

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-502863

(P2018-502863A)

(43) 公表日 平成30年2月1日(2018.2.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-536783 (P2017-536783)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成28年1月8日 (2016.1.8)		バイエル ファーマ アクチエンゲゼルシ
(85) 翻訳文提出日	平成29年8月31日 (2017.8.31)		ャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2016/050251		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3
(87) 国際公開番号	W02016/113187		ベルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
(87) 国際公開日	平成28年7月21日 (2016.7.21)	(74) 代理人	100114188
(31) 優先権主張番号	15150940.3		弁理士 小野 誠
(32) 優先日	平成27年1月13日 (2015.1.13)	(74) 代理人	100119253
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 金山 賢教
		(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明
		(74) 代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝
		(74) 代理人	100137213
			弁理士 安藤 健司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 白血病の治療のための4- (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -N- {3- [(S-メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル} -1, 3, 5-トリアジン-2-アミンの使用

(57) 【要約】

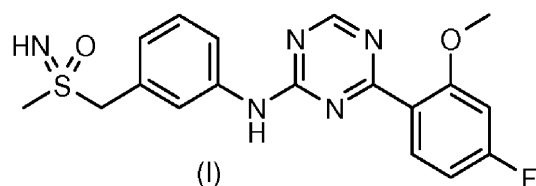
本発明は、白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病の治療のための、4- (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -N- {3- [(S-メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル} -1, 3, 5-トリアジン-2-アミン (化合物 A) , 特に (+) -4- (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -N- {3- [(S-メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル} -1, 3, 5-トリアジン-2-アミン (化合物 A') の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者における癌の治療のための医薬の製造における、式 (I)

【化 1】



10

の 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンの使用であって、該医薬が白血病の治療のために製造されることを特徴とする前記使用。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物の使用であって、エナンチオマー (+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンを使用することを特徴とする前記使用。

【請求項 3】

前記医薬が急性骨髄性白血病の治療のために製造されることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の使用。

20

【請求項 4】

治療を受ける患者が、当該患者からの腫瘍細胞を含む組織サンプル中において 1 1 q 2 3 転座が検出されている患者であることを特徴とする、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

転座が細胞遺伝学的分析によって検出される、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

腫瘍組織または腫瘍細胞内において 1 1 q 2 3 転座が検出された患者における急性骨髄性白血病の治療用医薬の製造における、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその生理学的に許容される塩、ジアステレオマーもしくはエナンチオマーの 1 つの使用。

30

【請求項 7】

急性骨髄性白血病の治療のための CDK 9 阻害剤に良く応答し易い患者を同定する方法であって、CDK 9 阻害剤が請求項 1 または 2 に記載された式 (I) の化合物であり、患者からの腫瘍サンプル中の腫瘍細胞内において 1 1 q 2 3 転座を検出することを含む前記方法。

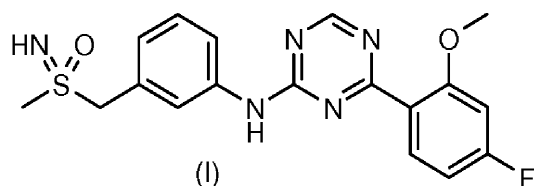
【請求項 8】

1 1 q 2 3 転座が細胞遺伝学的分析によって検出される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

白血病を治療するための式 (I)

【化 2】



40

の化合物 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン。

【請求項 10】

(+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホ

50

ンイミドイル)メチル]フェニル}-1,3,5-トリアジン-2-アミンが使用される請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

白血病が急性骨髄性白血病である請求項9または10に記載の化合物。

【請求項12】

治療を受ける患者が、その患者からの腫瘍細胞を含む組織サンプル中において11q23転座が検出されている患者である、請求項11に記載の化合物。

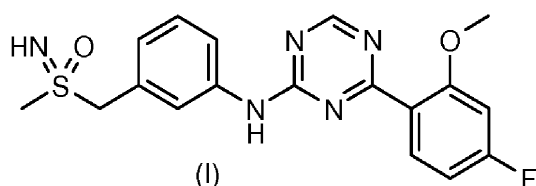
【請求項13】

転座が細胞遺伝学的分析によって検出される、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

白血病の治療方法および/または予防方法における使用のための式(I)

【化3】



の化合物4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-N-{3-[(S-メチルスルホンイミドイル)メチル]フェニル}-1,3,5-トリアジン-2-アミン。

【請求項15】

(+)-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-N-{3-[(S-メチルスルホンイミドイル)メチル]フェニル}-1,3,5-トリアジン-2-アミンが使用される、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

急性白血病が急性骨髄性白血病である、請求項14または15に記載の化合物。

【請求項17】

治療を受ける患者が、その患者からの腫瘍細胞を含む組織サンプル内において11q23転座が検出されている患者である、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

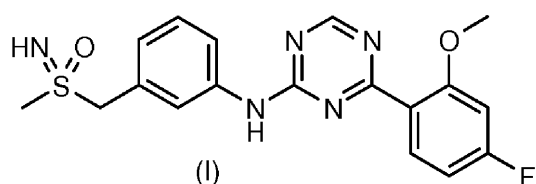
転座が細胞遺伝学的分析によって検出される、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

急性骨髄性白血病の治療方法であって、

- a) 患者からの腫瘍サンプルをアッセイする工程、
- b) 11q23が転座しているか決定する工程、および
- c) 工程bにおいて11q23が転座していることが決定した場合には、治療上有効量の式I

【化4】



の4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-N-{3-[(S-メチルスルホンイミドイル)メチル]フェニル}-1,3,5-トリアジン-2-アミンを投与する工程を含む前記方法。

【請求項20】

白血病の治療および/または予防のための式I

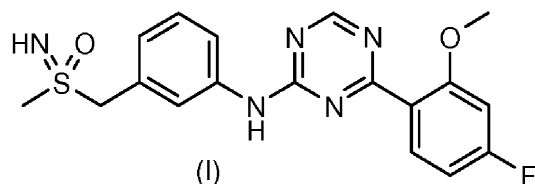
10

20

30

40

【化 5】



の 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンの使用。

【請求項 2 1】

(+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンが使用される請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 2】

白血病が急性骨髄性白血病である請求項 1 9 または 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 3】

治療を受ける患者が、その患者からの腫瘍細胞を含む腫瘍サンプル内において 1 1 q 2 3 転座が検出されている患者である、請求項 2 2 に記載の使用。

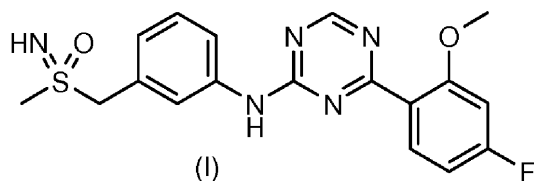
【請求項 2 4】

転座が細胞遺伝学的分析によって検出される請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

請求項 1 に記載された式 I

【化 6】

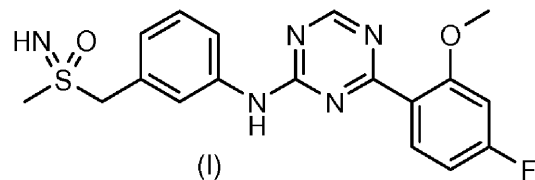


の 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンを少なくとも 1 以上の他の活性成分とともに含む、白血病の治療および / または予防のための医薬組合せ。

【請求項 2 6】

請求項 1 に記載の式 I

【化 7】



の 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンを不活性で無毒性の薬学的に適切な賦形剤と組合せて含む白血病の治療および / または予防のための医薬組成物。

【請求項 2 7】

(+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンが含まれる請求項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組合せまたは医薬組成物。

【請求項 2 8】

10

20

30

40

50

白血病が急性骨髄性白血病である請求項 2 5 または 2 6 に記載の医薬組合せまたは医薬組成物。

【請求項 2 9】

治療を受ける患者がその患者からの腫瘍細胞を含む腫瘍サンプル内において 1 1 q 2 3 転座が検出されている患者である請求項 2 8 に記載の医薬組合せまたは医薬組成物。

【請求項 3 0】

転座が細胞遺伝学的分析によって検出される請求項 2 9 に記載の医薬組合せまたは医薬組成物。

【請求項 3 1】

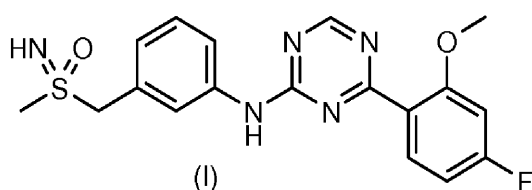
白血病の治療および / または予防のための請求項 2 9 または 3 0 に記載の医薬組合せまたは医薬組成物の使用。

10

【請求項 3 2】

有効量の式 I

【化 8】



20

の 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンを使用する白血病の治療および / または予防方法。

【請求項 3 3】

(+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンを使用する請求項 3 2 に記載の治療方法。

【請求項 3 4】

白血病が急性骨髄性白血病である請求項 3 2 または 3 3 に記載の治療方法。

【請求項 3 5】

30

治療を受ける患者が、その患者からの腫瘍細胞を含む組織サンプル内において 1 1 q 2 3 転座が検出されている患者である請求項 3 4 に記載の治療方法。

【請求項 3 6】

転座が細胞遺伝学的分析によって検出される請求項 2 8 に記載の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病の治療のための、4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A)、特に (+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A ') の使用に関する。

40

【0002】

サイクリン依存性キナーゼ (C D K) タンパク質のファミリーは、遺伝子転写の調節に関与する、細胞分裂サイクルの重要な調節因子であるメンバー (細胞周期 C D K) と、その他の機能を有するメンバーから構成される。C D K は、活性化のために制御サイクリンサブユニットと会合することが必要とされる。細胞周期 C D K である C D K 1 / サイクリン B、C D K 2 / サイクリン A、C D K 2 / サイクリン E、C D K 4 / サイクリン D および C D K 6 / サイクリン D は順次活性化されて、細胞を細胞分裂周期に導入する。転写 C

50

D KであるCDK9 /サイクリンTおよびCDK7 /サイクリンHは、カルボキシ末端ドメイン (CTD) のリン酸化を介してRNAポリメラーゼIIの活性化を調節する。陽性転写因子b (Positive transcription factor b) (P-TEFb) は、CDK9と4つのサイクリンパートナー、サイクリンT1、サイクリンK、サイクリンT2a又はT2bの1つとのヘテロ二量体である。

【0003】

CDK9 (NCBI GenBank Gene ID 1025) は専ら転写調節に関与しているが、CDK7は更にCDK活性化キナーゼ (CAK) として細胞周期調節に関与する。RNAポリメラーゼIIによる遺伝子の転写は、プロモーター領域での転写開始前複合体の構築とCDK7 /サイクリンHによるCTDのSer5およびSer7のリン酸化によって開始される。遺伝子の大部分について、RNAポリメラーゼIIはDNAテンプレートに沿って20~40ヌクレオチド移動した後mRNA転写を停止する。RNAポリメラーゼIIのこのプロモーター近位停止は、負の伸長因子によって媒介され、様々の刺激に応答して敏速に誘導される遺伝子の発現を調節するための主要な制御機構として認識されている (Chor、Cell Cycle 2010、9、1697)。P-TEFbは、RNAポリメラーゼIIのプロモーター近位休止を克服し、CTDのSer2のリン酸化並びに負の伸長因子のリン酸化および不活性化によって生産的伸長状態に移行することに大きく関与している。

P-TEFb自体の活性は、いくつかのメカニズムによって調節される。細胞内のP-TEFbのおよそ半分が、7SKの低分子核内RNA (7SKsnRNA)、La関連タンパク質7 (LARP7 /PIP7S) およびヘキサメチルレンビスアセトアミド誘導性タンパク質1 /2 (HEXIM1 /2) の不活性複合体中に存在する。 (Heら、Mol. Cell. 2008、29、588)。P-TEFbの残りの半分は、プロモドメインタンパク質Brd4を含む活性複合体中に存在する (Yangら、Mol. Cell. 2005、19、535)。Brd4はアセチル化されたヒストンとの相互作用を介して、P-TEFbを遺伝子転写のために用意されたクロマチン領域へと導く。P-TEFbは、その正と負のレギュレーターと交互に相互作用することにより、機能的平衡に維持される。7SKsnRNA複合体に結合したP-TEFbは、細胞内の転写および細胞増殖の要求に応じて活性型P-TEFbを放出し得るリザーバーとなる (Zhou & Yik、Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2006、70、646)。さらに、P-TEFbの活性は、リン酸化 /脱リン酸化、ユビキチン化およびアセチル化を含む翻訳後修飾によって調節されている (Chor、Cell Cycle 2010、9、1697に概説されている)。

P-TEFbヘテロ二量体のCDK9キナーゼ活性の無秩序な活性は、様々なヒトの病的発症、例えば過増殖性疾患 (癌等)、ウイルス誘発感染症または心臓血管疾患に関連する。

【0004】

癌は、増殖および細胞死 (アポトーシス) の不均衡によって媒介される過増殖性障害とみなされる。様々なヒト腫瘍において高レベルの抗アポトーシスBcl-2ファミリータンパク質が見出され、これにより腫瘍細胞の長期生存および治療抵抗性が説明される。P-TEFbキナーゼ活性の阻害は、RNAポリメラーゼIIの転写活性を低下させ、短命の抗アポトーシスタンパク質、特にMcl-1およびXIAPの減少をもたらし、腫瘍細胞がアポトーシスを受ける能力を再確立することが示された。形質転換された腫瘍表現型 (Myc、NF-κ-B応答性遺伝子転写物、有糸分裂キナーゼなど) に関連する多くの他のタンパク質は、短命のタンパク質であるか、またはP-TEFb阻害を介して低下したRNAポリメラーゼII活性に敏感な短命の転写物によってコードされる (Wang & Fischer、Trends Pharmacol. Sci. 2008、29、302)。

【0005】

多くのウイルスは、自身のゲノムの転写のために宿主細胞の転写機構に依存している。

H I V - 1 の場合、R N A ポリメラーゼ I I は、ウイルス L T R 内のプロモーター領域に誘導される。ウイルス転写アクチベーター (T a t) タンパク質は、新生ウイルス転写物に結合し、P - T E F b の動員によってプロモーター近位 R N A ポリメラーゼ I I の休止を克服し、転写伸長を促進する。さらに、T a t タンパク質は、7 S K s n R N A 複合体内の P - T E F b 阻害タンパク質 H E X I M 1 / 2 の置換によって、活性 P - T E F b の画分を増加させる。最近のデータは、宿主細胞に対して細胞傷害性ではないキナーゼインヒビター濃度での P - T E F b のキナーゼ活性の阻害が、H I V - 1 の複製を阻止するのに十分であることを示している (W a n g & F i s c h e r , T r e n d s P h a r m a c o l . S c i e . 2 0 0 8 , 2 9 , 3 0 2) 。同様に、ウイルスタンパク質による P - T E F b の補充は、核抗原 E B N A 2 タンパク質が P - T E F b と相互作用する B 細胞癌関連エプスタイン・バーウイルス (B a r k - J o n e s ら , O n c o g e n e 2 0 0 6 , 2 5 , 1 7 7 5) および転写活性化因子 T a x が P - T E F b を動員するヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (H T L V - 1) (Z h o u ら , J . V i r o l . 2 0 0 6 , 8 0 , 4 7 8 1) においても報告されている。

【 0 0 0 6 】

心臓肥大、心臓の機械的過負荷および圧力に対する応答 (血行力学的ストレス、例えば高血圧、心筋梗塞) は、長期的には、心不全および死につながる可能性がある。心臓肥大は、心筋細胞における転写活性の増加および R N A ポリメラーゼ I I の C T D リン酸化と関連することが示された。P - T E F b は、不活性 7 S K s n R N A / H E X I M 1 / 2 複合体からの解離によって活性化されることが見出された。これらの発見は、心臓肥大を治療するための治療的アプローチとしての P - T E F b キナーゼ活性の薬理的阻害を示唆している (D e y ら , C e l l C y c l e 2 0 0 7 , 6 , 1 8 5 6 に概説されている) 。

【 0 0 0 7 】

要約すると、複数の証拠から、P - T E F b ヘテロ二量体 (C D K 9 および 4 つのサイクリンパートナー、サイクリン T 1、サイクリン K、サイクリン T 2 a または T 2 b の 1 つ) の C D K 9 キナーゼ活性の選択的阻害が、癌、ウイルス性疾患、および / または心臓の疾患などの疾患の治療に有用であることが示唆された。C D K 9 は、細胞周期 C D K のサブグループが細胞増殖の調節において複数の役割を果たす少なくとも 1 3 の密接に関連するキナーゼのファミリーに属する。したがって、細胞周期 C D K (例えば C D K 1 / サイクリン B、C D K 2 / サイクリン A、C D K 2 / サイクリン E、C D K 4 / サイクリン D、C D K 6 / サイクリン D) および C D K 9 の同時阻害によって、腸粘膜、リンパ管並びに造血器官および生殖器官などの正常な増殖組織に影響を及ぼすことが予想される。そのため、C D K 9 キナーゼ阻害剤の治療限界 (t h e r a p e u t i c m a r g i n) を最大限にするためには、C D K 9 に対して高い選択性を有する分子が必要とされる。

【 0 0 0 8 】

一般的な C D K 阻害剤および C D K 9 阻害剤は、多くの刊行物に記載されている：国際公開第 2 0 0 8 1 2 9 0 7 0 号および国際公開第 2 0 0 8 1 2 9 0 7 1 号は両方とも、一般の C D K 阻害剤として 2 , 4 - 二置換アミノピリミジンを記載している。これらの化合物のいくつかは、それぞれ選択的 C D K 9 阻害剤 (国際公開第 2 0 0 8 1 2 9 0 7 0 号) および C D K 5 阻害剤 (国際公開第 2 0 0 8 1 2 9 0 7 1 号) として作用することも記載されているが、特定の C D K 9 I C 5 0 (国際公開第 2 0 0 8 1 2 9 0 7 0 号) または C D K 5 I C 5 0 (国際公開第 2 0 0 8 1 2 9 0 7 1 号) データは提示されない。国際公開第 2 0 0 8 1 2 9 0 8 0 号は、4 , 6 - 二置換アミノピリミジンを開示し、これらの化合物が C D K 1、C D K 2、C D K 4、C D K 5、C D K 6 および C D K 9 のような種々のプロテインキナーゼのプロテインキナーゼ活性に対して阻害作用を示し、C D K 9 阻害が好ましい (実施例 8 0) ことが記載されている。欧州特許第 1 2 1 8 3 6 0 B 1 号は、キナーゼ阻害剤としてトリアジン誘導体を記載しているが、強力なまたは選択的な C D K 9 阻害剤を開示していない。

【 0 0 0 9 】

10

20

30

40

50

国際公開第2008079933号は、アミノピリジンおよびアミノピリミジン誘導体ならびにCDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8またはCDK9阻害剤としてのそれらの使用を開示する。

【0010】

国際公開第2011012661号は、CDK阻害剤として有用なアミノピリジン誘導体を記載している。

【0011】

Wangら(Chemistry & Biology 2010、17、1111-1121)は、動物モデルにおいて抗癌活性を示す2-アニリノ-4-(チアゾール-5-イル)ピリミジン転写CDK阻害剤を記載している。

10

【0012】

国際公開第2004009562号は、置換トリアジンキナーゼ阻害剤を開示している。選択された化合物について、CDK1およびCDK4の試験データを示すが、CDK9のデータは提示されていない。

【0013】

国際公開第2004072063号は、ERK2、GSK3、PKAまたはCDK2のようなプロテインキナーゼの阻害剤としてヘテロアリアル(ピリミジン、トリアジン)置換ピロールを記載している。

【0014】

国際公開第2010009155号は、ヒストンデアセチラーゼおよび/またはサイクリン依存性キナーゼ(CDK)の阻害剤としてトリアジンおよびピリミジン誘導体を開示している。選択された化合物について、CDK2試験データが記載されている。

20

【0015】

国際公開第2003037346号(米国特許第7618968B2号、米国特許第7291616B2号、米国公開第2008064700A1号、米国公開第2003153570A1号に対応)は、アリールトリアジンおよびリゾホスファチジン酸アシルトランスフェラーゼベータ(LPAAT-β)活性および/または腫瘍細胞のような細胞の増殖を阻害することを含むその使用に関する。

【0016】

国際公開第2008025556号は、キナーゼ阻害剤として有用なピリミジン核を有するカルバモイルスルホキシミドを記載している。CDK9のデータは提示されていない。

30

【0017】

国際公開第2002066481号は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤としてのピリミジン誘導体を記載している。CDK9は言及されておらず、CDK9のデータは提示されていない。

【0018】

国際公開第2008109943号は、フェニールアミノピリ(ミ)ジン化合物およびキナーゼ阻害剤、特にJAK2キナーゼ阻害剤としてのそれらの使用に関する。特定の例は、ピリミジン核を有する化合物に焦点を当てている。

40

【0019】

国際公開第2009032861号は、JNKキナーゼ阻害剤としての置換ピリミジニルアミンを記載している。特定の例は、ピリミジン核を有する化合物に焦点を当てている。

【0020】

国際公開第2011046970号は、TBLKおよび/またはIKKイプシロンの阻害剤としてのアミノピリミジン化合物に関する。特定の例は、ピリミジン核を有する化合物に焦点を当てている。

【0021】

国際公開第2012160034号は本発明の化合物を開示している。当該化合物がH

50

e L a細胞（子宮頸癌）、H e L a / M a t u / A D R細胞（子宮頸癌）、N C I - H 4 6 0細胞（非小細胞肺癌）、D U 1 4 5細胞（ホルモン非依存性ヒト前立腺癌）、C a c o - 2細胞（結腸直腸癌）およびB 1 6 F 1 0細胞（メラノーマ）の細胞増殖を阻害することが開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0022】

【特許文献1】国際公開第2008129070号

【特許文献2】国際公開第2008129071号

【特許文献3】国際公開第2008129070号

10

【特許文献4】国際公開第2008129071号

【特許文献5】国際公開第2008129070号

【特許文献6】国際公開第2008129071号

【特許文献7】国際公開第2008129080号

【特許文献8】欧州特許第1218360 B1号

【特許文献9】国際公開第2008079933号

【特許文献10】国際公開第2011012661号

【特許文献11】国際公開第2004009562号

【特許文献12】国際公開第2004072063号

20

【特許文献13】国際公開第2010009155号

【特許文献14】国際公開第2003037346号

【特許文献15】米国特許第7618968B2号

【特許文献16】米国特許第7291616B2号

【特許文献17】米国公開第2008064700A1号

【特許文献18】米国公開第2003153570A1号

【特許文献19】国際公開第2008025556号

【特許文献20】国際公開第2002066481号

【特許文献21】国際公開第2008109943号

【特許文献22】国際公開第2009032861号

30

【特許文献23】国際公開第2011046970号

【特許文献24】国際公開第2012160034号

【非特許文献】

【0023】

【非特許文献1】Cell Cycle 2010、9、1697

【非特許文献2】Mol. Cell. 2008、29、588

【非特許文献3】Mol. Cell. 2005、19、535

【非特許文献4】Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2006、70、646

【非特許文献5】Trends Pharmacol. Scie. 2008、29、302

40

【非特許文献6】Oncogene 2006、25、1775

【非特許文献7】J. Virol. 2006、80、4781

【非特許文献8】Cell Cycle 2007、6、1856

【非特許文献9】Chemistry & Biology 2010、17、1111-1121

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

本発明の目的は、急性白血病、特に急性骨髄性白血病（AML）の治療を改善し、おそらく治療から恩恵を受けるであろう患者を治療の前に同定することにより不要な治療を避

50

けることである。

【0025】

A M L の治療

ほとんどの患者に対し、A M L の治療には寛解導入療法とそれに続く寛解後化学療法が含まれる。患者によっては、これに続いて造血幹細胞移植が行われる場合もある。患者の年齢、細胞遺伝学および予後因子を考慮することによって、推奨される A M L の治療が異なる。

【0026】

導入化学療法の目標は、白血病細胞の数を減らすとともに、骨髓に適切な機能を回復させることである。シタラビンおよびアントラサイクリンまたはアントラセンジオンの 7 + 3 レジメンは、最も一般的な導入レジメンである。導入療法の潜在的な毒性には、腫瘍溶解症候群、心臓異常、組織壊死、汎血球減少、悪心および嘔吐、脱毛症並びに死亡が含まれる。一般に、骨髓欠如を評価するために、骨髓生検を治療の開始後 2 週間繰り返す。残存する白血病が検出された場合、患者は再導入と呼ばれる他の化学療法コースで治療される。

寛解後化学療法は、治癒の試みにおいて残存疾患を根絶することを目的とする。寛解後化学療法には、この療法による生存優位性が実証されている 60 歳未満の患者への高用量シタラビン (a r a - c ; H i D A C) が含まれる。60 歳未満の患者では、H i D A C は 4 年間の無病生存率 44 % をもたすが、治療関連死亡率は 5 % である (E s t e y E H. 急性骨髄性白血病：2012 年の診断、リスク層別、および管理に関する最新情報。A m J H e m a t o l 2012 ; 87 : 89 - 99)。高用量のシタラビンは、特に 60 歳以上の患者において、小脳、眼および胃腸の毒性と関連し得る。高齢の A M L 患者の治療は議論の余地がある。高齢者は、しばしば、集中的寛解導入化学療法の毒性を容認することができない。典型的な治療計画では、治療に関連する死亡率は 15 % ~ 30 % である。したがって、他の低集中治療法が使用される。これらの患者における 5 年間の無病生存率は依然としてわずか 5 ~ 10 % である。

【0027】

この低い治療効力および治療に関連する罹患率および死亡率が高いことを考えると、A M L における新しい治療法の未だ満たされていない医学的必要性がある

A M L における 11q23 転座

(11q23 再構成、11q 再構成および M L L 再構成等とも称される)

分裂中期細胞の細胞遺伝学的分析は、急性骨髄性白血病 (A M L) と新たに診断されたまたは疑われるすべての患者の評価にとって重要な要素である。ほとんどの A M L 患者の悪性細胞は非ランダムで後天的なクローン染色体異常を有する。ある場合には、特定の細胞遺伝学的異常は、形態学および臨床的に異なる疾患のサブセットと密接に関連し、時には独自に関連する。そのために、2008 年の W H O の造血およびリンパ組織の腫瘍の分類は、形態学的、免疫表現型および臨床的特徴に加えて遺伝的知見を使用して、A M L の異なるサブタイプを定義している。特定の細胞遺伝学的異常は、A M L のタイプを確立することに加えて、診断的、予後および治療上の重要性を有する。

【0028】

標準的なバンディング技術によると、A M L を新たに有する患者の 50 ~ 60 % が異常核型を有する。患者の 5 ~ 10 % が 11q 再構成 (11q23 転座等とも称される) を示す。これらの患者では、染色体バンド 11q23.1 に位置する混合系統白血病 (M L L) 遺伝子 (H R X、A L L - 1、H t r x および K M T 2 A 等とも称される) が様々な異なるパートナー遺伝子座に転座する。M L L は、正常な胚発生および造血において重要な役割を果たすヒストンメチルトランスフェラーゼをコードし、主にエピジェネティック機構を介して転写を調節する。M L L を含む転座は、M L L 融合タンパク質をもたらす、このたんぱく質は R N A ポリメラーゼ II 伸長因子を脱調節し、それにより通常のチェックポイントがない移転伸長を可能にすると考えられる [M o h a n M、L i n C、G u e s t E、S h i l a t i f a r d A。延長の認可：M L L ベースの白血病発生の分子

メカニズム。Nat Rev Cancer 2010; 10:721; Lin C、Smith、ER、Takahashi Hら。ELL/P-TEFb伸長複合体の成分であり、MLLキメラの共有サブユニットであるAFF4は、転写伸長を白血病に関連付けることができる。Mol Cell 2010; 37:429]。

【0029】

したがって、細胞遺伝学について試験し、また、適用可能であれば蛍光in situハイブリダイゼーションを使用することは、これらが治療を指示する上で役立つことがあるため重要である。

【0030】

細胞発生分析は標準的な手順であり、以下に記載されている。

10

【0031】

Heim S、Mitelman F。Cancer Cytogenetics、第3版、Wiley、Hoboken、NJ2008。

【0032】

Godley LA、LeBeau MM。Cytogenetics and molecular abnormalities。:Williams Hematology、第8版、Kaushansky K、Lichtman MA、Beutler Eら。McGraw-Hill、Burr Ridge、IL2010

Swerdlow SH、Campo E、Harris NLら。World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues、IARC Press、Lyon2008。

20

【0033】

11q23転座またはその結果のMLL融合タンパク質は、他の様々な方法、例えばサザンブロット、DNA-PCR、DNAプローブ、FISH、RT-PCR、mRNAプローブ、ウェスタンブロット、FACSまたはELISAによっても検出することもできる。

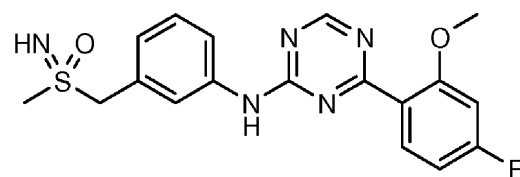
【課題を解決するための手段】

【0034】

化合物4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-N-{3-[(S-メチルスルホンイミドイル)メチル]フェニル}-1,3,5-トリアジン-2-アミン(化合物A、式(I))、

30

【化1】



(I)

化合物A

40

【0035】

特に(+) - 4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-N-{3-[(S-メチルスルホンイミドイル)メチル]フェニル}-1,3,5-トリアジン-2-アミン(化合物A')がこれまで考慮されていなかった特定の腫瘍型、即ち、白血病、特に急性白血病、好ましくは骨髄性白血病(AML)、より好ましくは11q23転座を伴う急性骨髄性白血病において、有効であることが見いだされた。

【0036】

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-N-{3-[(S-メチルスルホンイミドイル)メチル]フェニル}-1,3,5-トリアジン-2-アミン(化合物A)は

50

、 2 つの立体異性体、即ち：

(+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A ') と、 (-) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A '') に分離できる、選択されたスルホキサミン - 置換アニリノピリミジン誘導体である。

【 0 0 3 7 】

化合物 A ' が好ましく、 B A Y 1 1 4 3 5 7 2 として臨床開発されている。以下に化合物 A が記載されている場合には、純粋な立体異性体 A ' および A ' ' とこれら 2 つの混合物の両方が意味される。

10

【 0 0 3 8 】

本発明は、白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病 (A M L) 、より好ましくは 1 1 q 2 3 転座を伴う急性骨髄性白血病の治療および / または予防における 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A) 、特に (+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A ') の使用に関する。好ましいのは化合物 A 、好ましくは化合物 A ' の急性骨髄性白血病の治療および / または予防における使用であり、治療を受ける患者は、その患者から採取された腫瘍細胞を含む組織サンプル中において 1 1 q 2 3 転座が検出された患者である。転座は、細胞学的分析によって検出できる。

20

【 0 0 3 9 】

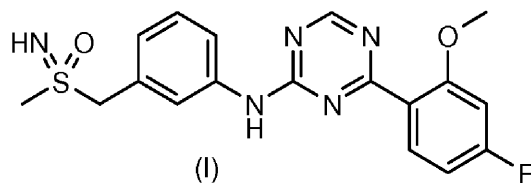
本発明は、さらに、白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病 (A M L) 、より好ましくは 1 1 q 2 3 転座を伴う急性骨髄性白血病の治療のための医薬の製造における 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン、特に (+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンの使用に関する。

30

【 0 0 4 0 】

本発明の他の態様は、患者における癌の治療のための医薬の製造における式 (I)

【 化 2 】



【 0 0 4 1 】

の 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A) の使用であって、当該医薬は白血病を治療するために製造されるものである。

40

白血病を治療するための医薬の製造におけるエナンチオマー (+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A ') の使用が好ましい。

【 0 0 4 2 】

急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病、より好ましくは 1 1 q 2 3 転座を伴う急性骨髄性白血病の治療のための医薬の製造における化合物 A または化合物 A ' の使用が好ましい。

【 0 0 4 3 】

50

特に好ましいのは、化合物 A' の急性骨髄性白血病の治療のための医薬の製造における使用であり、治療を受ける患者は、その患者から採取された腫瘍細胞を含む組織サンプル中において 1 1 q 2 3 転座が検出された患者である。転座は、細胞学的分析によって検出できる。

【 0 0 4 4 】

本発明の別の態様は、患者の腫瘍組織または腫瘍細胞内において 1 1 q 2 3 転座が検出された患者における急性骨髄性白血病の治療のための医薬の製造における、化合物 A またはその生理的に許容される塩、ジアステレオマーまたはエナンチオマーの使用である。

【 0 0 4 5 】

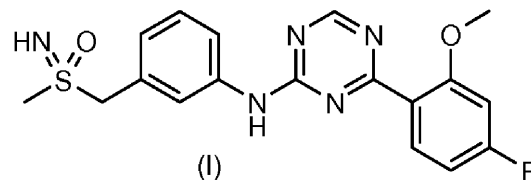
本発明は、さらに白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病 (A M L)、より好ましくは 1 1 q 2 3 転座を伴う急性骨髄性白血病の治療のために、4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン、特に (+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンを提供する。

10

【 0 0 4 6 】

本発明は、また、白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病 (A M L)、より好ましくは 1 1 q 2 3 転座を伴う急性骨髄性白血病の治療のための式 (I)

【 化 3 】



20

【 0 0 4 7 】

の 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A) に関する。

【 0 0 4 8 】

本発明は、好ましくは、白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病 (A M L)、より好ましくは 1 1 q 2 3 転座を伴う急性骨髄性白血病の治療のための (+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A') に関する。

30

【 0 0 4 9 】

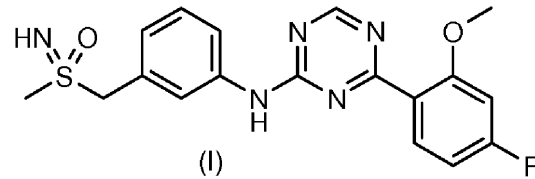
本発明の他の態様は、急性骨髄性白血病の治療のための化合物 A、好ましくは化合物 A' であって、治療を受ける患者は、その患者から採取された腫瘍細胞を含む組織サンプル中において 1 1 q 2 3 転座が検出された患者である。転座は、細胞学的分析によって検出できる。

40

【 0 0 5 0 】

本発明はまた、白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病 (A M L)、より好ましくは 1 1 q 2 3 転座を伴う急性骨髄性白血病の治療および / または予防方法における、式 (I) の 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A)

【化 4】



【0051】

の使用に関する。

【0052】

本発明は、好ましくは、白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病（AML）、より好ましくは 1 1 q 2 3 転座を伴う急性骨髄性白血病の治療および／または予防方法における（+）- 4 - （4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル）- N - { 3 - [（S - メチルスルホンイミドイル）メチル]フェニル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - アミン（化合物 A'）の使用に関する。

【0053】

本発明の他の態様は、急性骨髄性白血病の治療のための化合物 A、好ましくは化合物 A' であって、治療を受ける患者は、その患者から採取された腫瘍細胞を含む組織サンプル中において 1 1 q 2 3 転座が検出された患者である。転座は、細胞学的分析によって検出できる。

【0054】

本発明の他の態様は、急性骨髄性白血病の治療方法であって、当該治療方法は以下のステップを含むものである。

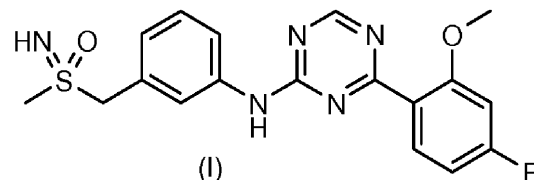
【0055】

- a) 患者からの腫瘍サンプルをアッセイし、
- b) 1 1 q 2 3 が転座しているか確認し、
- c) 工程 b) において 1 1 q 2 3 が転座していることが確認された場合には、治療上有効量の式（I）の 4 - （4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル）- N - { 3 - [（S - メチルスルホンイミドイル）メチル]フェニル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - アミン（化合物 A）、好ましくは（+）- 4 - （4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル）- N - { 3 - [（S - メチルスルホンイミドイル）メチル]フェニル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - アミン（化合物 A'）を投与する。

【0056】

本発明の他の態様は、有効量の式（I）

【化 5】



【0057】

の 4 - （4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル）- N - { 3 - [（S - メチルスルホンイミドイル）メチル]フェニル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - アミン（化合物 A）
好ましくは

（+）- 4 - （4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル）- N - { 3 - [（S - メチルスルホンイミドイル）メチル]フェニル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - アミン（化合物 A'）を用いた白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病（AML）、より好ましくは 1 1 q 2 3 転座を伴う急性骨髄性白血病の治療および／または予防方法である。

【0058】

好ましい治療方法は、有効量の化合物 A、好ましくは化合物 A' を用いた急性骨髄性白血病の治療および/または予防方法であり、治療を受ける患者は、その患者から採取された腫瘍細胞を含む組織サンプル中において 1 1 q 2 3 転座が検出された患者である。転座は、細胞遺伝学的分析によって検出できる。

【0059】

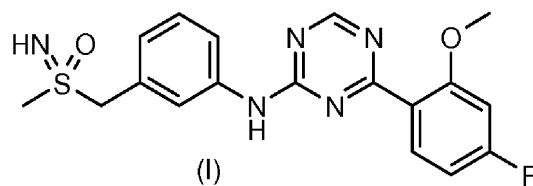
本出願はさらに、4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - {3 - [(S - メチルスルホンイミドイル)メチル]フェニル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - アミン、特に (+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - {3 - [(S - メチルスルホンイミドイル)メチル]フェニル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - アミンを含む、白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病 (AML)、より好ましくは 1 1 q 2 3 転座を伴う急性骨髄性白血病の治療のための医薬組成物に関する。

10

【0060】

本発明はまた、非毒性で薬学的に適切なアジュバントと組み合わせて、式 (I)

【化6】



20

【0061】

の 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - {3 - [(S - メチルスルホンイミドイル)メチル]フェニル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A) 好ましくは (+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - {3 - [(S - メチルスルホンイミドイル)メチル]フェニル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A') を含む、白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病 (AML)、より好ましくは 1 1 q 2 3 転座を伴う急性骨髄性白血病の治療のための医薬組成物に関する。

【0062】

好ましい医薬組成物は、急性骨髄性白血病の治療のための化合物 A、好ましくは化合物 A' を含む医薬組成物であって、治療を受ける患者は、その患者から採取された腫瘍細胞を含む組織サンプル中において 1 1 q 2 3 転座が検出された患者である。転座は、細胞遺伝学的分析によって検出できる。

30

【0063】

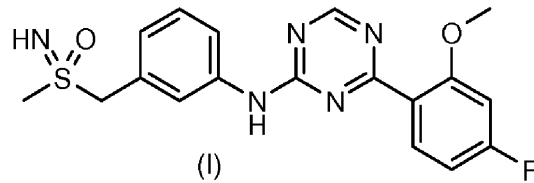
本出願はさらに、白血病、特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病 (AML)、より好ましくは 1 1 q 2 3 転座を伴う急性骨髄性白血病のための 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - {3 - [(S - メチルスルホンイミドイル)メチル]フェニル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A)、特に (+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - {3 - [(S - メチルスルホンイミドイル)メチル]フェニル} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A') と少なくとも 1

40

【0064】

本発明は、
式 (I)

【化 7】



【0065】

の 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S - メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (化合物 A)
 、好ましくは (+) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - N - { 3 - [(S -
 メチルスルホンイミドイル) メチル] フェニル } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン
 (化合物 A ') を、少なくとも 1 つ以上の他の活性成分と組み合わせて含む、白血病、
 特に急性白血病、好ましくは急性骨髄性白血病 (A M L) 、より好ましくは 1 1 q 2 3 転
 座を伴う急性骨髄性白血病の治療のための医薬組み合わせにも関する。

10

【0066】

好ましい医薬組み合わせは、化合物 A 、好ましくは化合物 A ' を含む急性骨髄性白
 血病の治療のための医薬組み合わせであって、治療を受ける患者は、その患者から採取さ
 れた腫瘍細胞を含む組織サンプル中において 1 1 q 2 3 転座が検出された患者である。転
 座は、細胞遺伝学的分析によって検出できる。

20

【0067】

本発明の別の態様は、急性骨髄性白血病を治療するための C D K 9 阻害剤に良好に応答
 する傾向がある患者を同定する方法であって、
 ここで、C D K 9 阻害剤は、化合物 A であり、
 この方法は、患者からの組織サンプル中の腫瘍細胞における 1 1 q 2 3 転座の検出を含む
 。

【0068】

好ましい方法は、急性骨髄性白血病の治療のために C D K 9 阻害剤に良好に応答する傾
 向がある患者を同定する方法であって、
 ここで、C D K 9 阻害剤は、化合物 A ' であり、
 この方法は、患者からの組織サンプル中の腫瘍細胞における 1 1 q 2 3 転座の検出を含む
 。転座は、細胞遺伝学的分析によって検出することができる。

30

【0069】

生理学的に許容される化合物 A の塩の使用も同様に本発明の対象とみなされる。

【0070】

化合物 A の生理学的に安全な塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、
 例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエ
 ンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒
 石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が含まれる。

【0071】

化合物 A の生理学的に安全な塩には、慣用の塩基の塩、例として、また好ましくは、ア
 ルカリ金属塩 (例えば、ナトリウムおよびカリウム塩) 、アルカリ土類金属塩 (例えば、
 カルシウムおよびマグネシウム塩) 並びにアンモニウムもしくは 1 ~ 1 6 個の炭素原子を有
 する有機アミン、例として、また好ましくはエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチル
 アミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ト
 リエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン
 、ジベンジルアミン、N - メチルモルホリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミンお
 よび N - メチルピペリジンから誘導されるアンモニウム塩も含まれる。

40

【0072】

本発明はさらに、化合物 A および少なくとも 1 つ以上の他の活性成分を含む、白血病、

50

特に急性骨髄性白血病（AML）、とくに11q23転座を伴う急性骨髄性白血病の治療用医薬を提供する。

【0073】

化合物Aは、全身および/または局所活性を有していてもよい。この目的のために、例えば、経口、非経口、肺経路、経鼻、舌下、舌、口腔、直腸、膣、皮膚、経皮、結膜、経耳またはインプラントもしくはステントなどの適切な方法で投与することができる。

【0074】

これらの投与経路では、本発明による化合物Aを適切な投与形態で投与することができる。

【0075】

経口投与に適している形態は、先行技術に示されているように機能し、本発明の化合物Aを迅速かつ/または改変された形で送達する形態であり、また、本発明による化合物Aを結晶および/または非晶質および/または溶解状態を含む形態であり、例えば、錠剤（コーティングされていない錠剤、または、例えば、胃液に抵抗性であるか、または遅延して溶解するか、または不溶性であり本発明の化合物の放出を制御するようなコーティングを施された被覆錠剤）、口腔内で急速に崩壊する錠剤、またはフィルム/ウェファー（films/wafers）、フィルム/凍結乾燥物（films/lyophilizates）、カプセル（例えば、ハードまたはソフトゼラチンカプセル）、糖衣錠、顆粒剤、ペレット剤、散剤、乳剤、懸濁剤、エアロゾル剤または溶液剤の形態である。

【0076】

非経口投与は、吸収段階を回避して行うことができ（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内投与）、または吸収段階を含めて行うことができる（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内）。非経口投与に適した投与形態は、とりわけ、溶液、懸濁液、乳液、凍結乾燥物または滅菌粉末の形態の注射および注入のための調製物である。

【0077】

他の投与経路に適した例は、吸入のための医薬形態〔とりわけ粉末吸入器、ネブライザー〕、点鼻薬、溶液、スプレー、舌、舌下または頬投与用錠剤、フィルム/ウェファーまたはカプセル、坐薬、耳および眼科用製剤、眼浴、眼内挿入物、点耳剤、耳粉剤、耳リンス剤、耳タンポン、膣用カプセル、水性懸濁液（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁液、軟膏、クリーム、経皮用治療システム（例えば、パッチ）、乳、ペースト、発泡剤、散布剤、インプラントまたはステントである。

【0078】

化合物Aは上記した投与形態に変換され得る。このことは、それ自体が公知である方法で、不活性な非毒性の医薬的に適した賦形剤と混合することでなされる。これらの賦形剤には特に以下のものが含まれる。

【0079】

- ・充填剤および賦形剤（例えば、セルロース、例えばAvicel（登録商標）などの微結晶性セルロース、乳糖、マンニトール、デンプン、例えば、Di-Cafos（登録商標）などのリン酸カルシウム）、
- ・軟膏基剤（例えば、石油ゼリー、パラフィン、トリグリセリド、ワックス、ウールワックス、ウールワックスアルコール、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール）
- ・坐剤用の基剤（例えば、ポリエチレングリコール、カカオバター、硬質脂肪）
- ・溶媒（例えば、水、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、プロピレングリコール、中鎖長トリグリセリド脂肪油、液体ポリエチレングリコール、パラフィン）
- ・界面活性剤、乳化剤、分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、レシチン、リン脂質、例えばLane tte（登録商標）などの脂肪アルコール、例えばSpan（登録商標）などのソルビタン脂肪酸エステル、例えばTween（登録商標）などのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えばCremophor（登録商標）などのポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリ

10

20

30

40

50

オキシエチレン脂肪アルコールエーテル、グリセロール脂肪酸エステル、例えば P l u r o n i c (登録商標) などのポロキサマー、

・緩衝剤および酸および塩基 (例えば、リン酸塩、炭酸塩、クエン酸、酢酸、塩酸、水酸化ナトリウム溶液、炭酸アンモニウム、トロメタモール、トリエタノールアミン)

・等張剤 (例えば、グルコース、塩化ナトリウム)、

・吸着剤 (例えば、高分散シリカ)

・増粘剤、ゲル形成剤、増粘剤および/または結合剤 (例えば、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、カルボマー、例えば C a r b a p o l (登録商標) のようなポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン)

・崩壊剤 (例えば、修飾デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、例えば E x p l o t a b (登録商標) などのデンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリビニルピロリドン、例えば A c D i S o l (登録商標) などのクロスカルメロースナトリウム)

・流動調節剤、潤滑剤、流動促進剤および離型剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、例えば A e r o s i l (登録商標) のような高分散性シリカ)、

・塗料 (例えば、砂糖、セラック) および急速または変更された方法で溶解するフィルムまたは拡散膜のためのフィルム形成剤 (例えば、K o l l i d o n (登録商標) などのポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、例えば E u d r a g i t (登録商標))、

・カプセル材料 (例えば、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、

・合成ポリマー (たとえば、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリアクリレート、例えば E u d r a g i t (登録商標) のようなポリメタクリレート、例えば K o l l i d o n (登録商標) のようなポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコールならびにそれらのコポリマーおよびブロックコポリマー)、

・可塑剤 (例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、トリアセチン、クエン酸トリアセチル、フタル酸ジブチル)、

・浸透促進剤、

・安定剤 (例えば、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピルなどの抗酸化剤)、

・防腐剤 (例えば、パラベン、ソルビン酸、チオメルサール、塩化ベンザルコニウム、酢酸クロルヘキシジン、安息香酸ナトリウム)、

・着色剤 (例えば、無機顔料、例えば酸化鉄、二酸化チタン)、

・香料、甘味料、風味および/または臭気マスキング剤。

【0080】

本発明は、さらに、少なくとも1つの本発明の化合物Aを、1以上の不活性で無毒性の医薬的に適した賦形剤とともに含む医薬および上記目的のための当該医薬の使用に関する。

【発明を実施するための形態】

【0081】

投与量および治療計画

投与量および治療計画は、癌の種類および治療目的に応じて変えることができ、また、変えなければならない。

【0082】

1日投与量は、一般に20mgから850mgであり、同一または異なった複数の投与単位、好ましくは2に分けることができ、これらを同時に、または特定の時間スケジュールにしたがって服用することができる。

【 0 0 8 3 】

特に、1日投与量は30mgから500mgであり、同一または異なった複数の投与単位、好ましくは2に分けることができ、これらを同時に、または特定の時間スケジュールにしたがって服用することができる。

【 0 0 8 4 】

好ましい1日投与量は20mgから400mgであり、同一または異なった複数の投与単位、好ましくは2に分けることができ、これらを同時に、または特定の時間スケジュールにしたがって服用することができる。

特に、1日投与量は40mgから300mgであり、同一または異なった複数の投与単位、好ましくは2に分けることができ、これらを同時に、または特定の時間スケジュールにしたがって服用することができる。

10

【 0 0 8 5 】

より好ましい1日投与量は20mgから200mgであり、同一または異なった複数の投与単位、好ましくは2に分けることができ、これらを同時に、または特定の時間スケジュールにしたがって服用することができる。

【 0 0 8 6 】

さらにより好ましい1日投与量は50mgから180mgであり、同一または異なった複数の投与単位、好ましくは2に分けることができ、これらを同時に、または特定の時間スケジュールにしたがって服用することができる。

【 0 0 8 7 】

これは、単独療法および他の抗過剰増殖性、細胞増殖抑制性または細胞傷害性物質との併用療法の両方に適用されるが、併用療法ではおそらく用量の減少を必要とする。

20

【 0 0 8 8 】

治療は、定期的に繰り返されるサイクルで行うことができる。治療サイクルは、継続期間が21日間または28日間のように変化してもよく、それによって投与が連続的または断続的に与えられる。28日のサイクル長が好ましく、投与は連続的または断続的に行われる。

【 0 0 8 9 】

連続的なスケジュールでは、毎日の投与、例えば、21日サイクルにおける21日投与、または、28日サイクルにおける28日投与を伴う。

30

【 0 0 9 0 】

断続的なスケジュールでは、例えば21日のサイクルまたは28日のサイクルの中で、治療期間に続いて非治療期間が伴う。断続的なスケジュールの好ましいサイクル期間は28日間である。

【 0 0 9 1 】

治療期間は、所定の治療サイクル内において2回以上繰り返されてもよい。

【 0 0 9 2 】

治療期間は例えば1から21日、より好ましくは3から14日であってよい。

【 0 0 9 3 】

さらにより好ましい断続的なスケジュールは、3日間の治療、続いて4日間の無治療を含み、28日間の治療サイクルが完了するように毎週繰り返される。

40

【 0 0 9 4 】

少なくとも疾患の安定化があり、有害作用の発生が容易に治療し得る程度であり、ただし少なくとも容易に認容し得る程度である場合には、治療は成功である。したがって、適用される治療のサイクル数は、治療応答および忍容性にしたがって、患者ごとに異なり得る。

【 0 0 9 5 】

少なくとも疾患の安定化があり、有害作用の発生が容易に治療し得る程度であり、ただし少なくとも容易に認容し得る程度である場合には、治療は成功である。

【 0 0 9 6 】

50

化合物 A は、単独で、または必要に応じて、望ましくない且つ許容できない悪影響をもたらさないことを条件として、1つまたは複数の他の薬理的に有効な物質と組み合わせることができる。したがって、本発明はさらに、本発明の化合物 A および 1 種または複数のさらなる活性成分を含有する薬物を、特に上記の疾患を治療および / または予防するために提供する。

【0097】

例えば、化合物 A は、癌を治療するための既知の抗過剰増殖性、細胞増殖抑制性または細胞毒性物質と組み合わせることができる。本発明の化合物 A と癌治療その他に使用されている他の物質と放射線療法の組み合わせが特に望ましい。

【0098】

組合わせに適した活性成分の例には以下のものがある。

【0099】

アブラキサン、アフィニトール、アルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファフェロン、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリム、アロキシ、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アゼメット、アラネスプ、アルグラビン、三酸化二ヒ素、アロマシン、5 - アザシチジン、アザチオプリン、BCG または t i c e - B C G、ベスタチン、ベタメタゾンアセテート、ベキサメタゾンリン酸ナトリウム、ベキサロテン、硫酸プレオマイシン、ブロックズリジン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルシトニン、キャンバス、カベシタピン、カルボプラチン、カソデックス、セフェゾン、セルモロイキン、セルピジン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロン酸、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノキソム、デカドロン、デカドロンリン酸塩、デルエストロゲン、デニロイキンジフチトックス、デボ・メドロール、デスロレリン、デキスラゾキサン、ジエチルスチルベストロール、ジフルカン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドロナビノール、DW - 166HC、エリガード、エリテック、エレンス、エメンド、エピルピシン、エボエチンアルファ、エボゲン、エプタブラチン、エルガミゾール、エステラーゼ、エストラジオール、エストラムスチンリン酸ナトリウム、エチニルエストラジオール、エチオール、エチドロン酸、エトポフォス、エトポシド、ファドロゾール、ファレストン、フィルグラスチム、フィナステライド、フリグラスチム、フロクスウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5 - フルオルロデオキシウリジンモノホスフェート、5 - フルオルロウラシル (5 - FU)、フルオキシメステロン、フルタミド、ホルメスタン、フォステアピン、フォテムスチン、フルベストラント、ガンマガード、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、グリベック、グリアデル、ゴセレリン、塩酸グラニセトロン、ヒストレリン、ヒカムチン、ヒドロコルトン、エリスロ - ヒドロキシノニラデニン、ヒドロキシウレア、イブリツモマブチウキセタン、イダルピシン、イフォスファミド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ 2 α 、インターフェロンアルファ 2 β 、イントロン A、イレッサ、イリノテカン、キトリル、ラパチニブ、レンチナン硫酸、レトロゾール、ロイコボリン、リユープロリド、酢酸リユープロリド、レバミソール、レボホリン酸カルシウム塩、レボスロイド、レボキシル、ロムスチン、ロニダミン、マリノール、メクロレタミン、メコバラミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲステロール、メルファラン、メネスト、6 - メルカプトプリン、メスナ、メソトレキセート、メトピクス、ミルテホシン、ミノサイクリン、ミトタン、ミトキサントロン、メドレナール、ミオセッット、ネダブラチン、ニューラスタ、ニューメガ、ニューボゲン、ニルタミド、ノルバデックス、NSC - 631570、OCT - 43、オクトレオチド、塩酸オンダンセトロン、オキサリプラチン、オラブレド、パクリタキセル、ペディアブレッド、ペガスバルガーゼ、ペガシス、ペントスタチン、ピシバニール、塩酸ピロカルピン、ピラルピシン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、ブレドニムスチン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、プレマリン、プロカルバジン、プロクリット、ラルチトレキセド、RDEA 119、レピフ、レニウム - 186 エチドロネート、リツキシマブ、ロフェロン - A、ロムルチド、サラゲン、サンドスタチン、サルグラモスチム、セムスチン、シゾフィラン、ソブゾ

10

20

30

40

50

キサン、ソル - メドロール、ストレプトゾシン、ストロンチウム - 89 クロライド、シンセロイド、タモキシフェン、タムスロシン、タソネルミン、タストラクトン、タキソテール、テセロイキン、テモゾロミド、テニボシド、プロピオン酸テストステロン、テストレッド、チオグアニン、チオテパ、チロトロピン、チルドロン酸、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トレキサール、トリメチルメラミン、トリメトレキサート、酢酸トリブトレニン、パモ酸トリブトレニン、UFT、ウリジン、バルルピシン、ベスナリノン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピノレルピン、ビルリジン、ジンカード、ジノスタチンスチマラマー、ゾフラン; ABI - 007、アコルピフェン、アクチミューン、アフィニタク、アミノプテリン、アルゾキシフェン、アソプリスニル、アタメスタン、アトラセンタン、BAY 43 - 9006 (ソラフェニブ)、アバスチン、CCI - 779、CDC - 501、セレブレックス、セツキシマブ、クリスナツール、酢酸シプロテロン、デシタビン、ND - 101、ドキシソルピシンMTC、dSLIM、デュタステリド、エドテカリン、エフロルニチン、エキサテカン、フェンレチニド、ヒスタミン二塩酸塩、ヒステリンヒドロゲルインプラント、ホルミウム - 166 DOTMP、イバンドロン酸、インターフェロンガンマ、イントロン - PEG、イクサベピロン、キーホールリンペットヘモシアニン、L - 651582、ランレオチド、ラソフォキシフェン、リブラ、ロナファルニブ、ミプロキシフェン、ミノドロネート、MS - 209、リボソームMTP - PE、MX - 6、ナファレリン、ネモルピシン、ネオバスタット、ノラトレキセド、オブリメルセン、オンコ - TCS、オシデム、パクリタキセルポリグルタメート、パミドロネート二ナトリウム、PN - 401、QS - 21、クアゼパム、R - 1549、ラロキシフェン、ランビルナーゼ、13 - シス - レチノイン酸、サトラブラチン、セオカルシツール、T - 138067、タルセバ、タキソプレキシン、チモシン α 1、チアゾフリン、チピファルニブ、チラパズミン、TLK - 286、トレミフェン、トランスMID - 107R、バルスボダール、バブレオチド、バタラニブ、ベルテポルフィン、ピンフルニン、Z - 100、ゾレドロロン酸、およびそれらの組み合わせ。

【0100】

好ましい実施形態では、本発明の化合物Aは、以下の活性成分と組み合わせることができる：

131I - chTNT、アバレリックス、アビラテロン、アクラルピシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アルガラビン、三酸化ニヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、バシリキシマブ、BAY 80 - 6946、ベロテカン、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ピカルタミド、ビスアントレン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カバジタキセル、葉酸カルシウム、カルシウムレボフォリネート、カベシタビン、カルボプラチン、カルモフル、カルムスチン、カツマキシマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロロン酸、クロファラビン、クリサントスパーゼ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチン α 、ダサチニブ、ダウノルピシン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキン・ジフチトックス、デノスマブ、デスロレリン、ジプロスピジウム塩化物、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン+エストロン、エクリズマブ、エドレコロマブ、酢酸エリブチニウム、エルトロンボバグ、エンドスタチン、エノシタビン、エピルピシン、エピチオスタノール、エボエチンアルファ、エボエチンベータ、エブタブラチン、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトボシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フィルグラスチム、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、ホルメスタン、フォテムスチン、フルベストラント、ガリウム硝酸塩、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グルタキシム、ゴセレリン、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、I - 125 種子、イバンドロン酸、イブリツモマブチウキセタン、イダルピシ

ン、イホスファミド、イマチニブ、イミキモド、インブrosルファン、インターフェロン
 アルファ、インターフェロンβ、インターフェロンγ、イピリムマブ、イリノテカン、イ
 クサベピロン、ランレオチド、ラパチニブ、レナリドミド、レノグラスチム、レンチナ
 ン、レトロゾール、リュープロレリン、レバミゾール、リスリド、ロバブラチン、ロムス
 チン、ロニダミン、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メル
 ファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メトトレキセート、メトキサレン、アミ
 ノレブリン酸メチル、メチルテストステロン、ミファミチド、ミルテフォシン、ミリブラ
 チン、ミトブロニル、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミト
 キサントロン、ネダブラチン、ネララビン、ニロチニブ、ニルタミド、ニモツズマブ、ニ
 ムスチン、ニトラクリン、オフアツムマブ、オメブラゾール、オブレベキン、オキサリ
 プラチン、p 5 3 遺伝子治療、パクリタキセル、パリフェルミン、パラジウム-1 0 3 種
 子、パミドロン酸、パニツムマブ、パゾパニブ、ペグスバルガーゼ、P E G - エポエチン
 ベータ（メトキシ-P E G - エポエチンベータ）、ペグフィルグラスチム、ペグインターフ
 ェロンアルファ2 b、ペメトレキセド、ペンタゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン
 、パーホスファミド、ピシバニール、ピラルピシン、プレリキサフォール、プリカマイシ
 ン、ポリグルサム、ポリエストラジオールホスフェート、多糖-K、ポルフィマーナトリ
 ウム、プララトレキセート、プレドニムスチン、プロカルバジン、キナゴリド、ラジウム
 - 2 2 3 塩化物、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ラルチトレキセド
 、ラニムスチン、ラゾキサン、レファメチニブ、レゴラフェニブ、リセドロン酸、リツキ
 シマブ、ロミデプシン、ロミブrosチム、サルグラモスチム、シブリューセル-T、シゾ
 フィラン、ソブゾキサン、ナトリウムグリシジダゾール、ソラフェニブ、ストレプトゾシ
 ン、スニチニブ、タラボルフィン、タミバロテン、タモキシフェン、タソネルミン、テセ
 ロイキン、テガフル、テガフル+ギメラシル+オステイシル、テモボルフィン、テモゾ
 ロミド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、テトロフォスミン、サリドマイ
 ド、チオテパ、チマルファシン、チオグアニン、トシリズマブ、トボテカン、トレミフェ
 ン、トシツモマブ、トラベクテンジン、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイ
 ン、トリロスタン、トリプトレリン、トロボスファミド、トリプトファン、ウベニメック
 ス、バルルピシン、バンデタニブ、パブレオチド、ベムラフェニブ、ピンブラスチン、ピ
 ンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニン、ピノレルビン、ポリノスタット、ポロゾール
 、イットリウム-9 0 ガラスマイクロスフェア、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラマ
 ー、ゾレドロン酸、ゾルピシン。

10

20

30

40

50

【0 1 0 1】

有望なことに、化合物Aはまた、抗体（例えば、アバスチン、リツキサン、エルビタッ
 クス、ハーセプチン、セツキシマブ）および組換えタンパク質のような生物学的治療剤と
 組み合わせることもできる。

【0 1 0 2】

また、化合物Aは、例えば、アバスチン、アキシチニブ、レガロフェニブ、ラテイン、
 ソラフェニブまたはスニチニブなどの、血管新生に対する他の治療と組み合わせてプラス
 の効果を達成することにもできる。プロテアソームおよびm T O Rの阻害剤ならびに抗ホル
 モンおよびステロイド性メタボリック酵素阻害剤との組合せは、それらの好ましい有害作
 用プロファイルのために特に有用である。

【0 1 0 3】

一般に、化合物Aと他の細胞増殖抑制剤または細胞傷害性剤との組み合わせは、以下の
 目標を追求することを可能にする：

- ・個々の活性成分を用いた治療と比較して、腫瘍の成長を遅くすること、そのサイズを縮
 小すること、またはそれを完全に排除することにおいて改善された有効性；
- ・単剤療法の場合よりも低用量で使用される化学療法剤を使用する可能性。

【0 1 0 4】

- ・個々の投与と比較して有害作用の少ないより耐容性のある療法の可能性；
- ・より広い範囲の腫瘍疾患を治療する可能性。

【 0 1 0 5 】

・治療に対するより高い応答率を達成する。

【 0 1 0 6 】

・現在の標準療法と比較して患者の生存期間が長くなる。

【 0 1 0 7 】

さらに、本発明による化合物 A は、放射線療法および / または外科的処置に関連して使用することもできる。

【 0 1 0 8 】

[実施例]

実施例

1 . 化合物 A の調製

化合物 A ' を、国際公開第 2 0 1 2 / 1 6 0 0 3 4 号の実施例 4 の手順にしたがって調製した。

【 0 1 0 9 】

2 . 増殖アッセイ

【 表 1 】

表 1 : 試験した細胞株のリストおよび増殖アッセイの結果

	実施例	化合物 A'
腫瘍の表示	細胞株	IC ₅₀ [nmol/l]
急性白血病	HL-60	1125
急性骨髄性白血病 11q23陽性	MOLM-13	320
急性骨髄性白血病 11q23陽性	MV4-11	386
急性 骨髄性白血病 11q23陽性	NOMO-1	328
急性 骨髄性白血病	KG-1	670
急性 骨髄性白血病	PL-21	192
急性 骨髄性白血病	OCI-AML-2	323

物質とのインキュベーションの72時間後

【 0 1 1 0 】

3 . インビボ実験

本実験の目的は、NOD / SCIDマウスに皮下移植された4つの白血病モデルにおいて、化合物 A ' の単独治療のインビボ効果および忍容性を評価することであった。

【 0 1 1 1 】

3 . 1 頭字語および略語

10

20

30

【表 2】

表 2 頭字語および略語

BW	体重
BW ₀	0 日における個々の体重
BW _x	x 日における個々の体重
BWL	体重減少
MLL	混合系統白血病
n/a	適用不可
NOD/SCID	非肥満糖尿病／重度複合免疫不全
n.s.	統計学的有意性無
p.o.	経口
s.	統計学的有意性
T/C	相対腫瘍対対照値
RTV	相対腫瘍値

10

【0 1 1 2】

3. 2 実験計画

20

実験には、皮下の白血病異種移植を有するメスの NOD / SCID マウスを用いた 4 つのインビボ有効性実験が含まれていた。化合物 A' を単剤療法において 1 つの用量レベルで評価した。全ての群の抗腫瘍活性および忍容性を、ベヒクル対照群を基準として評価した。

【表 3】

グループ ID	治療	総1日用量 [mg/kg/日]	スケジュール [投与日]	投与 経路	動物数
1	ベヒクル	10 mL/kg/日	0-25	p.o.	8-10
2	化合物 A'	25	0-25	p.o.	8-10

30

【0 1 1 3】

3. 3 実験手順

3. 3. 1 具体的な動物の情報

マウス系統、性別：NOD / SCID、雌性

動物供給元：Harlan

マウスの総数

効力テスト（移植された動物 / 無作為化された動物）：100 / 74

移植時の大凡の週令：5 ~ 7 週

無作為化時の大凡の週令：6 ~ 9 週

飼育条件

動物を個々に換気したケージに収容した。動物を 1 日に 2 回モニターした。全ての材料は使用前にオートクレーブ処理した。食餌と水は自由に与えた。

40

【0 1 1 4】

3. 3. 2 腫瘍の情報

3. 3. 2. 1 試験した腫瘍の特徴

この研究で用いた腫瘍モデルは、市販の細胞株由来であった。3 つの白血病異種移植モデル MV4 - 11、NOMO - 1 および THP - 1 は、11q23 転座（11q3 転位、11q 転位および MLL 転位などとも称される）を有したが、HL - 60 モデルはその

50

ような変異を示さなかった。

【0115】

3.3.2.2. 腫瘍移植

白血病細胞をイソフルラン麻酔下（注射当たり 5×10^6 細胞）の免疫不全 NOD / SCID マウスの片側に細胞懸濁液として皮下注射した。THP-1 細胞の場合、移植効果を高めるためにマトリゲルを使用した。このために、 1×10^8 個の白血病細胞をマトリゲルと混合し、 5×10^6 個の細胞を含む適切な容量の溶液を上記のように注入した。

3.3.3. 無作為化

移植の最大数が固形腫瘍増殖の開始の明確な徴候を示すまで動物および腫瘍移植を毎日モニターした。無作為化に際して、成長する腫瘍の体積を最初に決定した。約 $50 \sim 250 \text{ mm}^3$ 、好ましくは $80 \sim 200 \text{ mm}^3$ の体積の1つの腫瘍を有する動物を、約 $100 \sim 120 \text{ mm}^3$ の群の腫瘍体積の同等の中央値および平均を考慮して、試験プロトコールに従って実験群に分配した。無作為化の結果は、実験データとともに記録し保存した。無作為化されなかった動物は安楽死させた。無作為化の日を実験の0日目とする。

【0116】

3.3.4. 試験試薬

ベヒクル：注射用水中 80% (m/V) PEG 400

化合物 A'：毎週1回ベヒクル中に 0.25% (w/v) の化合物 A' 粉末を希釈することによって、投与溶液 (2.5 mg/ml) を調製する；4 での投与溶液の貯蔵；投与量 10 ml/kg

3.3.5. 観察と計算

3.3.5.1. 死亡率

死亡数のチェックは、日常的なモニタリング中に毎日実施した。

【0117】

3.3.5.2. 体重

マウスの体重を週2回測定した。個々のマウスの%相対体重は、以下の式にしたがって、X日における個々の体重 (BW_X) を0日における個々の体重 (BW_0) で割って100倍して計算した。

【0118】

相対体重 (X日) [%] = $BW_X / BW_0 \times 100$

その時点で生存していたマウスの体重のみを対象に、グループ平均相対体重も計算した。

【0119】

3.3.5.3. 腫瘍体積

腫瘍体積は、無作為化の日 (0日目) およびその後週2回 (即ち、マウスの体重を測定した同じ日に)、ノギスを用いて二次元測定によって計測した。腫瘍体積は以下の式に基づいて算出した。

【0120】

腫瘍体積 = $(a \times b^2) \times 0.5$

ここで、a は最大腫瘍直径を示し、b はその垂直腫瘍直径を示す。

【0121】

3.3.5.4. 抗腫瘍活性

抗腫瘍活性は、ベヒクル対照群に対して最大腫瘍容積阻害として評価した。データ評価は Onco test 独自のソフトウェアを使用して実施した。

【0122】

3.3.5.5. 腫瘍阻害 試験 / 対照値 (%)

特定の日の腫瘍阻害 (T/C %) を、試験群対対照群の RTV 中央値の比に 100 を掛けたものから計算した。

【0123】

T/C (X日) [%] = $(X日における試験群の相対腫瘍体積中央値) / (X日における対照群の相対腫瘍体積中央値) \times 100$

10

20

30

40

50

実験中に特定の試験群について記録された最小（または最適）T/C % 値は、それぞれの治療の最大抗腫瘍活性を表す。グループの無作為化動物の少なくとも50 %がその日に生存していれば、T/C 値を計算した。

【0124】

3.3.5.6. 有効性基準

群最適 T/C 値（%）を以下のように活性評価に使用した。

【表4】

表3：有効性基準

-	不活性	$T/C \geq 65\%$
+/-	境界線活性	$50\% \leq T/C < 65\%$
+	中程度活性	$25\% \leq T/C < 50\%$
++	高活性	$10\% \leq T/C < 25\%$
+++	非常に高活性	$5\% \leq T/C < 10\%$
++++	完全な寛解	$T/C < 5\%$

10

【0125】

3.4. 結果

3.4.1. 異種移植を有するマウスにおける化合物A'の抗腫瘍効果

20

NOD/SCIDマウスに皮下移植された4つの白血病モデルにおいて、化合物A'を1用量レベルで評価した。3つの白血病異種移植モデルMV4-11、NOMO-1およびTHP-1は、11q23転座（11q23転位、11q転位およびMLL転位などとも称される）を有したが、モデルHL-60はこのような変異を示さなかった。MV-11、NOMO-1およびTHP-1では最小T/C値が11.9%~21.0%の範囲であり、高い抗腫瘍活性が観察されたが、HL-60では境界抗腫瘍活性が観察された（最小T/C値：63.9%）。

【0126】

ノンパラメトリックマン-ホイットニー-ウィルコクソンU検定によって解析した結果、MV4-11、NOMO-1およびTHP-1の腫瘍増殖は、それぞれのベヒクル対照群と比較して、化合物A'処置によって有意に減少した。

30

【表5】

表4－化合物A'の抗腫瘍効果の要約

グループID	治療	用量レベル [mg/kg/日]	スケジュール	最小T/C [%] (日)	活性の 評価
HL-60					
1	ベヒクル	10 ml/kg/日	0-6, 11-17	n/a	n/a
2	化合物A'	25	0-6, 11-17	63.9 (14)	+/-
MV4-11					
1	ベヒクル	10 ml/kg/日	0-25	n/a	n/a
2	化合物A'	25	0-25	11.9 (14)	++
NOMO-1					
1	ベヒクル	10 ml/kg/日	0-17	n/a	n/a
2	化合物A'	25	0-25	19.7 (14)	++
THP-1					
1	ベヒクル	10 ml/kg/日	0-20	n/a	n/a
2	化合物A'	25	0-25	21.0 (14)	+

* ベヒクル、注射用水中80%PEG400

40

【0127】

これらのデータは、白血病、特に急性骨髄性白血病（AML）型の患者における、化合

50

物 A' の顕著で有意な抗腫瘍活性を示す。11q23 転座を有する AML 患者 (11q23 転位、11q 転位および MLL 転位などとも称される) は、化合物 A' での処置時に抗腫瘍効果がさらに増大することが期待される。

【0128】

3.4.2. 生存および体重変化

腫瘍モデル NOMO-1 および THP-1 では、BWL が認められなかったが、0.4 % までのわずかなグループ中央値 BWL が認められたが、HL-60 および MV4 では 10.9 % および 9.1 % の中等度で実質的なグループ中央値 BWL が観察された。生存率は 67 % から 100 % の範囲であった。

【0129】

結論として、化合物 A' は、白血病異種移植を有するマウスにおいて許容可能な耐容性プロファイルを示した。

【0130】

3.5. まとめと結論

BHC の治験化合物 A' のインビボでの有効性および忍容性を、皮下に移植した 4 つの細胞株由来白血病異種移植モデルにおける単独療法で評価した。3 つの白血病異種移植モデル MV4-11、NOMO-1 および THP-1 は、11q23 転座 (11q23 転位、11q 転位および MLL などとも称される) を有したが、モデル HL-60 はこのような変化を示さなかった。

【0131】

全ての白血病モデルを、対応する細胞系の皮下注射によってメス NOD / SCID マウスに移植した。化合物 A' を 1 日 1 回単剤療法で 1 回投与量 (25 mg / kg / 日) で経口投与し、皮下腫瘍が確立したら治療を開始した。ベヒクル処理対照群を各実験に含めた。群の大きさは、1 群あたり 8 ~ 10 匹であった。ベヒクル対照群を参考にして、抗腫瘍活性 (腫瘍成長阻害) およびすべての群の忍容性を評価した。

【0132】

MV4-11、NOMO-1 および THP-1 において 11.9 % ~ 21.0 % の範囲の最小 T / C 値である高い抗腫瘍活性が観察され、HL-60 において境界抗腫瘍活性が観察された (最小 T / C 値: 63.9 %)。前者 3 つのモデルにおける腫瘍増殖は、それぞれのベヒクル対照群と比較して、化合物 A' 処置によって有意に減弱した (Mann-Whitney-Wilcoxon U 検定)。腫瘍モデル NOMO-1 および THP-1 では、グループ中央値 BWL が観察されないか、0.4 % までのわずかなグループ中央値 BWL が観察されたが、HL-60 および MV4-11 では、10.9 % までの中等度で実質的なグループ中央値 BWL が観察された。

【0133】

結論として、これらのデータは、急性白血病、特に急性骨髄性白血病 (AML) 型の患者における、化合物 A' の顕著で有意な抗腫瘍活性を示す。11q23 転座を有する AML 患者 (11q23 転位、11q 転位および MLL 転位などとも称される) は、化合物 A' での治療時に抗腫瘍効果がさらに増大することが期待される。

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2016/050251

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/53 A61P35/02 A61K45/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 527 332 A1 (BAYER IP GMBH [DE]) 28 November 2012 (2012-11-28)	1-6, 9-13, 25-30
Y	abstract; claims 3, 7-11; tables 2-4 paragraphs [0207] - [212,] ----- -/--	1-36

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 February 2016

Date of mailing of the international search report

23/02/2016

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

Madalinska, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/056251

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	GOJO IVANA ET AL: "Clinical and laboratory studies of the novel cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib (SCH 727965) in acute leukemias", CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, vol. 72, no. 4, 15 August 2013 (2013-08-15), pages 897-908, XP035339757, ISSN: 0344-5704, DOI: 10.1007/S00280-013-2249-Z [retrieved on 2013-08-15] abstract	1-36
Y	IVANA GOJO ET AL: "Phase II Study of the Cyclin-Dependent Kinase (CDK) Inhibitor Dinaciclib (SCH 727965) In Patients with Advanced Acute Leukemias", 52ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); ORLANDO, FL, USA;, 6 December 2010 (2010-12-06), XP055249914, abstract	1-36
Y	WO 2013/148775 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; BOOHER ROBERT NOLAN [US]; HIRSCH HEATHER A []) 3 October 2013 (2013-10-03) abstract; claims 9-20 page 8, line 31 - page 9, line 21 page 10, line 9 - page 13, line 13	1-36
Y	W BLUM ET AL: "Phase I study of a novel, pharmacokinetically derived schedule of flavopiridol in acute leukemias: Clinical efficacy including hyperacute tumor lysis, pharmacokinetics, and pharmacodynamics", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 24, no. 18 Supplement, 20 June 2006 (2006-06-20), pages 6568-6568, XP055249986, abstract	1-36

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/056251

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	NELSON M DWELLA ET AL: "Abstract 4713: Pharmacodynamic effects of bolus infusion flavopiridol treatment on gene expression in adult patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia", CANCER RESEARCH, vol. 71, no. 8 Supplement, 15 April 2011 (2011-04-15), pages 4713-4713, XP055249968, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2011-4713 abstract	1-36
A	----- WO 2012/072505 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; TAUBE TILLMANN [DE]; MUNZERT GERD [DE];) 7 June 2012 (2012-06-07) abstract; claims 1-12 -----	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/050251

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2527332	A1	28-11-2012	NONE	

WO 2013148775	A1	03-10-2013	EP 2831282 A1	04-02-2015
			US 2015051227 A1	19-02-2015
			WO 2013148775 A1	03-10-2013

WO 2012072505	A1	07-06-2012	EP 2646033 A1	09-10-2013
			JP 2013543879 A	09-12-2013
			US 2012295864 A1	22-11-2012
			WO 2012072505 A1	07-06-2012

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 0 7 D 251/16	(2006.01)	G 0 1 N	33/53	D
		G 0 1 N	33/53	M
		C 0 7 D	251/16	A

(81) 指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 100143823
弁理士 市川 英彦

(74) 代理人 100151448
弁理士 青木 孝博

(74) 代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵

(74) 代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐

(74) 代理人 100203035
弁理士 五味淵 琢也

(74) 代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和

(74) 代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一

(74) 代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔

(74) 代理人 100202267
弁理士 森山 正浩

(74) 代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

(74) 代理人 100127812
弁理士 城山 康文

(72) 発明者 ショルツ, アルネ

ドイツ国、1 0 4 3 5 ・ベルリン、シェーンハウザー・アレー・1 7 0

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA05 NA14 ZB27 ZC75

4C086 AA01 AA02 BC64 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB27 ZC75

专利名称(译)	(4-氟-2-甲氧基苯基) -N- {3 - [(S-甲基磺酰亚胺基) 甲基]苯基} -1,3,5-三嗪-2-胺用于治疗白血病使用		
公开(公告)号	JP2018502863A	公开(公告)日	2018-02-01
申请号	JP2017536783	申请日	2016-01-08
[标]申请(专利权)人(译)	拜耳药业股份公司		
申请(专利权)人(译)	拜耳医药股份公司		
[标]发明人	シヨルツアルネ		
发明人	シヨルツ,アルネ		
IPC分类号	A61K31/53 A61P35/02 A61P43/00 A61K45/00 G01N33/53 C07D251/16		
CPC分类号	A61K31/53 A61K45/06 C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/156 A61K2300/00		
FI分类号	A61K31/53 A61P35/02 A61P43/00.111 A61P43/00.121 A61K45/00 G01N33/53.D G01N33/53.M C07D251/16.A		
F-TERM分类号	4C084/AA19 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZB27 4C084/ZC75 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC64 4C086/MA01 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/NA14 4C086/ZB27 4C086/ZC75		
代理人(译)	小野 诚 金山 贤教 安藤健二 市川英彦 青木孝弘 五味渊拓哉 近藤俊 饭野洋一 市川雄介 森山正博		
优先权	2015150940 2015-01-13 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了4- (4-氟-2-甲氧基苯基) -N- {3-[(S-甲基磺酰亚胺基) 甲基} , 用于治疗白血病, 尤其是急性白血病, 优选急性粒细胞性白血病。
[苯基} -1,3,5-三嗪-2-胺 (化合物A) , 尤其是 (+) -4- (4-氟-2-甲氧基苯基) -N- {3-[(S-甲基磺酰亚胺 本发明涉及 (基) 甲基]苯基} -1 , 3 , 5-三嗪-2-胺 (化合物A') 的用途。

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2018-502863
(P2018-502863A)

(43) 公表日 平成30年2月1日 (2018.2.1)

(51) Int. Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 P 31/53

4 C 0 8 4

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

4 C 0 8 6

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 2 1

G O 1 N 33/53 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2017-536783 (P2017-536783)

(22) 出願日

平成28年1月8日 (2016.1.8)

(56) 特許文献出典

平成29年8月31日 (2017.8.31)

(58) 国際出願番号

PCT/EP2016/050251

(57) 国際公開番号

W02016/113187

(57) 国際公開日

平成28年7月21日 (2016.7.21)

(31) 優先権主張番号

15150940.3

(32) 優先日

平成27年1月13日 (2015.1.13)

(33) 優先権主張国

欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人

300049958
バイエル ファーマ アクチエンゲゼル
シャフト
ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3 ベ
ルリン ミューラーシュトゥーセ 1 7 8

(74) 代理人

100114188
弁理士 小野 誠

(74) 代理人

100119253
弁理士 金山 賢教

(74) 代理人

100124855
弁理士 坪倉 道明

(74) 代理人

100129713
弁理士 重森 一輝

(74) 代理人

100137213
弁理士 安藤 健司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 白血病の治療のための4 - (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -N- {3- [(S-メチ
ルサルホンイミドイル) メチル] フェニル} -1 , 3 , 5-トリアジン-2-アミンの使用

(54) 【発明の名称】 白血病の治療のための4 - (4-フルオロ-2-メトキシフェニル) -N- {3 - [(S-メチルスルホニイミドイル) メチル] フェニル} -1 , 3 , 5-トリアジン-2-アミンの使用