブである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 15】

前記 1 つ以上の P D - 1 軸アンタゴニストが、P D - L 1 結合アンタゴニストを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記 1 つ以上の P D - 1 軸アンタゴニストが、抗体 P D - L 1 結合アンタゴニストを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記 P D - L 1 結合アンタゴニストが、アテゾリズマブである、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記 P D - L 1 結合アンタゴニストが、アベルマブである、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記 P D - L 1 結合アンタゴニストが、デュルバルマブである、請求項 1 0 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記 1 つ以上の P D - 1 軸アンタゴニストが、P D - L 2 結合アンタゴニストを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記 1 つ以上の P D - 1 軸アンタゴニストが、抗体 P D - L 2 結合アンタゴニストを含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記 1 つ以上のチェックポイント阻害剤が、C A - 1 7 0、B M S - 8、B M S - 2 0 2、B M S - 9 3 6 5 5 8、C K - 3 0 1、A U N P 1 2、アベルマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、A M P - 2 2 4、M E D I 0 6 8 0 / A M P - 5 1 4、P D R 0 0 1、セミプリマブ、T S R - 0 4 2、ティスレリズマブ / B G B - A 3 1 7、C K - 3 0 1、B M S - 9 3 6 5 5 9、カムレリズマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、ゲノリムズマブ、A 1 6 7、M G A 0 1 2、P F - 0 6 8 0 1 5 9 1、L Y 3 3 0 0 0 5 4、F A Z 0 5 3、P D - 1 1、C X - 0 7 2、B G B - A 3 3 3、B I 7 5 4 0 9 1、J N J - 6 3 7 2 3 2 8 3、A G E N 2 0 3 4、C A - 3 2 7、C X - 1 8 8、S T I - A 1 1 1 0、J T X - 4 0 1 4、(L L Y) A M 0 0 0 1、C B T - 5 0 2、F S 1 1 8、X m A b 2 0 7 1 7、X m A b 2 3 1 0 4、A B 1 2 2、K Y 1 0 0 3、R X I - 7 6 2、P R S - 3 3、A L P N - 2 0 2、T S R - 0 7 5、M C L A - 1 4 5、M G D 0 1 3、及び M G D 0 1 9 からなる群から選択される、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 3】

それを必要とする対象において、疾患又は状態を処置又は予防する方法であって、

(a) 有効量の C b l - b 阻害化合物；及び

(b) 1 つ以上の P A R P 阻害剤

を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 2 4】

前記 1 つ以上の P A R P 阻害剤が、オラパリブ、タラゾパリブ、及びニラパリブからなる群から選択される、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記 1 つ以上の P A R P 阻害剤が、オラパリブを含む、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記 1 つ以上のチェックポイント阻害剤が、タラゾパリブを含む、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記 1 つ以上の P A R P 阻害剤が、ニラパリブを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 8】

それを必要とする対象において、疾患又は状態を処置又は予防する方法であって、

10

20

30

40

50

- (a) 有効量の C b l - b 阻害化合物；及び
 (b) 1つ以上のタキサン阻害剤
 を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 29】

前記 1つ以上のタキサン阻害剤が、パクリタキセル及びドセタキセルからなる群から選択される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 30】

前記 1つ以上のタキサン阻害剤が、パクリタキセルを含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 31】

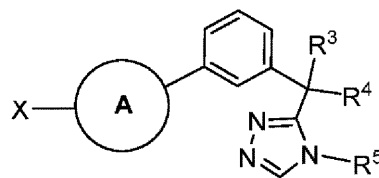
前記 1つ以上のタキサン阻害剤が、ドセタキセルを含む、請求項 23 に記載の方法。

10

【請求項 32】

前記 C b l - b 阻害化合物が、式 (I) によるか、又はその薬学的に許容される立体異性体、互変異性体、塩若しくは溶媒和物

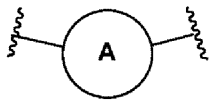
【化 1】



(I)

20

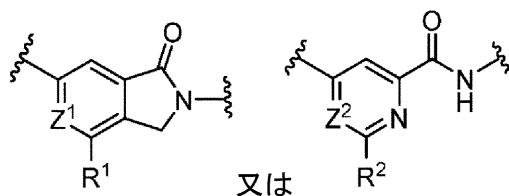
又はその互変異性体、又はその薬学的に許容される塩であって、式中、
 【化 2】



は、

30

【化 3】



であり；

Z¹ は、CH 又は窒素であり；

40

Z² は、CH 又は窒素であり；

R¹ は、-CF₃ 又はシクロプロピルであり；

R² は、-CF₃ 又はシクロプロピルであり、

R³ は、水素、C₁-C₂ アルキル、又は C₁-C₂ ハロアルキルであり；

R⁴ は、水素、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ ハロアルキル、4員～8員ヘテロシクリル、又は C₃-C₆ シクロアルキルであり、

ここで、ヘテロシクリル又はシクロアルキル基は、1～5個の R⁶ 基で任意選択により置換され；

又は R³ 及び R⁴ は、それらが結合される炭素原子と一緒に、C₃-C₅ シクロアルキル又は 4員～6員ヘテロシクリルを形成し、これらはそれぞれ、1～5個の R⁶ 基で

50

任意選択により置換され；

R^5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_3-C_6 シクロアルキルであり；

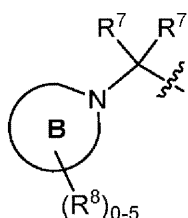
各 R^6 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-O$ (C_1-C_6 アルキル)、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル- CN 、 C_1-C_6 アルキル- OH 、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり；

又は同じ炭素原子に結合された2つの R^6 基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロ C_3-C_6 シクロアルキル又はスピロ4員～6員ヘテロシクリルを形成し；

X は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル- OH 、 C_1-C_6 アルキル- CN 、1～5個の R^8 基で任意選択により置換された C_3-C_6 シクロアルキル、又は

10

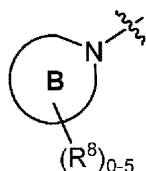
【化4】



20

であり；

【化5】



は、4員～7員ヘテロシクリル又は5員～8員ヘテロアリールであり、ここで、各ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を任意選択により含有し、各ヘテロシクリル又はヘテロアリールは、1～5個の R^8 基で任意選択により置換され；

30

各 R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル- OH 、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり；

又は2つの R^7 基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_5 シクロアルキル又は3員～5員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^8 は、独立して、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル- CN 、 C_1-C_6 アルキル- OH 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、又は $-O$ (C_1-C_6 アルキル) であり；

40

又は2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロ若しくは縮合 C_3-C_5 シクロアルキル又は3員～5員ヘテロシクリルを形成する、請求項1～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

前記 C b l-b 阻害化合物が、表1の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1～32のいずれか一項に記載の方法。

【請求項34】

前記疾患又は状態が、癌である、請求項1～33のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

50

前記疾患又は状態が、固形腫瘍である、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記疾患又は状態が、血液癌である、請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

【0001】 本出願は、2021年4月8日に出願された米国仮特許出願第63／172,644号；2021年11月8日に出願された米国仮特許出願第63／277,122号；及び2021年12月16日に出願された米国仮特許出願第63／290,619号の利益を主張する。各優先特許出願の内容は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

分野

【0002】 C b l - b 阻害化合物を用いた組み合わせ療法、それを投与するための、医薬組成物を含む組成物、及びそれを投与するためのキットが本明細書に提供される。方法及び組成物は、細胞増殖及び癌の処置及び予防に有用である。

【背景技術】

【0003】

背景

【0003】 カシタスB系統リンパ腫癌原遺伝子-b (C b l - b) は、T細胞活性化を負に調節するE3ユビキチンリガーゼである (Wallner et al., Clin Dev. Immunol, 2012:692639)。特定のC b l - b 阻害化合物は、C b l - b がT細胞の下方制御における役割を果たす抑制的な腫瘍微小環境においてT細胞の活性化閾値を低下させることによって、T細胞媒介性抗腫瘍活性を強化することにより、いくつかの潜在的な免疫療法への適用が期待できることが示されている。C b l - b 阻害剤は、そのメカニズムにより、別の癌治療剤の効果を強化し、特定の場合には相乗作用をもたらす可能性がある。特に効果的なC b l - b 阻害剤の組み合わせには、チェックポイント阻害剤と、NK細胞媒介抗体依存性細胞傷害 (ADCC) を誘発する薬剤が含まれる。

20

【発明の概要】

30

【課題を解決するための手段】

【0004】

概要

【0004】 癌を処置するために使用される第2の治療剤との組み合わせにおける使用のためのC b l - b 阻害化合物が本明細書に提供される。本明細書の実施例で実証されるように、C b l - b 阻害化合物と第2の治療剤との組み合わせは、インビボモデルにおいて固形腫瘍に対して実質的に増加した有効性をもたらす。C b l - b 阻害化合物は、それらの医薬組成物及びそれらの製造方法と同様に、本明細書に詳細に記載される。特定の実施形態において、第2の治療剤は、チェックポイント阻害剤である。特定の実施形態において、第2の治療剤は、NK細胞媒介性ADCCを誘発する薬剤である。

40

【0005】

【0005】 一態様において、癌を処置するために第2の抗癌剤と組み合わせるC b l - b 阻害化合物を使用する方法が本明細書に提供される。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、チェックポイント阻害剤である。特定の他の実施形態において、第2の抗癌剤は、NK細胞媒介性ADCCを誘発する薬剤である。

【0006】

【0006】 別の態様において、C b l - b 阻害化合物及び第2の抗癌剤を含む、キット又は組成物が提供される。特定の実施形態において、C b l - b 化合物と第2の抗癌剤は、別個の医薬組成物中にある。特定の実施形態において、C b l - b 化合物と第2の抗癌剤は、別々に投与される。特定の実施形態において、C b l - b 化合物及び第2の抗癌剤

50

は、周期的に投与される。特定の実施形態において、組成物は、医薬組成物である。任意の好適な医薬組成物が使用され得る。特定の実施形態において、C b l - b 化合物の医薬組成物は、経口投与用の組成物である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤の医薬組成物は、非経口投与用の組成物である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、チェックポイント阻害剤である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、NK細胞媒介性ADCCを誘発する薬剤である。

【0007】

【0007】 方法、キット、及び組成物は、細胞増殖を阻害するのに有用である。特定の実施形態において、方法、キット、及び組成物は、癌を処置するのに有用である。

【図面の簡単な説明】

10

【0008】

図面の簡単な説明

【図1】 【0008】 総初代ヒトT細胞に対する化合物23の効果を提供する。

【図2】 【0009】 ビヒクル又は化合物23の投与から25日後の、腫瘍を担持するマウスにおける腫瘍体積を提供する。

【図3】 【0010】 同系トリプルネガティブ乳癌モデルである4T1原発腫瘍を担持するマウスの生存率に対する化合物23の効果を提供する。

【図4A】 【0011】 1日4回又は19回の投与後の腫瘍浸潤リンパ球（TIL）に対する経口投与された化合物23の効果を提供する。

【図4B】 【0011】 4回投与後のCT26腫瘍組織における遺伝子発現免疫関連経路スコアに対する経口投与された化合物23の効果を示す。

20

【図4C】 【0011】 19回投与後のCT26腫瘍組織における遺伝子発現免疫関連経路スコアに対する経口投与された化合物23の効果を示す。

【図5】 【0012】 CD4+細胞、CD8+細胞、又はNK細胞に対する枯渇抗体（抗アシアローGM1）の存在下で化合物23を30mg/kgで経口投与した後の、CT26腫瘍を担持するマウスにおける抗腫瘍効果を示す。

【図6】 【0013】 CT26、MC38、又は4T1腫瘍を有するマウスにおける化合物23及び抗PD1抗体の相乗作用を提供する。

【図7A】 【0014】 パネル7Aは、処置された4T1担癌マウスからの腫瘍及び血液サンプルの両方における、CD8+T細胞免疫表現型に対する化合物23処理の効果を提供する。

30

【図7B】 【0014】 パネル7Bは、処置された4T1担癌マウスからの腫瘍及び血液サンプルの両方における、CD8+T細胞免疫表現型に対する化合物23処理の効果を提供する。

【図7C】 【0014】 パネル7Cは、処置された4T1担癌マウスからの腫瘍及び血液サンプルの両方における、CD8+T細胞免疫表現型に対する化合物23処理の効果を提供する。

【図7D】 【0014】 パネル7Dは、処置された4T1担癌マウスからの腫瘍及び血液サンプルの両方における、CD8+T細胞免疫表現型に対する化合物23処理の効果を提供する。

40

【図8A】 【0015】 パネル8Aは、処置されたCT26担癌マウスからの腫瘍浸潤白血球の密度及び表現型に対する化合物23処置の効果を提供する。

【図8B】 【0015】 パネル8Bは、処置されたCT26担癌マウスからの腫瘍浸潤白血球の密度及び表現型に対する化合物23処置の効果を提供する。

【図8C】 【0015】 パネル8Cは、処置されたCT26担癌マウスからの腫瘍浸潤白血球の密度及び表現型に対する化合物23処置の効果を提供する。

【図8D】 【0015】 パネル8Dは、処置されたCT26担癌マウスからの腫瘍浸潤白血球の密度及び表現型に対する化合物23処置の効果を提供する。

【図8E】 【0015】 パネル8Eは、処置されたCT26担癌マウスからの腫瘍浸潤白血球の密度及び表現型に対する化合物23処置の効果を提供する。

50

【図 8 F】[0015]パネル 8 F は、処置された C T 2 v 6 担癌マウスからの腫瘍浸潤白血球の密度及び表現型に対する化合物 2 3 処置の効果を提供する。

【図 8 G】[0015]パネル 8 G は、処置された C T 2 v 6 担癌マウスからの腫瘍浸潤白血球の密度及び表現型に対する化合物 2 3 処置の効果を提供する。

【図 8 H】[0015]パネル 8 H は、処置された C T 2 v 6 担癌マウスからの腫瘍浸潤白血球の密度及び表現型に対する化合物 2 3 処置の効果を提供する。

【図 8 I】[0015]パネル 8 I は、処置された C T 2 v 6 担癌マウスからの腫瘍浸潤白血球の密度及び表現型に対する化合物 2 3 処置の効果を提供する。

【図 9 A】[0016]パネル 9 A は、化合物 2 3 の抗腫瘍活性の、処置された C T 2 6 担癌マウスの血液中の循環 T 細胞及び N K 細胞、C D 8 + T 細胞、及び活性化 C D 8 + T 細胞のレベルの上昇、並びに循環骨髄細胞 (C D 1 1 b +) のレベルの低下との強い相関関係を提供する。

10

【図 9 B】[0016]パネル 9 B は、化合物 2 3 の抗腫瘍活性の、処置された C T 2 6 担癌マウスの血液中の循環 T 細胞及び N K 細胞、C D 8 + T 細胞、及び活性化 C D 8 + T 細胞のレベルの上昇、並びに循環骨髄細胞 (C D 1 1 b +) のレベルの低下との強い相関関係を提供する。

【図 9 C】[0016]パネル 9 C は、化合物 2 3 の抗腫瘍活性の、処置された C T 2 6 担癌マウスの血液中の循環 T 細胞及び N K 細胞、C D 8 + T 細胞、及び活性化 C D 8 + T 細胞のレベルの上昇、並びに循環骨髄細胞 (C D 1 1 b +) のレベルの低下との強い相関関係を提供する。

20

【図 9 D】[0016]パネル 9 D は、化合物 2 3 の抗腫瘍活性の、処置された C T 2 6 担癌マウスの血液中の循環 T 細胞及び N K 細胞、C D 8 + T 細胞、及び活性化 C D 8 + T 細胞のレベルの上昇、並びに循環骨髄細胞 (C D 1 1 b +) のレベルの低下との強い相関関係を提供する。

【図 9 E】[0016]パネル 9 E は、化合物 2 3 の抗腫瘍活性の、処置された C T 2 6 担癌マウスの血液中の循環 T 細胞及び N K 細胞、C D 8 + T 細胞、及び活性化 C D 8 + T 細胞のレベルの上昇、並びに循環骨髄細胞 (C D 1 1 b +) のレベルの低下との強い相関関係を提供する。

【図 9 F】[0016]パネル 9 F は、化合物 2 3 の抗腫瘍活性の、処置された C T 2 6 担癌マウスの血液中の循環 T 細胞及び N K 細胞、C D 8 + T 細胞、及び活性化 C D 8 + T 細胞のレベルの上昇、並びに循環骨髄細胞 (C D 1 1 b +) のレベルの低下との強い相関関係を提供する。

30

【図 1 0 A】[0017]C T 2 6 腫瘍を有するマウスにおける化合物 2 3 及び抗 C T L A - 4 抗体の相乗作用を提供する。影付きの領域は、化合物 2 3 の Q D 投与を示す。

【図 1 0 B】[0017]C T 2 6 腫瘍を有するマウスにおける化合物 2 3 及び抗 C T L A - 4 抗体の相乗作用を提供する。影付きの領域は、化合物 2 3 の Q D 投与を示す。

【図 1 1 A】[0018]C T 2 6 腫瘍を有するマウスにおける化合物 2 3 及び抗 L A G 3 抗体の相乗作用を提供する。影付きの領域は、化合物 2 3 の Q D 投与を示す。

【図 1 1 B】[0018]C T 2 6 腫瘍を有するマウスにおける化合物 2 3 及び抗 L A G 3 抗体の相乗作用を提供する。影付きの領域は、化合物 2 3 の Q D 投与を示す。

40

【図 1 2 A】[0019]パネル 1 2 A は、ヒト非ホジキンリンパ腫動物モデルにおける化合物 2 3 及び抗 C D 2 0 抗体の強化された効果、及び抗 C D 2 0 抗体の効果が主に N K 細胞によって媒介されることを提供する。

【図 1 2 B】[0019]パネル 1 2 B は、ヒト非ホジキンリンパ腫動物モデルにおける化合物 2 3 及び抗 C D 2 0 抗体の強化された効果、及び抗 C D 2 0 抗体の効果が主に N K 細胞によって媒介されることを提供する。

【図 1 3 A】[0020]パネル 1 3 A は、B R C A 野生型及び B R C A 変異腫瘍細胞株における化合物 2 3 及び P A R P 阻害剤の効果の強化を提供する。

【図 1 3 B】[0020]パネル 1 3 B は、B R C A 野生型及び B R C A 変異腫瘍細胞株における化合物 2 3 及び P A R P 阻害剤の効果の強化を提供する。

50

【図 1 3 C】[0020] パネル 1 3 C は、B R C A 野生型及び B R C A 変異腫瘍細胞株における化合物 2 3 及び P A R P 阻害剤の効果の強化を提供する。

【図 1 4 A】[0021] パネル 1 4 A は、腫瘍細胞における化合物 2 3 及びタキサンの効果の強化を示す。

【図 1 4 B】[0021] パネル 1 4 B は、腫瘍細胞における化合物 2 3 及びタキサンの効果の強化を示す。

【図 1 5 A】[0022] パネル 1 5 A は、化合物 2 3 及び抗 T I G I T 抗体の強化された効果を提供する。

【図 1 5 B】[0022] パネル 1 5 B は、化合物 2 3 及び抗 T I G I T 抗体の強化された効果を提供する。

10

【発明を実施するための形態】

【0009】

実施形態の詳細な説明

1. 定義

[0023] 他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語、表記法、及びその他の科学用語は、本開示に関する当業者によって一般的に理解される意味を有することが意図される。一部の場合には、一般に理解されている意味を有する用語が、明確性のため、及び／又は容易に参照できるように、本明細書で定義されており、そのような定義を本明細書に含めることは、必ずしも当技術分野で一般に理解されているものとの違いを表すものと解釈されるべきではない。本明細書において記載又は参照されている技術及び手順は、一般によく理解され、例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 2nd ed.(1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY に記載されている、広く利用されている分子クローニング方法論などの、当業者による従来の方法論を使用して一般に利用される。必要に応じて、市販のキット及び試薬の使用を伴う手順は、別段の記載がない限り、一般に、製造業者が定めたプロトコル及び条件に従って実行される。

20

【0010】

[0024] 「含む」として本明細書に記載される態様及び実施形態は、実施形態「からなる」及び「から本質的になる」を含むことが理解される。

【0011】

30

[0025] 本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、別段の指示がない限り、又は文脈から明らかでない限り、複数の指示対象を含む。例えば、単数形「an」賦形剤は、1 つ以上の賦形剤を含む。

【0012】

[0026] 「約」値への言及は、その値の 90 % ~ 110 % を包含する。例えば、約 500 億個の細胞は、450 億 ~ 550 億個の細胞を指し、500 億個の細胞を含む。例えば、「約 100 度」の温度は、約 90 度 ~ 約 110 度の温度を指す。

【0013】

[0027] 化合物の数値範囲が示される場合、明示的に除外されない限り、指定される「a」及び「b」を含む、その数値限度の範囲内の全ての化合物が含まれる。例えば、化合物 9 ~ 13 への言及は、化合物 9、10、11、12、及び 13 を指す。

40

【0014】

[0028] 標的に関する「結合アンタゴニスト」という用語は、そのような分子と標的又は 1 つ以上の標的の結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する分子を指す。

【0015】

[0029] 本明細書で使用される「C b l - b」は、C b l - b タンパク質を指す。この用語は、スプライスバリエント又はアレルバリエントを含む、C b l - b の天然バリエントも含む。この用語は、組換え C b l - b タンパク質又はその短縮型バリエントなどの、C b l - b の非天然バリエントも含み、これは、一般に、天然 C b l - b 又は C b l -

50

bの天然バリエーションの結合能力（例えば、E2酵素に結合する能力）を保つ。

【0016】

【0030】 本明細書で使用される「CbL-b阻害剤」は、CbL-b、c-CbL、又はCbL-bタンパク質及びc-CbLタンパク質の両方の活性を阻害する分子を指す。

【0017】

【0031】 本明細書で使用される「c-CbL」は、c-CbLタンパク質を指す。この用語は、スプライスバリエーション又はアレルバリエーションを含む、c-CbLの天然バリエーションも含む。この用語は、組換えc-CbLタンパク質又はその短縮型バリエーションなどの、c-CbLの非天然バリエーションも含み、これは、一般に、天然c-CbL又はc-CbLの天然バリエーションの結合能力（例えば、E2酵素に結合する能力）を保つ。

10

【0018】

【0032】 「CD20」は、例えばヒトにおいて、MS4A1遺伝子によってコードされるBリンパ球抗原CD20を指す。例えばT非依存性抗原に対し、B細胞免疫応答を可能にすることが公知である。配列には、NM_152866、NM_021950、及びNM_152867（mRNA）；並びにNP_068769、NP_690605、及びNP_690606（タンパク質）が含まれる。

【0019】

【0033】 「CD20軸アンタゴニスト」という用語は、CD20軸結合パートナーと、その結合パートナーのいずれか1つ以上との相互作用を阻害する分子を指す。

20

【0020】

【0034】 「CD20結合アンタゴニスト」という用語は、CD20と、その1つ以上の結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する分子を指す。

【0021】

【0035】 「CD47」という用語は、シグナル調節タンパク質 α とシグナル伝達複合体を形成する表面免疫グロブリンを指す。癌細胞において、CD47がシグナル伝達複合体を形成すると、癌細胞がマクロファージ媒介性食作用から回避することを可能にする。配列には、NM_001025079、NM_001025080、NM_001777、NM_198793、及びNM_001382306（mRNA）；並びにNP_001768、NP_942088、及びNP_001369235（タンパク質）が含まれる。

30

【0022】

【0036】 「CD47軸アンタゴニスト」という用語は、CD47軸結合パートナーと、シグナル調節タンパク質 α （SIRP α ）などの、その結合パートナーのいずれか1つ以上との相互作用を阻害する分子を指す。

【0023】

【0037】 「CD47結合アンタゴニスト」という用語は、CD47と、その1つ以上の結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する分子を指す。

【0024】

【0038】 「チェックポイント阻害剤」という用語は、免疫細胞の活性化を抑制するシグナル伝達経路である免疫チェックポイントを妨げる化合物を指す。T細胞チェックポイント阻害剤の実例としては、CTLA-4軸アンタゴニスト、LAG3結合アンタゴニスト、PD-1軸アンタゴニスト、TIGIT結合アンタゴニスト、TIM3結合アンタゴニスト、及びVISTA結合アンタゴニストが挙げられる。マクロファージチェックポイント阻害剤の実例は、CD47結合アンタゴニストである。

40

【0025】

【0039】 「PARP阻害剤」という用語は、DNAが損傷したときにDNAを修復する化合物を指す（すなわち、ポリADプリボースポリメラーゼ（PARP）を遮断すると、癌細胞が損傷した癌細胞DNAを修復することを防ぎ、癌細胞が死滅し得る）。PAR

50

P 阻害剤の例としては、オラパリブ、タラゾパリブ、及びニラパリブが挙げられる。

【0026】

【0040】 「タキサン」という用語は、微小管への干渉を介して有糸分裂（すなわち、細胞分裂）を停止させることによって細胞の増殖を遮断する化合物を指す。タキサンはまた、有糸分裂阻害剤の種類及び抗微小管剤の種類を指し得る。タキサンの例としては、パクリタキセル及びドセタキセルが挙げられる。

【0027】

【0041】 「CTLA-4」は、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4を指す。CTLA-4の別名又は同義語としては、CD152（分化抗原群152）、ALPS5、CELIAC3、GRD4、GSE、及びIDDM12が挙げられる。ヒトCTLA-4アミノ酸配列の成熟形態は、参照により組み込まれるNCBI Locus No.NP_005205中の残基36～223として記載されている。さらなる配列には、NM_001037631及びNM_005214（mRNA）並びにNP_001032720（タンパク質）が含まれる。

10

【0028】

【0042】 「CTLA-4軸アンタゴニスト」という用語は、CTLA-4軸結合パートナーと、その結合パートナーのいずれか1つ以上との相互作用を阻害する分子を指す。特定の実施形態において、CTLA-4軸アンタゴニストは、CTLA-4シグナル伝達軸上のシグナル伝達に起因するT細胞機能障害を排除する。特定の実施形態において、CTLA-4軸アンタゴニストは、T細胞機能（例えば、増殖、サイトカイン産生、及び／又は標的細胞殺滅）を回復又は強化する。本明細書で使用される場合、CTLA-4軸アンタゴニストには、CTLA-4結合アンタゴニスト、CD80結合アンタゴニスト、CD86結合アンタゴニスト、及びそれらの組み合わせが含まれる。

20

【0029】

【0043】 「CTLA-4結合アンタゴニスト」という用語は、CTLA-4と、CD80又はCD86などの、1つ以上のその結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する分子を指す。特定の実施形態において、CTLA-4結合アンタゴニストは、イピリムマブである。特定の実施形態において、CTLA-4結合アンタゴニストは、トレメリムマブである。

【0030】

【0044】 「T細胞機能を強化すること」は、持続的な若しくは増強された生物学的機能を有し、又は疲弊した若しくは不活性なT細胞を回復させるか若しくは再活性化するように、T細胞を誘導、誘発、又は刺激することを意味する。強化されたT細胞機能の例としては、Cbl-b阻害化合物による処理の前のT細胞の状態と比べて、増加したT細胞活性化（例えば、増加したサイトカイン産生、T細胞活性化マーカーの増加した発現など）、増加したT細胞増殖、低下したT細胞疲弊、及び／又は低下したT細胞免疫寛容が挙げられる。T細胞機能の強化を測定する方法は、当技術分野において公知である。

30

【0031】

【0045】 「HER2」は、受容体チロシンプロテインキナーゼerbB-2を指す。同義語には、CD340、Neu、ErbB2、ERBB2、及びHER2/neuが含まれる。配列には、NM_001005862、NM_001289936、NM_001289937、NM_001289938、及びNM_004448（mRNA）；並びにNP_001005862、NP_001276865、NP_001276866、NP_001276867、及びNP_004439が含まれる。

40

【0032】

【0046】 「HER2軸アンタゴニスト」という用語は、HER2軸結合パートナーと、その結合パートナーのいずれか1つ以上との相互作用を阻害する分子を指す。

【0033】

【0047】 「HER2結合アンタゴニスト」という用語は、HER2と、1つ以上のその結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する分子を指す。特定の実施形態において、HER2結合アンタゴニストは、トラスツズマブである。特定の実施形態において、HER2結合アンタゴニストは、

50

ペルツズマブである。

【0034】

【0048】 本明細書で使用される場合、「増殖を阻害する」という用語（例えば、腫瘍細胞などの細胞を指す）は、本明細書に記載の化合物又は組み合わせと接触させた場合の、同じ化合物又は組み合わせに接触していない同じ細胞の増殖と比較した、細胞増殖（例えば、腫瘍細胞増殖）の測定可能な減少を含むことを意図する。特定の実施形態において、増殖は、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%、又は100%阻害され得る。細胞増殖の減少は、抗体内在化、アポトーシス、壊死、及び／又はエフェクター機能媒介性活性を含むがこれらに限定されない、様々なメカニズムによって発生し得る。

10

【0035】

【0049】 「LAG3」は、リンパ球活性化遺伝子3タンパク質を指す。LAG3は、CD223としても知られている。ヒトLAG3の成熟形態のアミノ酸配列は、参照により組み込まれるNCBI Locus No. NP_002277中の残基23～525として記載されている。LAG3 mRNA配列は、NM_002286に記載されており、これは、参照により組み込まれる。

【0036】

【0050】 「LAG3軸アンタゴニスト」という用語は、LAG3軸結合パートナーと、その結合パートナーのいずれか1つ以上との相互作用を阻害する分子を指す。

【0037】

【0051】 「LAG3結合アンタゴニスト」という用語は、LAG3と、MHCクラスIIなどの、その1つ以上の結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する分子を指す。特定の実施形態において、LAG3結合アンタゴニストは、抗LAG3モノクローナル抗体である。

20

【0038】

【0052】 本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」又は「mAb」又は「Mab」は、実質的に同種の抗体の集団を指し、すなわち、集団を構成する抗体分子は、少量存在し得る自然発生変異を除いてアミノ酸配列において同一である。対照的に、従来の（ポリクローナル）抗体調製物には、典型的には、その可変ドメイン、特に、異なるエピトープに特異的であることが多い、そのCDRにおいて、異なるアミノ酸配列を有する、多数の異なる抗体が含まれる。修飾語「モノクローナル」は、実質的に同種の抗体の集団から得られる抗体の性質を示し、何らかの特定の方法による抗体の産生を要するものとして解釈されるべきではない。例えば、本開示に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler et al.(1975) Nature 256:495によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製されてもよく、又は組換えDNA法（例えば、米国特許第4,816,567号を参照）によって作製されてもよい。「モノクローナル抗体」は、例えば、Clackson et al.(1991) Nature 352:624-628及びMarks et al.(1991) J. Mol. Biol. 222:581-597に記載されている技術を使用してファージ抗体ライブラリーから単離することもできる。Presta (2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731も参照されたい。「PD-1」は、プログラム細胞死タンパク質1を指す。PD-1の別名又は同義語としては、PDCD1、PD1、CD279、及びSLEBが挙げられる。ヒトPD-1アミノ酸配列は、その全体が参照により本明細書に組み込まれるNCBI Locus No.: NP_005009に見出すことができる。

30

40

【0039】

【0053】 「PD-L1」とは、プログラム死リガンド1を指す。PD-L1の別名としては、分化抗原群274（CD274）、B7ホモログ1（B7-H1）、PDCD1L1、PDL1、及びB7-4が挙げられる。ヒトPD-L1アミノ酸配列は、NCBI Locus No.: NP_054862に見出すことができ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0040】

50

【0054】 「PD-L2」は、プログラム細胞死リガンド2を指す。PD-L2の別名としては、分化抗原群273（CD273）、PDCD1L2、PDL2、B7-DC、及びBtdcが挙げられる。ヒトPD-L1及びPD-L2アミノ酸配列は、NCBI Locus No.: NP_079515に見出すことができ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0041】

【0055】 「PD-1軸アンタゴニスト」という用語は、PD-1軸結合パートナーと、その結合パートナーのいずれか1つ以上との相互作用を阻害する分子を指す。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、PD-1シグナル伝達軸上のシグナル伝達に起因するT細胞機能障害を排除する。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、T細胞機能（例えば、増殖、サイトカイン産生、及び／又は標的細胞殺滅）を回復又は強化する。本明細書で使用される場合、PD-1軸アンタゴニストには、PD-1結合アンタゴニスト、PD-L1結合アンタゴニスト、PD-L2結合アンタゴニスト、及びそれらの組み合わせが含まれる。

【0042】

【0056】 「PD-1結合アンタゴニスト」という用語は、PD-1と、PD-L1及び／又はPD-L2などの、1つ以上のその結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する分子を指す。特定の実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、1つ以上のその結合パートナーへのPD-1の結合を阻害する分子である。特定の実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のPD-L1及び／又はPD-L2への結合を阻害する。例えば、PD-1結合アンタゴニストには、抗PD-1抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及びPD-1とPD-L1及び／又はPD-L2との相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する他の分子が含まれる。特定の実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、機能不全のT細胞の機能障害を軽減するように（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答の強化）、PD-1を介したTリンパ球媒介性シグナル伝達で発現される細胞表面タンパク質によって媒介されるか、それを介して媒介される、負の共刺激シグナルを低減する。特定の実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体である。特定の実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、ペムブロリズマブである。特定の実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、ニボルマブである。特定の実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、ランブロリズマブである。特定の実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、ピディリズマブである。特定の実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、センプリマブである。特定の実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、AMP-224である。

【0043】

【0057】 「PD-L1結合アンタゴニスト」という用語は、PD-L1と、PD-1及び／又はCD80などの、いずれか1つ以上のその結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する分子を指す。特定の実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のPD-1及び／又はCD80への結合を阻害する。特定の実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストには、抗PD-L1抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及びPD-L1とPD-1及び／又はCD80などの1つ以上のその結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する他の分子が含まれる。特定の実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、機能不全のT細胞の機能障害を軽減するように（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答の強化）、PD-L1を介したTリンパ球媒介性シグナル伝達で発現される細胞表面タンパク質によって媒介されるか、それを介して媒介される、負の共刺激シグナルを低減する。特定の実施形態において

、PD-L1結合アンタゴニストは、抗PD-L1抗体である。特定の実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、アテゾリズマブである。特定の実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、アベルマブである。特定の実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、デュルバルマブである。

【0044】

【0058】 「PD-L2結合アンタゴニスト」という用語は、PD-L2と、PD-1などの、いずれか1つ以上のその結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する分子を指す。特定の実施形態において、PD-L2結合アンタゴニストは、1つ以上のその結合パートナーへのPD-L2の結合を阻害する分子である。特定の実施形態において、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2のPD-1への結合を阻害する。特定の実施形態において、PD-L2結合アンタゴニストには、抗PD-L2抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチド、及びPD-L2とPD-1などのいずれか1つ以上のその結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する他の分子が含まれる。特定の実施形態において、PD-L2結合アンタゴニストは、機能不全のT細胞の機能障害を軽減するように（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答の強化）、PD-L2を介したTリンパ球媒介性シグナル伝達で発現される細胞表面タンパク質によって媒介されるか、それを介して媒介される、負の共刺激シグナルを低減する。特定の実施形態において、PD-L2結合アンタゴニストは、抗PD-L2抗体である。特定の実施形態において、PD-L2結合アンタゴニストは、イムノアドヘシンである。

【0045】

【0059】 「増殖」は、本明細書において、細胞の増殖を指すために使用される。増加した増殖は、ベースライン値と比べて、より多い数の細胞の産生を包含する。減少した増殖は、ベースライン値と比べて、減少した数の細胞の産生を包含する。特定の実施形態において、細胞は、T細胞などの免疫細胞であり、増加した増殖が望まれる。特定の実施形態において、細胞は、癌細胞であり、減少した増殖が望まれる。

【0046】

【0060】 「T細胞アネルギー」という用語は、T細胞受容体を介して送達される不完全又は不十分なシグナルから生じる抗原刺激に対する無反応の状態を指す。「T細胞アネルギー」はまた、共刺激なしで抗原による刺激により生じ得、それにより、細胞が、共刺激の状況でさえ、抗原によるその後の活性化に対して不応性になる。

【0047】

【0061】 「T細胞機能障害疾患」は、抗原刺激に対するT細胞の低下した応答性によって特徴付けられる障害又は状態である。低下した応答性は、腫瘍の非効果的な制御をもたらし得る。特定の実施形態において、「T細胞機能障害疾患」という用語は、血液癌又は非血液癌などの癌を包含する。特定の実施形態において、「T細胞機能障害疾患」は、T細胞がアネルギー性であるか、又はサイトカインを分泌し、増殖し、若しくは細胞溶解活性を達成する低下した能力を有するものである。

【0048】

【0062】 本明細書で使用される場合、「T細胞機能障害」という用語は、抗原刺激に対する低下した免疫応答性の状態を指す。「T細胞機能障害」という用語は、抗原認識が起こり得るが、その後の免疫応答が、腫瘍増殖を制御するのに有効でない、T細胞疲弊及び／又はT細胞アネルギーの両方の共通要素を含む。「T細胞機能障害」という用語は、抗原認識に対して不応性又は無反応であること、例えば、抗原認識を、下流のT細胞エフェクター機能、例えば増殖、サイトカイン産生、及び／又は標的細胞殺滅に翻訳する能力の低下を含み得る。

【0049】

【0063】 「T細胞疲弊」という用語は、癌の際に起こり得る持続的なTCRシグナル伝達から生じるT細胞機能障害の状態を指す。それは、それが不完全な又は不十分なシグ

ナル伝達を介して生じるのではなく、持続的なシグナル伝達から生じるという点で、アレルギーと区別される。それは、不十分なエフェクター機能、阻害性受容体の持続的な発現、及び機能的なエフェクター又はメモリーT細胞のものと異なる転写状態によって定義される。

【0050】

【0064】 「TIGIT」は、Ig及びITIMドメインタンパク質を有するT細胞免疫受容体を指す。TIGITの別名又は同義語としては、VSIG9、V-セット及び免疫グロブリンドメイン含有9、VSTM3、V-セット及び膜貫通ドメイン含有3、及びワシントン大学細胞接着分子(WUCAM)が挙げられる。ヒトTIGITの成熟形態のアミノ酸配列は、参照により本明細書に組み込まれるNCBI Locus No.:NP_776160中の残基22～244として記載されている。ヒトTIGITのmRNA配列は、NM_173799に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0051】

【0065】 「TIGIT軸アンタゴニスト」という用語は、TIGIT軸結合パートナーと、その結合パートナーのいずれか1つ以上との相互作用を阻害する分子を指す。

【0052】

【0066】 「TIGIT結合アンタゴニスト」という用語は、TIGITと、CD155又はCD112などの、その1つ以上の結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する分子を指す。

【0053】

【0067】 「TIM3」は、T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有3タンパク質を指す。TIM3の別名又は同義語としては、CD366、HAVCR2、A型肝炎ウイルス細胞受容体2、KIM3、及びSPTCLが挙げられる。ヒトTIM3の成熟形態のアミノ酸配列は、参照により本明細書に組み込まれるNCBI Locus No.NP_116171中の残基22～301として記載されている。ヒトTIM3のmRNA配列は、NM_032782に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0054】

【0068】 「TIM3軸アンタゴニスト」という用語は、TIM3軸結合パートナーと、その結合パートナーのいずれか1つ以上との相互作用を阻害する分子を指す。

【0055】

【0069】 「TIM3結合アンタゴニスト」という用語は、TIM3と、免疫グロブリンVドメインなどの、その1つ以上の結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する分子を指す。

30

【0056】

【0070】 「VISTA」は、T細胞活性化のVドメインIgサブレッサーを指す。VISTAの別名又は同義語としては、VSIR、V-セット免疫調節受容体、PD-1H、B7H5、GI24、PP2135、SISP1、Dies1が挙げられる。ヒトVISTAの成熟形態のアミノ酸配列は、参照により本明細書に組み込まれるNCBI Locus No.:NP_071436中の残基33～311として記載されている。ヒトVISTAのmRNA配列は、NM_022153に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0057】

【0071】 「VISTA軸アンタゴニスト」という用語は、VISTA軸結合パートナーと、その結合パートナーのいずれか1つ以上との相互作用を阻害する分子を指す。

【0058】

【0072】 「VISTA結合アンタゴニスト」という用語は、VISTAと、その1つ以上の結合パートナーとの相互作用から生じるシグナル伝達を減少させ、遮断し、阻害し、抑制し、又は妨害する分子を指す。

【0059】

【0073】 本明細書で使用される「アルキル」は、飽和直鎖状（すなわち、非分枝鎖状）又は分枝鎖状1価炭化水素鎖又はそれらの組み合わせを指す。特定のアルキル基は、指

50

定数の炭素原子を有するもの、例えば、1～20個の炭素原子を有するアルキル基（「C₁－C₂₀アルキル」）、1～10個の炭素原子を有するアルキル基（「C₁－C₁₀アルキル」）、1～8個の炭素原子を有するアルキル基（「C₁－C₈アルキル」）、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（「C₁－C₆アルキル」）、2～6個の炭素原子を有するアルキル基（「C₂－C₆アルキル」）、又は1～4個の炭素原子を有するアルキル基（「C₁－C₄アルキル」）である。アルキル基の例としては、メチル、エチル、*n*－プロピル、イソプロピル、*n*－ブチル、*t*－ブチル、イソブチル、*sec*－ブチル、例えば、*n*－ペンチル、*n*－ヘキシル、*n*－ヘプチル、*n*－オクチルのホモログ及び異性体などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0060】

【0074】 本明細書で使用される「アルケニル」は、オレフィン性不飽和の少なくとも1つの部位を有する（すなわち、式C=Cの少なくとも1つの部分を有する）、不飽和直鎖状（すなわち、非分枝鎖状）又は分枝鎖状1価炭化水素鎖又はそれらの組み合わせを指す。特定のアルケニル基は、指定数の炭素原子を有するもの、例えば、2～20個の炭素原子を有するアルケニル基（「C₂－C₂₀アルケニル」）、2～10個の炭素原子を有するアルケニル基（「C₂－C₁₀アルケニル」）、2～8個の炭素原子を有するアルケニル基（「C₂－C₈アルケニル」）、2～6個の炭素原子を有するアルケニル基（「C₂－C₆アルケニル」）、又は2～4個の炭素原子を有するアルケニル基（「C₂－C₄アルケニル」）である。アルケニル基は、シス若しくはトランス配置であるか、又はE若しくはZ配置であり得る。アルケニル基の例としては、エテニル（又はビニル）、プロパ-1-エニル、プロパ-2-エニル（又はアリル）、2-メチルプロパ-1-エニル、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、ブタ-1,3-ジエニル、2-メチルブタ-1,3-ジエニル、それらのホモログ、及び異性体などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0061】

【0075】 本明細書で使用される「アルキニル」は、アセチレン性不飽和の少なくとも1つの部位を有する（すなわち、式C≡Cの少なくとも1つの部分を有する）、不飽和直鎖状（すなわち、非分枝鎖状）又は分枝鎖状1価炭化水素鎖又はそれらの組み合わせを指す。特定のアルキニル基は、指定数の炭素原子を有するもの、例えば、2～20個の炭素原子を有するアルキニル基（「C₂－C₂₀アルキニル」）、2～10個の炭素原子を有するアルキニル基（「C₂－C₁₀アルキニル」）、2～8個の炭素原子を有するアルキニル基（「C₂－C₈アルキニル」）、2～6個の炭素原子を有するアルキニル基（「C₂－C₆アルキニル」）、又は2～4個の炭素原子を有するアルキニル基（「C₂－C₄アルキニル」）である。アルキニル基の例としては、エチニル（又はアセチレニル）、プロパ-1-イニル、プロパ-2-イニル（又はプロパルギル）、ブタ-1-イニル、ブタ-2-イニル、ブタ-3-イニル、それらのホモログ、及び異性体などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0062】

【0076】 本明細書で使用される「アルキレン」は、二価性を有するか又は二価である以外、アルキルと同じ残基を指す。特定のアルキレン基は、1～6個の炭素原子（「C₁－C₆アルキレン」）、1～5個の炭素原子（「C₁－C₅アルキレン」）、1～4個の炭素原子（「C₁－C₄アルキレン」）、又は1～3個の炭素原子（「C₁－C₃アルキレン」）を有するものである。アルキレン基の例としては、メチレン（－CH₂－）、－CH₂CH₂－、－CH₂CH₂CH₂－、－CH₂CH₂CH₂CH₂－などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

【0077】 本明細書で使用される「アルケニレン」は、二価性を有するか又は二価である以外、アルケニルと同じ残基を指す。特定のアルケニレン基は、2～6個の炭素原子（「C₂－C₆アルケニレン」）、2～5個の炭素原子（「C₂－C₅アルケニレン」）、2～4個の炭素原子（「C₂－C₄アルケニレン」）、又は2～3個の炭素原子（「C₂

「 $-C_3$ アルケニレン」)を有するものである。アルキレン基の例としては、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2-$ などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0064】

【0078】 本明細書で使用される「アルキニレン」は、二価性を有するか又は二価である以外、アルキニルと同じ残基を指す。特定のアルキニレン基は、2～6個の炭素原子(「 C_2-C_6 アルキニレン」)、2～5個の炭素原子(「 C_2-C_5 アルキニレン」)、2～4個の炭素原子(「 C_2-C_4 アルキニレン」)、又は2～3個の炭素原子(「 C_2-C_3 アルキニレン」)を有するものである。アルキニレン基の例には、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2-$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_2-$ などの基が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0065】

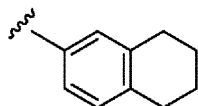
【0079】 「アミノ」は、基 $-NH_2$ を指す。

【0066】

【0080】 本明細書で使用される「アリール」は、単環(例えば、フェニル)、又は複数の縮合環(例えば、ナフチル又はアントリル)を有する芳香族炭素環式基を指し、ここで、縮合環の1つ以上は、芳香族であることはできない。特定のアリール基は、6～14個の環状(すなわち、環)炭素原子を有するもの(「 C_6-C_{14} アリール」)である。少なくとも1つの環が非芳香族である2つ以上の環を有するアリール基は、芳香環の位置又は非芳香環位置のいずれかで親構造に連結され得る。一形態において、少なくとも1つの環が非芳香族である2つ以上の環を有するアリール基は、芳香環の位置で親構造に連結される。アリールの例としては、フェニル、ナフチル、1-ナフチル、2-ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル

20

【化1】



などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0067】

30

【0081】 本明細書で使用される「アリーレン」は、二価性を有するか又は二価である以外、アリールと同じ残基を指す。特定のアリーレン基は、6～14個の環状炭素原子を有するもの(「 C_6-C_{14} アリーレン」)である。アリーレンの例としては、フェニレン、*o*-フェニレン(すなわち、1, 2-フェニレン)、*m*-フェニレン(すなわち、1, 3-フェニレン)、*p*-フェニレン(すなわち、1, 4-フェニレン)、ナフチレン、1, 2-ナフチレン、1, 3-ナフチレン、1, 4-ナフチレン、2, 7-ナフチレン、2, 6-ナフチレンなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

【0082】 「カルボシクリル」又は「炭素環式」は、環員の全てが炭素原子である芳香族又は非芳香族1価環式基、例えば、シクロヘキシル、フェニル、1, 2-ジヒドロナフチルなどを指す。

40

【0069】

【0083】 本明細書で使用される「シクロアルキル」は、非芳香族、飽和又は不飽和、環状1価炭化水素構造を指す。特定のシクロアルキル基は、指定数の環状(すなわち、環)炭素原子を有するもの、例えば、3～12個の環状炭素原子を有するシクロアルキル基(「 C_3-C_{12} シクロアルキル」)である。特定のシクロアルキルは、3～8個の環状炭素原子を有する環状炭化水素(「 C_3-C_8 シクロアルキル」)、又は3～6個の環状炭素原子を有する環状炭化水素(「 C_3-C_6 シクロアルキル」)である。シクロアルキルは、1つの環(シクロヘキシルなど)、又は複数の環(アダマンチルなど)からなり得るが、アリール(すなわち、芳香族)基を除外する。2つ以上の環を含むシクロアルキル

50

は、縮合、スピロ、若しくは架橋、又はそれらの組み合わせであり得る。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル

【化 2】



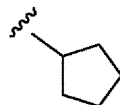
、シクロブチル

【化 3】



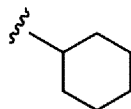
、シクロペンチル

【化 4】



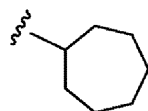
、シクロヘキシル

【化 5】



、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチル

【化 6】

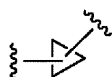


、ノルボルニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0070】

〔0084〕 本明細書で使用される「シクロアルキレン」は、二価性を有するか又は二価である以外、シクロアルキルと同じ残基を指す。特定のシクロアルキレン基は、3～12個の環状炭素原子を有するもの（「C₃－C₁₂シクロアルキレン」）、3～8個の環状炭素原子を有するもの（「C₃－C₈シクロアルキレン」）、又は3～6個の環状炭素原子を有するもの（「C₃－C₆シクロアルキレン」）である。シクロアルキレン基の例としては、シクロプロピレン

【化 7】



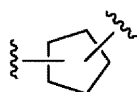
、シクロブチレン

【化 8】



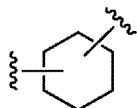
、シクロペンチレン

【化 9】



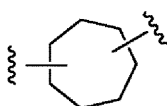
、シクロヘキシレン

【化 10】



、1,2-シクロヘキセニレン、1,3-シクロヘキセニレン、1,4-シクロヘキセニレン、シクロヘプチレン

【化 11】



、ノルボルニレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0071】

【0085】 「ハロ」又は「ハロゲン」は、原子番号 9～85 を有する第 17 族系列の元素を指す。ハロ基としては、フルオロ (F)、クロロ (Cl)、ブロモ (Br)、及びヨード (I) が挙げられる。

【0072】

【0086】 「ハロアルキル」、「ハロアルキレン」、「ハロアリール」、「ハロアリーレン」、「ハロヘテロアリール」、及び同様の用語は、少なくとも 1 つのハロ基で置換された部分を指す。ハロアルキル部分又は他のハロ置換部分が、2 つ以上のハロゲンで置換されている場合、それは、結合されたハロゲン部分の数に対応する接頭語を用いることによって示され得る。例えば、ジハロアリール、ジハロアルキル、トリハロアリール、トリハロアルキルなどは、必ずしもではないが、同じハロであり得る 2 つ (「ジ」) 又は 3 つ (「トリ」) のハロ基で置換されたアリール及びアルキルを指し；したがって、例えば、ハロアリール基 4-クロロ-3-フルオロフェニルは、ジハロアリールの範囲内である。アルキル基の各水素 (H) がハロ基で置換されたハロアルキル基のサブセットは、「ペルハロアルキル」と呼ばれる。特定のペルハロアルキル基は、トリフルオロアルキル ($-CF_3$) である。同様に、「ペルハロアルコキシ」は、ハロゲンが、アルコキシ基のアルキル部分を構成する炭化水素中の各水素 (H) に取って代わるアルコキシ基を指す。ペルハロアルコキシ基の例は、トリフルオロメトキシ ($-OCF_3$) である。「ハロアルキル」としては、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、ペルハロアルキル、及びアルキル基上で可能な任意の他の数のハロ置換基が挙げられ；及び他の基について同様に、例えば、ハロアルキレン、ハロアリール、ハロアリーレン、ハロヘテロアリールなどである。

【0073】

10

20

30

40

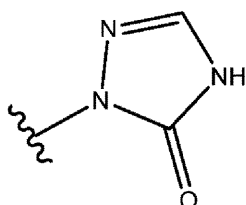
50

【0087】 本明細書で使用される「ヘテロアリール」は、1～14個の環状炭素原子、及び窒素（N）、酸素（O）、及び硫黄（S）などのヘテロ原子を含むがこれらに限定されない少なくとも1つの環状ヘテロ原子を有する不飽和芳香族環式基を指す。ヘテロアリール基は、単環（例えば、ピリジル又はイミダゾリル）又は複数の縮合環（例えば、インドリジニル、インドリル、又はキノリニル）を有し得、ここで、縮合環の少なくとも1つは、芳香族である。特定のヘテロアリール基は、1～12個の環状炭素原子並びに窒素（N）、酸素（O）、及び硫黄（S）からなる群から独立して選択される1～6個の環状ヘテロ原子を有する5員～14員環（「5員～14員ヘテロアリール」）；1～8個の環状炭素原子並びに窒素、酸素、及び硫黄からなる群から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する5員～10員環（「5員～10員ヘテロアリール」）；又は1～5個の環状炭素原子並びに窒素、酸素、及び硫黄からなる群から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する5員、6員、若しくは7員環（「5員～7員ヘテロアリール」）である。一形態において、ヘテロアリールとしては、1～6個の環状炭素原子並びに窒素、酸素、及び硫黄からなる群から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する単環式芳香族5員、6員、若しくは7員環が挙げられる。別の形態において、ヘテロアリールとしては、1～12個の環状炭素原子並びに窒素、酸素、及び硫黄からなる群から独立して選択される1～6個の環状ヘテロ原子を有する多環式芳香環が挙げられる。少なくとも1つの環が非芳香族である2つ以上の環を有するヘテロアリール基は、芳香環の位置又は非芳香環の位置のいずれかで親構造に連結され得る。ヘテロアリールの例としては、ピリジル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、キノリニル、インドリル、ベンゾチアゾリルなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」は、

10

20

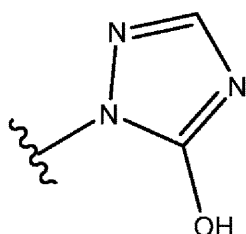
【化12】



30

（2，4-ジヒドロ-3H-1，2，4-トリアゾール-3-オン-2-イル）などの部分も含み、これは、芳香族互変異性体構造

【化13】



40

（1H-1，2，4-トリアゾール-5-オール-1-イル）を有する。

【0074】

【0088】 本明細書で使用される「ヘテロアリーレン」は、二価性を有するか又は二価である以外、ヘテロアリールと同じ残基を指す。特定のヘテロアリーレン基は、1～12個の環状炭素原子並びに窒素、酸素、及び硫黄からなる群から独立して選択される1～6個の環状ヘテロ原子を有する5員～14員環（「5員～14員ヘテロアリーレン」）；1～8個の環状炭素原子並びに窒素、酸素、及び硫黄からなる群から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する5員～10員環（「5員～10員ヘテロアリーレン」）；又は1～5個の環状炭素原子並びに窒素、酸素、及び硫黄からなる群から独立して選

50

される1～4個の環状ヘテロ原子を有する5員、6員、若しくは7員環（「5員～7員ヘテロアリーレン」）である。ヘテロアリーレンの例としては、ピリジレン、ベンズイミダゾリレン、ベンゾトリアゾリレン、ベンゾ[b]チエニレン、キノリニレン、インドリレン、ベンゾチアゾリレンなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0075】

【0089】 本明細書で使用される「ヘテロシクリル」及び「複素環式基」は、指定される数の原子及びヘテロ原子を有するか、又は原子又はヘテロ原子の数が指定されていない場合、少なくとも3つの環状原子、1～14個の環状炭素原子、並びに窒素、酸素、及び硫黄などのヘテロ原子を含むがこれらに限定されない少なくとも1つの環状ヘテロ原子を有する、非芳香族飽和又は部分的不飽和環式基を指す。複素環式基は、単環（例えば、テトラヒドロチオフェニル（tetrahydrothiophenyl）、オキサゾリジニル）又は複数の縮合環（例えば、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロベンゾ[d]オキサゾリル）を有し得る。複数の縮合環としては、二環式、三環式、及び四環式環、並びに架橋又はスピロ環式環系が挙げられるが、これらに限定されない。複素環式基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジオキサニル、3,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0076】

【0090】 「オキソ」は、基=O（例えば、カルボニル）、すなわち、炭素又は別の化学元素に二重結合された酸素原子を指す。

20

【0077】

【0091】 「任意選択により置換された」は、別段の規定がない限り、ある基が、非置換であるか、又はその基について列挙される置換基の1つ以上（例えば、1、2、3、4、若しくは5つ）で置換されていることを意味し、ここで、置換基は、同じであるか又は異なり得る。一実施形態において、任意選択により置換された基は、非置換である。一実施形態において、任意選択により置換された基は、1つの置換基を有する。別の実施形態において、任意選択により置換された基は、2つの置換基を有する。別の実施形態において、任意選択により置換された基は、3つの置換基を有する。別の実施形態において、任意選択により置換された基は、4つの置換基を有する。特定の実施形態において、任意選択により置換された基は、1～2個、1～3個、1～4個、又は1～5個の置換基を有する。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、別段の指示がない限り、独立して選択される。例えば、基-N（C₁-C₄アルキル）（C₁-C₄アルキル）における各（C₁-C₄アルキル）置換基は、-N（CH₃）（CH₂CH₃）などの基を生成するように、互いに独立して選択することができる。

30

【0078】

【0092】 「置換」という用語は、規定の基又はラジカルを修飾するのに使用される場合、規定の基又はラジカルは1つ以上の水素原子（H）がそれぞれ、互いに独立して、本明細書において定義される同じか又は異なる置換基で置換されていることも意味し得る。特定の実施形態において、置換されている基は、1、2、3、若しくは4つの置換基、1、2、若しくは3つの置換基、1若しくは2つの置換基、又は1つの置換基を有する。

40

【0079】

【0093】 置換基は、別段の指示がない限り、規定の基又はラジカルにおける任意の化学的に可能な位置に結合することができる。したがって、一実施形態において、-C₁-C₈アルキル-OHとしては、例えば、-CH₂CH₂OH、-CH（OH）-CH₃、-CH₂C（OH）（CH₃）₂などが挙げられる。さらなる例として、一実施形態において、-C₁-C₆アルキル-OHとしては、例えば、-CH₂CH₂OH、-CH（OH）-CH₃、-CH₂C（OH）（CH₃）₂などが挙げられる。さらなる例として、一実施形態において、-C₁-C₆アルキル-CNとしては、例えば、-CH₂CH₂CN、-CH（CN）-CH₃、-CH₂C（CN）（CH₃）₂などが挙げられる。

50

【0080】

【0094】 要素の特定の同位体が式中に示されていない限り、本開示は、例えば、化合物の重水素化誘導体（ここで、Hは、 ^2H 、すなわち、重水素（D）であり得る）などの、本明細書に開示される化合物の全ての同位体分子種を含む。重水素化合物は、薬物動態（ADME）特性の好ましい変化を提供し得る。同位体分子種は、構造中のいずれか又は全ての位置に同位体置換を有し得るか、又は構造中のいずれか又は全ての位置に天然存在度で存在する原子を有し得る。

【0081】

【0095】 本明細書で使用される「小分子」は、分子量が1,000ダルトン以下の化合物を指す。

【0082】

【0096】 水素原子はまた、そのような置換が安定な化合物をもたらす限り、生物学的等価体、又はフッ素などの近い生物学的等価体で置換することができる。

【0083】

【0097】 本開示は、本明細書に記載される化合物の任意の鏡像異性体又はジアステレオマー形態、及びシス／トランス又はE／Z異性体を含むあらゆる立体化学形態も含む。立体化学が化学構造又は化学名で明確に示されていない限り、構造又は名称は、示される化合物の全ての可能な立体異性体を包含することが意図される。さらに、特定の立体化学形態が示される場合、全ての他の立体化学形態、並びに、任意の比率の開示される化合物の2つ以上の立体化学形態の混合物を含む、一般的な非立体特異的形態及び任意の比率の開示される化合物の混合物も、本開示によって記載及び包含され、そのため、化合物のラセミ体、非ラセミ体、鏡像異性体に富んだ、及びスカレミック（scalemic）混合物が包含されることが理解される。その特定の立体化学形態を含む、実質的に純粋な化合物の組成物などの、開示される化合物を含む組成物も意図される。任意の比率の開示される化合物の2つ以上の立体化学形態の混合物を含む組成物を含む、任意の比率の開示される化合物の混合物を含む組成物も、本開示によって包含され、そのため、化合物のラセミ体、非ラセミ体、鏡像異性体に富んだ、及びスカレミック混合物が、本開示によって包含される。立体化学が分子の1つ又は複数の位置について明確に示されているが、分子の別の1つ又は複数の部分について明確に示されていない場合、構造は、立体化学が明確に示されていない1つ又は複数の部分についての全ての可能な立体異性体を包含することが意図される。

【0084】

【0098】 本開示は、本明細書に記載される化合物のあらゆる互変異性体も包含する。

【0085】

【0099】 本開示は、本明細書に記載される化合物の全ての塩、並びに化合物のこのような塩を使用する方法を包含することが意図される。一実施形態において、化合物の塩は、薬学的に許容される塩を含む。薬学的に許容される塩は、薬剤又は医薬品として、ヒト及び／又は動物に投与され得、投与後に、遊離化合物（すなわち、中性化合物又は非塩化合物）の生物学的活性の少なくともいくらかを保持する塩である。塩基性化合物の所望の塩は、化合物を酸で処理することによって、当業者に公知の方法によって調製され得る。無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。有機酸の例としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、スルホン酸、及びサリチル酸が挙げられるが、これらに限定されない。アスパラギン酸塩及びグルタミン酸塩などの、アミノ酸による塩基性化合物の塩も調製することができる。酸性化合物の所望の塩は、化合物を塩基で処理することによって、当業者に公知の方法によって調製することができる。酸化合物の無機塩の例としては、アルカリ金属及びアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、及びカルシウム塩；アンモニウム塩；及びアルミニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。酸化合物の有機塩の例としては、プロカイン、ジベンジルア

10

20

30

40

50

ミン、N-エチルピペリジン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、及びトリエチルアミン塩が挙げられるが、これらに限定されない。リジン塩などの、アミノ酸による酸性化合物の塩も、調製することができる。薬学的に許容される塩のリストについては、例えば、P.H.Stahl and C.G.Wermuth(eds.) "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use" Wiley-VCH, 2011 (ISBN: 978-3-90639-051-2) を参照されたい。いくつかの薬学的に許容される塩も、Berge, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977) に開示されている。

【0086】

【00100】 「医薬製剤」及び「医薬組成物」という用語は、活性成分の生物学的活性が有効であることを可能にするような形態であり、製剤又は組成物が投与され得る個体に対して容認できないほど毒性であるさらなる成分を含有しない調製物を指す。このような製剤又は組成物は、滅菌であり得る。このような製剤又は組成物は、腫瘍溶解性ウイルスを含むことを除いて、滅菌であり得る。

10

【0087】

【00101】 本明細書で使用される「賦形剤」は、利用される投与量及び濃度でそれに曝される細胞又は哺乳動物に対して毒性のない薬学的に許容される賦形剤、担体、ビヒクル、又は安定剤を含む。多くの場合、生理学的に許容される賦形剤は、pH緩衝水溶液である。

【0088】

【00102】 医薬組成物中で記載される化合物への言及、又は医薬組成物の請求項中で記載される化合物への言及は、医薬組成物の他の要素を含まない、すなわち、担体、賦形剤などを含まない、医薬組成物中で記載される式によって表される化合物を指す。

20

【0089】

【00103】 任意の疾患又は障害の「処置すること」又は「処置」は、特定の実施形態において、対象に存在する疾患又は障害を改善することを指す。別の実施形態において、「処置すること」又は「処置」は、対象者には識別不能であり得る少なくとも1つの物理的パラメーターを改善することが含まれる。さらに別の実施形態において、「処置すること」又は「処置」には、物理的に（例えば、識別可能な症状の安定化）又は生理学的に（例えば、物理的パラメーターの安定化）又はその両方で、疾患又は障害を調節することが含まれる。さらに別の実施形態において、「処置すること」又は「処置」は、疾患又は障害の発症を遅らせる又は予防することを含む。

30

【0090】

【00104】 本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、哺乳動物対象を意味する。対象の例としては、ヒト、サル、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ウマ、ラクダ、トリ、ヤギ、及びヒツジが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、対象は、ヒトである。特定の実施形態において、対象は、抗体、本明細書に記載の有効量のCbl-b阻害化合物、本明細書に記載の1つ以上のチェックポイント阻害剤、及び本明細書に提供されるそれらの組み合わせを用いて処置又は診断できる疾患を有する。特定の実施形態において、疾患は、胃癌、結腸直腸癌、腎細胞癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮内膜癌、前立腺癌、及び／又は上皮由来の癌である。

40

【0091】

【00105】 本明細書に開示される薬剤の「有効量」は、具体的に記載される目的を遂行するのに十分な量である。「有効量」は、記載される目的に関して、経験的に及び日常的な方法で決定され得る。薬剤の「有効量」又は「十分な量」は、有益な臨床結果を含む有益な結果などの所望の生物学的効果を生じるのに十分な量である。特定の実施形態において、「有効量」という用語は、個体（例えば、ヒトなどの哺乳動物）における疾患又は障害を「処置する」のに有効な薬剤の量を指す。

【0092】

2. Cbl-b化合物

50

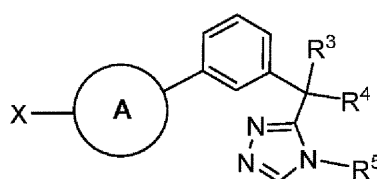
【00106】 C b l - b は、免疫細胞活性化の負の制御因子であり、リンパ球（例えば、T細胞及びNK細胞）及びマクロファージなどの白血球で発現する。そのため、C b l - b シグナル伝達経路は、癌細胞によって、これらの免疫細胞の抗腫瘍エフェクター機能を回避及び制限するためによく利用される。C b l - b 阻害剤は、複数の免疫細胞型にわたって作用するため、C b l - b シグナル伝達経路を阻害すると、これらの効果を逆転させ、様々な免疫細胞のエフェクター機能を強化する可能性がある。例えば、C b l - b 阻害剤で処置したC T 2 6 担癌マウスでは、腫瘍そのものだけでなく、循環中でもT細胞（特にC D 8 ⁺ T細胞、I L - 2 及びI F N γ の分泌の上昇を示す）及びNK細胞のレベルの上昇が観察される。これは、図3に示すように抗腫瘍効果に変換される。図5に示すような実験は、一部の癌において、化合物23の抗腫瘍効果が主にC D 8 ⁺ T細胞及びNK細胞によって媒介されることを示している。

10

【0093】

【00107】 C b l - b 阻害剤には、C b l - b リガーゼを阻害する小分子、ペプチド、核酸、又は抗体が含まれる。C b l - b 阻害剤の実例としては、国際公開第2019/148005号、国際公開第2021/210508号、国際公開第2020/236654号、国際公開第2020/2643298号、及び国際公開第2021/021761号に記載されているものが含まれる。特定の実施形態において、C b l - b 阻害化合物は、式(I)

【化14】



(I)

20

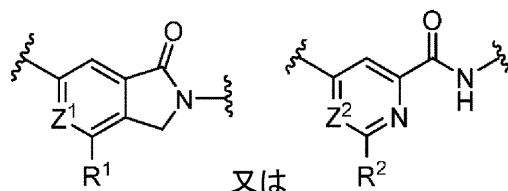
の化合物若しくはその互変異性体、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

【化15】



は、

【化16】



40

であり；

Z¹ は、C H 又は窒素であり；

Z² は、C H 又は窒素であり；

R¹ は、- C F₃ 又はシクロプロピルであり；

R² は、- C F₃ 又はシクロプロピルであり；

R³ は、水素、C₁ - C₂ アルキル、又はC₁ - C₂ ハロアルキルであり；

50

R^4 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、4員～8員ヘテロシクリル、又は C_3-C_6 シクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクリル又はシクロアルキル基は、1～5個の R^6 基で任意選択により置換され；

又は R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_5 シクロアルキル又は4員～6員ヘテロシクリルを形成し、これらはそれぞれ、1～5個の R^6 基で任意選択により置換され；

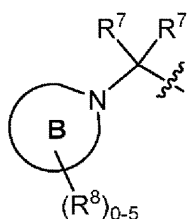
R^5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_3-C_6 シクロアルキルであり；

各 R^6 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-O-$ (C_1-C_6 アルキル)、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル- CN 、 C_1-C_6 アルキル- OH 、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり；

又は同じ炭素原子に結合された2つの R^6 基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロ C_3-C_6 シクロアルキル又はスピロ4員～6員ヘテロシクリルを形成し；

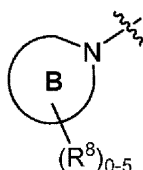
X は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル- OH 、 C_1-C_6 アルキル- CN 、1～5個の R^8 基で任意選択により置換された C_3-C_6 シクロアルキル、又は

【化17】



であり；

【化18】



は、4員～7員ヘテロシクリル又は5員～8員ヘテロアリールであり、ヘテロシクリル又はヘテロアリールはそれぞれ、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を任意選択により含有し、ヘテロシクリル又はヘテロアリールはそれぞれ、1～5個の R^8 基で任意選択により置換され；

各 R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル- OH 、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり；

又は2つの R^7 基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、 C_3-C_5 シクロアルキル又は3員～5員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^8 は、独立して、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル- CN 、 C_1-C_6 アルキル- OH 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、又は $-O$ (C_1-C_6 アルキル) であり；

又は2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロ若しくは縮合 C_3-C_5 シクロアルキル又は3員～5員ヘテロシクリルを形成する。

【0094】

【00108】 特定の実施形態において、

10

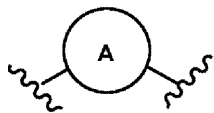
20

30

40

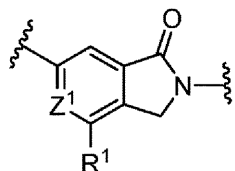
50

【化 19】



(すなわち、環 A 部分) は、

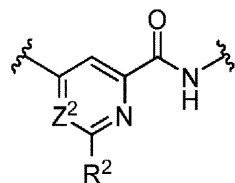
【化 20】



10

である。特定の実施形態において、 Z^1 は、 $-CH$ である。他の実施形態において、 Z^1 は、窒素である。特定の実施形態において、 R^1 は、 $-CF_3$ である。他の実施形態において、 R^1 は、シクロプロピルである。特定の実施形態において、環 A 部分は、

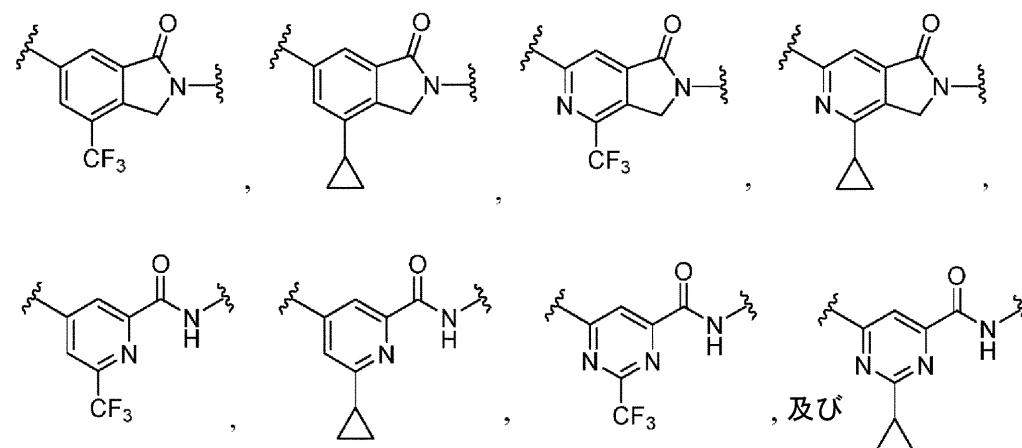
【化 21】



20

である。特定の実施形態において、 Z^2 は、 CH である。他の実施形態において、 Z^2 は、窒素である。特定の実施形態において、 R^2 は、 $-CF_3$ である。他の実施形態において、 R^2 は、シクロプロピルである。特定の実施形態において、環 A 部分は、

【化 22】



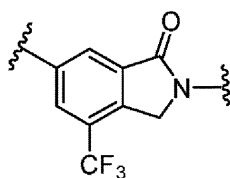
30

40

からなる群から選択される。特定の実施形態において、環 A 部分は、

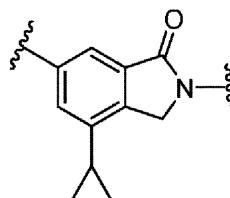
50

【化 2 3】



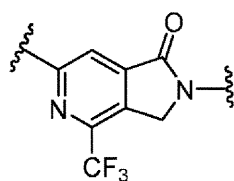
である。特定の実施形態において、環 A 部分は、
【化 2 4】

10



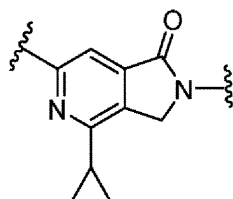
である。特定の実施形態において、環 A 部分は、
【化 2 5】

20



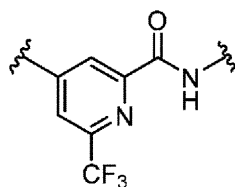
である。特定の実施形態において、環 A 部分は、
【化 2 6】

30



である。特定の実施形態において、環 A 部分は、
【化 2 7】

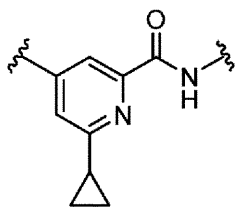
40



である。特定の実施形態において、環 A 部分は、

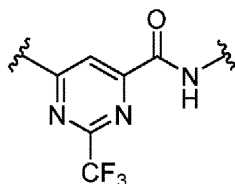
50

【化 2 8】



である。特定の実施形態において、環 A 部分は、

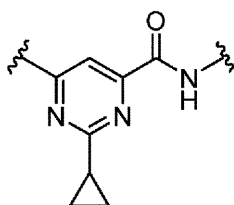
【化 2 9】



10

である。特定の実施形態において、環 A 部分は、

【化 3 0】



20

である。

【0095】

[00109] 特定の実施形態において、 R^3 は、水素、 C_1-C_2 アルキル、又は C_1-C_2 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^3 は、水素、 $-CH_3$ 、又は $-CF_3$ である。

30

【0096】

[00110] 特定の実施形態において、 R^3 は、水素である。

【0097】

[00111] 特定の実施形態において、 R^3 は、 C_1-C_2 アルキルである。特定の実施形態において、 R^3 は、メチルである。特定の実施形態において、 R^3 は、エチルである。

【0098】

[00112] 特定の実施形態において、 R^3 は、 C_1-C_2 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^3 は、1～5 個のハロゲン原子を含有する C_1-C_2 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^3 は、1～3 個のハロゲン原子を含有する C_1-C_2 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^3 は、 C_1 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^3 は、 C_2 ハロアルキルである。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ、ブromo、及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は全て、フルオロ原子である。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、クロロ及びフルオロ原子の組み合わせである。特定の実施形態において、 R^3 は、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、又は $-CHFCl$ である。特定の実施形態において、 R^3 は、 $-CF_3$ である。

40

50

【0099】

【00113】 特定の実施形態において、 R^4 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、4員～8員ヘテロシクリル、又は C_3-C_6 シクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクリル又はシクロアルキル基は、1～5個の R^6 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、 R^4 は、水素、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、4員～6員ヘテロシクリル、又は C_4-C_5 シクロアルキルであり、ここで、ヘテロシクリル又はシクロアルキル基は、1～3個の R^6 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、 R^4 は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、シクロブチル、又は

【化31】



10

である。

【0100】

【00114】 特定の実施形態において、 R^4 は、水素である。

【0101】

【00115】 特定の実施形態において、 R^4 は、 C_1-C_6 アルキルである。特定の実施形態において、 R^4 は、 C_1-C_3 アルキルである。特定の実施形態において、 R^4 は、メチル、エチル、 n -プロピル、又はイソプロピルである。特定の実施形態において、 R^4 は、 $-CH_3$ である。

20

【0102】

【00116】 特定の実施形態において、 R^4 は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^4 は、1～7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^4 は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^4 は、1～7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^4 は、1～5個のハロゲン原子を含有する C_1-C_2 ハロアルキルである。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ、ブromo、及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は全て、フルオロ原子である。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、クロロ及びフルオロ原子の組み合わせである。特定の実施形態において、 R^4 は、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2F$ 、又は $-CHFCl$ である。特定の実施形態において、 R^4 は、 $-CF_3$ である。

30

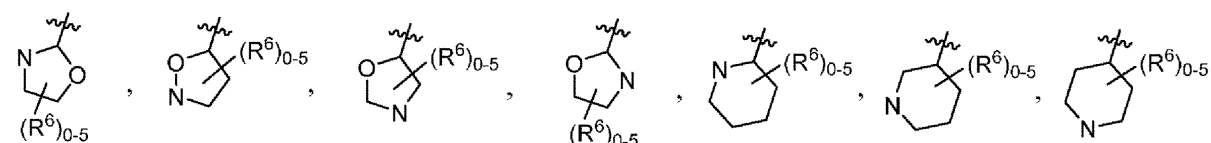
【0103】

【00117】 特定の実施形態において、 R^4 は、1～5個の R^6 基で任意選択により置換された4員～8員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、 R^4 は、1～3個の R^6 基で任意選択により置換された4員～6員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、 R^4 は、1～2個の R^6 基で任意選択により置換された4員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、5つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、4つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、3つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、非置換である。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つ

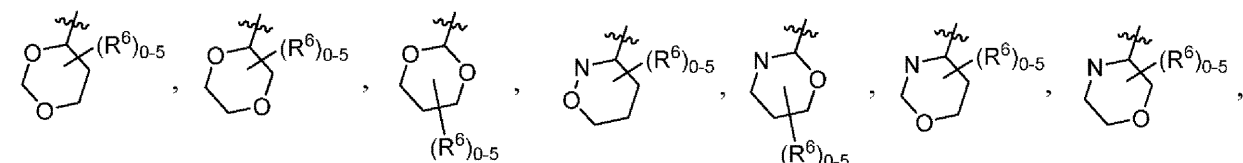
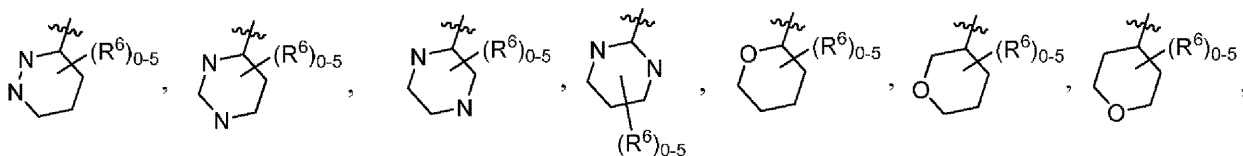
40

50

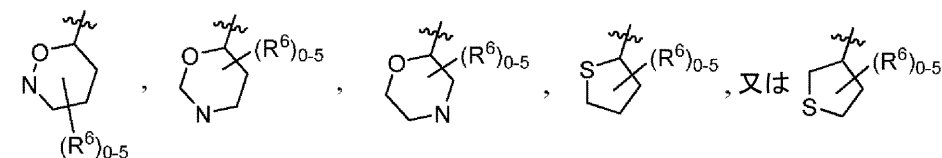
10



20



30



40

【 0 1 0 4 】

50

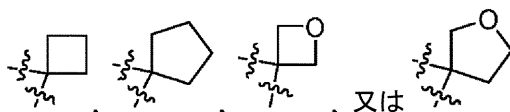
ルキルは、3つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、2つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、1つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、非置換である。特定の実施形態において、 R^4 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり、これらはそれぞれ、1～5個の R^6 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、 R^4 は、シクロプロピル又はシクロブチルである。特定の実施形態において、 R^4 は、シクロブチルである。

【0105】

【00119】 特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_3-C_5 シクロアルキル又は4員～6員ヘテロシクリルを形成し、これらはそれぞれ、1～5個の R^6 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_4-C_5 シクロアルキル又は4員～6員ヘテロシクリルを形成し、これらはそれぞれ、1～3個の R^6 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、

10

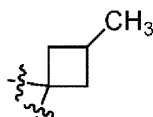
【化34】



20

を形成し、これらはそれぞれ、1～3個の R^6 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、メチルである1つの R^6 基で置換されて、

【化35】



30

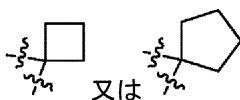
を形成する。

【0106】

【00120】 特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1～5個の R^6 基で任意選択により置換された C_3-C_5 シクロアルキルを形成する。特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、1～3個の R^6 基で任意選択により置換された C_4-C_5 シクロアルキルを形成する。特定の実施形態において、シクロアルキルは、5つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、4つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、3つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、2つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、1つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、非置換である。特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、

40

【化36】

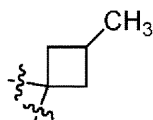


を形成し、これらはそれぞれ、1～3個の R^6 基で任意選択により置換されている。特定

50

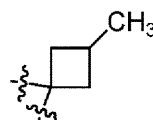
の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、メチルである 1 つの R^6 基で置換されて、

【化 3 7】



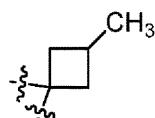
を形成する。特定の実施形態において、

【化 3 8】



のメチル基が結合される炭素原子における絶対立体化学は、(カーン・インゴルド・プレローグ順位則を用いて) (R) - である。特定の実施形態において、

【化 3 9】



のメチル基が結合される炭素原子における絶対立体化学は、(S) - である。

【0107】

【00121】 特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、1～5 個の R^6 基で任意選択により置換された 4 員～6 員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、1～3 個の R^6 基で任意選択により置換された 4 員～6 員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、5 つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、4 つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、3 つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2 つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1 つの R^6 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、非置換である。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1 つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2 つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1 つの酸素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2 つの酸素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1 つの酸素原子及び 1 つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1 つの硫黄原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1 つの窒素原子及び 1 つの硫黄原子を含有する。特定の実施形態において、 R^4 は、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、イソキサゾリジニル、又はテトラヒドロピラニルであり、これらはそれぞれ、1～5 個の R^6 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、

10

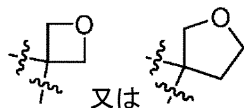
20

30

40

50

【化 4 0】



を形成し、これらはそれぞれ、1～3個の R^6 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、

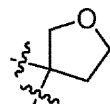
【化 4 1】



10

を形成する。特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合される炭素原子と一緒に、

【化 4 2】



20

を形成する。

【0108】

【00122】 特定の実施形態において、各 R^6 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル)、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル- CN 、 C_1-C_6 アルキル- OH 、又は C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、各 R^6 は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキル)、 $-CN$ 、 C_1-C_3 アルキル- CN 、 C_1-C_3 アルキル- OH 、又は C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、各 R^6 は、独立して、 $-CH_3$ 、フルオロ(F)、ヒドロキシ、 $-OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、又は $-CF_3$ である。

30

【0109】

【00123】 特定の実施形態において、 R^6 は、 C_1-C_6 アルキルである。特定の実施形態において、 R^6 は、 C_1-C_3 アルキルである。特定の実施形態において、 R^6 は、メチル、エチル、 n -プロピル、又はイソプロピルである。特定の実施形態において、 R^6 は、 $-CH_3$ である。

【0110】

【00124】 特定の実施形態において、 R^6 は、ハロである。特定の実施形態において、 R^6 は、クロロ、フルオロ、又はブロモである。特定の実施形態において、 R^6 は、クロロ又はフルオロである。特定の実施形態において、 R^7 は、フルオロである。

【0111】

40

【00125】 特定の実施形態において、 R^6 は、ヒドロキシルである。

【0112】

【00126】 特定の実施形態において、 R^6 は、 $-O(C_1-C_6)$ アルキル)である。特定の実施形態において、 R^6 は、 $-O-(C_1-C_3)$ アルキル)である。特定の実施形態において、 R^6 は、 $-O$ (メチル)、 $-O$ (エチル)、 $-O$ (n -プロピル)、又は $-O$ (イソプロピル)である。特定の実施形態において、 R^6 は、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。特定の実施形態において、 R^6 は、 $-OCH_3$ である。

【0113】

【00127】 特定の実施形態において、 R^6 は、 $-CN$ である。特定の実施形態において、 R^6 は、 C_1-C_6 アルキル- CN である。特定の実施形態において、 R^6 は、 C_1

50

—C₃アルキル—CNである。特定の実施形態において、R⁶は、—CH₂CN、—CH₂CH₂—CN、—CH₂CH₂CH₂—CN、又は—C(CH₃)₂—CNである。特定の実施形態において、R⁶は、—CH₂CNである。

【0114】

【00128】 特定の実施形態において、R⁶は、C₁—C₆アルキル—OHである。特定の実施形態において、R⁶は、C₁—C₃アルキル—OHである。特定の実施形態において、R⁶は、—CH₂OH、—CH₂CH₂—OH、—CH₂CH₂CH₂—OH、又は—C(CH₃)₂—OHである。特定の実施形態において、R⁶は、—CH₂OHである。

【0115】

【00129】 特定の実施形態において、R⁶は、C₁—C₆ハロアルキルである。特定の実施形態において、R⁶は、1～7個のハロゲン原子を含有するC₁—C₆ハロアルキルである。特定の実施形態において、R⁶は、C₁—C₃ハロアルキルである。特定の実施形態において、R⁶は、1～7個のハロゲン原子を含有するC₁—C₃ハロアルキルである。特定の実施形態において、R⁶は、1～5個のハロゲン原子を含有するC₁—C₃ハロアルキルである。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ、ブロモ、及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は全て、フルオロ原子である。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、クロロ及びフルオロ原子の組み合わせである。特定の実施形態において、R⁶は、—CF₃、—CCl₃、—CF₂Cl、—CFCl₂、—CHF₂、—CH₂F、—CHCl₂、—CH₂Cl、又は—CHFClである。特定の実施形態において、R⁶は、—CF₃である。

【0116】

【00130】 特定の実施形態において、同じ炭素原子に結合された2つのR⁶基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロC₃—C₆シクロアルキル又はスピロ4員～6員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、同じ炭素原子に結合された2つのR⁶基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロC₃—C₆シクロアルキル又はスピロ4員～5員ヘテロシクリルを形成する。

【0117】

【00131】 特定の実施形態において、同じ炭素原子に結合された2つのR⁶基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロC₃—C₆シクロアルキルを形成する。特定の実施形態において、同じ炭素原子に結合された2つのR⁶基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロC₃—C₅シクロアルキルを形成する。特定の実施形態において、同じ炭素原子に結合された2つのR⁶基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロC₃—C₄シクロアルキルを形成する。特定の実施形態において、同じ炭素原子に結合された2つのR⁶基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロシクロプロピル、シクロブチル、又はシクロペンチルを形成する。特定の実施形態において、同じ炭素原子に結合された2つのR⁶基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロシクロプロピルを形成する。

【0118】

【00132】 特定の実施形態において、同じ炭素原子に結合された2つのR⁶基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロ4員～6員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、同じ炭素原子に結合された2つのR⁶基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロ4員～5員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの酸素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2つの酸素原子を含有する。特定の実施形態におい

10

20

30

40

50

て、ヘテロシクリルは、1つの酸素原子及び1つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの硫黄原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの窒素原子及び1つの硫黄原子を含有する。特定の実施形態において、同じ炭素原子に結合された2つの R^6 基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロオキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサソラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、イソキサゾリジニル、又はテトラヒドロピラニルを形成する。

【0119】

【00133】 特定の実施形態において、 R^5 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、又は C_3-C_6 シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^5 は、水素、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、又は C_3-C_4 シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^5 は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、又はシクロプロピルである。

10

【0120】

【00134】 特定の実施形態において、 R^5 は、水素である。

【0121】

【00135】 特定の実施形態において、 R^5 は、 C_1-C_6 アルキルである。特定の実施形態において、 R^5 は、 C_1-C_3 アルキルである。特定の実施形態において、 R^5 は、メチル、エチル、 n -プロピル、又はイソプロピルである。特定の実施形態において、 R^5 は、 $-CH_3$ である。

20

【0122】

【00136】 特定の実施形態において、 R^5 は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^5 は、1～7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^5 は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^5 は、1～7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^5 は、1～5個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ、ブロモ、及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は全て、フルオロ原子である。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、クロロ及びフルオロ原子の組み合わせである。特定の実施形態において、 R^5 は、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、又は $-CHFCl$ である。特定の実施形態において、 R^5 は、 $-CHF_2$ である。

30

【0123】

【00137】 特定の実施形態において、 R^5 は、 C_3-C_6 シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^5 は、 C_3-C_5 シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^5 は、 C_3-C_4 シクロアルキルである。特定の実施形態において、 R^5 は、シクロプロピル、シクロブチル、又はシクロペンチルである。特定の実施形態において、 R^5 は、シクロプロピルである。

40

【0124】

【00138】 特定の実施形態において、 X は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル- OH 、 C_1-C_6 アルキル- CN 、又は1～5個の R^8 基で任意選択により置換された C_3-C_6 シクロアルキルである。特定の実施形態において、 X は、水素、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 C_1-C_3 アルキル- OH 、 C_1-C_3 アルキル- CN 、又は1～3個の R^8 基で任意選択により置換された C_3-C_5 シクロアルキルである。特定の実施形態において、 X は、水素又は $-CH_3$ である。

【0125】

【00139】 特定の実施形態において、 X は、水素である。

50

【0126】

【00140】 特定の実施形態において、Xは、 C_1-C_6 アルキルである。特定の実施形態において、Xは、 C_1-C_3 アルキルである。特定の実施形態において、Xは、メチル、エチル、 n -プロピル、又はイソプロピルである。特定の実施形態において、Xは、 $-CH_3$ である。

【0127】

【00141】 特定の実施形態において、Xは、 C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、Xは、1～7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、Xは、 C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、Xは、1～7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、Xは、1～5個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ、ブロモ、及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は全て、フルオロ原子である。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、クロロ及びフルオロ原子の組み合わせである。特定の実施形態において、Xは、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、又は $-CHFCl$ である。特定の実施形態において、Xは、 $-CF_3$ である。

10

【0128】

【00142】 特定の実施形態において、Xは、 C_1-C_6 アルキル-OHである。特定の実施形態において、Xは、 C_1-C_3 アルキル-OHである。特定の実施形態において、Xは、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、又は $-C(CH_3)_2OH$ である。特定の実施形態において、Xは、 $-CH_2OH$ である。

20

【0129】

【00143】 特定の実施形態において、Xは、 C_1-C_6 アルキル-CNである。特定の実施形態において、Xは、 C_1-C_3 アルキル-CNである。特定の実施形態において、Xは、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、又は $-C(CH_3)_2CN$ である。特定の実施形態において、Xは、 $-CH_2CN$ である。

【0130】

【00144】 特定の実施形態において、Xは、1～5個の R^8 基で任意選択により置換された C_3-C_6 シクロアルキルである。特定の実施形態において、Xは、1～3個の R^8 基で任意選択により置換された C_3-C_5 シクロアルキルである。特定の実施形態において、シクロアルキルは、5つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、4つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、3つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、2つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、1つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、シクロアルキルは、非置換である。特定の実施形態において、Xは、シクロプロピル、シクロブチル、又はシクロペンチルであり、これらはそれぞれ、1～5個の R^8 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、Xは、シクロプロピルである。

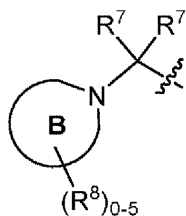
30

40

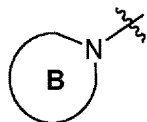
【0131】

【00145】 特定の実施形態において、Xは、

【化 4 3】



であり、ここで、
【化 4 4】



として示される環 B 部分は、4 員～7 員ヘテロシクリル又は 5 員～8 員ヘテロアリアルであり、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルはそれぞれ、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される 1～2 個のさらなるヘテロ原子を任意選択により含有し、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルはそれぞれ、1～5 個の R^8 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、環 B 部分は、4 員～6 員ヘテロシクリル又は 5 員～6 員ヘテロアリアルであり、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルはそれぞれ、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される 1～2 個のさらなるヘテロ原子を任意選択により含有し、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルはそれぞれ、1～5 個の R^8 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、環 B 部分は、4 員～5 員ヘテロシクリル又は 5 員～6 員ヘテロアリアルであり、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルはそれぞれ、窒素及び酸素からなる群から選択される 1 個のさらなるヘテロ原子を任意選択により含有し、ヘテロシクリル又はヘテロアリアルはそれぞれ、1～5 個の R^8 基で任意選択により置換されている。

【0 1 3 2】

【00146】 特定の実施形態において、環 B 部分は、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される 1～2 個のさらなるヘテロ原子を任意選択により含有する 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、1～5 個の R^8 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、環 B 部分は、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される 1～2 個のさらなるヘテロ原子を任意選択により含有する 4 員～6 員ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、1～5 個の R^8 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、環 B 部分は、窒素及び酸素からなる群から選択される 1 個のさらなるヘテロ原子を任意選択により含有する 4 員～5 員ヘテロシクリルであり、ここで、ヘテロシクリルは、1～5 個の R^8 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、5 個の R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、4 個の R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、3 個の R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2 個の R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1 個の R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、非置換である。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される 1～2 個のさらなるヘテロ原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1 個のさらなる窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2 個のさらなる窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1 個の酸素原子をさらに含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2 個の酸素原子をさらに含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、

1つの酸素原子及び1つの窒素原子をさらに含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの硫黄原子をさらに含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、さらなるヘテロ原子を含有しない。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、又はイソキサゾリジニルであり、これらはそれぞれ、1～5個の R^8 基で任意選択により置換されている。

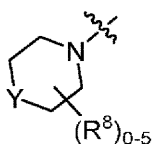
【0133】

【00147】 特定の実施形態において、環B部分は、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を任意選択により含有する5員～8員ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、1～5個の R^8 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、環B部分は、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を任意選択により含有する5員～6員ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、1～5個の R^8 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、環B部分は、窒素及び酸素からなる群から選択される1つのさらなるヘテロ原子を任意選択により含有する5員～6員ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは、1～5個の R^8 基で任意選択により置換されている。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、5つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、4つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、3つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、2つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、1つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、非置換である。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～2個のさらなるヘテロ原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、1つのさらなる窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、2つのさらなる窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、1つの酸素原子をさらに含有する。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、2つの酸素原子をさらに含有する。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、1つの酸素原子及び1つのさらなる窒素原子をさらに含有する。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、1つの硫黄原子をさらに含有する。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、さらなるヘテロ原子を含有しない。特定の実施形態において、ヘテロアリールは、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、又はトリアジルであり、これらはそれぞれ、1～5個の R^8 基で任意選択により置換されている。

【0134】

【00148】 特定の実施形態において、環B部分は、

【化45】



であり、式中、Yは、酸素、 $-CH_2-$ 、 CHR^8 、又は $-C(R^8)_2-$ であり、Xは、

10

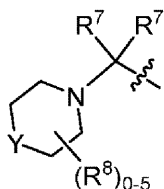
20

30

40

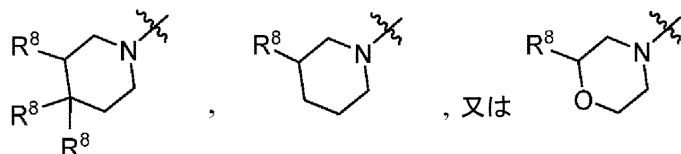
50

【化 4 6】



である。特定の実施形態において、Yは、酸素（O）である。他の実施形態において、Yは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^8-$ 、又は $-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ である。特定の実施形態において、Yは、 $-\text{CH}_2-$ である。特定の実施形態において、Yは、 $-\text{CHR}^8-$ である。特定の実施形態において、Yは、 $-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ である。特定の実施形態において、環B部分は、合計で1～5個の R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、環B部分は、合計で1～3個の R^8 基で置換されている。したがって、Yが CHR^8 である場合、環B部分は、最大4つのさらなる R^8 基で置換することができる。同様に、Yが $-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ である場合、環B部分は、最大3つのさらなる R^8 基で置換することができる。特定の実施形態において、環B部分は、5つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、環B部分は、4つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、環B部分は、3つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、環B部分は、2つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、環B部分は、1つの R^8 基で置換されている。特定の実施形態において、環B部分は、非置換である。特定の実施形態において、環B部分は、

【化 4 7】



であり、式中、各 R^8 は、独立して、本明細書に記載されるとおりである。

【0135】

【00149】 特定の実施形態において、各 R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル- OH 、又は C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、各 R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルキル- OH 、又は C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、各 R^7 は、独立して、水素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、又は $-\text{CF}_3$ である。

【0136】

【00150】 特定の実施形態において、両方の R^7 基は、水素（H）である。特定の実施形態において、1つの R^7 基は、水素である。特定の実施形態において、一方の R^7 基は、水素であり、もう一方の R^7 基は、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル- OH 、又は C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、一方の R^7 基は、水素であり、もう一方の R^7 基は、 C_1-C_6 アルキルである。特定の実施形態において、一方の R^7 基は、水素であり、もう一方の R^7 基は、 C_1-C_3 アルキルである。特定の実施形態において、一方の R^7 基は、水素であり、もう一方の R^7 基は、 $-\text{CH}_3$ である。

【0137】

【00151】 特定の実施形態において、 R^7 は、 C_1-C_6 アルキルである。特定の実施形態において、 R^7 は、 C_1-C_3 アルキルである。特定の実施形態において、 R^7 は、メチル、エチル、 n -プロピル、又はイソプロピルである。特定の実施形態において、一方の R^7 基は、メチル、エチル、 n -プロピル、又はイソプロピルであり、もう一方の R^7 基は、水素である。特定の実施形態において、 R^7 は、 $-\text{CH}_3$ である。

【0138】

【00152】 特定の実施形態において、 R^7 は、 C_1-C_6 アルキル-OHである。特定の実施形態において、 R^7 は、 C_1-C_3 アルキル-OHである。特定の実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2-OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-OH$ 、又は $-C(CH_3)_2-OH$ である。特定の実施形態において、 R^7 は、 $-CH_2OH$ である。特定の実施形態において、一方の R^7 基は、 C_1-C_6 アルキル-OHであり、もう一方の R^7 基は、水素である。特定の実施形態において、一方の R^7 基は、 C_1-C_3 アルキル-OHであり、もう一方の R^7 基は、水素である。特定の実施形態において、一方の R^7 基は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2-OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-OH$ 、又は $-C(CH_3)_2-OH$ であり、もう一方の R^7 基は、水素である。特定の実施形態において、一方の R^7 基は、 $-CH_2OH$ であり、もう一方の R^7 基は、水素である。

10

【0139】

【00153】 特定の実施形態において、 R^7 は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^7 は、1～7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^7 は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^7 は、1～7個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^7 は、1～5個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ、ブロモ、及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は全て、フルオロ原子である。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、クロロ及びフルオロ原子の組み合わせである。特定の実施形態において、 R^7 は、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CF_2Cl$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2F$ 、又は $-CHFCl$ である。特定の実施形態において、 R^7 は、 $-CF_3$ である。

20

【0140】

【00154】 特定の実施形態において、2つの R^7 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_3-C_5 シクロアルキル又は3員～5員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^7 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピル又はオキセタニルを形成する。

30

【0141】

【00155】 特定の実施形態において、2つの R^7 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_3-C_5 シクロアルキルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^7 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピル又はシクロブチルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^7 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成する。

【0142】

【00156】 特定の実施形態において、2つの R^7 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、3員～5員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^7 基は、それらが結合される炭素原子と一緒に、3員～4員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの酸素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2つの酸素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの硫黄原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの窒素原子及び1つの硫黄原子を含有する。特定の実施形態において、 R^7 は、アジリジニル、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、又は

40

50

イソキサゾリジニルである。

【0143】

【00157】 特定の実施形態において、各 R^8 は、独立して、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルキル-CN、 C_1-C_6 アルキル-OH、 C_1-C_6 ハロアルキル、-CN、オキソ、又は-O (C_1-C_6 アルキル) である。特定の実施形態において、各 R^8 は、独立して、ハロ、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルキル-CN、 C_1-C_3 アルキル-OH、 C_1-C_3 ハロアルキル、-CN、オキソ、又は-O (C_1-C_3 アルキル) である。特定の実施形態において、各 R^8 は、独立して、フルオロ (F)、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CN、-CH₂OH、-CF₃、-CN、オキソ、又は-OCH₃ である。

10

【0144】

【00158】 特定の実施形態において、 R^8 は、ハロである。特定の実施形態において、 R^8 は、クロロ、フルオロ、又はブロモである。特定の実施形態において、 R^8 は、クロロ又はフルオロである。特定の実施形態において、 R^8 は、フルオロである。

【0145】

【00159】 特定の実施形態において、 R^8 は、 C_1-C_6 アルキルである。特定の実施形態において、 R^8 は、 C_1-C_3 アルキルである。特定の実施形態において、 R^8 は、メチル、エチル、*n*-プロピル、又はイソプロピルである。特定の実施形態において、 R^8 は、-CH₃ 又は -CH₂CH₃ である。

20

【0146】

【00160】 特定の実施形態において、 R^8 は、-CN である。特定の実施形態において、 R^8 は、 C_1-C_6 アルキル-CN である。特定の実施形態において、 R^8 は、 C_1-C_3 アルキル-CN である。特定の実施形態において、 R^8 は、-CH₂CN、-CH₂CH₂-CN、-CH₂CH₂CH₂-CN、又は -C(CH₃)₂-CN である。特定の実施形態において、 R^8 は、-CH₂CN である。

【0147】

【00161】 特定の実施形態において、 R^8 は、 C_1-C_6 アルキル-OH である。特定の実施形態において、 R^8 は、 C_1-C_3 アルキル-OH である。特定の実施形態において、 R^8 は、-CH₂OH、-CH₂CH₂-OH、-CH₂CH₂CH₂-OH、又は -C(CH₃)₂-OH である。特定の実施形態において、 R^8 は、-CH₂OH である。

30

【0148】

【00162】 特定の実施形態において、 R^8 は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^8 は、1~7 個のハロゲン原子を含有する C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^8 は、 C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^8 は、1~7 個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^8 は、1~5 個のハロゲン原子を含有する C_1-C_3 ハロアルキルである。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ、ブロモ、及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、独立して、クロロ及びフルオロ原子からなる群から選択される。特定の実施形態において、ハロゲン原子は全て、フルオロ原子である。特定の実施形態において、ハロゲン原子は、クロロ及びフルオロ原子の組み合わせである。特定の実施形態において、 R^8 は、-CF₃、-CCl₃、-CF₂Cl、-CFCl₂、-CHF₂、-CH₂F、-CHCl₂、-CH₂F、又は -CHFCl である。特定の実施形態において、 R^8 は、-CF₃ である。

40

【0149】

【00163】 特定の実施形態において、 R^8 は、オキソである。

【0150】

【00164】 特定の実施形態において、 R^8 は、-O (C_1-C_6 アルキル) である。特定の実施形態において、 R^8 は、-O- (C_1-C_3 アルキル) である。特定の実施形態

50

において、 R^8 は、 $-O$ （メチル）、 $-O$ （エチル）、 $-O$ （ n -プロピル）、又は $-O$ （イソプロピル）である。特定の実施形態において、 R^8 は、 $-OCH_3$ 又は $-OCH_2CH_3$ である。特定の実施形態において、 R^8 は、 $-OCH_3$ である。

【0151】

【00165】 特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロ若しくは縮合 C_3-C_5 シクロアルキル又は3員～5員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロ若しくは縮合シクロプロピル又はオキセタニルを形成する。

【0152】

【00166】 特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロ又は縮合 C_3-C_5 シクロアルキルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロ C_3-C_5 シクロアルキルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロシクロプロピルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロシクロブチルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロシクロペンチルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、縮合 C_3-C_5 シクロアルキルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、縮合シクロプロピルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、縮合シクロブチルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、縮合シクロペンチルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロ又は縮合シクロプロピルを形成する。

【0153】

【00167】 特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロ又は縮合3員～5員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロ3員～5員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、スピロオキセタニルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、縮合3員～5員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される1つ又は複数の炭素原子と一緒にあって、縮合オキセタニルを形成する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの酸素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、2つの酸素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの酸素原子及び1つの窒素原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの硫黄原子を含有する。特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つの窒素原子及び1つの硫黄原子を含有する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される炭素原子と一緒にあって、スピロアジリジニル、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、又はイソキサゾリジニルを形成する。特定の実施形態において、2つの R^8 基は、それらが結合される炭素原子

10

20

30

40

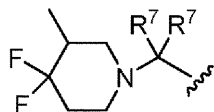
50

と一緒に、縮合アジリジニル、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサラニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、又はイソキサゾリジニルを形成する。

【0154】

[00168] 特定の実施形態において、Xは、

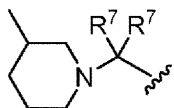
【化48】



10

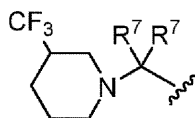
である。特定の実施形態において、Xは、

【化49】



である。特定の実施形態において、Xは、

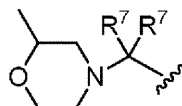
【化50】



20

である。特定の実施形態において、Xは、

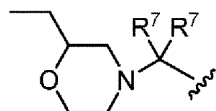
【化51】



30

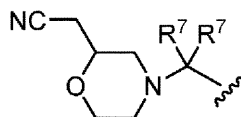
である。特定の実施形態において、Xは、

【化52】



である。特定の実施形態において、Xは、

【化53】



40

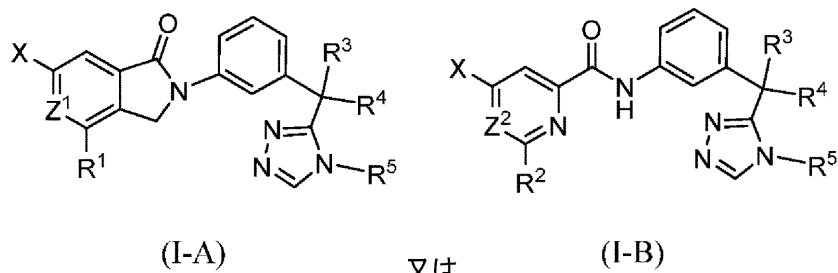
である。これらの実施形態のいずれかにおいて、両方のR⁷基は、水素(H)であり得る。これらの実施形態のいずれかにおいて、1つのR⁷基は、水素であり得、1つのR⁷基は、-CH₃であり得る。これらの実施形態のいずれかにおいて、両方のR⁷基は、-CH₃であり得る。

50

【 0 1 5 5 】

【 0 0 1 6 9 】 特定の実施形態において、化合物は、式（ I - A ）又は（ I - B ）：

【 化 5 4 】



10

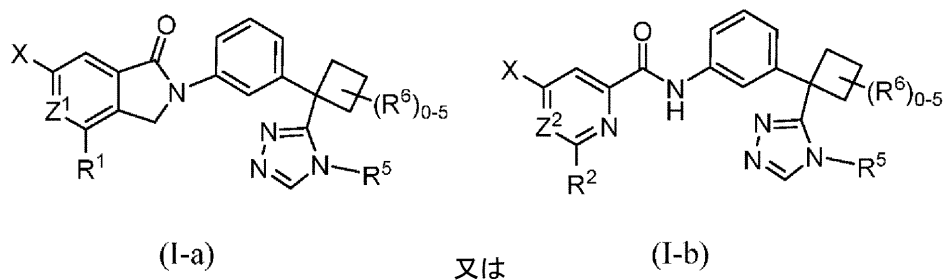
のものであり、

【 0 0 1 7 0 】 式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Z^1 、 Z^2 、及びXは、式（ I ）の化合物について記載されるとおりである。

【 0 1 5 6 】

【 0 0 1 7 1 】 特定の実施形態において、化合物は、式（ I - a ）又は（ I - b ）：

【 化 5 5 】



20

のものであり、式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 Z^1 、 Z^2 、及びXは、式（ I ）の化合物について記載されるとおりである。

【 0 1 5 7 】

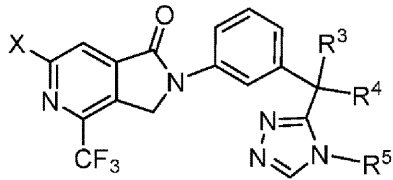
30

【 0 0 1 7 2 】 特定の実施形態において、化合物は、式（ I - C ）、（ I - D ）、（ I - E ）、（ I - F ）、（ I - G ）、（ I - H ）、又は（ I - J ）：

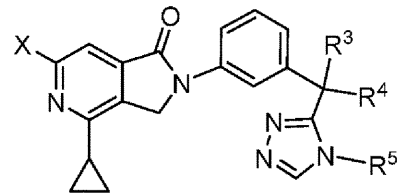
40

50

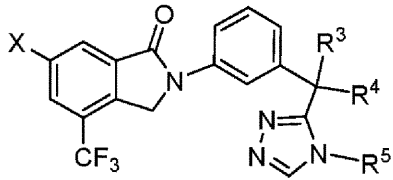
【化 5 6】



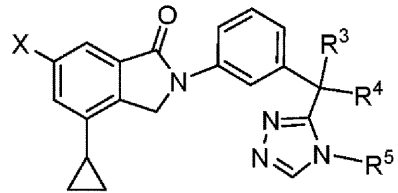
(I-C)



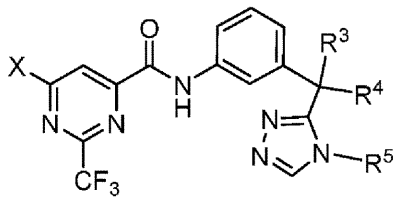
(I-D)



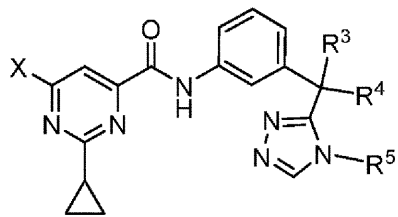
(I-E)



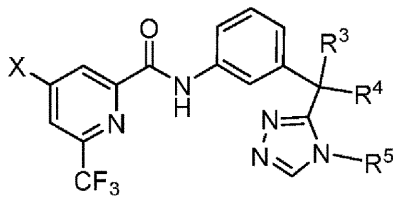
(I-F)



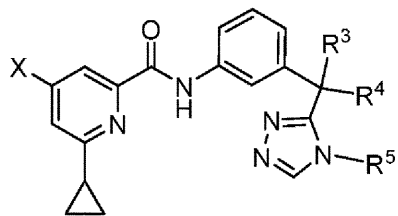
(I-G)



(I-H)



(I-I)



(I-J)

のものであり、式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及びXは、式（I）の化合物について記載されるとおりである。

【0158】

〔00173〕 特定の実施形態において、化合物は、式（II-A）、（II-B）、（II-C）、（II-D）、（II-E）、（II-F）、（II-G）、又は（II-H）：

10

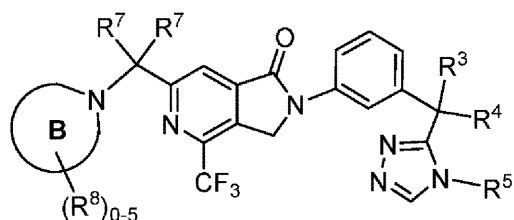
20

30

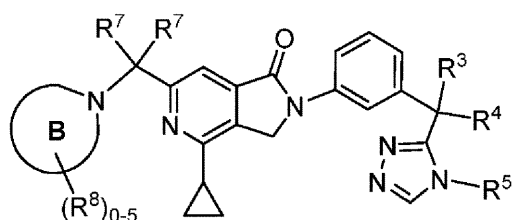
40

50

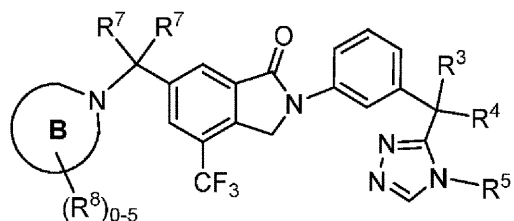
【化 5 7】



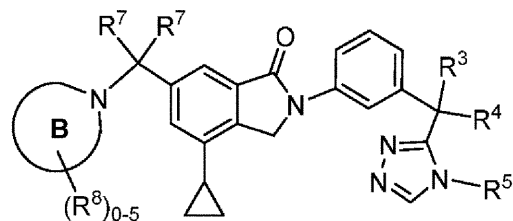
(II-A)



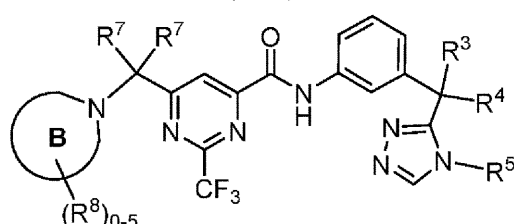
(II-B)



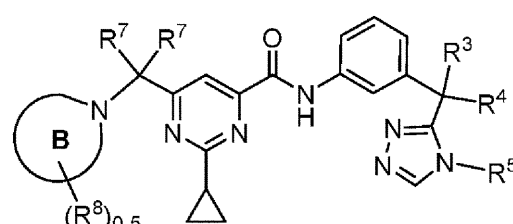
(II-C)



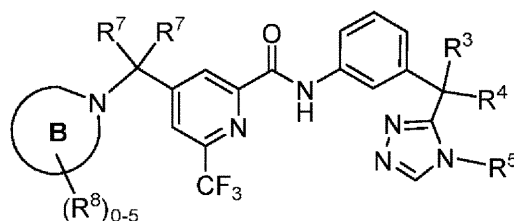
(II-D)



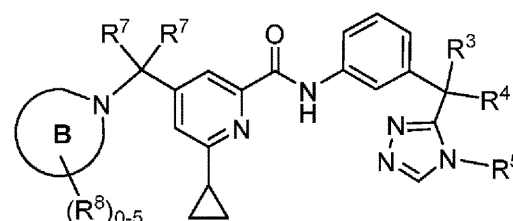
(II-E)



(II-F)



(II-G)



(II-H)

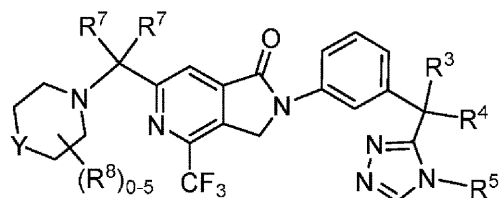
, 又は

のものであり、式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、及び環B部分は、式(I)の化合物について記載されるとおりである。

【 0 1 5 9 】

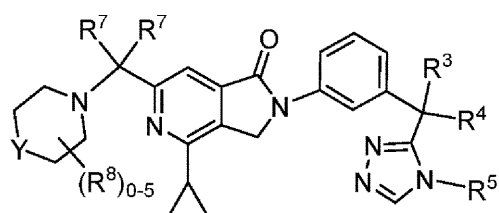
[00174] 特定の実施形態において、化合物は、式 (III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、又は (III-H) :

【化 5 8】



(III-A)

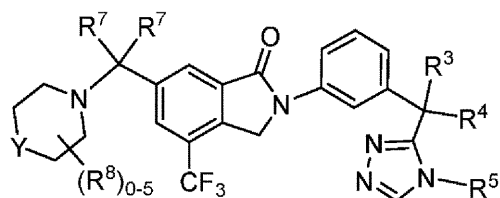
,



(III-B)

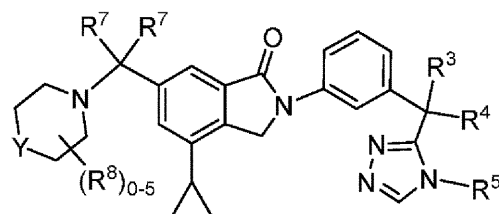
,

10



(III-C)

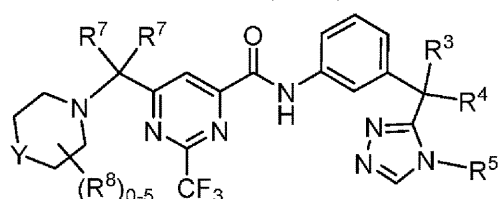
,



(III-D)

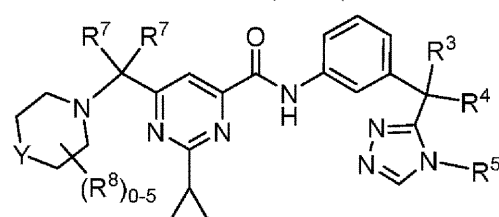
,

20



(III-E)

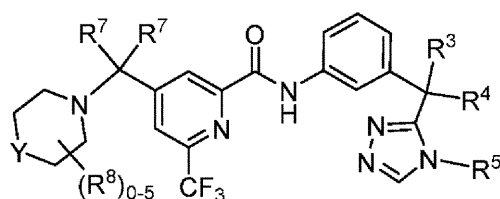
,



(III-F)

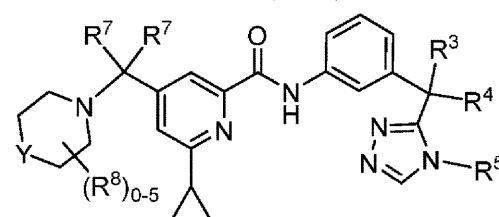
,

30



(III-G)

, 又は



(III-H)

のものであり、式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、及びYは、式(I)の化合物について記載されるとおりである。

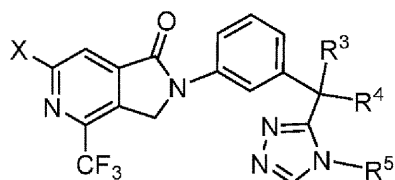
【0160】

【00175】 特定の実施形態において、化合物は、式(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(IV-E)、(IV-F)、(IV-G)、又は(IV-H)：

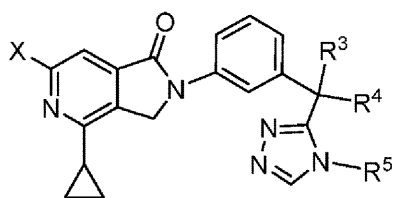
40

50

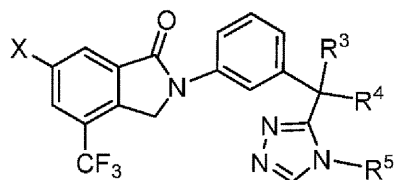
【化 5 9】



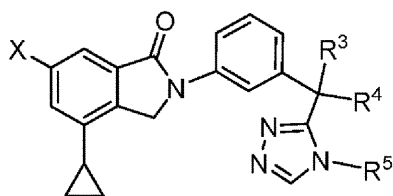
(IV-A)



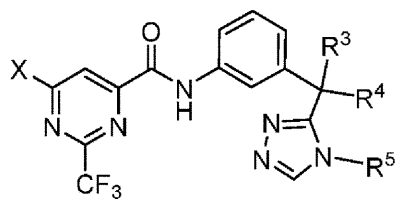
(IV-B)



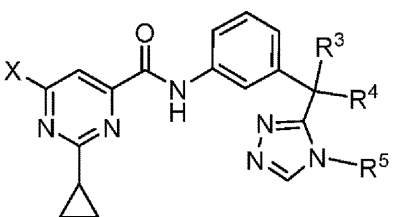
(IV-C)



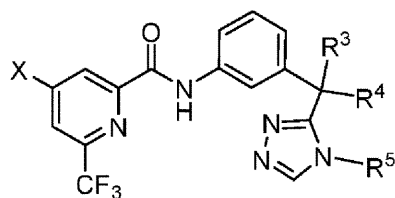
(IV-D)



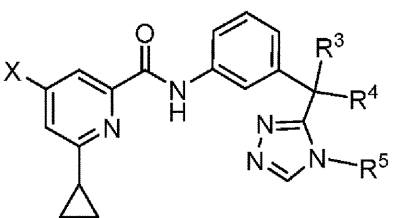
(IV-E)



(IV-F)



(IV-G)



(IV-H)

のものであり、式中、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は、式(I)の化合物について記載されたとおりであり、 X は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル-OH、 C_1-C_6 アルキル-CN、又は1~5個の R^8 基で任意選択により置換された C_3-C_6 シクロアルキルである。特定の実施形態において、 X は、水素である。特定の実施形態において、 X は、 C_1-C_6 アルキルである。特定の実施形態において、 X は、 C_1-C_6 ハロアルキルである。特定の実施形態において、 X は、 C_1-C_6 アルキル-OHである。特定の実施形態において、 X は、 C_1-C_6 アルキル-CNである。特定の実施形態において、 X は、1~5個の R^8 基で任意選択により置換された C_3-C_6 シクロアルキルである。

【0161】

【00176】 特定の実施形態において、化合物は、表1からのもの、又はその薬学的に許容される立体異性体、互変異性体、若しくは塩である。

【0162】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1. 本開示の代表的な化合物

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

【 0 1 6 3 】

10

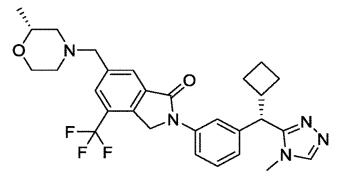
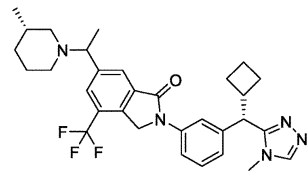
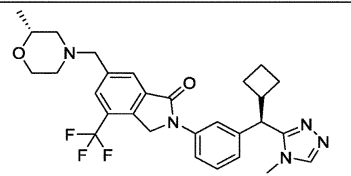
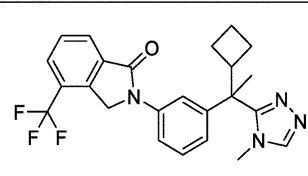
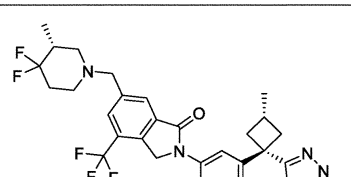
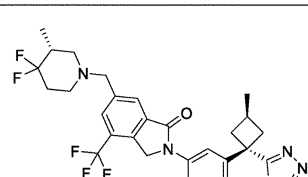
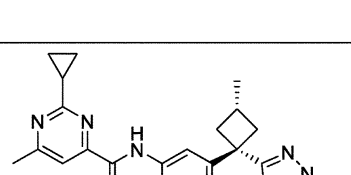
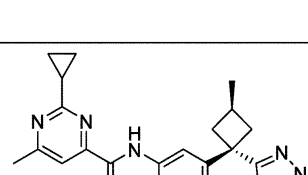
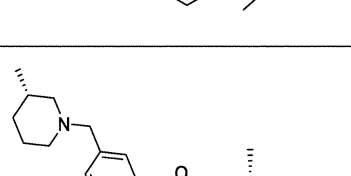
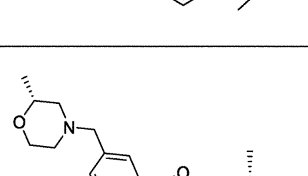
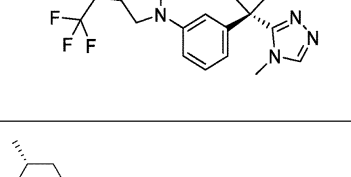
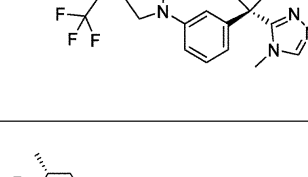
20

30

40

50

【表 2】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

【 0 1 6 4 】

10

20

30

40

50

【表 3】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

【 0 1 6 5 】

10

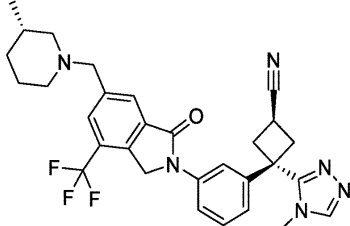
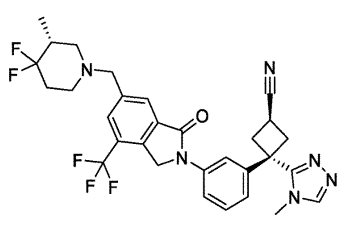
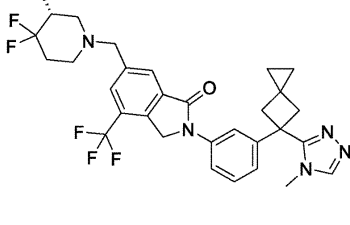
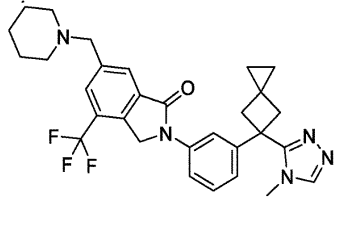
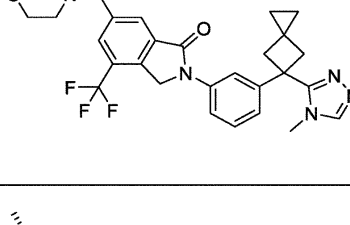
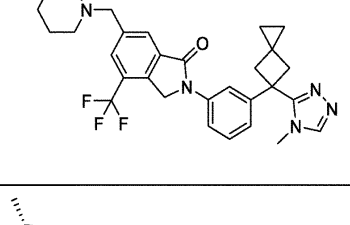
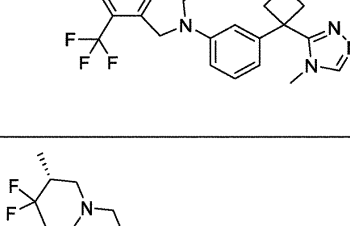
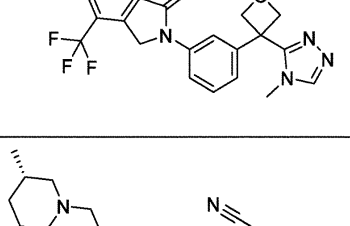
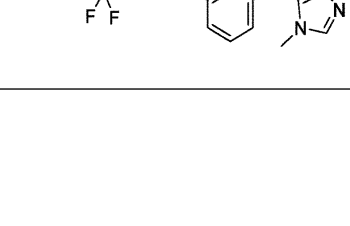
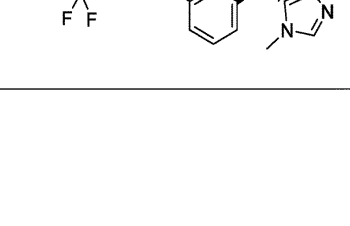
20

30

40

50

【表 4】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

【0166】

10

20

30

40

50

【表 5】

化合物 番号	構造	化合物 番号	構造
49		50	
51		52	
53			

【0167】

3. 組み合わせ

【00177】 C b l - b のメカニズムを考慮すると、癌の処置に特に効果的な組み合わせには、C b l - b 阻害剤と免疫細胞のエフェクター機能を強化する第2の抗癌剤が含まれる。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、T細胞又はナチュラルキラー（NK）細胞を介してその効果を媒介し、C b l - B 阻害剤との組み合わせがさらに好ましい。特定の実施形態において、組み合わせは、相乗的である。

【0168】

【00178】 特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、チェックポイント阻害剤である。チェックポイント阻害剤には、T細胞、NK細胞、又はマクロファージなどの免疫細胞の活性化を抑制するシグナル伝達経路である免疫チェックポイントを妨げる化合物が含まれる。最もよく知られているチェックポイント阻害剤は、T細胞標的に対する結合アンタゴニストである。T細胞チェックポイント阻害剤の実例としては、C T L A - 4 軸アンタゴニスト、L A G 3 結合アンタゴニスト、P D - 1 軸アンタゴニスト、T I G I T 結合アンタゴニスト、T I M 3 結合アンタゴニスト、及び V I S T A 結合アンタゴニストが挙げられる。マクロファージチェックポイント阻害剤の実例は、C D 4 7 結合アンタゴニストである。

【0169】

【00179】 特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、P A R P 阻害剤（P A R P i）である。P A R P 阻害剤には、DNAが損傷したときにDNAを修復する化合物が含まれる。例えば、P A R P ベースの治療は、一本鎖DNA修復の阻害によって機能し、ゲノ

ムの不安定性、腫瘍変異量の増加、ネオ抗原の放出、腫瘍に免疫療法に対する反応性を高めるPD-L1発現の強化を引き起こす。

【0170】

【00180】 特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、タキサンである。タキサンには、微小管への干渉を介して有糸分裂を停止させる化合物が含まれる。例えば、タキサンなどの特定の化学療法剤の抗腫瘍活性は、現在、新規腫瘍特異抗原の提示及び適応T細胞応答を引き起こす、癌細胞の免疫原性細胞死の誘導に関与していると考えられている [Miura et al.(2014) J Nippon Med Sch.81:211-220; Lau et al.(2020) Cancer Immunol Res.8:1099-111]。例えば、パクリタキセル誘発抗腫瘍活性は、腫瘍微小環境におけるNK細胞の浸潤及び活性化を促進することも示されている [Garafolo et al.(2021) Front.Oncol.11:1-19]。

10

【0171】

【00181】 特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘発する薬剤である。抗体依存性細胞媒介性細胞傷害とも呼ばれるADCCは、免疫エフェクター細胞が標的細胞上の抗体に結合し、それによって標的細胞を溶解する。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、NK細胞媒介性ADCCを誘発する。ADCC誘発剤の実例としては、抗CD20結合アンタゴニスト及びHER2結合アンタゴニストが挙げられる。特定の実施形態において、ADCC誘発剤は、リツキシマブである。特定の実施形態において、ADCC誘発剤は、オファツムマブである。特定の実施形態において、ADCC誘発剤は、トラスツズマブである。

20

【0172】

【00182】 第2の抗癌剤と組み合わせた使用のためのCbl-b阻害化合物が本明細書に提供される。一般に、Cbl-b阻害化合物及び第2の抗癌剤は、それぞれの用量及びスケジュールに従って投与される。したがって、特定の実施形態において、Cbl-b阻害化合物は、当業者によって有用であるとみなされる用量及びスケジュールで投与される。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、当業者によって有用であるとみなされる用量及びスケジュールで投与される。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、そのラベルの指示に従って投与される。

【0173】

【00183】 特定の実施形態において、Cbl-b阻害化合物の量は、治療有効量である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤の量は、治療有効量である。特定の実施形態において、Cbl-b阻害化合物の量は、治療有効量であり、第2の抗癌剤の量は、治療有効量である。特定の実施形態において、Cbl-b阻害化合物の量は、治療量以下である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤の量は、治療量以下である。特定の実施形態において、Cbl-b阻害化合物の量は、治療量以下であり、第2の抗癌剤の量は、治療量以下である。特定の治療量以下の実施形態において、1つ以上の成分が治療量以下の用量であっても、組み合わせは治療的である。

30

【0174】

【00184】 特定の実施形態において、Cbl-b阻害化合物と第2の抗癌剤は、いずれかの順序で連続して投与される。本明細書で使用される場合、「連続して(continuously)」、「逐次的に」、及び「連続して(sequentially)」という用語は、第2の抗癌剤の後のCbl-b阻害化合物の投与、又はCbl-b阻害化合物の後の第2の抗癌剤の投与を指す。例えば、連続投与は、誘導期中の第2の抗癌剤の不存在下におけるCbl-b阻害化合物の投与(一次療法)、続いて、第2の抗癌剤の投与を含む誘導後処置期を含み得る。方法は、Cbl-b阻害化合物若しくは第2の抗癌剤、又はその両方の投与を含む維持期をさらに含み得る。或いは、連続投与は、誘導期中のCbl-b阻害化合物の不存在下における第2の抗癌剤の投与(一次療法)、続いて、Cbl-b阻害化合物の投与を含む誘導後処置期を含み得る。方法は、Cbl-b阻害化合物若しくは第2の抗癌剤、又はその両方の投与を含む維持期をさらに含み得る。

40

【0175】

50

【00185】 特定の実施形態において、C b l - b 阻害化合物と第2の抗癌剤は、同時に投与される。本明細書で使用される場合、「同時に (concurrently)」、「同時に (simultaneously)」、及び「並行して」という用語は、同じ診察中又は同じ処置期中の、C b l - b 阻害化合物及び第2の抗癌剤の投与を指す。例えば、C b l - b 阻害化合物及び第2の抗癌剤の両方が、誘導期、処置期、及び維持期のうちの1つ以上の間に投与され得る。しかし、同時の投与は、C b l - b 阻害化合物及び第2の抗癌剤が単一の製剤若しくは医薬組成物中に一緒に存在すること、又はC b l - b 阻害化合物及び第2の抗癌剤が厳密に同時に投与されることを必要としない。

【0176】

【00186】 特定の実施形態において、本明細書に提供される組み合わせは、個体の癌を処置するために個体に直接投与することができる。

10

【0177】

【00187】 特定の実施形態において、癌を処置する方法であって、個体における癌を処置するために、本明細書に提供される有効量の組み合わせを個体に投与することを含む方法が、本明細書に提供される。特定の実施形態において、個体は、本明細書に記載される血液癌又は非血液癌などの癌を有する。

【0178】

【00188】 特定の実施形態において、C b l - b 活性の阻害に反応する癌を処置する方法であって、C b l - b 活性の阻害に反応する癌を処置するために、有効量の本明細書に提供される組み合わせを個体に投与することを含む方法が、本明細書に提供される。特定の実施形態において、癌は、本明細書に記載されるものなどの血液癌又は非血液癌である。

20

【0179】

【00189】 特定の実施形態において、チェックポイント阻害に反応する癌を処置する方法であって、チェックポイント阻害に反応する癌を処置するために、有効量の本明細書に提供される組み合わせを個体に投与することを含む方法が、本明細書に提供される。特定の実施形態において、癌は、本明細書に記載されるものなどの血液癌又は非血液癌である。

【0180】

【00190】 特定の実施形態において、P A R P 阻害に反応する癌を処置する方法であって、P A R P 阻害に反応する癌を処置するために、有効量の本明細書に提供される組み合わせを個体に投与することを含む方法が、本明細書に提供される。特定の実施形態において、癌は、本明細書に記載されるものなどの血液癌又は非血液癌である。

30

【0181】

【00191】 特定の実施形態において、タキサンに反応する癌を処置する方法であって、タキサンに反応する癌を処置するために、有効量の本明細書に提供される組み合わせを個体に投与することを含む方法が、本明細書に提供される。特定の実施形態において、癌は、本明細書に記載されるものなどの血液癌又は非血液癌である。

【0182】

【00192】 特定の実施形態において、チェックポイント阻害単独に反応しない癌を処置する方法であって、チェックポイント阻害に反応しない癌を処置するために、有効量の本明細書に提供される組み合わせをそのような個体に投与することを含む方法が、本明細書に提供される。特定の実施形態において、癌は、本明細書に記載されるものなどの血液癌又は非血液癌である。

40

【0183】

【00193】 C b l - b 阻害化合物又はその組成物は、一度に又は一連の処置にわたって、個体に好適に投与される。特定の実施形態において、処置は、C b l - b 阻害化合物又は組成物の複数回投与を含み、ここで、投与の間隔は変化し得る。例えば、第1の投与と第2の投与との間の間隔は、約1ヶ月であり、その後の投与間の間隔は、約3ヶ月である。特定の実施形態において、C b l - b 阻害化合物は、均一用量で投与される。特定の

50

実施形態において、本明細書に記載される C b l - b 阻害化合物は、個体の体重（例えば、mg / kg）に基づいて固定用量で個体に投与される。

【0184】

【00194】 第2の抗癌剤又はその組成物は、一度に又は一連の処置にわたって、個体に好適に投与される。特定の実施形態において、処置は、第2の抗癌剤又は組成物の複数回投与を含み、ここで、投与の間隔は変化し得る。例えば、第1の投与と第2の投与との間の間隔は、約1ヶ月であり、その後の投与間の間隔は、約3ヶ月である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、一定用量で投与される。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、個体の体重（例えば、mg / kg）に基づいて固定用量で個体に投与される。

【0185】

【00195】 本開示の特定の実施形態において、癌は、血液癌である。例えば、血液癌は、リンパ腫、白血病、又は骨髓腫であり得る。本開示の他の態様において、癌は非血液癌である。特に、非血液癌は、癌腫、肉腫、又は黒色腫であり得る。

【0186】

【00196】 特定の実施形態において、本明細書における方法（例えば、個体における免疫応答を調節する方法）における組み合わせの有効性は、処置される個体から単離されたサンプル（例えば、血液サンプル）中に存在する免疫細胞の生物学的活性を測定することによって評価することができる。例えば、本明細書に提供される組み合わせによる処置後に個体から単離された免疫細胞の、細胞傷害性アッセイにおいて標的細胞を破壊する能力が、処置有効性を評価するために測定され得る。特定の実施形態において、サンプル（例えば、血液サンプル）中に存在する免疫細胞の生物学的活性は、IL-2及びIFN γ などの特定のサイトカインの発現及び／又は分泌をアッセイすることによって測定することができる。

【0187】

4. 第2の抗癌剤

【00197】 特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、チェックポイント阻害剤である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、NK細胞媒介性抗体依存性細胞傷害（ADCC）を誘発する薬剤である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、PARP阻害剤である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、タキサンである。

【0188】

【00198】 特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、T細胞チェックポイント阻害剤である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、CTLA-4軸アンタゴニストである。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、CTLA-4結合アンタゴニストである。有用なCTLA-4アンタゴニストには、イピリマブが含まれる。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、LAG3軸アンタゴニストである。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、LAG3結合アンタゴニストである。有用なLAG3アンタゴニストには、レマトリマブ（relatlimab）（Bristol Meyers）及びフィアンリマブ（fianlimab）（Regeneron）が含まれる。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、PD-1軸アンタゴニストである。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、PD-1結合アンタゴニストである。有用なPD-1アンタゴニストを以下に記載する。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、TIGIT軸アンタゴニストである。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、TIGIT結合アンタゴニストである。有用なTIGITアンタゴニストには、BMS-986207（Bristol Meyers）が含まれる。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、TIM3軸アンタゴニストである。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、TIM3結合アンタゴニストである。有用なTIGITアンタゴニストには、BMS-986258（Bristol Meyers）が含まれる。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、VISTA軸アンタゴニストである。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、VISTA結合アンタゴニストである。

【0189】

【00199】 特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、マクロファージチェックポイ

10

20

30

40

50

ント阻害剤である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、CD47軸アンタゴニストである。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、CD47結合アンタゴニストである。有用なCD47アンタゴニストには、CC-90002 (Celgene) が含まれる。

【0190】

【00200】 特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、NK媒介性ADCCを誘発する薬剤である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、HER2阻害剤である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、HER2軸アンタゴニストである。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、HER2結合アンタゴニストである。有用なHER2アンタゴニストとしては、ネラチニブ、トラスツズマブ、ダコミチニブ、ラパチニブ、ツカチニブ、ペルツズマブ、マルゲツキシマブ、アドートラスツズマブエムタンシン、及びファムートラスツズマブデルクステカンが挙げられる。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、CD20阻害剤である。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、CD20軸アンタゴニストである。特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、CD20結合アンタゴニストである。有用なCD20アンタゴニストには、オクレリズマブ、リツキシマブ、オファツムマブ、及びイブリツモマブが含まれる。

10

【0191】

【00201】 特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、オラパリブ、タラゾパリブ、及びニラパリブからなる群から選択されるPARP阻害剤である。

【0192】

【00202】 特定の実施形態において、第2の抗癌剤は、パクリタキセル及びドセタキセルからなる群から選択されるタキサンである。

20

【0193】

【00203】 本明細書に提供される組み合わせにおいて、PD-1軸アンタゴニストは、当業者に公知の任意のPD-1軸アンタゴニストであり得る。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、小分子である。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、抗体である。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、PD-1に結合する。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、PD-L1に結合する。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、PD-L2に結合する。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、PD-1活性を阻害する。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、PD-L1活性を阻害する。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、PD-L2活性を阻害する。

30

【0194】

【00204】 特定の実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のそのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の実施形態において、PD-1リガンド結合パートナーは、PD-L1及び／又はPD-L2である。別の実施形態において、PD-L1結合アンタゴニストは、PD-L1のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の実施形態において、PD-L1結合パートナーは、PD-1及び／又はCD80である。別の実施形態において、PD-L2結合アンタゴニストは、PD-L2のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。特定の実施形態において、PD-L2結合パートナーは、PD-1である。アンタゴニストは、抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、又はオリゴペプチドであり得る。

40

【0195】

【00205】 特定の実施形態において、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、又はキメラ抗体）である。特定の実施形態において、抗PD-1抗体は、モノクローナル抗体である。特定の実施形態において、抗PD-1抗体は、Fab、Fab'-SH、Fv、scFv、及び(Fab')₂フラグメントからなる群から選択される抗体フラグメントである。抗PD-1抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、又はキメラ抗体であり得、ヒト定常領域を含み得る。特定の実施形態において、抗PD-1抗体は、ヒト化抗体である。特定の実施形態において、抗PD-L抗体は、ヒト抗

50

体である。特定の実施形態において、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4定常領域からなる群から選択され、特定の実施形態において、ヒト定常領域は、IgG1又はIgG4定常領域である。

【0196】

【00206】 ヒトPD-1に結合するモノクローナル抗体の例は、米国特許第7,488,802号、第7,521,051号、第8,008,449号、第8,354,509号、第8,168,757号、及び国際公開第2004/004771号、国際公開第2004/072286号、国際公開第2004/056875号、及び米国特許出願公開第2011/0271358号に記載されている。特異的な抗ヒトPD-1モノクローナル抗体には、WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013)に記載されている構造を有するヒト化IgG4mAbである、ペムブロリズマブ(MK-3475としても知られる)；WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013)に記載されている構造を有するヒトIgG4mAbである、ニボルマブ(BMS-936558)；国際公開第2008/156712号に記載されているヒト化抗体h409A11、h409A16、及びh409A17、並びにMedImmune社が開発中のAMP-514が含まれる。

10

【0197】

【00207】 特定の実施形態において、抗PD-1抗体は、MDX-1106(ニボルマブ)、MK-3475(ランブロリズマブ)、及びCT-011(ピディリズマブ)からなる群から選択される。MDX-1106は、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558、又はニボルマブとしても知られ、国際公開第2006/121168号に記載されている抗PD-1抗体である。ランブロリズマブとしても知られるMK-3475は、国際公開第2009/114335号に記載されている抗PD-1抗体である。CT-011は、hBAT、hBAT-1、又はピディリズマブとしても知られ、国際公開第2009/101611号に記載されている抗PD-1抗体である。

20

【0198】

【00208】 特定の実施形態において、PD-1軸結合アンタゴニストは、抗PD-L1抗体である。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、PD-L1とPD-1の間の結合、及び／又はPD-L1とCD80の間の結合を阻害することができる。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、Fab、Fab'-SH、Fv、scFv、及び(Fab')₂フラグメントからなる群から選択される抗体フラグメントである。抗PD-L1抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、又はキメラ抗体であり得、ヒト定常領域を含み得る。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、ヒト化抗体である。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、ヒト抗体である。特定の実施形態において、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4定常領域からなる群から選択され、特定の実施形態において、ヒト定常領域は、IgG1又はIgG4定常領域である。

30

【0199】

【00209】 ヒトPD-L1に結合するモノクローナル抗体の例は、国際公開第2013/019906号、国際公開第2010/077634A1号、及び米国特許第8,383,796号に記載されている。本開示の処置方法、薬剤、及び使用においてPD-1アンタゴニストとして有用な特定の抗ヒトPD-L1モノクローナル抗体には、MPDL3280A、BMS-936559、MED14736、MSB0010718C、並びに国際公開第2013/019906号のそれぞれ配列番号24及び配列番号21の重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含む抗体が含まれる。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブである。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、アベルマブである。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、デュルバルマブである。特定の実施形態において、抗PD-L1抗体は、YW243.55.570、MPDL3280A、MDX-1105、及びMED14736からなる群から選択される。抗体YW243.55.570は、国際公開第2010/077634号に記載されている抗PD-L1である。BMS-936559としても知られるMDX-1105は、国際公開

40

50

第2007/005874号に記載されている抗PD-L1抗体である。MED14736は、国際公開第2011/066389号及び米国特許出願公開第2013/034559号に記載されている抗PD-L1モノクローナル抗体である。

【0200】

【00210】 特定の実施形態において、PD-1軸結合アンタゴニストは、抗PD-L2抗体である。特定の実施形態において、抗PD-L2抗体は、PD-L2とPD-1の間の結合を阻害することができる。特定の実施形態において、抗PD-L2抗体は、モノクローナル抗体である。特定の実施形態において、抗PD-L2抗体は、Fab、Fab'-SH、Fv、scFv、及び(Fab')₂フラグメントからなる群から選択される抗体フラグメントである。抗PD-L2抗体は、ヒト抗体、ヒト化抗体、又はキメラ抗体であり得、ヒト定常領域を含み得る。特定の実施形態において、抗PD-L2抗体は、ヒト化抗体である。特定の実施形態において、抗PD-L2抗体は、ヒト抗体である。特定の実施形態において、ヒト定常領域は、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4定常領域からなる群から選択され、特定の実施形態において、ヒト定常領域は、IgG1又はIgG4定常領域である。

【0201】

【00211】 他の有用なPD-1軸アンタゴニストには、PD-1又はPD-L1又はPD-L2に特異的に結合し、特定の実施形態において、ヒトPD-1又はヒトPD-L1又はヒトPD-L2に特異的に結合する、イムノアドヘシン、例えば、免疫グロブリン分子のFc領域などの定常領域に融合したPD-L1又はPD-L2の細胞外又はPD-1結合部分を含む融合タンパク質が含まれる。PD-1に特異的に結合する免疫接着分子の例は、国際公開第2010/027827号及び国際公開第2011/066342号に記載されている。PD-1軸アンタゴニストとして有用な特定の融合タンパク質には、PD-L2-Fc融合タンパク質であり、ヒトPD-1に結合する、AMP-224 (B7-DCIgとしても知られる)が含まれる。

【0202】

【00212】 特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、CA-170、BMS-8、BMS-202、BMS-936558、CK-301、及びAUNP12からなる群から選択される。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、アベルマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、AMP-224 (GlaxoSmithKline)、MEDI0680/AMP-514 (AstraZeneca)、PDR001 (Novartis)、セミプリマブ、TSR-042 (Tesaro)、ティスレリズマブ (Tislelizumab)/BGB-A317 (Beigene)、CK-301 (Checkpoint Therapeutics)、BMS-936559 (Bristol-Meyers Squibb)、カムレリズマブ、シンチリマブ、トリパリマブ、ゲノリムズマブ、及びA167 (Sichuan Kelun-Biotech Biopharmaceutical) からなる群から選択される。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、MGA012 (Incyte/MacroGenics)、PF-06801591 (Pfizer/Merck KGaA)、LY3300054 (Eli Lilly)、FAZ053 (Novartis)、PD-11 (Novartis)、CX-072 (CytomX)、BGB-A333 (Beigene)、BI754091 (Boehringer Ingelheim)、JNJ-63723283 (Johnson and Johnson/Janssen)、AGEN2034 (Agenus)、CA-327 (Agenus)、CX-188 (CytomX)、STI-A1110 (Servier)、JTX-4014 (Jounce)、(LLY) AM0001 (Armo Biosciences)、CBT-502 (CBT Pharmaceuticals)、FS118 (F-Star/Merck KGaA)、XmAb20717 (Xencor)、XmAb23104 (Xencor)、AB122 (Arcus Biosciences)、KY1003 (Kymab)、及びRXI-762 (RXi) からなる群から選択される。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、PRS-332 (Pieris Pharmaceuticals)、ALPN-202 (Alpine Immune Science)、TSR-075 (Tesaro/Anaptys Bio)、MCLA-145 (Merus)、MGD013 (MacroGenics)、及びMGD019 (MacroGenics) か

10

20

30

40

50

らなる群から選択される。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、例えば、国際公開第2016/077397号、国際公開第2018/156777号、及び2018年5月23日に出願された国際出願番号PCT/US2013/034213号に記載されている抗PD1単一特異性又は二重特異性抗体から選択される。

【0203】

【00213】 特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、ペムブロリズマブ（MK-3475又はランブロリズマブ、Keytruda；Merck）；ニボルマブ（Opdivo；Bristol-Myers Squibb）；及びセンプリマブ（Libtayo；Regeneron）からなる群から選択される。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、JTX-4014（Jounce Therapeutics）；スパルタリズマブ（PDR001；Novartis）；カムレリズマブ（SHR1210；Jiangsu HengRui Medicine Co., Ltd）；シンチリマブ（IBI308；Innovent及びEli Lilly）；ティスレリズマブ（BGB-A317；Novartis）；トリパリマブ（JS001；Coherus）；ドスタリマブ（TSR-042、WBP-285；GlaxoSmithKline）；INCMGA00012（MGA012；Incyte及びMacroGenics）；AMP-224（AstraZeneca／MedImmune及びGlaxoSmithKline）；及びAMP-514（MED10680；AstraZeneca）からなる群から選択される。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、ペムブロリズマブである。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、ニボルマブである。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、センプリマブである。

10

20

【0204】

【00214】 特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、アテゾリズマブ（Tecentriq；Roche Genentech）；アベルマブ（Bavencio；Merck Serono及びPfizer）；及びデュルバルマブ（Imfinzi；AstraZeneca）からなる群から選択される。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、エンバフォリマブ（KN035；TRACON）；CK-301（Checkpoint Therapeutics）；AUNP12（Aurigene及びLaboratoires Pierre Fabre）；CA-170（Aurigene及びCuris）；及びBMS-986189（Bristol-Myers Squibb）からなる群から選択される。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、アテゾリズマブである。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、アベルマブである。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、デュルバルマブである。

30

【0205】

5. 医薬組成物及び投与方法

【00215】 本明細書に提供されるCbl-b阻害化合物及び第2の薬剤は、当技術分野で利用可能な方法及び本明細書で開示される方法を使用して医薬組成物に製剤化することができる。特定の実施形態において、Cbl-b阻害化合物は、化合物と1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とを含む医薬組成物中に製剤化される。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、阻害剤について当技術分野で公知の製剤に従って製剤化される。特定の実施形態において、Cbl-b阻害化合物は、経口投与に適した医薬組成物中に製剤化される。特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストは、非経口投与に適した医薬組成物中に製剤化される。Cbl-b阻害化合物及びPD-1軸アンタゴニストは、同じ組成物中に製剤化されることは期待されないが、この実施形態は本明細書の説明から除外されない。

40

【0206】

【00216】 本明細書に提供される方法は、Cbl-b化合物又はPD-1軸アンタゴニストと、1つ以上の適合し薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を投与することを包含する。これに関連して、「薬学的に許容される」という用語は、連邦政府若しくは州政府の規制当局によって承認されているか、又は米国薬局方若しくはその他の一般に認められている薬局方に動物、より具体的にはヒトにおける使用について収載されていることを意味する。「担体」という用語には、治療剤と共に投与される希釈剤、アジュバント

50

(例えば、フロイントアジュバント(完全及び不完全))、賦形剤、又はビヒクルが含まれる。このような医薬担体は、水及び油などの滅菌液体であり得、落花生油、大豆油、鉱物油、ゴマ油などの、石油、動物、植物、又は合成起源のものを含む。医薬組成物を静脈内投与する場合、水を担体として使用することができる。生理食塩水及びブドウ糖水溶液及びグリセロール溶液も、特に注射用溶液の液体担体として利用することができる。好適な医薬担体の例は、Martin, E.W., Remington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。

【0207】

【00217】 臨床実践において、本明細書に提供される医薬組成物は、当技術分野で公知の任意の経路によって投与され得る。投与経路の例としては、経口、静脈内、吸入、動脈内、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、経鼻、非経口、肺、及び皮下経路が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、本明細書に提供される医薬組成物は、非経口的に投与される。

10

【0208】

【00218】 非経口投与用の組成物は、エマルジョン又は滅菌溶液であり得る。非経口組成物には、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、及び注射用有機エステル(例えば、オレイン酸エチル)が含まれ得る。これらの組成物は、湿潤剤、等張化剤、乳化剤、分散剤、及び安定化剤を含有することもできる。滅菌は、細菌学的フィルターの使用、放射線又は加熱など、いくつかの方法で行うことができる。非経口組成物は、使用時に滅菌水又は他の任意の注射用滅菌媒体に溶解できる滅菌固体組成物の形態で調製することもできる。

20

【0209】

【00219】 特定の実施形態において、本明細書に提供される組成物は、医薬組成物又は単一単位剤形である。本明細書に提供される医薬組成物及び単一単位剤形は、予防有効量又は治療有効量の1つ以上の予防剤又は治療剤を含む。

【0210】

【00220】 医薬組成物は、1つ以上の医薬賦形剤を含んでもよい。任意の好適な医薬賦形剤を使用してもよく、当業者は、好適な医薬賦形剤を選択することができる。好適な賦形剤の非限定的な例としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チヨーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。特定の賦形剤が医薬組成物又は剤形に組み込むのに適しているかどうかは、剤形が対象に投与される方法及び剤形中の特定の抗体を含むがこれらに限定されない、当技術分野で周知の様々な要因に依存する。組成物又は単一単位剤形は、必要に応じて、少量の湿潤剤又は乳化剤、又はpH緩衝剤を含有することもできる。したがって、本明細書に提供される医薬賦形剤は、例示的であることを意図したものであり、限定するものではない。追加の医薬賦形剤としては、例えば、その全体が参照により組み込まれるHandbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al.(Eds.) 6th Ed.(2009)に記載されているものが挙げられる。

30

【0211】

【00221】 特定の実施形態において、医薬組成物は、消泡剤を含む。任意の好適な消泡剤が使用され得る。特定の実施形態において、消泡剤は、アルコール、エーテル、油、ワックス、シリコン、界面活性剤、及びそれらの組み合わせから選択される。特定の実施形態において、消泡剤は、鉱物油、植物油、エチレンビスステアリン酸アミド、パラフィンワックス、エステルワックス、脂肪アルコールワックス、長鎖脂肪アルコール、脂肪酸石鹸、脂肪酸エステル、シリコングリコール、フルオロシリコン、ポリエチレングリコール・ポリプロピレングリコール共重合体、ポリジメチルシロキサン・二酸化ケイ素、エーテル、オクチルアルコール、カプリルアルコール、トリオレイン酸ソルビタン、エチルアルコール、2-エチルヘキサノール、ジメチコン、オレイルアルコール、シメチコン、及びそれらの組み合わせから選択される。

40

50

【0212】

【00222】 特定の実施形態において、医薬組成物は、共溶媒を含む。共溶媒の実例としては、エタノール、ポリ（エチレン）グリコール、ブチレングリコール、ジメチルアセトアミド、グリセリン、及びプロピレングリコールが挙げられる。

【0213】

【00223】 特定の実施形態において、医薬組成物は、緩衝剤を含む。緩衝剤の実例としては、酢酸塩、ホウ酸塩、炭酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、水酸化物、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、グリシン、メチオニン、グアーガム、グルタミン酸ナトリウムが挙げられる。

【0214】

【00224】 特定の実施形態において、医薬組成物は担体又は充填剤を含む。担体又は充填剤の実例としては、ラクトース、マルトデキストリン、マンニトール、ソルビトール、キトサン、ステアリン酸、キサンタンガム、及びグアーガムが挙げられる。

【0215】

【00225】 特定の実施形態において、医薬組成物は、界面活性剤を含む。界面活性剤の実例としては、d- α トコフェロール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、ドクサートナトリウム、ベヘン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ラウリン酸、ヒドロキシステアリン酸マクロゴール15、ミリスチルアルコール、リン脂質、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリオキシシルグリセリド、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンエステル、及びビタミンEポリエチレン（グリコール）コハク酸塩が挙げられる。

【0216】

【00226】 特定の実施形態において、医薬組成物は、固結防止剤を含む。固結防止剤の実例としては、リン酸カルシウム（三塩基性）、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及び酸化マグネシウムが挙げられる。

【0217】

【00227】 医薬組成物と共に使用され得る他の賦形剤としては、例えば、アルブミン、抗酸化剤、抗菌剤、抗真菌剤、生体吸収性ポリマー、キレート剤、制御放出剤、希釈剤、分散剤、溶解促進剤、乳化剤、ゲル化剤、軟膏基剤、浸透促進剤、保存剤、可溶化剤、溶剤、安定化剤、及び糖類が挙げられる。これらの薬剤のそれぞれの具体例は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれるHandbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al.(Eds.) 6th Ed.(2009), The Pharmaceutical Pressに記載されている。

【0218】

【00228】 特定の実施形態において、医薬組成物は、溶媒を含む。特定の実施形態において、溶媒は、滅菌等張食塩水などの生理食塩水又はブドウ糖溶液である。特定の実施形態において、溶媒は、注射用水である。

【0219】

【00229】 特定の実施形態において、医薬組成物は、微粒子又はナノ粒子などの粒子形態である。マイクロ粒子及びナノ粒子は、ポリマー又は脂質などの任意の好適な材料から形成され得る。特定の実施形態において、微粒子又はナノ粒子は、ミセル、リポソーム、又はポリマーソームである。

【0220】

【00230】 特定の実施形態において、水は一部の抗体の分解を促進することができるため、治療剤を含む無水医薬組成物及び剤形が本明細書にさらに提供される。

【0221】

【00231】 本明細書に提供される無水医薬組成物及び剤形は、無水又は低水分含有成分及び低水分又は低湿度条件を使用して調製することができる。ラクトースと、第一級又は第二級アミンを含む少なくとも1つの活性成分とを含む医薬組成物及び剤形は、製造、

10

20

30

40

50

包装、及び／又は保管中に水分及び／又は湿気との実質的な接触が予想される場合、無水であり得る。

【0222】

【00232】 無水医薬組成物は、その無水の性質が維持されるように調製及び保存することができる。したがって、無水組成物は、好適な製剤キットに含めることができるように、水への曝露を防ぐことが知られている材料を使用して包装することができる。好適な包装の例としては、密封されたホイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、プリスターパック、及びストリップパックが挙げられるが、これらに限定されない。

【0223】

【00233】 本明細書に提供されるラクトースを含まない組成物は、当技術分野で周知であり、例えば米国薬局方（USP）SP（XXI）/NF（XVI）に列挙されている賦形剤を含むことができる。一般に、ラクトースを含まない組成物は、薬学的に適合し、薬学的に許容される量の、活性成分、結合剤／充填剤、及び潤滑剤を含む。ラクトースを含まない剤形は、活性成分、微結晶セルロース、アルファ化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【0224】

【00234】 また、抗体又は抗体複合体が分解する速度を低下させる1つ以上の賦形剤を含む医薬組成物及び剤形も提供される。本明細書で「安定剤」と呼ばれるこのような賦形剤には、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝剤、又は塩緩衝剤が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0225】

【00235】 ヒトの治療法において、医師は、予防的又は治療的処置、及び処置を受ける対象の年齢、体重、状態、その他の特異的な要因に応じて、最も適切と考える用法用量を決定する。

【0226】

【00236】 特定の実施形態において、本明細書に提供される組成物は、医薬組成物又は単一単位剤形である。本明細書に提供される医薬組成物及び単一単位剤形は、予防有効量又は治療有効量の1つ以上の予防的又は治療的抗体を含む。

【0227】

【00237】 障害又はその1つ以上の症状の予防又は処置に有効なCbl-b化合物又は組成物及びPD-1軸アンタゴニスト又は組成物の量は、疾患又は症状の性質及び重症度、並びに薬剤が投与される経路によって変化する。頻度及び投与量はまた、投与される特定の治療法（例えば、治療剤又は予防剤）、障害、疾患、又は状態の重症度、投与経路、並びに対象の年齢、体重、体重、反応、及び過去の病歴に応じた各対象に特異的な要因によっても変化する。有効用量は、インビトロ又は動物モデルの試験系から得られた用量反応曲線から外挿され得る。

30

【0228】

【00238】 特定の実施形態において、組成物の用量の例としては、対象又はサンプルの体重1キログラム当たりの抗体のミリグラム又はマイクログラム量（例えば、1キログラム当たり約10マイクログラム～1キログラム当たり約50ミリグラム、1キログラム当たり約100マイクログラム～1キログラム当たり約25ミリグラム、又は1キログラム当たり約100マイクログラム～1キログラム当たり約10ミリグラム）が挙げられる。

40

【0229】

【00239】 特定の実施形態において、対象における障害又はその1つ以上の症状を予防、処置、管理、又は改善するために投与される、本明細書に提供されるCbl-b化合物の、化合物の重量に基づく投与量は、対象の体重の0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、又は15mg/kg以上である。別の実施形態において、Cbl-b化合物の投与量は、0.1mg～1000mg、0.1mg～900mg、0.1mg～800mg、

50

0.1mg～750mg、0.1mg～700mg、0.1mg～600mg、0.1mg～500mg、0.1mg～400mg、0.1mg～300mg、0.1mg～250mg、0.1mg～200mg、0.1mg～200mg、0.1mg～100mg、0.1mg～50mg、0.1mg～25mg、0.1mg～20mg、0.1mg～15mg、0.1mg～10mg、0.1mg～7.5mg、0.1mg～5mg、0.1mg～2.5mg、0.25mg～20mg、0.25mg～15mg、0.25mg～12mg、0.25mg～10mg、0.25mg～7.5mg、0.25mg～5mg、0.25mg～2.5mg、0.5mg～20mg、0.5mg～15mg、0.5mg～12mg、0.5mg～10mg、0.5mg～7.5mg、0.5mg～5mg、0.5mg～2.5mg、1mg～20mg、1mg～15mg、1mg～12mg、1mg～10mg、1mg～7.5mg、1mg～5mg、又は1mg～2.5mgである。

10

【0230】

【00240】 特定の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストの投与量は、製品ラベル又は他の指示に従う。特定の実施形態において、対象における障害又はその1つ以上の症状を予防、処置、管理、又は改善するために投与される、PD-1軸アンタゴニストの、アンタゴニストの重量に基づく投与量は、対象の体重の0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、又は15mg/kg以上である。別の実施形態において、PD-1軸アンタゴニストの投与量は、0.1mg～1000mg、0.1mg～900mg、0.1mg～800mg、0.1mg～750mg、0.1mg～700mg、0.1mg～600mg、0.1mg～500mg、0.1mg～400mg、0.1mg～300mg、0.1mg～250mg、0.1mg～200mg、0.1mg～200mg、0.1mg～100mg、0.1mg～50mg、0.1mg～25mg、0.1mg～20mg、0.1mg～15mg、0.1mg～10mg、0.1mg～7.5mg、0.1mg～5mg、0.1mg～2.5mg、0.25mg～20mg、0.25mg～15mg、0.25mg～12mg、0.25mg～10mg、0.25mg～7.5mg、0.25mg～5mg、0.25mg～2.5mg、0.5mg～20mg、0.5mg～15mg、0.5mg～12mg、0.5mg～10mg、0.5mg～7.5mg、0.5mg～5mg、0.5mg～2.5mg、1mg～20mg、1mg～15mg、1mg～12mg、1mg～10mg、1mg～7.5mg、1mg～5mg、又は1mg～2.5mgである。

20

30

【0231】

【00241】 いずれかの薬剤の用量は、好適なスケジュールに従って、例えば週に1回、2回、3回、又は4回投与することができる。当業者には明らかであるように、一部の場合には、本明細書に開示される範囲外の薬剤の投与量を使用することが必要であり得る。さらに、臨床医又は処置を行う医師は、対象の反応に応じて、治療をいつどのように中断、調整、又は終了するかを知ることにより留意されたい。

【0232】

【00242】 当業者には容易に知られるように、異なる治療有効量が異なる疾患及び状態に適用可能であり得る。同様に、そのような障害を予防、管理、処置、又は改善するのに十分であるが、本明細書に提供される薬剤に関連する有害作用を引き起こすには不十分であるか、又はそれを低減するのに十分な量も、本明細書に記載される投与量及び投与頻度スケジュールに包含される。さらに、対象が本明細書に提供される組成物を複数回投与される場合、全ての投与量が同じである必要はない。例えば、対象に投与される投与量は、組成物の予防効果又は治療効果を改善するために増やしてもよく、又は特定の対象が経験している1つ以上の副作用を低減するために減らしてもよい。

40

【0233】

【00243】 特定の実施形態において、処置又は予防は、本明細書に提供される薬剤の1回以上の負荷用量で開始し、その後、1回以上の維持用量を続けることができる。

【0234】

50

【00244】 特定の実施形態において、本明細書に提供される薬剤の用量は、対象の血液又は血清中の抗体の定常状態濃度を達成するために投与することができる。定常状態の濃度は、当業者にとって利用可能な技術に従って測定することによって決定することができる。又は身長、体重、及び年齢などの対象の身体的特徴に基づいて決定することができる。

【0235】

【00245】 特定の実施形態において、同じ組成物の投与を繰り返してもよく、投与は少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2ヶ月、75日、3ヶ月、又は6ヶ月の間隔で行われ得る。他の実施形態において、同じ予防剤又は治療剤の投与を繰り返してもよく、投与は少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2ヶ月、75日、3ヶ月、又は6ヶ月の間隔で行われ得る。

10

【0236】

6. 治療用途

【00246】 本明細書に提供される組み合わせは、異常な細胞成長又は増殖を伴うあらゆる疾患又は状態の処置に有用であり得る。特定の実施形態において、疾患又は状態は、Cbl-b阻害化合物若しくはPD-1軸アンタゴニスト、又はその両方による処置から恩恵を受けることができる疾患又は状態である。特定の実施形態において、疾患又は状態は、癌である。特定の実施形態において、疾患又は状態は、固形腫瘍である。特定の実施形態において、疾患又は状態は、血液癌である。

【0237】

20

【00247】 任意の好適な癌が、本明細書に提供される組み合わせで処置され得る。好適な癌の例としては、例えば、急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、副腎皮質癌、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、基底細胞癌、脳腫瘍、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳癌（トリプルネガティブ乳癌、又はTNBCを含む）、気管支腫瘍、原発不明癌、心臓腫瘍、子宮頸癌、脊索腫、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、腺管癌、胚芽腫、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、卵管癌、線維性組織球腫、ユーイング肉腫、眼癌、胚細胞腫瘍、胆嚢癌、胃癌（gastric cancer）、胃／胃食道接合部（GEJ）癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、神経膠腫、頭頸部癌、肝細胞癌、組織球増殖症、ホジキンリンパ腫、リヒタートランスフォーメーション（RT）を含むびまん性大細胞型B細胞リンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、カポジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、唇及び口腔の癌、肝臓癌、非浸潤性小葉癌、肺癌、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、黒色腫、転移性黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、悪性胸膜中皮腫（MPM）、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）、NUT遺伝子に関連する正中線癌（midline tract carcinoma involving NUT gene）、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉症、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、鼻腔及び副鼻腔の癌、鼻咽頭癌、神経芽腫、非小細胞肺癌、中咽頭癌、骨肉腫、卵巣癌、プラチナ抵抗性上皮卵巣癌（EOC）、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）、直腸癌、腎細胞癌、腎盂及び尿管の癌、網膜芽細胞腫、ラブドイド腫瘍、唾液腺癌、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、脊髄腫瘍、胃癌（stomach cancer）、T細胞リンパ腫、奇形腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宮癌、陰癌、外陰癌、尿路上皮癌、筋浸潤性尿路上皮癌、並びにウィルムス腫瘍が挙げられる。

30

40

【0238】

【00248】 特定の実施形態において、本明細書に提供される組み合わせで処置される疾患は、胃癌、結腸直腸癌、腎細胞癌、子宮頸癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、子宮癌、卵管癌、原発性腹膜癌、子宮体癌、子宮内膜癌、前立腺癌、乳癌、頭頸部癌、脳癌、肝臓癌、膵臓癌、中皮腫、及び／又は上皮由来の癌である。特定の実施形態において、疾患は、結腸直腸癌である。特定の実施形態において、疾患は、卵巣癌である。特定の実施形態にお

50

いて、疾患は、乳癌である。特定の実施形態において、疾患は、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）である。特定の実施形態において、疾患は、肺癌である。特定の実施形態において、疾患は、非小細胞肺癌（NSCLC）である。特定の実施形態において、疾患は、頭頸部癌である。特定の実施形態において、疾患は、腎細胞癌である。特定の実施形態において、疾患は、脳癌である。特定の実施形態において、疾患は、子宮内膜癌である。

【0239】

7. キット

【00249】 特定の実施形態において、本明細書に提供される化合物又は組み合わせは、キット、すなわち、手順を実施するための説明書を備えた所定量の試薬の包装された組み合わせの形態で提供される。他の実施形態において、手順は、治療手順である。特定の実施形態において、キットは、Cbl-b阻害化合物又はその組成物、及びPD-1軸アンタゴニストと組み合わせた使用のための説明書を含む。特定の実施形態において、キットは、PD-1軸アンタゴニスト又はその組成物、及びCbl-b阻害化合物と組み合わせた使用のための説明書を含む。特定の実施形態において、キットは、Cbl-b阻害化合物又はその組成物、及びPD-1軸アンタゴニスト又はその組成物を含む。

10

【実施例】

【0240】

実施例

実施例 1

【00250】 この実施例は、本明細書に記載の単剤Cbl-b化合物を用いてインビボで腫瘍モデルを処置するためのアッセイ及び結果を提供する。

20

【0241】

【00251】 図1に示すように、総初代ヒトT細胞に対する化合物23の効果を評価した。細胞を、示された濃度の化合物23の存在下又は不存在下で、プレートに結合した抗CD3（右）又は抗CD3／抗CD28（左）で刺激した。IL-2又はIFN- γ の放出をELISAによって評価した。化合物23によるCbl-bの阻害は、CD28共刺激の存在下及び不存在下の両方で、抗CD3抗体で刺激された初代ヒトT細胞におけるIL-2及びIFN- γ の分泌を強化したが、共刺激の不存在下では程度は低かった。

【0242】

【00252】 図2に示すように、マウスモデルにおけるCT26腫瘍体積に対する化合物23の効果を評価した。左右の側腹部に腫瘍を担持するマウスを、7日目から32日まで、10mg/kg（青丸）若しくは30mg/kg（赤丸）の経口化合物23、又はビヒクル（黒四角）で処置した。25日目の体積が示される。統計は、一元配置分散分析及びダンの多重比較検定** $P \leq 0.01$ で計算された。

30

【0243】

【00253】 別のインビボ研究では、原発腫瘍切除前に開始された化合物23処置が4T1乳癌転移性疾患を根絶する能力を評価した。4T1トリプルネガティブ乳癌は、腫瘍形成性及び浸潤性が高く、大半の腫瘍モデルとは異なり、乳腺内で増殖する原発腫瘍からリンパ節、血液、肝臓、肺、脳、及び骨を含む複数の遠隔部位に自然転移する、移植可能な腫瘍細胞株である。腫瘍細胞は、乳腺に容易に移植され、原発腫瘍が解剖学的に関連する部位で増殖する。他の臓器への4T1転移の進行性の広がり、ヒト乳癌のものと非常に類似している。動物は、原発腫瘍の切除にかかわらず、播種性転移疾患により死亡する（Pulaski et al., 2000, Current Protocols in Immunology 39(1):20.2.1-20.2.16）。図3に示すように、側腹部の第4乳房脂肪体に4T1腫瘍を担持するマウスを、毎日30mg/kgのビヒクル（脱イオン水中の0.5%メチルセルロース、0.2%ポリソルベート80+1当量のHCL）又は化合物23のいずれかを毎日経口投与することによって、8日目から46日目まで処置した。14日目及び15日目に原発腫瘍を切除した時点で平均腫瘍体積145mm³に達するまで、7日目から腫瘍体積を週に2回測定した（点線）。各群の生存期間中央値を計算し、140日目の研究終了まで体重をモニタリングした。体重を週に2回測定し、47日目からは週に1回測定した。図3は、14

40

50

0日目までの経時的な生存率パーセンテージを示す。群間の条件付き生存率の差の統計的有意性は、ログランク（マンテル・コックス）検定を使用して評価した。有意性は、有意でない（ns）と報告された。 $P > 0.05$ 、 $*P \leq 0.05$ 、 $**P \leq 0.01$ 、 $***P \leq 0.001$ 、及び $****P \leq 0.0001$ 。30mg/kgで経口投与された化合物23による処置は、ビヒクル対照と比較して生存期間中央値を有意に増加させた。化合物23群の生存期間中央値は、140日目で生存率が50%を超えており、未確定として報告されている。重要なことに、化合物23で処置したマウスの54%は研究終了まで腫瘍を有しないままであったが、これは、化合物23が転移性疾患のモデルにおける生存期間を有意に延長できることを示唆している。

【0244】

【00254】 これらの実験で示されるように、マウスにおける化合物23のインビボ経口投与は、結腸癌腫瘍モデル、CT26、及び転移性トリプルネガティブ乳癌モデル、4T1において、有意な抗腫瘍活性を示した。

【0245】

実施例2

【00255】 この例では、化合物23の研究で処置されたマウスからの腫瘍において誘発された遺伝子発現の変化が調査された。この評価を実施するためにnCounter PanCancer Immune Profiling Panelを使用した。これは、NanoString Technologiesによって開発された、770の免疫及び癌関連遺伝子の発現を測定する、多重遺伝子発現パネルである（Eastel et al., 2019, Expert Review of Molecular Diagnostics, 19(7):591-598）。この技術は、腫瘍微小環境における免疫応答の多くの重要な特徴をカバーする独自の遺伝子発現ツールであり、化合物23で処置された腫瘍における免疫関連の変化の理解を容易にするために使用した。

【0246】

【00256】 図4Aでは、化合物23又はビヒクルの4回投与後及び19回投与後にCT26腫瘍を採取し、nCounter Mouse PanCancer Immune Profiling Panelを使用して遺伝子発現を直接測定した。nSolver 4.0及びnCounter Advanced Analysisソフトウェアを使用して分析を実施し、化合物23における遺伝子発現をビヒクル処置腫瘍と比較した。図4A（上段）は、4回投与後のビヒクル処置群と化合物23処置群の間の個々のTIL、T細胞、及び細胞傷害性細胞のスコアを示す。図4A（下段）は、19回投与後のビヒクル処置群と化合物23処置群の間の個々のTIL、T細胞、及び細胞傷害性細胞のスコアを示す。化合物23とビヒクル処置群の間の平均細胞型スコアの差の統計的有意性を、マン・ホイットニー検定を使用して評価した（ $*P \leq 0.05$ 、 $**P \leq 0.01$ 、及び $***P \leq 0.001$ ）。

【0247】

【00257】 図4Bでは、4回の処置投与後にCT26腫瘍を採取し、nCounter Mouse PanCancer Immune Profiling Panelを使用して遺伝子発現を直接測定した。nSolver 4.0及びnCounter Advanced Analysisソフトウェアを使用して分析を実施し、化合物23における遺伝子発現をビヒクル処置腫瘍と比較した。各パネルの上の表題に示されているように、ビヒクル及び化合物23で処置された腫瘍の個々のパスウェイシグネチャースコア（Pathway Signature Score）の散布図が示されている。化合物23とビヒクル処置群の間のパスウェイシグネチャースコアの差の統計的有意性を、マン・ホイットニー検定を使用して評価した（ $*P \leq 0.05$ 、 $**P \leq 0.01$ 、及び $***P \leq 0.001$ ）。

【0248】

【00258】 図4Cでは、19回の処置投与後にCT26腫瘍を採取し、nCounter Mouse PanCancer Immune Profiling Panelを使用して遺伝子発現を直接測定した。nSolver 4.0及びnCounter Advanced Analysisソフトウェアを使用して分析を実施し、化合物23における遺伝子発現をビヒクル処置腫瘍と比較した。各パネルの上の表題に示されているように、ビヒクル及び化合物23で処置された腫瘍の個々のパスウェイシ

10

20

30

40

50

グネチャースコアの散布図が示されている。化合物 23 とビヒクル処置群の間のパスウェイシグネチャースコアの差の統計的有意性を、マン・ホイットニー検定を使用して評価した ($*P \leq 0.05$ 、 $**P \leq 0.01$ 、及び $***P \leq 0.001$)。

【0249】

【00259】 化合物 23 で処置したマウスからの腫瘍の免疫状況は、ビヒクルで処置したマウスからの腫瘍と比較して有意に変化した。4 回の投与後、単剤経口化合物 23 を毎日 30 mg/kg で投与すると、腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) ($P = 0.6679$)、T 細胞 ($P = 0.7551$)、及び細胞傷害性細胞 ($P = 0.1061$) の浸潤が増加する明らかな傾向が生じた (図 4 A)。経口化合物 23 を 19 回投与した後の時点では、ビヒクル処置動物と比較して、CT26 腫瘍において、TIL ($P = 0.0044$)、T 細胞 ($P = 0.0098$)、及び細胞傷害性細胞 ($P = 0.0002$) 浸潤が有意に増加した (図 4 B)。

【0250】

【00260】 化合物 23 を 4 回投与した後、腫瘍は、樹状細胞機能及びマクロファージ機能並びにケモカイン受容体及び経路を含む、自然免疫シグナル伝達に関連する経路における有意な遺伝子発現変化を示した (図 4 C)。T 細胞、B 細胞、NK 細胞、及び適応免疫機能が增加する傾向があったが、これらの変化は有意ではなかった。しかし、19 回の投与後、化合物 23 で処置した CT26 腫瘍は、樹状細胞機能、マクロファージ機能、T 細胞機能、NK 細胞機能、B 細胞機能、並びにインターフェロン機能、適応免疫、ケモカイン及び受容体応答、並びにサイトカイン及び受容体シグネチャー応答に関連するものを含む、免疫関連経路スコアの機能の有意な強化を示した (図 4 C)。全体として、これらのデータは、化合物 23 が CT26 同系腫瘍モデルにおいて抗腫瘍活性を誘導し、免疫細胞の腫瘍内密度及び機能の両方を強化することを実証している。

【0251】

【00261】 図 5 に示すように、左右の側腹部に CT26 腫瘍を担持するマウスを、CD4+細胞、CD8+細胞、又は NK 細胞に対する枯渇抗体の存在下で、経口化合物 23 を、 30 mg/kg 、PO QD で、9 日目から 25 日目まで処置した (抗アジアロ GM1)。25 日目の腫瘍体積が示される。CD8+T 細胞又は NK 細胞が枯渇すると、化合物 23 の活性が失われる。統計は、マン・ホイットニー (ビヒクル対化合物 23) 又はダンの多重比較検定を用いた一元配置分散分析 (化合物 23 対枯渇群) で計算された; ($*P \leq 0.05$ 、 $**P \leq 0.01$ 、 $****P \leq 0.0001$)。腫瘍に対する化合物 23 の有効性は、CD8+T 機能及び NK 細胞機能に関するものである。

【0252】

実施例 3

【00262】 この実施例は、本明細書に記載の Cbl-b 化合物と抗 PD1 抗体の組み合わせを用いてインビボで腫瘍モデルを処置するためのアッセイ及び結果を提供する。抗体は、マウス抗 PD1 RMP1-14 抗体であり、ヒト癌の処置のためのヒト PD-1 軸アンタゴニストの投与のモデルとしてマウスインビボアッセイで有用である。

【0253】

【00263】 図 6 は、3 つの腫瘍モデルにおける結果を提供する。CT26 モデルでは、左右の脇腹に CT26 腫瘍を担持するマウスを、ビヒクル (脱イオン水中 0.5% メチルセルロース、0.2% ポリソルベート 80 + 1 当量の HCl) を毎日、経口 (PO) 化合物 23 を毎日 30 mg/kg 、PO; 抗 PD-1 抗体を 10 mg/kg で週に 2 回腹腔内 (IP) 注射; 又は化合物 23 を毎日 30 mg/kg 、PO、及び抗 PD-1 抗体を 10 mg/kg で週に 2 回 IP 注射の組み合わせのいずれかで投与することによって、10 日目から 33 日目まで処置した。10 日目から、腫瘍体積を週に 2 回測定した。図 6 (CT26) において、左側のグラフは、10~24 日目の群平均腫瘍体積 $\pm$ SEM を示す。群間の平均腫瘍体積の差の統計的有意性を、ダネットの多重比較検定を用いた反復測定二元配置分散分析を使用して、10 日目から 24 日目まで評価した (有意でない (ns) $P > 0.05$ 、 $*P \leq 0.05$ 、 $**P \leq 0.01$ 、 $***P \leq 0.001$ 、及び $****$

* $P \leq 0.0001$)。図 6 (CT26) において、右側のグラフは、以前に人道的エンドポイントを満たしていない限り、 2000 mm^3 以上の体積を有する腫瘍を担持するという条件付き生存エンドポイントに到達することによって定義される、10～80日目に生存していた動物のパーセンテージを示す。

【0254】

【00264】 図 6 に (CT26 で) 報告された結果では、 30 mg/kg で経口投与された単剤化合物 23 は、CT26 同系腫瘍モデルにおいて抗腫瘍活性を示し、腫瘍体積が有意に減少し、ビヒクル対照と比較して TGI が 62% であり、生存期間中央値が対照では 27 日間であったのに対し 38 日間であった。 10 mg/kg で投与された抗 PD-1 は、化合物 23 よりも効果が弱く、TGI は 47%、生存期間中央値は 34 日間であった。しかし、抗 PD-1 と併せて投与された化合物 23 の組み合わせは、TGI が 88%、生存期間中央値が 77.5 日間で、最も強力な抗腫瘍活性をもたらした。組み合わせで処置されたマウスの 50% には、研究終了時点で腫瘍が存在しなかった。したがって、化合物 23 による処置は腫瘍の増殖を有意に低減し、PD-1 抗体の遮断と相乗作用し、確立された腫瘍拒絶をもたらす。

10

【0255】

【00265】 MC38 モデルでは、左右の脇腹に MC38 腫瘍を担持するマウスを、ビヒクル (脱イオン水中 0.5% メチルセルロース、0.2% ポリソルベート 80 + 1 当量の HCL) を毎日、経口 (PO) 化合物 23 を毎日 30 mg/kg 、PO; 抗 PD-1 抗体を 10 mg/kg で週に 2 回腹腔内 (IP) 注射; 又は化合物 23 を毎日 30 mg/kg 、PO、及び抗 PD-1 抗体を 10 mg/kg で週に 2 回 IP 注射の組み合わせのいずれかで投与することによって、10 日目から 29 日目まで処置した。10 日目から、腫瘍体積を週に 2 回測定した。図 6 (MC38) において、左側のグラフは、10～24 日目の群平均腫瘍体積 $\pm$ SEM を示す。群間の平均腫瘍体積の差の統計的有意性を、ダネットの多重比較検定を用いた反復測定二元配置分散分析を使用して、7 日目から 23 日目まで評価した (有意でない (ns) $P > 0.05$ 、* $P \leq 0.05$ 、** $P \leq 0.01$ 、*** $P \leq 0.001$ 、及び **** $P \leq 0.0001$)。図 6 (MC38) において、右側のグラフは、以前に人道的エンドポイントを満たしていない限り、 2000 mm^3 以上の体積を有する腫瘍を担持するという条件付き生存エンドポイントに到達することによって定義される、7～56 日目に生存していた動物のパーセンテージを示す。

20

30

【0256】

【00266】 図 6 に (MC38 で) 報告された結果では、単剤の化合物 23 は抗腫瘍活性を示し、その結果、ビヒクル対照群と比較して原発腫瘍が有意に小さくなった。単剤抗 PD-1 もまた、ビヒクル対照群と比較して原発腫瘍のサイズを有意に減少させた。化合物 23 と抗 PD-1 療法の組み合わせにより、強力な抗腫瘍活性が得られ、ビヒクル対照又は単剤化合物 23 若しくは単剤抗 PD-1 による処置のいずれかと比較して原発腫瘍体積が有意に減少した。組み合わせ療法は、ビヒクル対照又は単剤化合物 23 若しくは単剤抗 PD-1 による処置と比較して、原発腫瘍体積の有意な改善を示した (図 6、MC38)。したがって、化合物 23 による処置は腫瘍の増殖を有意に低減し、PD-1 抗体の遮断と相乗作用し、確立された腫瘍拒絶及び腫瘍量の低減をもたらす。

40

【0257】

【00267】 4T1 モデルでは、左側腹部の第 4 乳房脂肪体に同所性 4T1 腫瘍を担持するマウスを、ビヒクル対照 (脱イオン水中の 0.5% メチルセルロース、0.2% ポリソルベート 80 + 1 当量の HCL) を毎日 PO; 化合物 23 を 30 mg/kg で毎日 PO; 抗 PD-1 遮断抗体を 10 mg/kg で週に 2 回 IP 注射; 又は化合物 23 を毎日 30 mg/kg 、PO、及び抗 PD-1 抗体を 10 mg/kg で週に 2 回 IP 注射の組み合わせのいずれかを投与することによって、9 日目から 28 日目まで処置した。9 日目から、腫瘍体積及び体重を週に 2 回測定した。図 6 (4T1) において、左側のグラフは、9～28 日目の群平均腫瘍体積 $\pm$ SEM を示す。群間の平均腫瘍体積の差の統計的有意性を、混合効果モデル及びダネットの多重比較検定を使用して 9 日目から 28 日目まで評価した

50

(群間の括弧又は線は統計的有意性を要約する：有意でない (n s) $P > 0.05$ 、* $P \leq 0.05$ 、** $P \leq 0.01$ 、*** $P \leq 0.001$ 、及び**** $P \leq 0.0001$)。図6 (4 T 1) において、右側のグラフは、28日目に採取された4つの処置群からの肺において測定された4 T 1 転移性腫瘍細胞コロニーの数を示し、群中央値はバーで示される。群間のコロニー数の差の統計的有意性は、ダンの多重比較検定を用いたクラスカル・ウォリス一元配置分散分析を使用して評価された。

【0258】

【00268】 図6に (4 T 1で) 示された実験では、単剤の化合物23は抗腫瘍活性を示し、その結果、ビヒクル対照群と比較して原発腫瘍が有意に小さくなり、転移性肺腫瘍量が減少した。単剤抗PD-1もまた、原発腫瘍のサイズを有意に縮小し、ビヒクル対照群と比較して転移性肺腫瘍量が減少した。化合物23と抗PD-1療法の組み合わせにより、強力な抗腫瘍活性が得られ、ビヒクル対照又は単剤化合物23若しくは単剤抗PD-1による処置のいずれかと比較して原発腫瘍体積及び転移性肺腫瘍量が有意に減少した。さらに、組み合わせ療法により、マウスの16%で原発腫瘍が完全に退縮し、マウスの47%では肺に転移性コロニーが検出されなかった。組み合わせ療法は、ビヒクル対照又は単剤化合物23若しくは単剤抗PD-1による処置と比較して、原発腫瘍体積及び転移性肺腫瘍量の有意な改善を示した (図6、4 T 1)。したがって、化合物23による処置は腫瘍の増殖を有意に低減し、PD-1抗体の遮断と相乗作用し、確立された腫瘍拒絶及び転移性腫瘍量の低減をもたらす。

【0259】

実施例4

【00269】 この実施例は、マウス腫瘍モデルにおける免疫細胞表現型に対するCb1-b化合物処置の効果、及び処置効果と免疫細胞レベルとの相関関係についてのアッセイ及び結果を提供する。

【0260】

【00270】 図7では、左側腹部の第4乳房脂肪体に同所性4 T 1 腫瘍を担持するマウスを、ビヒクル対照 (脱イオン水中の0.5%メチルセルロース、0.2%ポリソルベート80+1当量のHCL) を毎日PO; 化合物23を30mg/kgで毎日POのいずれかを投与することによって、9日目から28日目まで処置し; 腫瘍及び血液サンプルを28日目に採取し、フローサイトメトリーで分析した。

【0261】

【00271】 図7Aは、化合物23が、処置マウスからの4 T 1 腫瘍における腫瘍gp70抗原特異的CD8+T細胞 (AH1デキストラマー+CD8+T細胞) の頻度を増加させたことを示す。図7Bは、化合物23が、処置マウスからの4 T 1 腫瘍において枯渴表現型 (PD-1+LAG3+) を有する腫瘍gp70抗原特異的CD8+T細胞 (AH1デキストラマー+CD8+T細胞) の頻度を減少させたことを示す。図7Cは、化合物23が、処置された4 T 1 担癌マウスの血液中の活性化表現型 (PD-1+) を有する循環CD8+T細胞の頻度を増加させたことを示す。図7Dは、化合物23が、処置された4 T 1 担癌マウスの血液中の記憶表現型 (CD44+CD27+CD127+) を有する循環CD8+T細胞の頻度を増加させたことを示す。

【0262】

【00272】 図8では、左右の脇腹にCT26腫瘍を担持するマウスを、ビヒクル (脱イオン水中0.5%メチルセルロース、0.2%ポリソルベート80+1当量のHCL) を毎日、又は経口 (PO) 化合物23を毎日30mg/kgのいずれかで投与することによって、10日目から28日目まで処置した。化合物23又はビヒクルを19回投与した後にCT26腫瘍を採取し、フローサイトメトリーによって腫瘍浸潤免疫細胞密度及び表現型を評価した。

【0263】

【00273】 図8Aは、化合物23が、処置マウスからのCT26腫瘍において腫瘍1グラム当たりの腫瘍浸潤白血球 (TIL) の数を増加させたことを示す。図8Bは、化

物 2 3 が、処置マウスからの C T 2 6 腫瘍における C D 4 5 + 白血球のパーセンテージとして総 C D 3 + T 細胞の頻度を増加させたことを示す。図 8 C 及び 8 D は、化合物 2 3 が、処置マウスからの C T 2 6 腫瘍における C D 4 5 + 白血球のパーセンテージとしての総 C D 8 + T 細胞の頻度、及び腫瘍 1 グラム当たりの総 C D 8 + T 細胞の数を増加させたことを示す。図 8 E は、化合物 2 3 が、処置マウスからの C T 2 6 腫瘍において活性化マーカー C D 2 9 (C D 2 9 +) を発現する C D 8 + T 細胞の頻度を増加させたことを示す。図 8 F 及び 8 G は、化合物 2 3 が、処置マウスからの C T 2 6 腫瘍における C D 8 + T 細胞対 T r e g 比及び C D 8 + エフェクター T 細胞 (P D 1 + として識別される) 対 T r e g 比を増加させたことを示す。図 8 H 及び 8 I は、化合物 2 3 が、処置マウスからの C T 2 6 腫瘍において細胞傷害性表現型を有する腫瘍浸潤 N K 細胞の頻度を増加させたことを示す。図 8 H は、グランザイム + を発現する活性化 N K 細胞 (C D 1 1 b +) の頻度を示し、図 8 I は、化合物 2 3 で処置したマウスからの C T 2 6 腫瘍におけるグランザイム + を発現する活性化 N K 細胞 (C D 2 7 + C D 1 1 b +) の頻度を示す。

10

20

【 0 2 6 4 】

【 0 0 2 7 4 】 図 9 では、左右の脇腹に C T 2 6 腫瘍を担持するマウスを、ビヒクル (脱イオン水中 0 . 5 % メチルセルロース、0 . 2 % ポリソルベート 8 0 + 1 当量の H C l) を毎日、又は経口 (P O) 化合物 2 3 を毎日 3 0 m g / k g のいずれかで投与することによって、1 0 日目から 2 8 日目まで処置した。化合物 2 3 又はビヒクルを 1 9 回投与した後に C T 2 6 腫瘍を採取し、フローサイトメトリーによって血中の免疫細胞の頻度及び表現型を評価した。スピアマン相関検定を適用して、循環免疫細胞のレベルと 2 8 日目の腫瘍体積との間の相関を計算した。

【 0 2 6 5 】

【 0 0 2 7 5 】 化合物 2 3 処置に応答した腫瘍退縮は、処置された C T 2 6 担癌マウスの血液中の総循環 T 細胞 (図 9 A) 及び N K 細胞 (図 9 B) の頻度の上昇と強く相関していた。同様の正の相関が、腫瘍体積と循環 C D 8 + T 細胞 (図 9 C) 並びに活性化マーカー C D 4 4 (図 9 D) 及び C D 2 9 (図 9 E) を発現する活性化 C D 8 + T 細胞の頻度との間に観察された。対照的に、腫瘍増殖阻害の増加は、C D 1 1 b マーカーの発現を特徴とする循環骨髓細胞のレベルの減少と相関していた (図 9 F) 。

【 0 2 6 6 】

実施例 5

【 0 0 2 7 6 】 この実施例は、本明細書に記載の C b l - b 化合物とチェックポイント阻害剤の組み合わせを用いてインビボで腫瘍モデルを処置するためのアッセイ及び結果を提供する。チェックポイント阻害剤の 2 つの実例としては、抗 C T L A 結合アンタゴニスト及び抗 L A G 3 結合アンタゴニストが挙げられる。

【 0 2 6 7 】

【 0 0 2 7 7 】 左右の脇腹に C T 2 6 腫瘍を担持するマウスを、ビヒクル (脱イオン水中 0 . 5 % メチルセルロース、0 . 2 % ポリソルベート 8 0 + 1 当量の H C l) を毎日、経口 (P O) 化合物 2 3 を毎日 3 0 m g / k g 、 P O ; 抗 C T L A - 4 抗体を 1 0 m g / k g (1 4 日目) 及び 5 m g / k g (1 8 、 2 6 、 3 3 日目) で腹腔内 (I P) 注射 ; 又は化合物 2 3 と抗 C T L A - 4 抗体の組み合わせのいずれかで投与することによって、1 4 日目から 4 0 日目まで処置した。1 4 日目から、腫瘍体積を週に 2 回測定した。図 1 0 A は、1 4 ~ 4 0 日目の群平均腫瘍体積 $\pm$ S E M を示す。群間の平均腫瘍体積の差の統計的有意性を、ダネットの多重比較検定を用いた反復測定二元配置分散分析を使用して、1 4 日目から 4 0 日目まで評価した (有意でない (n s) $P > 0 . 0 5$ 、 * $P \leq 0 . 0 5$ 、 * * $P \leq 0 . 0 1$ 、 * * * $P \leq 0 . 0 0 1$ 、及び * * * * $P \leq 0 . 0 0 0 1$) 。図 1 0 B は、以前に人道的エンドポイントを満たしていない限り、2 0 0 0 m m ³ 以上の体積を有する腫瘍を担持するという条件付き生存エンドポイントに到達することによって定義される、1 4 ~ 1 0 6 日目に生存していた動物のパーセンテージを示す。

40

【 0 2 6 8 】

【 0 0 2 7 8 】 左右の脇腹に C T 2 6 腫瘍を担持するマウスを、ビヒクル (脱イオン水中

50

0.5%メチルセルロース、0.2%ポリソルベート80+1当量のHCl)を毎日、経口(PO)化合物23を毎日30mg/kg、PO;抗LAG3抗体を12、15、20、24、及び27日目に10mg/kgで腹腔内(IP)注射;又は化合物23と抗LAG3抗体の組み合わせのいずれかで投与することによって、12日目から30日目まで処置した。12日目から、腫瘍体積を週に2回測定した。図11Aは、12~30日目の群平均腫瘍体積±SEMを示す。群間の平均腫瘍体積の差の統計的有意性を、ダネットの多重比較検定を用いた反復測定二元配置分散分析を使用して、10日目から30日目まで評価した(有意でない(ns) $P > 0.05$ 、* $P \leq 0.05$ 、** $P \leq 0.01$ 、*** $P \leq 0.001$ 、及び**** $P \leq 0.0001$)。図11Bは、以前に人道的エンドポイントを満たしていない限り、2000mm³以上の体積を有する腫瘍を担持するという条件付き生存エンドポイントに到達することによって定義される、12~65日目に生存していた動物のパーセンテージを示す。

10

【0269】

実施例6

【00279】 この実施例は、Cbl-b化合物とマクロファージチェックポイント阻害剤の組み合わせを用いてインビボで腫瘍モデルを処置するためのアッセイ及び結果を提供する。

【0270】

【00280】 脇腹にA20腫瘍を担持するマウスを、ビヒクル(脱イオン水中0.5%メチルセルロース、0.2%ポリソルベート80+1当量のHCl)を毎日、経口(PO)化合物23を毎日30mg/kg、PO;抗CD47抗体を腹腔内(IP)注射;又は化合物23と抗CD47抗体の組み合わせのいずれかで投与することによって処置した。腫瘍体積を週に2回測定した。群間の平均腫瘍体積の差の統計的有意性を、ダネットの多重比較検定を用いた反復測定二元配置分散分析を使用して評価した(有意でない(ns) $P > 0.05$ 、* $P \leq 0.05$ 、** $P \leq 0.01$ 、*** $P \leq 0.001$ 、及び**** $P \leq 0.0001$)。関連する時点間で生存していた動物のパーセンテージは、以前に人道的エンドポイントを満たしていない限り、2000mm³以上の体積を有する腫瘍を担持するという条件付き生存エンドポイントに到達することによって定義される。

20

【0271】

実施例7

【00281】 この実施例は、Cbl-b化合物とADCC誘発剤の組み合わせを用いてインビボで腫瘍モデルを処置するためのアッセイ及び結果を提供する。

【0272】

【00282】 重症複合免疫不全症(SCID)を有する雌のCB17マウスの尾静脈にRaji細胞を0日目に静脈内(IV)注射し、ビヒクル(脱イオン水中0.5%メチルセルロース、0.2%ポリソルベート80+1当量のHCl)を毎日、経口(PO)、又は化合物23を毎日30mg/kg、POのいずれかで投与することによって5日目から37日目まで処置した。20mg/kgの抗CD20抗体(リツキシマブ)を、5日目、10日目、及び15日目に、単独で、又は毎日30mg/kgの化合物23と組み合わせで、POで腹腔内(IP)投与した。SCID-Beigeマウスでは、Raji腫瘍は、骨髓に対する一次向性を有しており、未処置のマウスは椎体から拡大している腫瘍による脊髄圧迫の結果として、3~5週間で後肢麻痺を確実に発症する。経時的に後肢麻痺を発症したマウスを殺し、5~58日目に生存していた動物のパーセンテージをプロットし、結果を図12Aに示した。化合物23単独又はリツキシマブ単独で処置したマウスの生存率は、未処置マウスと比較すると有意に高かった($p < 0.0001$)が、化合物23とリツキシマブの組み合わせで処置したマウスと比較すると有意に低かった($p < 0.0001$)。

40

【0273】

【00283】 重症複合免疫不全症(SCID)を有する雌のCB17マウスの尾静脈にRaji細胞を0日目に静脈内(IV)注射し、ビヒクル(脱イオン水中0.5%メチル

50

セルロース、0.2%ポリソルベート80+1当量のHCl)を毎日、経口(PO)；化合物23を毎日30mg/kg、PO；又は化合物23を毎日30mg/kg、PO、及びリツキシマブを20mg/kgで5、10、及び15日目にIP注射の組み合わせのいずれかで投与することによって5日目から37日目まで処置した。さらに3つのマウス群を、NK細胞に対する枯渇抗体(抗アジアロGM1)の存在下で処置した。

【0274】

【00284】 SCID-Beigeマウスでは、Raji腫瘍は、骨髄に対する一次向性を有しており、未処置のマウスは椎体から拡大している腫瘍による脊髄圧迫の結果として、3～5週間で後肢麻痺を確実に発症する。経時的に後肢麻痺を発症したマウスを殺し、5～58日目に生存していた動物のパーセンテージをプロットして図12Bに示した。示されるように、NK細胞が枯渇すると、化合物23の活性が失われ($p < 0.0001$)、化合物23とリツキシマブの組み合わせの活性が部分的に失われる($p < 0.0001$)。

10

【0275】

実施例8

【00285】 この実施例は、Cb1-b化合物とPARP阻害剤の組み合わせを用いてインビトロで腫瘍モデルを処置するためのアッセイ及び結果を提供する。

【0276】

【00286】 BT549(BRCA野生型)(A)及びDOTC4510(BRCA2変異)(B)細胞を、組織培養処理した、側面が黒色で底が透明な96ウェルプレートに5,000細胞/ウェルで二重に播種し、24時間かけて接着及び定着させた。細胞を、示された濃度のDMSO、化合物23、又はオラパリブ(図13A及び13B)で、単独又は組み合わせて処置し、1X Essen Bioscience IncuCyte(登録商標)Caspase-3/7 Green Reagent(最終濃度5 μ M)で標識した。処理したプレートは、IncuCyte(登録商標)S3 Live-Cell Analysis Systemにより72時間にわたって2時間ごとに画像化された。各時点で、IncuCyte(登録商標)S3 Live-Cell Analysis Systemの明視野チャンネル及びFITCチャンネルの両方でウェルごとに1枚の画像が撮影された。IncuCyte S3 v2017Aソフトウェアを使用して、mm²当たりの緑色オブジェクトの数について画像を分析した。

20

【0277】

【00287】 カスパーゼ3/7アポトーシスIncuCyte(登録商標)アッセイを使用して、腫瘍細胞アポトーシスに対する化合物23、PARPi、及び化合物23とPARPiの組み合わせの効果を、BRCA野生型及び変異腫瘍細胞株の両方で、インビトロで評価した。1 μ Mの化合物23又は0.05 μ Mのオラパリブ単独で処置したBT549腫瘍細胞(BRCA野生型)は、0.05%DMSO対照と比較して、アポトーシスの有意な増加を起こさなかった。しかし、DMSO対照($p < 0.0001$)、化合物23単独($p < 0.0001$)、又はオラパリブ単独($p < 0.0001$)のいずれかと比較して、化合物23とオラパリブの組み合わせに応答してアポトーシスを起こす腫瘍細胞の数の有意な増加が観察された(図13A)。

30

【0278】

【00288】 化合物23又はオラパリブ単独で処置したDOTC4510腫瘍細胞(BRCA2の変異体である子宮組織)は、0.05%DMSO対照と比較して、腫瘍細胞のアポトーシスを有意に増加させなかった。しかし、DMSO対照($p < 0.0001$)、化合物23単独($p < 0.0001$)、又はオラパリブ単独($p < 0.0001$)のいずれかと比較して、化合物23とオラパリブの組み合わせに応答してアポトーシスを起こす腫瘍細胞の数の有意な増加が観察された(図13B)。

40

【0279】

【00289】 カスパーゼ3/7腫瘍細胞アポトーシスアッセイを使用して、複数の細胞株における化合物23単独又はPARPiとの組み合わせのいずれかに応答する腫瘍細胞アポトーシスを評価した：カスパーゼ3/7腫瘍細胞アポトーシスアッセイを使用して、複数の細胞株：MCF-7(BRCA野生型)、UWB1.289(BRCA1欠損ヒト

50

卵巣癌株)、UWB1.289BRCA+ (野生型BRCA1が復元された、BRCA1欠損ヒト卵巣癌株)、HCC1937 (疾患を引き起こす変異アレル (5382insC) の産物であり、野生型タンパク質を含まない、短縮型BRCA1タンパク質を合成する細胞株、及びDc4510細胞株 (BRCA2の変異体である子宮組織) における化合物23及びPARPiの単独又は組み合わせに应答する腫瘍細胞アポトーシスを評価した。試験した全ての細胞株は、化合物23、PARPi又は0.05% DMSO単独と比較して、化合物23及びPARPiの組み合わせ処置後にアポトーシスを起こす腫瘍細胞数の増加を示した (図13C)。

【0280】

実施例9

10

【00290】 この実施例は、Cb1-b化合物とタキサンの組み合わせを用いてインビトロで腫瘍モデルを処置するためのアッセイ及び結果を提供する。

【0281】

【00291】 BT549細胞を、組織培養処理した、側面が黒色で底が透明な96ウェルプレートに5,000細胞/ウェルで二重に播種し、24時間かけて接着及び定着させた。細胞をDMSO、化合物23、又はパクリタキセルで、単独又は組み合わせて処置し、1X Essen Bioscience IncuCyte (登録商標) Caspase-3/7 Green Reagent (最終濃度5 μ M) で標識した。処理したプレートは、IncuCyte (登録商標) S3 Live-Cell Analysis Systemにより48時間にわたって2時間ごとに画像化された。各時点で、IncuCyte (登録商標) S3 Live-Cell Analysis Systemの明視野チャンネル及びFITCチャンネルの両方でウェルごとに1枚の画像が撮影された。IncuCyte S3 v2017Aソフトウェアを使用して、 mm^2 当たりの緑色オブジェクトの数について画像を分析した。

20

【0282】

【00292】 カスパーゼ3/7アポトーシスIncuCyte (登録商標) アッセイを使用して、腫瘍細胞アポトーシスに対する化合物23、パクリタキセル、及び化合物23とパクリタキセルの組み合わせの効果を、BT549腫瘍細胞株 (乳腺癌) で、インビトロで評価した。0.1 μ Mの化合物23又は0.002 μ Mのパクリタキセル単独で処置したBT549細胞は、0.05% DMSO対照と比較して、アポトーシスの有意な増加を起こさなかった。しかし、DMSO対照 ($p < 0.0001$)、化合物23単独 ($p < 0.0001$)、又はパクリタキセル単独 ($p < 0.0001$) のいずれかと比較して、化合物23とパクリタキセルの組み合わせに应答してアポトーシスを起こす腫瘍細胞の数の有意な増加が観察された (図14A)。

30

【0283】

【00293】 カスパーゼ3/7腫瘍細胞アポトーシスアッセイを使用して、複数の細胞株: MCF-7 (乳腺癌)、UWB1.289 (卵巣癌)、HCC1937 (末梢血Bリンパ芽球)、及びDc4510 (子宮頸癌) における化合物23単独又はパクリタキセルとの組み合わせに应答する腫瘍細胞アポトーシスを評価した。試験した全ての細胞株は、化合物23、パクリタキセル又は0.05% DMSO単独と比較して、化合物23及びパクリタキセルの組み合わせ処置後にアポトーシスを起こす腫瘍細胞数の増加を示した (図14B)。

40

【0284】

実施例10

【00294】 この実施例は、Cb1-b化合物と抗TIGIT抗体の組み合わせを用いてインビボで腫瘍を処置するためのアッセイ及び結果を提供する。

【0285】

【00295】 左右の脇腹にCT26腫瘍を担持するマウスを、ビヒクル (脱イオン水中0.5%メチルセルロース、0.2%ポリソルベート80+1当量のHCL) を毎日、経口 (PO) 化合物23を毎日30mg/kg、PO; 抗TIGIT抗体を10mg/kgのBioXcell Clone 1G9 (13、16、20、24日目) で腹腔内 (IP) 注射; 又は

50

化合物 23 と抗 T I G I T 抗体の組み合わせのいずれかで投与することによって、移植後 13 日目まで処置した。13 日目から、腫瘍体積を週に 2 回測定した。下のグラフは、以前に人道的エンドポイントを満たしていない限り、2000 mm³ 以上の体積を有する腫瘍を担持するという条件付き生存エンドポイントに到達することによって定義される、30 日目に生存していた動物のパーセンテージを示す。生存率の差の統計的有意性は、ログランク（マンテル・コックス）検定を使用して計算した（図 15 B）。

【0286】

均等物

【00296】 上記の開示は、独立した有用性を有する複数の別個の実施形態を包含し得る。これらの実施形態のそれぞれは特定の形式で開示されているが、多くの変形が可能であるため、本明細書に開示及び例示される特定の実施形態は、限定的な意味で考慮されるべきではない。本開示の主題は、本明細書に開示される様々な要素、特徴、機能、及び／又は特性の、新規であり且つ自明でない、全ての組み合わせ及び部分組み合わせを含む。以下の特許請求の範囲は、新規であり且つ自明でないといみなされる特定の組み合わせ及び部分組み合わせを特に指摘するものである。特徴、機能、要素、及び／又は特性の他の組み合わせ及び部分組み合わせにおける実施形態は、本出願、本出願の優先権を主張する出願、又は関連出願において特許請求され得る。かかる特許請求の範囲はまた、異なる実施形態を対象とするか、同じ実施形態を対象とするかに関わらず、そして元の特許請求の範囲と比較して範囲が広い、狭い、等しいか、異なるかに関わらず、本開示の主題内に含まれるものとみなされる。

【0287】

【00297】 本明細書又は図面に記載される任意の実施形態からの 1 つ以上の特徴は、本開示の範囲から逸脱することなく、本明細書又は図面に記載される任意の他の実施形態の 1 つ以上の特徴と組み合わせられ得る。

【0288】

【00298】 本明細書で引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、あたかも個々の刊行物、特許、又は特許出願がそれぞれ参照により組み込まれることが具体的且つ個別的に示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。上記の開示は、理解を明確にする目的で、例示及び実施例によってある程度詳細に記載されているが、当業者にとって、本開示の教示に照らして、添付の特許請求の範囲の精神又は範囲から逸脱することなく、特定の変更及び修正が行われ得ることは容易に明らかであろう。

10

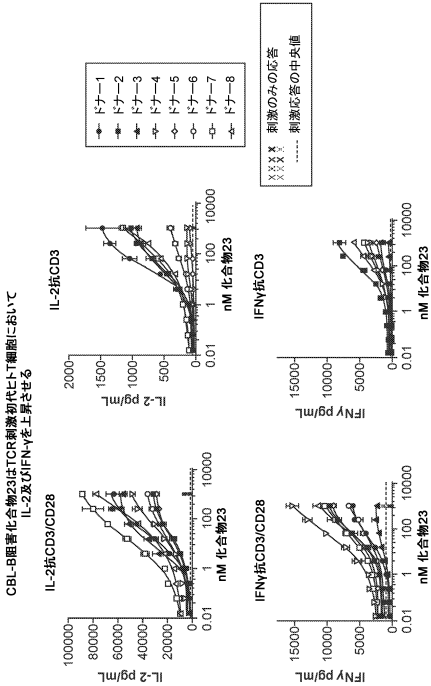
20

30

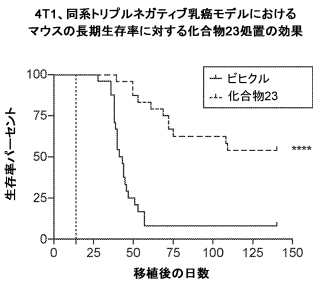
40

50

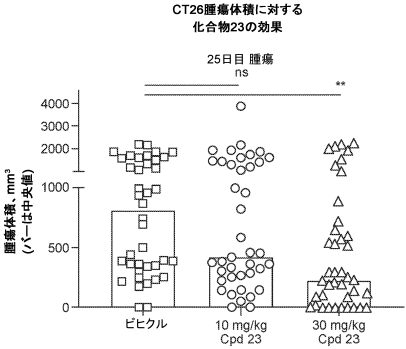
【図面】
【図 1】



【図 3】

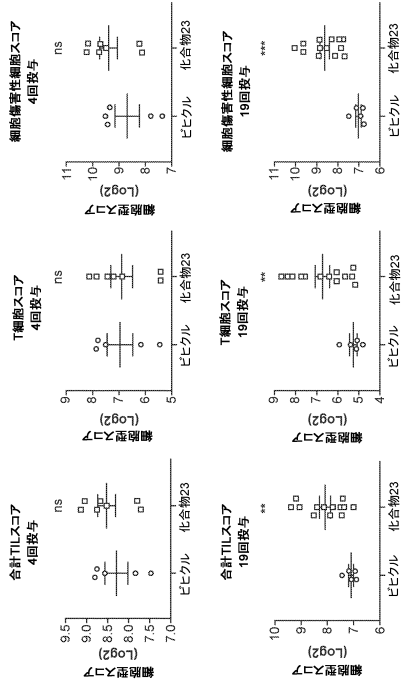


【図 2】



【図 4 A】

化合物23の4回又は19回投与後のCT26腫瘍組織における免疫細胞浸潤に対する化合物23処置の効果



10

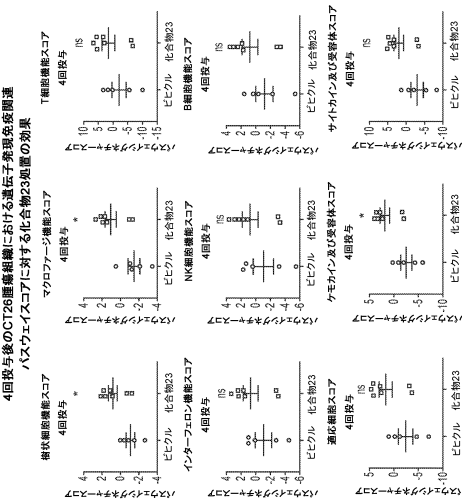
20

30

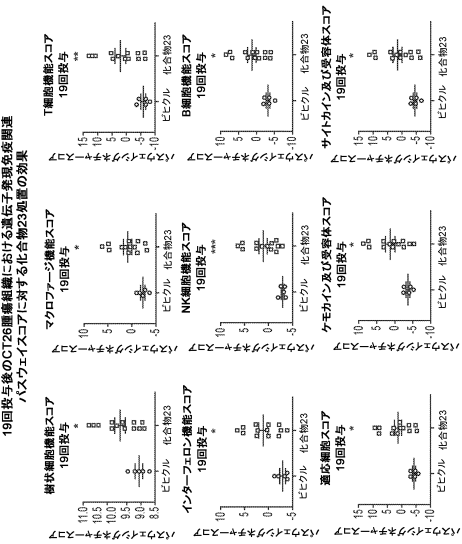
40

50

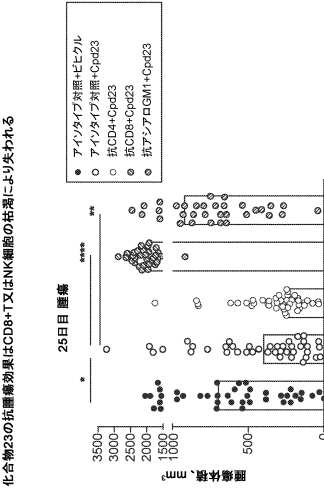
【図 4 B】



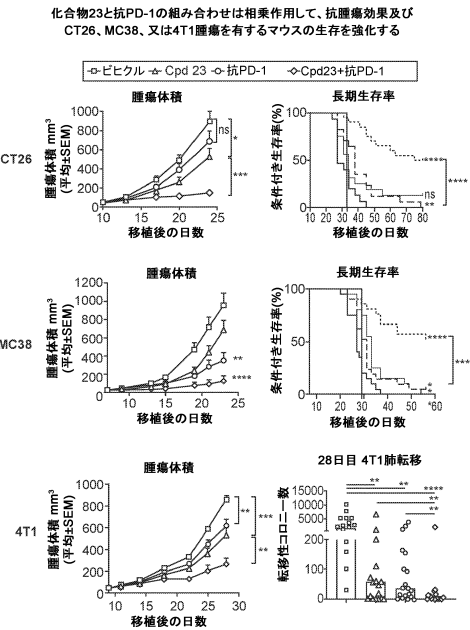
【図 4 C】



【図 5】



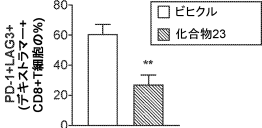
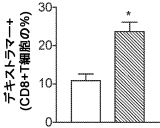
【図 6】



【図 7 A】

【図 7 B】

処置された4T1担癌マウスからの腫瘍及び血液サンプルの両方における、
CD8+T細胞免疫表現型に対する化合物23処理の効果:

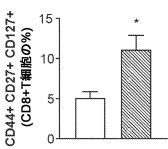
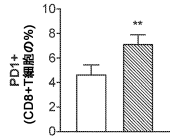


10

20

【図 7 C】

【図 7 D】



30

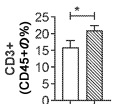
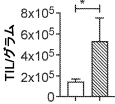
40

50

【図 8 A】

【図 8 B】

処置されたCT26担癌マウスからの腫瘍浸潤白血球の密度及び
表現型に対する化合物23処置の効果:

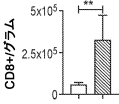
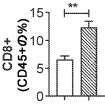


10

20

【図 8 C】

【図 8 D】

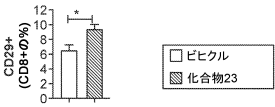


30

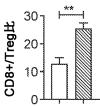
40

50

【図 8 E】



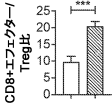
【図 8 F】



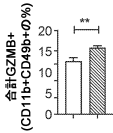
10

20

【図 8 G】



【図 8 H】

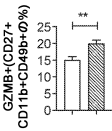


30

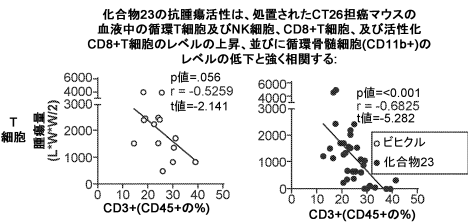
40

50

【図 8 I】



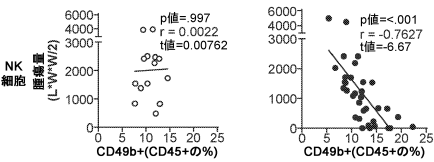
【図 9 A】



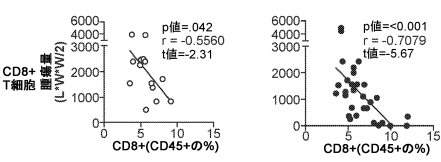
10

20

【図 9 B】



【図 9 C】

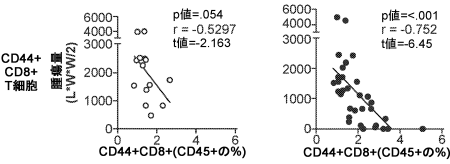


30

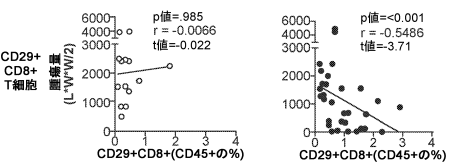
40

50

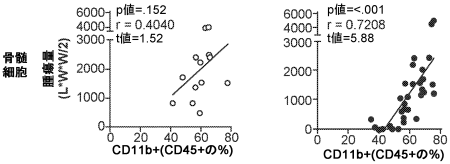
【図 9 D】



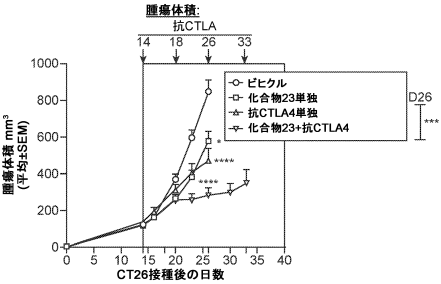
【図 9 E】



【図 9 F】



【図 10 A】



10

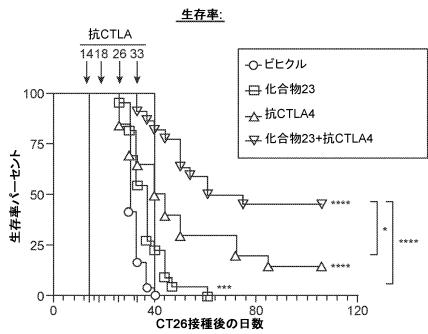
20

30

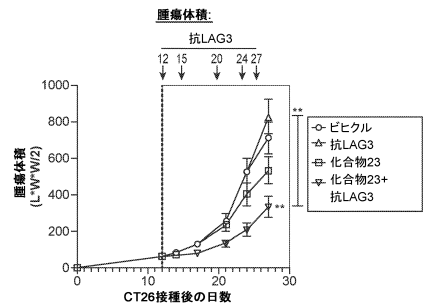
40

50

【図 1 0 B】



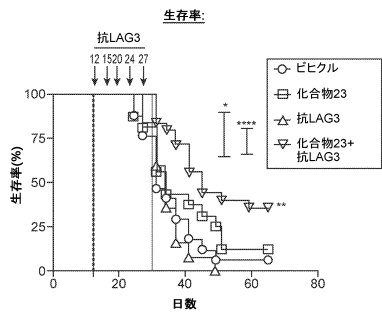
【図 1 1 A】



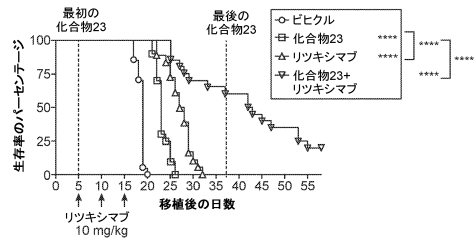
10

20

【図 1 1 B】



【図 1 2 A】

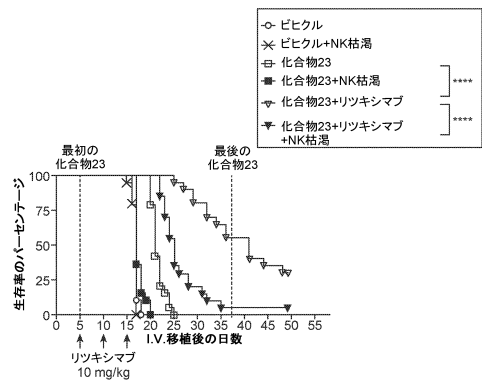


30

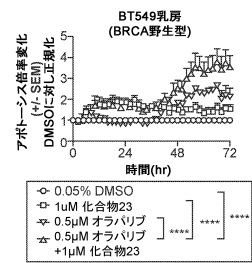
40

50

【図 1 2 B】



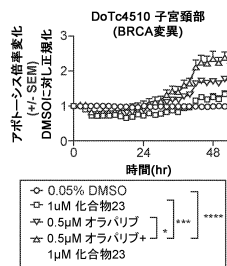
【図 1 3 A】



10

20

【図 1 3 B】



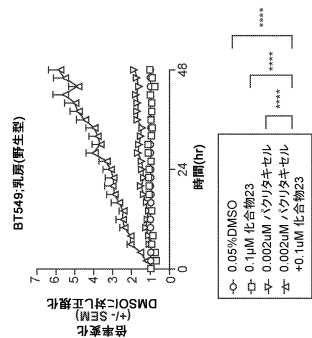
【図 1 3 C】

細胞株	BRCA 変異 状態	起源	PARPi+化合物23の組み合わせ 効果が観察されるか？	
			ニラバリブ+ 化合物23	オラバリブ+ 化合物 23
MCF7	野生型	乳房;乳腺癌	はい,0.0001	はい p>0.0001
BT549	野生型	乳房;乳管癌	はい p>0.0001	はい p>0.0001
UWB1.289	WTアレルの エクソン11/ del内の変異	卵巣癌	はい p>0.0001	はい p>0.0001
UWB1.289 +BRCA1	野生型 BRCA1が 復元された	卵巣癌	いいえ	いいえ
HCC1937	5381 insC/フレーム シフト	末梢血 Bリンパ芽球	はい p>0.0001	いいえ p>0.0001
DoTc2 4510	変異 BRCA2	子宮頸部	はい p>0.0001	はい p>0.0001

40

50

【図 1 4 A】



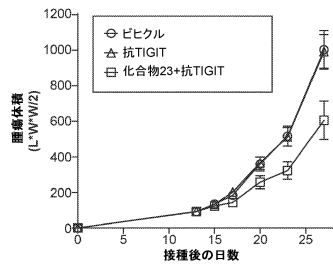
【図 1 4 B】

細胞株	起源	バクリナキセル+化合物23の組み合わせ効果が観察されるか?
MCF7	乳房乳癌	はい p>0.0001
BT549	乳房乳管癌	はい p>0.0001
UWB1.289	卵巣癌	はい p>0.0001
HCC1937	末梢血Bリンパ芽球	はい p>0.0001
DotC2.4510	子宮頸部	はい p>0.0001

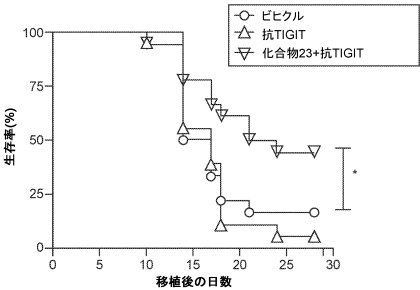
10

20

【図 1 5 A】



【図 1 5 B】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/024119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/337	A61K31/4196
	A61P35/00	A61P35/02
ADD.	A61K31/502	A61K39/00
	A61K39/395	C07K16/28
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/264398 A1 (NURIK THERAPEUTICS INC [US]) 30 December 2020 (2020-12-30) claims 146-165; examples 1-5 -----	1, 2, 5, 6, 32-36
Y	JACK J ET AL: "Gene expression and linkage analysis implicate CBLB as a mediator of rituximab resistance", THE PHARMACOGENOMICS JOURNAL, vol. 18, no. 3, 1 May 2018 (2018-05-01), pages 467-473, XP055940040, GB ISSN: 1470-269X, DOI: 10.1038/tpj.2017.41 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/tpj201741.pdf> abstract ----- -/--	1, 2, 5, 6, 32-36
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 December 2022		Date of mailing of the international search report 05/01/2023
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 Strack, Eberhard

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/024119

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
2, 4-22 (completely); 1, 3, 32-36 (partially)
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims.; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/024119

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/010781 A1 (LAMETTSCHWANDTNER GUENTHER [AT] ET AL) 9 January 2014 (2014-01-09) paragraphs [0022], [0030], [0050]; claims 14-16, 23, 30-32; figure 4; example 4 -----	1-4, 7, 34-36
X	WO 2021/021761 A1 (NURIX THERAPEUTICS INC [US]) 4 February 2021 (2021-02-04) cited in the application biological examples 1-6; paragraphs [0310] - [0323]; claims 1, 1-68, 88-95, 178-190, 124-136, 99; table 2 -----	1, 3, 8-22, 32-36

5

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/024119

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020264398	A1	30-12-2020	AU 2020303696 A1	06-01-2022
			BR 112021026241 A2	07-06-2022
			CA 3144450 A1	30-12-2020
			CN 114364670 A	15-04-2022
			EP 3990117 A1	04-05-2022
			IL 289290 A	01-02-2022
			JP 2022538174 A	31-08-2022
			KR 20220026581 A	04-03-2022
			US 2021053961 A1	25-02-2021
			WO 2020264398 A1	30-12-2020
US 2014010781	A1	09-01-2014	AU 2011351445 A1	04-07-2013
			CA 2822114 A1	05-07-2012
			EP 2471548 A1	04-07-2012
			EP 2658566 A1	06-11-2013
			ES 2622958 T3	10-07-2017
			US 2014010781 A1	09-01-2014
			US 2015313931 A1	05-11-2015
			WO 2012089736 A1	05-07-2012
WO 2021021761	A1	04-02-2021	AU 2020320195 A1	10-03-2022
			CA 3148769 A1	04-02-2021
			CN 114450271 A	06-05-2022
			EP 4003965 A1	01-06-2022
			JP 2022542323 A	30-09-2022
			US 2022387395 A1	08-12-2022
			WO 2021021761 A1	04-02-2021

International Application No. PCT/US2022/024119

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2, 4-7(completely); 1, 3, 32-36(partially)

A method of treating or preventing a disease or condition in a subject in need thereof, comprising administering to the subject (a) an effective amount of Cbl-b inhibitor compound; and (b) one or more checkpoint inhibitors, wherein the one or more checkpoint inhibitors comprise an agent that triggers NK cell-mediated ADCC

2. claims: 1, 3, 32-36(all partially)

A method of treating or preventing a disease or condition in a subject in need thereof, comprising administering to the subject (a) an effective amount of Cbl-b inhibitor compound; and (b) one or more checkpoint inhibitors, wherein the one or more checkpoint inhibitors comprise an agent that is a CTLA-4 axis antagonist

3. claims: 1, 3, 32-36(all partially)

A method of treating or preventing a disease or condition in a subject in need thereof, comprising administering to the subject (a) an effective amount of Cbl-b inhibitor compound; and (b) one or more checkpoint inhibitors, wherein the one or more checkpoint inhibitors comprise a LAG3 axis antagonist, a LAG3 binding antagonist

4. claims: 8-22(completely); 1, 3, 32-36(partially)

A method of treating or preventing a disease or condition in a subject in need thereof, comprising administering to the subject (a) an effective amount of Cbl-b inhibitor compound; and (b) one or more checkpoint inhibitors, wherein the one or more checkpoint inhibitors comprise a PD-1 axis antagonist, a PD-1 binding antagonist

5. claims: 1, 3, 32-36(all partially)

A method of treating or preventing a disease or condition in a subject in need thereof, comprising administering to the subject (a) an effective amount of Cbl-b inhibitor compound; and (b) one or more checkpoint inhibitors, wherein the one or more checkpoint inhibitors comprise a TIGIT axis antagonist, a TIGIT binding antagonist

6. claims: 1, 3, 32-36(all partially)

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2022 /024119

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A method of treating or preventing a disease or condition in a subject in need thereof, comprising administering to the subject (a) an effective amount of Cbl-b inhibitor compound; and (b) one or more checkpoint inhibitors, wherein the one or more checkpoint inhibitors comprise a TIM3 binding antagonist, a TIM3 axis antagonist

10

7. claims: 1, 3, 32-36(all partially)

A method of treating or preventing a disease or condition in a subject in need thereof, comprising administering to the subject (a) an effective amount of Cbl-b inhibitor compound; and (b) one or more checkpoint inhibitors, wherein the one or more checkpoint inhibitors comprise a VISTA axis antagonist, a VISTA binding antagonist

20

8. claims: 1, 3, 32-36(all partially)

A method of treating or preventing a disease or condition in a subject in need thereof, comprising administering to the subject (a) an effective amount of Cbl-b inhibitor compound; and (b) one or more checkpoint inhibitors, wherein the one or more checkpoint inhibitors comprise a CD47 axis antagonist, a CD47 binding antagonist

9. claims: 23-27(completely); 32-36(partially)

A method of treating or preventing a disease or condition in a subject in need thereof, comprising administering to the subject (a) an effective amount of Cbl-b inhibitor compound; and (b) one or more PARP inhibitors

30

10. claims: 28-31(completely); 32-36(partially)

A method of treating or preventing a disease or condition in a subject in need thereof, comprising administering to the subject (a) an effective amount of Cbl-b inhibitor compound; and (b) one or more taxane inhibitors.

40

50

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)	
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/337 (2006.01)	A 6 1 K	31/337	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 1 2 N	9/99 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	C 1 2 N	9/99	
		C 0 7 K	16/28	

(32)優先日 令和3年12月16日(2021.12.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

(72)発明者 ガロッタ, マリレーナ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 1 5 8, サンフランシスコ, オーウェンズ ストリート 1 7 0 0, スイート 2 0 5, ニューリックス セラピューティクス, インコーポレイテッド内

(72)発明者 グイドッチ, クリスティアーナ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 1 5 8, サンフランシスコ, オーウェンズ ストリート 1 7 0 0, スイート 2 0 5, ニューリックス セラピューティクス, インコーポレイテッド内

F ターム (参考) 4C084 AA19 AA20 NA14 ZB26 ZC75
4C085 AA14 BB11 EE03
4C086 AA01 AA02 BA02 BC37 BC50 CB09 GA07 GA08 GA12 MA02
MA04 NA14 ZB26 ZC75
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA22 EA28 FA74