

(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2018-528949

(P2018-528949A)

(43) 公表日 平成30年10月4日 (2018. 10. 4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 2 0 6
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 45/06 (2006. 01)	A 6 1 K 45/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-510878 (P2018-510878)
 (86) (22) 出願日 平成28年8月25日 (2016. 8. 25)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年4月24日 (2018. 4. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/055075
 (87) 国際公開番号 W02017/037586
 (87) 国際公開日 平成29年3月9日 (2017. 3. 9)
 (31) 優先権主張番号 62/211, 016
 (32) 優先日 平成27年8月28日 (2015. 8. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 3 5
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100176094
 弁理士 稲田 満
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

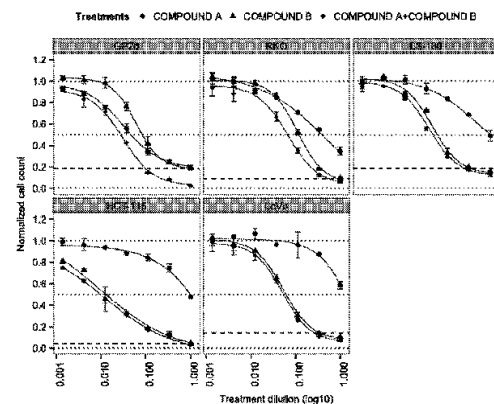
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P I 3 K阻害剤およびMDM2阻害剤を使用する組み合わせ療法

(57) 【要約】

本開示は、(a) アルファ - アイソフォーム特異的 P I 3 K阻害剤、(b) MDM2阻害剤、および任意選択で(c) BCL-2阻害剤を含む医薬組み合わせ物、その組み合わせ調製物および医薬組成物、がんの治療または予防におけるそのような組み合わせ物の使用、ならびに、そのような組み合わせ物の治療有効量を投与することを含む、それを必要とする対象においてがんを治療または予防する方法に関する。

Figure 1

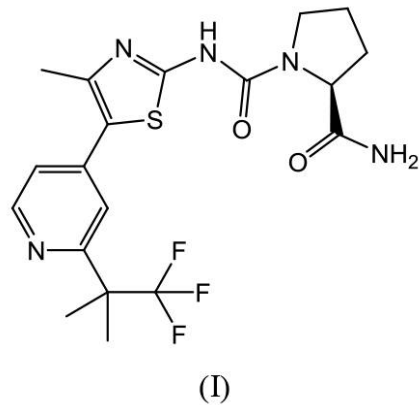


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 式 (I) の構造を有する化合物

【化 1】



10

またはその薬学的に許容される塩と、

(b) MDM2 阻害剤と

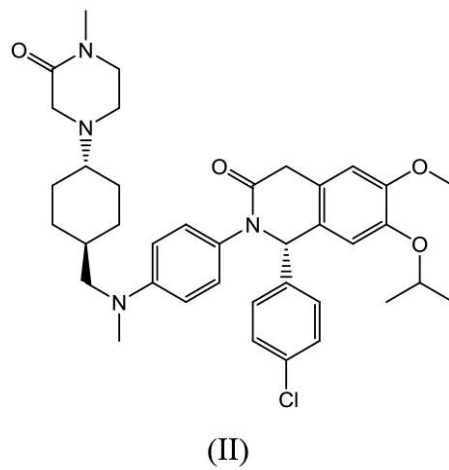
を含む、医薬組み合わせ物。

【請求項 2】

前記 MDM2 阻害剤が、

式 (II) の構造を有する化合物

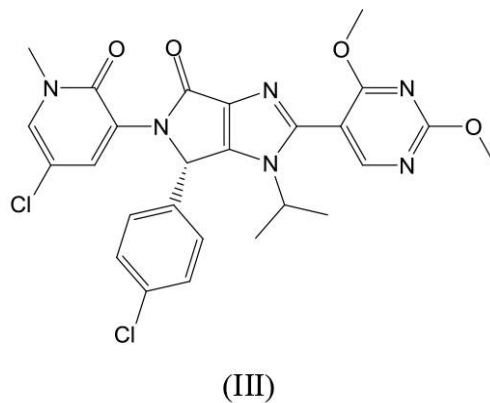
【化 2】



30

式 (III) の構造を有する化合物

【化 3】



40

およびこれらの薬学的に許容される塩

50

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 3】

前記 M D M 2 阻害剤が、式 (I I) の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 4】

前記 M D M 2 阻害剤が、式 (I I I) の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 5】

式 (I) の構造を有する前記化合物および前記 M D M 2 阻害剤が、同じ製剤の中にある、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

10

【請求項 6】

式 (I) の構造を有する前記化合物および前記 M D M 2 阻害剤が、別々の製剤の中にある、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 7】

同時または順次投与のためのものである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 8】

B C L - 2 阻害剤を更に含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 9】

前記 B C L - 2 阻害剤が、4 - [4 - [[2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル] メチル] - 1 - ピペラジニル] - N - [[4 - [[(1 R) - 3 - (4 - モルホリニル) - 1 - [(フェニルチオ) メチル] プロピル] アミノ] - 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル] スルホニル] ベンズアミドまたはナビトクラックス、テトロカルシン A、アンチマイシン、ゴシポール、オバトクラックス、2 - アミノ - 6 - ブロモ - 4 (S) - [1 (S) - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、オブリメルセン、B a k B H 3 ペプチド、(-) - ゴシポール酢酸、4 - [4 - [(4 ' - クロロ [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) メチル] - 1 - ピペラジニル] - N - [[4 - [[(1 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - [(フェニルチオ) メチル] プロピル] アミノ] - 3 - ニトロフェニル] スルホニル] - ベンズアミド、およびこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 8 に記載の医薬組み合わせ物。

20

30

【請求項 10】

前記 B C L - 2 阻害剤がナビトクラックスである、請求項 8 に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 11】

式 (I) の構造を有する前記化合物、前記 M D M 2 阻害剤、および前記 B C L - 2 阻害剤が、同じ製剤の中にある、請求項 8 から 10 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 12】

式 (I) の構造を有する前記化合物、前記 M D M 2 阻害剤、および前記 B C L - 2 阻害剤が、2 つ以上の別々の製剤の中にある、請求項 8 から 10 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

40

【請求項 13】

同時または順次投与のためのものである、請求項 8 から 10 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 14】

それを必要とする対象においてがんを治療または予防する方法であって、治療有効量の請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物を前記対象に投与することを含む、方法。

50

【請求項 15】

前記がんが固形腫瘍である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記がんが、肺（小細胞肺がん、および非小細胞肺がんを含む）、気管支、前立腺、乳房（散発性乳がん、およびカウデン病罹患患者を含む）、脾臓、胃腸、結腸、直腸、結腸癌、結腸直腸がん、甲状腺、肝臓、胆道、肝内胆管、肝細胞、副腎、胃部、胃、神経膠腫、神経膠芽腫、子宮内膜、黒色腫、腎臓、腎盂、膀胱、子宮、子宮頸部、膣、卵巣、多発性骨髄腫、食道、頸部または頭部、脳、口腔および咽頭、喉頭、小腸の良性または悪性腫瘍、黒色腫、絨毛結腸腺腫、肉腫（軟部組織肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、または骨がん、例えば骨肉腫を含む）、新生物、上皮性新生物、乳癌、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、光線角化症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、および骨髄球性白血病を含む）、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む）、骨髄様転移を有する骨髄線維症、ならびにワルデンシュトレーム病からなる群から選択される、請求項 14 に記載の方法。

10

【請求項 17】

前記がんが、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、軟部組織肉腫、脂肪肉腫、または扁平上皮細胞癌である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 18】

前記がんが、BRAF 突然変異、KRAS 突然変異、MDM2 増幅、PIK3CA 突然変異、およびPIK3CA 過剰発現のうちの1つまたは複数により特徴付けられる、請求項 14 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 19】

前記がんが、MDM2 阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である、請求項 14 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記MDM2 阻害剤が、式(II)の構造を有する化合物、式(III)の構造を有する化合物、およびこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

がんの治療または予防における使用のための、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

30

【請求項 22】

がんの治療または予防のための医薬の調製における使用のための、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 23】

前記がんが固形腫瘍である、請求項 21 または 22 に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 24】

前記がんが、肺（小細胞肺がん、および非小細胞肺がんを含む）、気管支、前立腺、乳房（散発性乳がん、およびカウデン病罹患患者を含む）、脾臓、胃腸、結腸、直腸、結腸癌、結腸直腸がん、甲状腺、肝臓、胆道、肝内胆管、肝細胞、副腎、胃部、胃、神経膠腫、神経膠芽腫、子宮内膜、腎臓、腎盂、膀胱、子宮、子宮頸部、膣、卵巣、多発性骨髄腫、食道、頸部または頭部、脳、口腔および咽頭、喉頭、小腸の良性または悪性腫瘍、黒色腫、絨毛結腸腺腫、肉腫（軟部組織肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、または骨がん、例えば骨肉腫を含む）、新生物、上皮性新生物、乳癌、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、光線角化症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、および骨髄球性白血病を含む）、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む）、骨髄様転移を有する骨髄線維症、ならびにワルデンシュトレーム病からなる群から選択される、請求項 21 または 22 に記載の医薬組み合わせ物。

40

【請求項 25】

50

前記がんが、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、軟部組織肉腫、脂肪肉腫、または扁平上皮細胞癌である、請求項 2 1 または 2 2 に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 2 6】

前記がんが、B R A F 突然変異、K R A S 突然変異、M D M 2 増幅、P I K 3 C A 突然変異、および P I K 3 C A 過剰発現のうちの 1 つまたは複数により特徴付けられる、請求項 2 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 2 7】

前記がんが、M D M 2 阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である、請求項 2 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 2 8】

前記 M D M 2 阻害剤が、式 (I I) の構造を有する化合物、式 (I I I) の構造を有する化合物、およびこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の医薬組み合わせ物。

【請求項 2 9】

がんの治療または予防のための医薬の製造のための、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物の使用。

【請求項 3 0】

がんの治療または予防のための、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組み合わせ物の使用。

【請求項 3 1】

前記がんが固形腫瘍である、請求項 2 9 または 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記がんが、肺（小細胞肺がん、および非小細胞肺がんを含む）、気管支、前立腺、乳房（散発性乳がん、およびカウデン病罹患患者を含む）、膵臓、胃腸、結腸、直腸、結腸癌、結腸直腸がん、甲状腺、肝臓、胆道、肝内胆管、肝細胞、副腎、胃部、胃、神経膠腫、神経膠芽腫、子宮内膜、腎臓、腎盂、膀胱、子宮、子宮頸部、膣、卵巣、多発性骨髄腫、食道、頸部または頭部、脳、口腔および咽頭、喉頭、小腸の良性または悪性腫瘍、黒色腫、絨毛結腸腺腫、肉腫（軟部組織肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、または骨がん、例えば骨肉腫を含む）、新生物、上皮性新生物、乳癌、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、光線角化症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、および骨髄球性白血病を含む）、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む）、骨髄様転移を有する骨髄線維症、ならびにワルデンシュトレーム病からなる群から選択される、請求項 2 9 または 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 3】

前記がんが、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、軟部組織肉腫、脂肪肉腫、または扁平上皮細胞癌である、請求項 2 9 または 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 4】

前記がんが、B R A F 突然変異、K R A S 突然変異、M D M 2 増幅、P I K 3 C A 突然変異、および P I K 3 C A 過剰発現のうちの 1 つまたは複数により特徴付けられる、請求項 2 8 から 3 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 5】

前記がんが、M D M 2 阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である、請求項 2 9 から 3 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 3 6】

前記 M D M 2 阻害剤が、式 (I I) の構造を有する化合物、式 (I I I) の構造を有する化合物、およびこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 3 5 に記載の使用。

【請求項 3 7】

(a) 式 (I) の構造を有する化合物

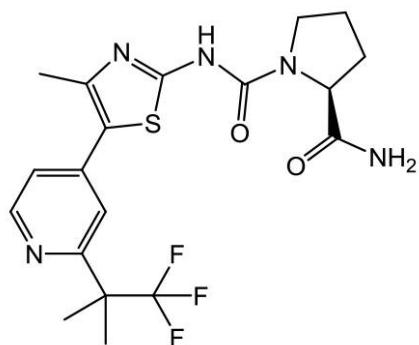
10

20

30

40

【化 4】



(I)

10

またはその薬学的に許容される塩と、

(b) MDM2 阻害剤と

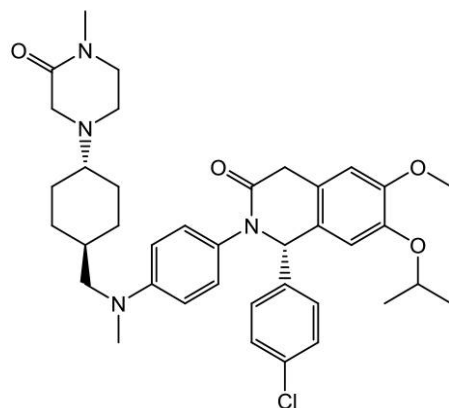
を含む、医薬組成物。

【請求項 38】

前記 MDM2 阻害剤が、

式 (II) の構造を有する化合物

【化 5】



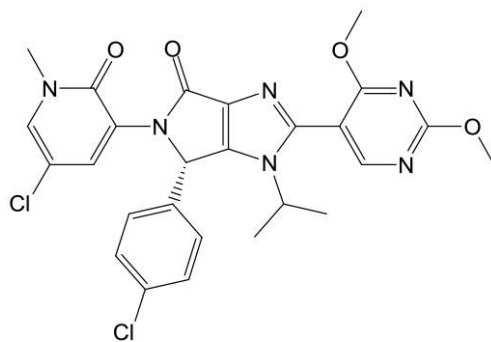
(II)

20

30

式 (III) の構造を有する化合物

【化 6】



(III)

40

およびこれらの薬学的に許容される塩

からなる群から選択される、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

50

B C L - 2 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を更に含む、請求項 3 7 または 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記 B C L - 2 阻害剤が、4 - [4 - [[2 - (4 - クロロフェニル) - 5 , 5 - ジメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル] メチル] - 1 - ピペラジニル] - N - [[4 - [(1 R) - 3 - (4 - モルホリニル) - 1 - [(フェニルチオ) メチル] プロピル] アミノ] - 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル] スルホニル] ベンズアミドまたはナビトクラックス、テトロカルシン A、アンチマイシン、ゴシポール、オバトクラックス、2 - アミノ - 6 - プロモ - 4 (S) - [1 (S) - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 4 H - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸エチルエステル、オブリメルセン、B a k B H 3 ペプチド、(-) - ゴシポール酢酸、4 - [4 - [(4 ' - クロロ [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) メチル] - 1 - ピペラジニル] - N - [[4 - [(1 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - [(フェニルチオ) メチル] プロピル] アミノ] - 3 - ニトロフェニル] スルホニル] - ベンズアミドからなる群から選択される、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4 1】

前記 B C L - 2 阻害剤がナビトクラックスである、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

1 つまたは複数の添加剤を更に含む、請求項 3 6 から 4 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(a) アルファ - アイソフォーム特異的 P I 3 K 阻害剤、(b) M D M 2 阻害剤、および任意選択で (c) B C L - 2 阻害剤を含む医薬組み合わせ物、それを含む医薬組成物、ならびにアルファ - アイソフォーム特異的 P I 3 K 阻害剤および M D M 2 阻害剤の阻害が有益である状態、例えばがんの治療または予防における、そのような組み合わせ物および組成物の使用方法が、本明細書において提供される。

【背景技術】

30

【0002】

ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ (P I 3 K) は、リン酸塩がイノシトール脂質の D - 3 ' 位に移動してホスホイノシトール - 3 - リン酸 (P I P)、ホスホイノシトール - 3 , 4 - ニリン酸 (P I P ₂)、およびホスホイノシトール - 3 , 4 , 5 - 三リン酸 (P I P ₃) を産生させ、次にプレクストリン相同性、F Y V E、P h o x、および他のリン脂質結合ドメインを含有するタンパク質を、多くの場合に細胞膜にある様々なシグナル伝達複合体にドッキングさせることにより、シグナル伝達カスケードにおける第 2 のメッセンジャーとして作用するように触媒する、脂質キナーゼのファミリーを含む (Vanhaesebroeck et al., Annu. Rev. Biochem 70:535 (2001); Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615 (2001))。2 つのクラス 1 P I 3 K のうち、クラス 1 A P I 3 K は、p 8 5、p 5 5、p 5 0、p 8 5、または p 5 5 でありうる調節サブユニットと構成的に会合する触媒性 p 1 1 0 サブユニット (、 、 アイソフォーム) から構成されるヘテロ二量体である。クラス 1 B サブクラスは、2 つの調節サブユニットの p 1 0 1 または p 8 4 のうちの 1 つと会合する触媒性 p 1 1 0 サブユニットから構成されるヘテロ二量体である、1 つのファミリーメンバーを有する (Fruman et al., Annu Rev. Biochem. 67:481 (1998); Suire et al., Curr. Biol. 15:566 (2005))。p 8 5 / 5 5 / 5 0 サブユニットのモジュラードメイン (modular domain) は、ホスホチロシン残基を、特定の配列の文脈において、活性化された受容体および細胞質チロシンキナーゼに結合し、クラス 1 A P I 3 K の活性化および局在化をもたらす、S r c 相同性 (S H 2) ドメインを含む。クラス 1 B P I 3 K は、多様なレパートリーのペプチドおよび非ペ

40

50

ブチドリガンに結合する G タンパク質共役受容体によって、直接活性化される (Stephens et al., Cell 89:105 (1997)); Katso et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17:615-675 (2001))。したがって、もたらされたクラス I P I 3 K のリン脂質産物は、上流の受容体を、増殖、生存、走化性、細胞輸送、運動性、代謝、炎症、およびアレルギー応答、転写、ならびに翻訳を含む下流の細胞活性と関連付ける (Cantley et al., Cell 64:281 (1991); Escobedo and Williams, Nature 335: 85 (1988); Fantl et al., Cell., 69: 413 (1992))。

【 0 0 0 3 】

多くの場合において、P I P 2 および P I P 3 は、ウイルスがん遺伝子 v - A k t のヒト相同体の産物である A k t を、細胞膜へと動員し、そこで成長および生存にとって重要な多くの細胞内シグナル伝達経路の節点として作用する (Fantl et al., Cell 69:413-423(1992); BaOder et al., Nature Rev. Cancer 5:921 (2005); Vivanco and Sawyer, Nature Rev. Cancer 2:489 (2002))。多くの場合に A k t 活性化を介して生存を増加させる P I 3 K の異常な調節は、ヒトがんにおいて最も一般的な事象の 1 つであり、複数のレベルにおいて生じることが示されている。イノシトール環の 3 ' 位でホスホイノシチドを脱リン酸化し、そうすることによって P I 3 K 活性を拮抗する腫瘍抑制遺伝子の P T E N は、様々な腫瘍において機能的に欠失している。他の腫瘍では、p 1 1 0 アイソフォームである P I K 3 C A の遺伝子、および A k t の遺伝子が増幅され、遺伝子産物のタンパク質発現が増加されることが、いくつかのヒトがんにおいて実証されている。

【 0 0 0 4 】

更に、p 8 5 - p 1 1 0 複合体を上方調節するように機能する p 8 5 の突然変異および転位が、ヒトがんにおいて記載されている。最後に、下流シグナル伝達経路を活性化する P I K 3 C A における体細胞ミスセンス突然変異が、多種多様なヒトがんにおいて著しく頻繁に記載されている (Kang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:802 (2005); Samuels et al., Science 304:554 (2004); Samuels et al., Cancer Cell 7:561-573 (2005))。これらの観察は、ホスホイノシトール - 3 キナーゼ、ならびにこのシグナル伝達経路の上流および下流構成成分の調節解除は、ヒトがんおよび増殖性疾患に関連する最も一般的な調節解除の 1 つである (Parsons et al., Nature 436:792 (2005); Hennessey et al., Nature Rev. Drug Disc. 4:988-1004 (2005))。

【 0 0 0 5 】

下記に提示されている式 (I) の 2 - カルボキサミドシクロアミノ尿素誘導体が、有益な薬理学的特性を有すること、および例えば P I 3 K (ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ) を阻害することが見出された。特に、これらの化合物は、好ましくは、ベータおよび / またはデルタおよび / またはガンマサブタイプよりも P I 3 K アルファに対する改善された選択性を示す。したがって式 (I) の化合物は、例えば、P I 3 キナーゼに依存する疾患 (特に、P I 3 K アルファに依存する、例えば、P I 3 K アルファの過剰発現もしくは増幅を示すもの、または P I K 3 C A の体細胞突然変異を示すもの)、とりわけ腫瘍疾患および白血病などの増殖性疾患の治療における使用に適している。

【 0 0 0 6 】

更に、これらの組成物は、好ましく、改善された代謝安定性を示し、したがって低減されたクリアランスを示し、改善された薬物動態プロファイルをもたらす。

【 0 0 0 7 】

多くのがん、特に、M D M 2 増幅、P I K 3 C A 突然変異、および / または P I K 3 C A 過剰発現を有するものは、例えば、M D M 2 阻害剤による治療を受け入れやすい。しかし、特定の場合において、がんは選択された治療薬に対して抵抗性を取得し、最終的には治療に対して難治性になる。

【 0 0 0 8 】

がん患者には多数の治療選択肢があるにもかかわらず、有効で安全な治療剤の必要性、および組み合わせ療法におけるそれらの優先的な使用の必要性が、依然として存在する。特に、がん、とりわけ現行の療法に対して抵抗性がある、および / または難治性であるが

10

20

30

40

50

【発明の概要】

(a) アルファ - アイソフォーム特異的ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ (P I 3 K) 阻害剤、(b) M D M 2 阻害剤、および任意選択で (c) B C L - 2 阻害剤を含む医薬組み合わせ物が、本明細書において提供される。式 (I) の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩と、(b) M D M 2 阻害剤と、任意選択で (c) B C L - 2 阻害剤との組み合わせ物は、本明細書において「本発明の組み合わせ物」と呼ばれる。

1つの態様では、

(a) 式 (I) の構造を有する化合物

【化 1】



(本明細書において「化合物 (I) 」、「化合物 A 」、もしくは「 B Y L 7 1 9 」とも呼ばれる)

またはその薬学的に許容される塩と、

(b) MDM 2 阻害剤と

を含む医薬組み合わせ物が、本明細書において提供される。

1つの実施形態において、MDM2阻害剤は、

式 (I I) の構造を有する化合物

【化 2】

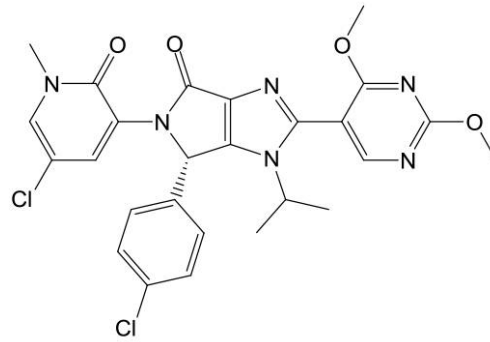


式 (I I I) の構造を有する化合物

50

【 0 0 1 6 】

【 化 3 】



(III)

10

【 0 0 1 7 】

およびこれらの薬学的に許容される塩
からなる群から選択される。

【 0 0 1 8 】

1つの実施形態において、MDM2阻害剤は、式(II)の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 1 9 】

別の実施形態において、MDM2阻害剤は、式(III)の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【 0 0 2 0 】

1つの実施形態において、式(I)の構造を有する化合物およびMDM2阻害剤は、同じ製剤の中にある。

【 0 0 2 1 】

別の実施形態において、式(I)の構造を有する化合物およびMDM2阻害剤は、別々の製剤の中にある。

【 0 0 2 2 】

更なる実施形態において、医薬組み合わせ物は、同時または順次投与のためのものである。

30

【 0 0 2 3 】

1つの実施形態において、医薬組み合わせ物はBCL-2阻害剤を更に含む。

【 0 0 2 4 】

更なる実施形態において、BCL-2阻害剤は、4-[4-[[2-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル]メチル]-1-ピペラジニル]-N-[[4-[[(1R)-3-(4-モルホリニル)-1-[(フェニルチオ)メチル]プロピル]アミノ]-3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル]スルホニル]ベンズアミド)またはナビトクラックス、テトロカルシンA、アンチマイシン、ゴシポール、オバトクラックス、2-アミノ-6-プロモ-4(S)-[1(S)-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチル]-4H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸エチルエステル、オブリメルセン、Bak BH3ペプチド、(-)-ゴシポール酢酸、および4-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)メチル]-1-ピペラジニル]-N-[[4-[[(1R)-3-(ジメチルアミノ)-1-[(フェニルチオ)メチル]プロピル]アミノ]-3-ニトロフェニル]スルホニル]-ベンズアミド、ならびにこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

40

【 0 0 2 5 】

更なる実施形態において、BCL-2阻害剤はナビトクラックスである。

【 0 0 2 6 】

1つの実施形態において、式(I)の構造を有する化合物、MDM2阻害剤、およびB

50

C L - 2 阻害剤は、同じ製剤の中にある。

【 0 0 2 7 】

別の実施形態において、式 (I) の構造を有する化合物、M D M 2 阻害剤、および B C L - 2 阻害剤は、2 つ以上の別々の製剤の中にある。

【 0 0 2 8 】

1 つの実施形態において、本組み合わせ物 (B C L - 2 阻害剤を更に含む) は、同時または順次投与のためのものである。

【 0 0 2 9 】

別の態様では、がんを、それを必要とする対象において治療または予防する方法であって、治療有効量の本明細書に開示されている医薬組み合わせ物を対象に投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

10

【 0 0 3 0 】

1 つの実施形態において、がんは固形腫瘍である。

【 0 0 3 1 】

別の実施形態において、がんは、肺 (小細胞肺癌、および非小細胞肺癌を含む) 、気管支、前立腺、乳房 (散発性乳がん、およびカウデン病罹患患者を含む) 、脾臓、胃腸、結腸、直腸、結腸癌、結腸直腸がん、甲状腺、肝臓、胆道、肝内胆管、肝細胞、副腎、胃部、胃、神経膠腫、神経膠芽腫、子宮内膜、腎臓、腎盂、膀胱、子宮、子宮頸部、膣、卵巣、多発性骨髄腫、食道、頸部または頭部、脳、口腔および咽頭、喉頭、小腸の良性または悪性腫瘍、黒色腫、絨毛結腸腺腫、肉腫 (軟部組織肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、または骨がん、例えば骨肉腫を含む) 、新生物、上皮性新生物、乳癌、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、光線角化症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、白血病 (急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、および骨髄球性白血病を含む) 、リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む) 、骨髄様転移を有する骨髄線維症、ならびにワルデンシュトレーム病からなる群から選択される。

20

【 0 0 3 2 】

別の実施形態において、がんは、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、軟部組織肉腫、または扁平上皮細胞癌である。

【 0 0 3 3 】

1 つの実施形態において、がんは、B R A F 突然変異、K R A S 突然変異、M D M 2 増幅、P I K 3 C A 突然変異、および P I K 3 C A 過剰発現のうちの 1 つまたは複数により特徴付けられる。1 つの実施形態において、がんは、M D M 2 増幅、P I K 3 C A 突然変異、および P I K 3 C A 過剰発現のうちの 1 つまたは複数により特徴付けられる。

30

【 0 0 3 4 】

別の実施形態において、がんは、M D M 2 阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である。

【 0 0 3 5 】

更なる実施形態において、がんは、M D M 2 阻害剤による治療に対して抵抗性があり、または難治性であり、M D M 2 阻害剤は、式 (I I) の構造を有する化合物、式 (I I I) の構造を有する化合物、およびこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

40

【 0 0 3 6 】

1 つの実施形態において、本明細書において提供される医薬組み合わせ物のいずれかは、がんの治療または予防における使用のためのものである。

【 0 0 3 7 】

別の実施形態において、本明細書において提供される医薬組み合わせ物のいずれかは、がんの治療または予防のための医薬の調製における使用のためのものである。

【 0 0 3 8 】

1 つの態様では、がんの治療または予防のための医薬の製造における、本明細書に開示されている医薬組み合わせ物のいずれか 1 つの使用が、本明細書において提供される。

50

【 0 0 3 9 】

別の態様では、がんの治療または予防のための、本明細書に開示されている医薬組み合わせ物のいずれか1つの使用が、本明細書において提供される。

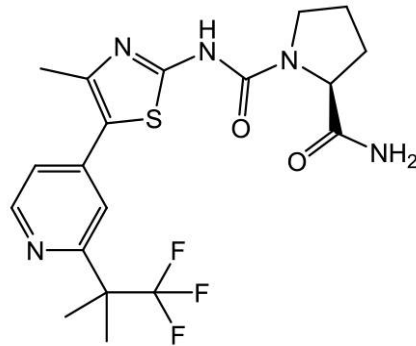
【 0 0 4 0 】

1つの態様では、

(a) 式(I)の構造を有する化合物

【 0 0 4 1 】

【 化 4 】



(I)

10

20

【 0 0 4 2 】

またはその薬学的に許容される塩と、

(b) MDM2阻害剤と

を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。

【 0 0 4 3 】

医薬組成物の1つの実施形態において、MDM2阻害剤は、式(II)の構造を有する化合物、式(III)の構造を有する化合物、およびこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 0 4 4 】

1つの実施形態において、医薬組成物はBCL-2阻害剤を更に含む。

30

【 0 0 4 5 】

更なる実施形態において、BCL-2阻害剤は、4-[4-[[2-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル]メチル]-1-ピペラジニル]-N-[[4-[[(1R)-3-(4-モルホリニル)-1-[(フェニルチオ)メチル]プロピル]アミノ]-3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル]スルホニル]ベンズアミドまたはナビトクラックス、テトロカルシンA、アンチマイシン、ゴシポール、オパトクラックス、2-アミノ-6-ブromo-4(S)-[1(S)-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチル]-4H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸エチルエステル、オブリメルセン、Bak BH3ペプチド、(-)-ゴシポール酢酸、4-[4-[(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)メチル]-1-ピペラジニル]-N-[[4-[[(1R)-3-(ジメチルアミノ)-1-[(フェニルチオ)メチル]プロピル]アミノ]-3-ニトロフェニル]スルホニル]-ベンズアミド、およびこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

40

【 0 0 4 6 】

なお更なる実施形態において、BCL-2阻害剤はナビトクラックスである。

【 0 0 4 7 】

1つの実施形態において、本明細書において提供される医薬組成物は、1つまたは複数の添加剤を更に含む。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 8 】

50

【図 1】5 個の T P 5 3 野生型結腸直腸がん細胞系に対する、化合物 A (B Y L 7 1 9 と呼ばれる) および化合物 B、ならびに化合物 A と化合物 B の組み合わせ物の用量応答曲線を示す図である。x 軸は、 \log_{10} の治療希釈を示し、y 軸は、D M S O と比べた、処理後の細胞計数を示す。濃い破線は、処理開始前 (「ベースライン」) の細胞数を示す。

【図 2】5 個の T P 5 3 野生型結腸直腸がん細胞系の 2 4 時間、4 8 時間、および 7 2 時間後 (異なるモノクロ階調) における、化合物 A および化合物 B、ならびに化合物 A と化合物 B の組み合わせ物の最大カスパーゼ 3 / 7 誘発を示す図である。x 軸は、処理を示し、y 軸は、各処理において見られた最大カスパーゼ 3 / 7 誘発 (細胞の %) を示す。

【図 3】5 個の T P 5 3 野生型結腸直腸がん細胞系に対する、化合物 A、化合物 B、ナビトクラックス (C または A B T - 2 6 3)、A + B、A + C、B + C、および A + B + C の用量応答曲線を示す図である。x 軸は、 \log_{10} の治療希釈を示し、y 軸は、D M S O と比べた、処理後の細胞計数を示す。濃い破線は、処理開始前 (「ベースライン」) の細胞数を示す。

【図 4】5 個の T P 5 3 野生型結腸直腸がん細胞系の 2 4 時間、4 8 時間、および 7 2 時間後 (異なるモノクロ階調) における、化合物 A、化合物 B、ナビトクラックス (化合物 C または A B T - 2 6 3)、A + B、A + C、B + C、および A + B + C の最大カスパーゼ 3 / 7 誘発を示す図である。x 軸は、処理を示し、y 軸は、各処理において見られた最大カスパーゼ 3 / 7 誘発 (細胞の %) を示す。

【発明を実施するための形態】

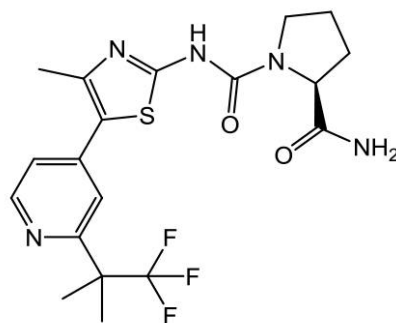
【0049】

アルファ - アイソフォーム特異的 P I 3 K 阻害剤および M D M 2 阻害剤、ならびに任意選択で B C L - 2 阻害剤を含む医薬組み合わせ物が、本明細書において提供される。具体的には、

(a) 式 (I) の構造を有する化合物

【0050】

【化 5】



(I)

【0051】

またはその薬学的に許容される塩と、

(b) M D M 2 阻害剤と

を含む医薬組み合わせ物が、本明細書において提供される。

【0052】

1 つの実施形態において、組み合わせ物は、ナビトクラックスなどの B C L - 2 阻害剤を更に含む。

【0053】

本明細書に開示されている医薬組み合わせ物は、特に、がんの治療または予防に有用である。

【0054】

本明細書において使用される特定の用語が、下記に記載される。本発明の化合物または

生物学的薬剤は、標準的な命名法の使用により記載される。別段に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術および科学用語は、本発明が属する当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【0055】

用語「組み合わせ物」、「治療的組み合わせ物」、または「医薬組み合わせ物」は、本明細書において使用されるとき、1つの単位剤形の固定された組み合わせ物、もしくは固定されていない組み合わせ物、または2つ以上の治療剤が、同時に、もしくはある時間間隔の範囲内で、とりわけこの時間間隔が、組み合わせ相手が協調的な、例えば相乗的な効果を示すことを可能にする範囲内で別々に、独立して投与されうる組み合わせ投与のためのキットの一部を指す。

10

【0056】

用語「組み合わせ療法」は、本開示に記載されている治療状態または障害を治療する、2つ以上の治療剤の投与を指す。そのような投与は、活性成分の固定比を有する単一製剤、または各活性成分が別々の製剤（例えば、カプセル剤、および/もしくは静注製剤）などの、実質的に同時の方法によるこれらの治療剤の共投与を包含する。加えて、そのような投与は、ほぼ同時または異なる時点での、順次的な、または別々の方法による、それぞれの種類の治療剤の使用も包含する。活性成分が単一製剤または別々の製剤で投与されるかにかかわらず、薬物は、同じ治療過程の一部として同じ患者に投与される。いずれの場合においても、治療レジメンは、本明細書に記載されている状態または障害の治療に有益な効果を提供する。

20

【0057】

用語「アルファ - アイソフォーム特異的ホスファチジルイノシトール3 - キナーゼ阻害剤」、「アルファ - アイソフォーム特異的PI3K阻害剤」、「アルファ - アイソフォーム選択的ホスファチジルイノシトール3 - キナーゼ阻害剤」、および「アルファ - アイソフォーム選択的PI3K阻害剤」は、本明細書において使用されるとき、ベータ、および/またはデルタ、および/またはガンマサブタイプよりもアルファ - アイソフォームPI3Kの少なくとも1つの活性を選択的に標的にする、減少する、または阻害する化合物を指す。例示的なアルファ - アイソフォーム特異的PI3K阻害剤は、国際PCT出願国際公開第2010/029082号パンフレットに開示されており、これはその全体が参照として本明細書に組み込まれる。

30

【0058】

用語「MDM2阻害剤」は、本明細書において使用されるとき、MDM2の少なくとも1つの活性を選択的に標的にする、減少する、または阻害する化合物を指す。

【0059】

用語「BCL-2阻害剤」は、本明細書において使用されるとき、BCL-2の少なくとも1つの活性を選択的に標的にする、減少する、または阻害する化合物または生物学的薬剤を指す。

【0060】

用語「医薬組成物」は、哺乳動物が冒されている特定の疾患または状態を予防または治療するため、対象に、例えば哺乳動物またはヒトに投与される、少なくとも1つの治療剤を含有する混合物または溶液を指すことが本明細書において定義される。

40

【0061】

用語「薬学的に許容される」は、本明細書において使用されるとき、健全な医療判断の範囲内において、妥当な利益/危険比に見合うように、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、および他の問題のある合併症を有することなく、温血動物、例えば哺乳動物またはヒトの組織との接触に適している化合物、生物学的薬剤（例えば、抗体）、材料、組成物、および/または剤形を指す。

【0062】

用語「固定された組み合わせ物」、「固定用量」、および「単一製剤」は、本明細書において使用されるとき、両方の治療剤の、がんの治療または予防に共同で治療的に有効な

50

量を患者に送達するように製剤化された単一の担体もしくはビヒクル、または剤形を指す。単一ビヒクルは、それぞれの薬剤の量を、任意の薬学的に許容される担体または添加剤と共に送達するように設計される。一部の実施形態において、ビヒクルは、錠剤、カプセル剤、丸剤、またはパッチ剤である。他の実施形態において、ビヒクルは、溶液剤または懸濁剤である。

【0063】

用語「固定化されていない組み合わせ物」、「キットの一部」、および「別々の製剤」は、少なくとも1つの活性成分（すなわち、化合物（I）、MDM2阻害剤、または任意選択でBCL-2阻害剤）が、別々の実体として、特定の時間制限なしで同時に、同時発生的に、または順次に患者に投与されることを意味し、そのような投与は、2つの活性成分薬剤の治療有効レベルを、それを必要とする対象の身体にもたらす。後者は、カクテル療法、例えば3つ以上の活性成分の投与にも当てはまる。

10

【0064】

用語「単位用量」は、治療される患者に、1つの剤形により両方の薬剤と一緒に同時投与することを意味するために、本明細書において使用される。一部の実施形態において、単位用量は単一製剤である。ある特定の実施形態において、単位用量は、各ビヒクルが有効量の少なくとも1つの薬剤を薬学的に許容される担体および添加剤と共に含むように、1つまたは複数のビヒクルを含む。一部の実施形態において、単位用量は、患者に同時に投与される、1つまたは複数の錠剤、カプセル剤、丸剤、注射剤、注入剤、パッチ剤などである。

20

【0065】

「経口剤形」は、経口投与用に処方または意図された単位投与量形態を含む。

【0066】

用語「治療する」または「治療」は、本明細書において使用されるとき、対象の少なくとも1つの症状を軽減、低減、もしくは緩和する、または疾患の進行を遅延させる治療を含む。例えば、治療は、障害の1つ、もしくはいつかの症状の減少、またはがんなどの障害の完全な消滅でありうる。本開示の意味の範囲内において、用語「治療する」は、発症を阻止すること、遅延すること（すなわち、疾患の臨床症状前の期間）、および/または疾患が発生もしくは悪化する危険性を低減することも意味する。用語「保護する」は、対象において、例えば哺乳動物またはヒトにおいて、疾患の発生、継続、または増悪を予防する、遅延する、もしくは治療する、または適切であれば、それら全てを行うことを意味するため、本明細書において使用される。用語「予防する」、「予防すること」、または「予防」は、本明細書において使用されるとき、予防される状態、疾患、または障害に関連する、または起因する少なくとも1つの症状を予防することを含む。

30

【0067】

用語、治療剤の組み合わせ物の「薬学的有効量」、「治療有効量」、または「臨床有効量」は、組み合わせ物により治療される障害のベースラインの臨床的に観察可能な兆候および症状に対して、観察可能な、または臨床的に有意な改善をもたらすのに十分な量である。

【0068】

用語「共同治療活性」また「共同治療効果」は、本明細書において使用されるとき、治療される温血動物、とりわけヒトにおいて依然として（好ましくは、相乗的に）相互作用（共同治療効果）を示すことを選択するような時間間隔で（経時的にずれた方法で、とりわけ特定の順番で）治療剤を別々に与えることができることを意味する。このことが当てはまるかは、とりわけ、両方の化合物が治療されるヒトの血液中に少なくとも特定の時間間隔にわたって存在することを示す、化合物の血中レベルを追跡することによって、決定することができる。

40

【0069】

用語「対象」または「患者」は、本明細書において使用されるとき、がん、またはがん直接的もしくは間接的に関与する任意の障害を患う、または罹患する可能性がある動物

50

を含むことが意図される。対象の例としては、哺乳動物、例えば、ヒト、類人猿、サル、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、マウス、ウサギ、ラット、および遺伝子導入非ヒト動物が挙げられる。1つの実施形態において、対象は、ヒト、例えば、がんを患っている、患う危険性のある、または患う潜在的な可能性があるヒトである。

【0070】

用語「含む (comprising)」および「含む (including)」は、特に示されない限り、開放型の非限定的な意味において本明細書に使用される。

【0071】

本発明を記載する文脈における（とりわけ、以下の特許請求の範囲の文脈における）用語「a」および「an」および「the」、ならびに同様の参照は、本明細書において特に指示のない限り、または文脈により明確に否定されない限り、単数形および複数形の両方を網羅すると解釈されるべきである。複数形態が化合物、生物学的薬剤、塩などに使用される場合、これは、単一の化合物、塩なども意味すると解釈される。

10

【0072】

用語「約」または「およそ」は、関連する対象分野に知識をもつ人物によって一般的に理解されるが、特定の条件下では、所定の値または範囲の20%以内、10%以内、または5%以内を意味することができる。あるいは、とりわけ生物系において、用語「約」は、所定の値の約対数（すなわち、桁）の範囲内、または二倍以内を意味する。

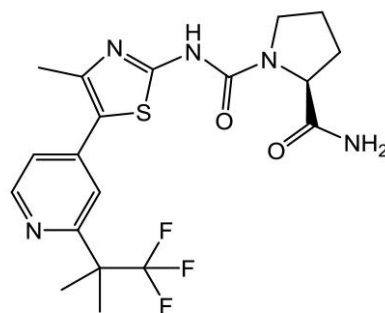
【0073】

本明細書において使用されるとき、PI3K阻害剤の(S)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-アミド1-({ 4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチル)-ピリジン-4-イル]-チアゾール-2-イル} -アミド)は、クラスIA PI3Kのアルファ()-アイソフォームを強力および選択的に標的にする特異的2-カルボキサミドシクロアミノ尿素誘導体化合物であり、以下の化学構造を有する。

20

【0074】

【化6】



(I)

30

【0075】

式(I)の構造を有する化合物は、当該技術においてアルペリシブとしても公知であり、本明細書において、「化合物(I)」、「化合物A」、または「BYL719」と呼ばれる。便宜上、式(I)の構造を有する化合物、ならびに可能なその塩および溶媒和物の群は、集合的に化合物(I)と呼ばれ、化合物(I)への参照は、選択肢において任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を指すことを意味する。

40

【0076】

化合物(I)およびその薬学的に許容される塩は、PCT出願国際公開第2010/029082号パンフレットに記載されており、これは、その全体が参照として本明細書に組み込まれ、その調製方法は、例えばその実施例15に記載されている。化合物(I)の調製は、本明細書の実施例1にも記載されている。好ましくは、化合物(I)は遊離塩基形態である。化合物(I)の塩は、好ましくは薬学的に許容される塩であり、適切な対イ

50

オン形成性の薬学的に許容される塩は、当該分野において公知である。

【 0 0 7 7 】

化合物 (I) は、約 1 ~ 6 . 5 m g / k g の有効 1 日用量で成人または小児に経口投与されうる。化合物 (I) は、単回用量により、または 1 日あたり 4 回までの分割用量により、約 7 0 m g ~ 4 5 5 m g 、例えば、約 2 0 0 ~ 4 0 0 m g 、または約 2 4 0 m g ~ 4 0 0 m g 、または約 3 0 0 m g ~ 4 0 0 m g 、または約 3 5 0 m g ~ 4 0 0 m g の 1 日投与量で 7 0 k g の体重の成人に経口投与されうる。好ましくは、化合物 (I) は、約 3 5 0 m g ~ 約 4 0 0 m g の 1 日投与量で 7 0 k g の体重の成人に投与される。

【 0 0 7 8 】

いくつかの M D M 2 阻害剤が当業者に公知であり、本発明の組み合わせ物の範囲内である。

10

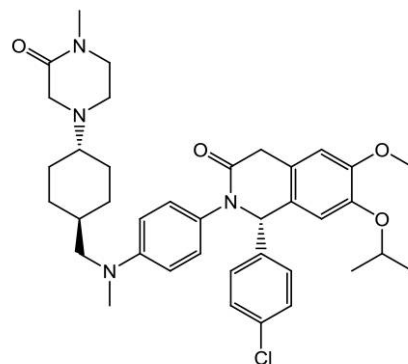
【 0 0 7 9 】

1 つの実施形態において、M D M 2 阻害剤は、(S) - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 7 - イソプロポキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - { メチル - [4 - (4 - メチル - 3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - トランス - シクロヘキシルメチル] - アミノ } - フェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 3 - オンであり、これは式 (I I) の構造を有する化合物である。

【 0 0 8 0 】

【 化 7 】

20



(II)

30

【 0 0 8 1 】

式 (I I) の構造を有する化合物は、本明細書において「化合物 (I I)」または「化合物 B」と呼ばれる。便宜上、式 (I I) の構造を有する化合物、ならびに可能なその塩および溶媒和物の群は、集合的に化合物 (I I) と呼ばれ、化合物 (I I) への参照は、選択肢において任意の化合物またはその薬学的に許容される塩を指すことを意味する。化合物 (I I) は、国際公開第 2 0 1 1 / 0 7 6 7 8 6 号パンフレットに従って調製することができ、これは、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。化合物 (I I) は、国際公開第 2 0 1 1 / 0 7 6 7 8 6 号パンフレットの実施例 1 0 6 に開示されている。

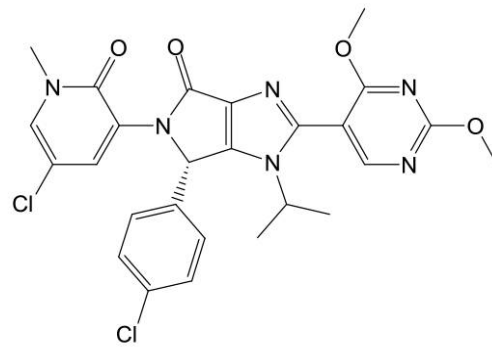
【 0 0 8 2 】

40

別の実施形態において、M D M 2 阻害剤は、(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (2 , 4 - ジメトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 4 - d] イミダゾール - 4 - オンであり、M D M 2 と p 5 3 の相互作用を阻害し、同時に M D M 4 と p 5 3 の相互作用も阻害する。その調製は国際公開第 2 0 1 3 / 1 1 1 1 0 5 号パンフレットに記載されており、これは、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。この化合物は、式 (I I I) の構造を有する。

【 0 0 8 3 】

【化 8】



(III)

【0084】

式(III)の構造を有する化合物は、本明細書において「化合物(III)」と呼ばれる。便宜上、式(III)の構造を有する化合物、ならびに可能なその塩および溶媒和物の群は、集合的に化合物(III)と呼ばれ、化合物(III)への参照は、選択肢において任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を指すことを意味する。

【0085】

化合物(II)および(III)を、一般に、約50~70kgの対象に対して約1~5000mgの活性成分、または約1mg~3g、もしくは約1~250mg、もしくは約1~150mg、もしくは約0.5~100mg、もしくは約1~50mgの活性成分の単位投与量で投与することができる。単位投与量を、一度に、もしくは同じ日に、または1週間にわたって繰り返し投与することができる。より具体的には、100mg~1500mg、特に300mg~1000mgの1日用量が化合物(II)にとって適切でありうる。化合物(III)では、10mg~1000mgの用量が適切でありうる。化合物の1日用量に、休薬日(drug holidays)を設けても、設けなくてもよい。例えば、投与レジメンは、3週間の投薬、1週間の休止を含むことができる。組み合わせ相手と同じ投与レジメンに従って投与しなくてもよい。化合物(II)または(III)を3週間毎または4週間毎に使用することができる。特に、化合物(III)を3週間毎に使用することができる。これを患者に4週間毎に投与することもできる。化合物、医薬組成物、またはその組み合わせ物の治療有効投与量は、対象の種、体重、年齢および個別の状態、治療される障害もしくは疾患、またはそれらの重篤度によって左右される。通常の技能を有する医師、臨床医、または獣医は、障害または疾患を予防する、治療する、またはその進行を阻害するのに必要なそれぞれの活性成分の有効量を容易に決定することができる。

【0086】

1つの実施形態において、本発明の組み合わせ物はBCL-2阻害剤を更に含む。BCL-2阻害剤の例には、4-[4-[2-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル]メチル]-1-ピペラジニル]-N-[[4-[(1R)-3-(4-モルホリニル)-1-[(フェニルチオ)メチル]プロピル]アミノ]-3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル]スルホニル]ベンズアミド(当該技術においてナビトクラックスまたはABT-263としても公知、PCT公開第09/155386号パンフレットに記載、CAS923564-51-6)、テトロカルシンA、アンチマイシン、ゴシポール((-)BL-193)、オバトクラックス、2-アミノ-6-ブromo-4(S)-[1(S)-シアノ-2-エトキシ-2-オキシエチル]-4H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸エチルエステル(当該技術においてHA14-1としても公知)、オブリメルセン(当該技術においてG3139としても公知、Genasense(登録商標))、Bak BH3ペプチド、((-)-ゴシポール酢酸(当該技術においてAT-101としても公知)、および4-[4-[(4'-クロロ[1

、1'-ビフェニル]-2-イル)メチル]-1-ピペラジニル]-N-[[4-[[(1R)-3-(ジメチルアミノ)-1-[(フェニルチオ)メチル]プロピル]アミノ]-3-ニトロフェニル]スルホニル]-ベンズアミド(当該技術においてA B T - 7 3 7としても公知、C A S 8 5 2 8 0 8 - 0 4 - 9)が含まれる。

【0087】

好ましい実施形態において、B C L - 2 阻害剤はナビトクラックスである。ナビトクラックスは、本明細書において「化合物C」または「A B T - 2 6 3」とも呼ばれる。

【0088】

化合物(I)、MDM2阻害剤(例えば、化合物(II)もしくは化合物(III))、またはB C L - 2 阻害剤(例えば、ナビトクラックス)、あるいはこれらの組み合わせ物を、遊離形態または薬学的に許容される塩形態によって投与することができる。本明細書において使用されるとき、「薬学的に許容される塩」は、存在する酸または塩基部分とその塩形態に変換することによって親化合物が修飾されている、本開示化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例には、アミンなどの塩基性残基の鉱酸または有機酸の塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩、などが含まれるが、これらに限定されない。本開示の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機または有機酸から形成される、親化合物の従来の非毒性塩が含まれる。適切な有機酸は、例えば、酢酸、コハク酸、フマル酸、またはメタンスルホン酸などのカルボン酸またはスルホン酸である。本開示の薬学的に許容される塩は、従来の化学的な方法により、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水中もしくは有機溶媒中、または2つの混合物中の適切な塩基または酸の理論量と反応させることにより調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩の列挙は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418およびJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)において見出され、これらは、それぞれその全体が参照として本明細書に組み込まれる。例えば、化合物(II)の塩は、硫酸塩または重硫酸塩である。別の実施形態において、化合物(III)の塩は、コハク酸塩である。

【0089】

特に指定のない限り、または文脈により明確に示されない限り、本明細書において提供される医薬組み合わせ物に有用な治療剤への参照は、化合物の遊離塩基および化合物の全ての薬学的に許容される塩の両方を含む。

【0090】

アルファ-アイソフォーム選択的PI3K阻害剤(化合物(I)またはその薬学的に許容される塩)と、MDM2阻害剤(例えば、その薬学的に許容される塩を含む、化合物(II)または化合物(III))とを含む組み合わせ療法が、本明細書において提供される。この組み合わせ療法は、ナビトクラックスなどのB C L - 2 阻害剤を更に含むことができる。組み合わせ物の投与は、単一製剤または単位剤形による組み合わせ物の投与、組み合わせ物の個別の薬剤の同時発生的であるが別々の投与、または組み合わせ物の個別の薬剤の任意の適切な経路による順次の投与を含む。組み合わせ物の個別の薬剤の投与量は、組み合わせ物において、他の薬剤と比較して薬剤のうちの1つのより頻繁な投与を必要とする可能性がある。したがって、適切な投与を可能にするため、包装された医薬品は、薬剤の組み合わせ物を含有する1つまたは複数の剤形と、薬剤の組み合わせ物のうちの1つを含有するが、組み合わせ物の他の薬剤を含有しない1つまたは複数の剤形とを含有することができる。

【0091】

本発明は、特に、がんを治療または予防する本発明の組み合わせ物に関する。1つの実施形態において、本発明の組み合わせ物は、有効量の式(I)の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、および有効量のMDM2阻害剤を含む組み合わせ療法を、対象に投与することを含む、がんの治療または予防における使用のためのものである。1

つの実施形態において、組み合わせ療法は有効量 B C L - 2 阻害剤を更に含む。好ましくは、これらの化合物または生物学的薬剤は、組み合わせられたとき、有益な効果を提供する治療有効投与量で投与される。投与は、別々、同時、または順次でありうる。1つの実施形態において、投与は同時または順次である。

【0092】

したがって1つの実施形態において、本発明の組み合わせ物は、がんの治療または予防における使用のためのものである。1つの実施形態において、本発明の組み合わせ物は、がんの治療における使用のためのものである。

【0093】

また、がんの治療または予防のための本発明の組み合わせ物の使用が、本明細書において提供される。1つの実施形態において、本発明の組み合わせ物の使用は、がんの治療のためである。

【0094】

1つの実施形態において、がんは固形腫瘍である。用語「固形腫瘍」は、とりわけ、黒色腫、乳がん、卵巣がん、結腸直腸がんおよび一般的な胃腸管のがん、子宮頸がん、肺がん（小細胞肺がんおよび非小細胞肺がんを含む）、頭頸部がん、膀胱がん、または前立腺がんを意味する。本組み合わせ物は、固形腫瘍、また液性腫瘍の成長を阻害する。更に、腫瘍の種類および使用される特定の組み合わせ物に応じて、腫瘍体積の減少を得ることができる。本明細書に開示されている発明の組み合わせ物は、腫瘍の転移性拡散および微小転移の成長または発生を予防するためにも適している。本明細書に開示されている発明の組み合わせ物は、不十分な予後の患者、とりわけ、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、軟部組織肉腫、脂肪肉腫、または、扁平上皮細胞癌を有するような不十分な予後の患者の治療に適している。

【0095】

本明細書において提供される医薬組み合わせ物のいずれかの別の実施形態において、がんは、肺（小細胞肺がん、および非小細胞肺がんを含む）、気管支、前立腺、乳房（散発性乳がん、およびカウデン病罹患者を含む）、脾臓、胃腸、結腸、直腸、結腸癌、結腸直腸がん、甲状腺、肝臓、胆道、肝内胆管、肝細胞、副腎、胃部、胃、神経膠腫、神経膠芽腫、子宮内膜、腎臓、腎盂、膀胱、子宮、子宮頸部、膣、卵巣、多発性骨髄腫、食道、頸部または頭部、脳、口腔および咽頭、喉頭、小腸の良性または悪性腫瘍、黒色腫、絨毛結腸腺腫、肉腫（軟部組織肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、または骨がん、例えば骨肉腫を含む）、新生物、上皮性新生物、乳癌、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、光線角化症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、白血病（急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、および骨髄球性白血病を含む）、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む）、骨髄様転移を有する骨髄線維症、ならびにワルデンシュトレーム病から選択される。

【0096】

1つの実施形態において、がんは、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、軟部組織肉腫、脂肪肉腫、または扁平上皮細胞癌である。

【0097】

別の実施形態において、がんは、B R A F 突然変異、K R A S 突然変異、M D M 2 増幅、P I K 3 C A 突然変異、およびP I K 3 C A 過剰発現のうちの1つまたは複数により特徴付けられる。1つの実施形態において、がんは、M D M 2 増幅、P I K 3 C A 突然変異、およびP I K 3 C A 過剰発現のうちの1つまたは複数により特徴付けられる。

【0098】

別の実施形態において、がんは、M D M 2 阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である。更なる実施形態において、がんは、式(I I)の構造を有する化合物、式(I I I)の構造を有する化合物、およびこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択されるM D M 2 阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である。

【0099】

10

20

30

40

50

がんの性質は多因子性である。特定の状況下では、異なる作用機構を有する薬物を組み合わせることができる。しかし、異なる作用様式を有する治療剤の任意の組み合わせを考慮するだけでは、有利な効果を有する組み合わせ物をもたらすとは限らない。

【0100】

本発明の医薬組み合わせ物の投与は、有益な効果、例えば、症状の緩和、症状の進行の遅延、または症状の抑制に関する、例えば相乗的な治療効果のみならず、本発明の組み合わせ物に使用される薬学的治療剤の1つのみを適用する単剤療法と比較して、更に驚くべき有益な効果、例えば、少ない副作用、より長続きする応答、改善された生活の質、または罹患率の減少をもたらすこともできる。

【0101】

更なる利益は、例えば、多くの場合に投与量が少量でありうるのはもちろん、少ない頻度でも適用されうるように、低い用量の治療剤の本発明の組み合わせ物を使用できること、または組み合わせ相手の1つの単独により観察される副作用の発生を減らすために使用できることである。このことは、治療される患者の希望および要求に合致している。

【0102】

本発明の組み合わせ物が本明細書前記に記載された有益な効果をもたらすことは、確立された試験モデルによって示すことができる。当業者は、そのような有益な効果を実証するために、関連した試験モデルを選択することが十分に可能である。本発明の組み合わせ物の薬理学的活性は、例えば、臨床研究または動物モデルによって実証することができる。

【0103】

1つまたは複数の成分の相乗的相互作用を決定するためには、効果におけるそれぞれの構成成分の最適な効果範囲および絶対用量範囲を、治療を必要とする患者への異なるw/w比範囲および用量にわたる構成成分の投与により明確に測定することができる。ヒトでは、患者において臨床研究を実施する複雑さ、および費用が、相乗作用の一次モデルとしてのこの試験形態の使用を実用的でなくすることがある。しかし、特定の実験（例えば、実施例2および3を参照されたい）において相乗作用を観察することによって、種における効果を予測することができ、存在する動物モデルを使用して、相乗効果を更に定量化することができる。そのような研究の結果を使用して、有効用量比の範囲、ならびに絶対用量および血漿濃度を予測することもできる。

【0104】

1つの実施形態では、本明細書において提供される組み合わせ物、もしくは組成物は、または両方とも、相乗効果を示す。用語「相乗効果」は、本明細書において使用されるとき、例えば、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩、およびMDM2阻害剤(例えば、化合物(II)、化合物(III)およびこれらの薬学的に許容される塩)などの2つ[以上]の薬剤の効果を生じる作用、例えば、がんの症候性進行または症状を緩徐する作用を指し、これは、それぞれの薬物を単独で投与した効果を単に加算したものより大きい。相乗効果は、例えば、Sigmoid-Emax方程式(Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981))、Loewe加算方程式(Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926))、および半有効方程式(Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))などの適切な方法を使用して計算することができる。上記に参照されたそれぞれの方程式を実験データに適用して、薬物組み合わせ物の効果を評価するのに役立つ対応するグラフを生成することができる。上記に参照された方程式に関連した対応するグラフは、それぞれ、濃度効果曲線、アイソボログラム曲線、および組み合わせ指数曲線(combination index curve)である。相乗効果を示す追加的な方法は、帰無仮説の最高単剤モデル(highest single agent model)(HSA)である(Berenbaum 1989)。HSAモデルにおける超過は、阻害標的間の機能的な繋がりを予測する(Lehar, Zimmermann et al. 2007, Lehar, Krueger et al. 2009)。この方法は、組み合わせ物の強度 z_c の指標をもたらす(例えば、本発明の組み合わせ物のある特定の実施形態の z_c スコアの表2およ

10

20

30

40

50

び 3 を含む、実施例 2 および 3 を参照されたい)。

【0105】

更なる実施形態において、本発明は、本発明の組み合わせ物を含む、ヒトへの投与のための相乗作用組み合わせ物を提供し、各構成成分の用量範囲は、適切な腫瘍モデルまたは臨床研究において示唆された相乗作用範囲に相当する。

【0106】

別の態様では、(a) 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩、および(b) MDM2 阻害剤を含む組み合わせ調製物または医薬組成物などの医薬組成物が、本明細書において提供される。

【0107】

1つの実施形態において、MDM2 阻害剤は、化合物(II)、化合物(III)、およびこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0108】

1つの実施形態において、医薬組成物はBCL-2 阻害剤を更に含む。好ましい実施形態において、BCL-2 阻害剤はナビトクラックスである。

【0109】

本明細書に提供される医薬組成物のいずれかのうちの1つの実施態様において、組成物は1つまたは複数の添加剤を更に含む。更なる実施形態において、医薬組成物は1つまたは複数の薬学的に許容される添加剤を更に含む。

【0110】

本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容される添加剤」または「薬学的に許容される担体」は、任意および全ての溶媒、分散媒体、被覆、界面活性剤、酸化防止剤、保存剤(例えば、抗菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、色素など、ならびにこれらの組み合わせ物を含み、当業者には公知である(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329を参照されたい)。任意の従来の担体が活性成分と適合性がない場合を除いて、治療用または医薬組成物におけるその使用が考慮される。

【0111】

固定された組み合わせ物、すなわち本発明の組み合わせ物を含む単一ガレノス組成物による投与のための医薬組成物は、それ自体公知の方法で調製することができ、治療有効量の少なくとも1つの薬理学的に活性な組み合わせ相手を単独で、例えば上記に示されたように含む、または経腸もしくは非経口適用にとりわけ適している1つまたは複数の薬学的に許容される担体と組み合わせて含む、ヒトを含む哺乳動物(温血動物)への経口または直腸などの経腸投与、および非経口投与に適したものである。

【0112】

医薬組成物は、約0.1%~約99.9%、好ましくは約1%~約60%の治療剤を含有することができる。経腸または非経口投与のための組み合わせ療法に適した医薬組成物は、例えば、糖衣錠、錠剤、カプセル剤もしくは坐剤、またはアンプル剤などの単位剤形のものである。特に指示のない限り、これらはそれ自体公知の方法により、例えば、様々な従来の混合、微粉碎、直接圧縮、造粒、糖衣、溶解、凍結乾燥法、熔融造粒、または当業者に容易に理解される製作技術によって調製される。それぞれの剤形の個別の用量に含有される組み合わせ相手の単位含有量は、必要な有効量が複数の投与単位の投与により達成されうるので、それ自体有効量を構成する必要がないことが理解される。

【0113】

1つの態様では、がんの治療または予防のための医薬の製造における本発明の組み合わせ物の使用が、本明細書において提供される。1つの実施形態において、医薬組み合わせ物の使用は、がんを治療する医薬の製造のためである。

【0114】

また、がんの治療または予防のための医薬の調製に使用される本発明の組み合わせ物が

10

20

30

40

50

、本明細書において提供される。１つの実施形態において、組み合わせ物は、がんの治療のための医薬の調製における使用のためのものである。

【０１１５】

本発明の組み合わせ物におけるそれぞれの組み合わせ相手の治療有効量を、同時に、または順次に任意の順番で投与することができ、構成成分を、同じ製剤または別々の製剤により投与することができる。

【０１１６】

本発明の組み合わせ物に用いられるそれぞれの組み合わせ相手の有効投与量は、用いられる特定の治療剤または医薬組成物、投与様式、治療される状態、および治療される状態の重篤度に応じて変わりうる。したがって、本発明の組み合わせ物の投与量レジメンは、投与経路、ならびに患者の腎臓および肝臓機能を含む様々な要因によって選択される。

10

【０１１７】

毒性を有することなく有効性を生じる本発明の組み合わせ物における組み合わせ相手（例えば、（a）化合物（I）もしくはその薬学的に許容される塩、ならびに（b）化合物（II）、化合物（III）、およびこれらの任意の薬学的に許容される塩のいずれか１つ、または（a）化合物（I）もしくはその薬学的に許容される塩、（b）化合物（II）、化合物（III）、およびこれらの任意の薬学的に許容される塩のいずれか１つ、ならびに（c）ナビトクラックス）の最適比、個別の、および組み合わせた投与量、ならびに濃度は、標的部位への治療剤利用能の動態学に基づいており、当業者に公知の方法を使用して決定される。

20

【０１１８】

それぞれの組み合わせ相手の有効投与量は、組み合わせ物における他の化合物または生物学的薬剤と比較して、１つの化合物または生物学的薬剤のより頻繁な投与を必要とする場合がある。したがって、適切な投与を可能にするため、包装された医薬品は、化合物または生物学的薬剤の組み合わせ物を含有する１つまたは複数の剤形と、化合物または生物学的薬剤の組み合わせ物のうちの１つを含有するが、組み合わせ物の他の化合物または生物学的薬剤を含有しない１つまたは複数の剤形とを含有することができる。

【０１１９】

本発明の組み合わせ物に用いられる組み合わせ相手が、市販されている単剤としての形態に適用されるとき、これらの投与量および投与様式は、本明細書に別段の記載がない場合は、それぞれの市販薬の添付文書に提供されている情報に従うことができる。

30

【０１２０】

がんを治療するためのそれぞれの組み合わせ相手の最適投与量は、公知の方法を使用してそれぞれの個体のために経験的に決定することができ、疾患の進展の程度、個体の年齢、体重、身体全体の健康、性別および食事、投与の時間および経路、ならびに個体が服用している他の薬剤を含むが、これらに限定されない様々な要因によって左右される。最適投与量は、当該技術において周知である日常的な試験および手順を使用して確立することができる。

【０１２１】

担体材料と組み合わせて単一剤形を生成することができるそれぞれの組み合わせ相手の量は、治療される個体および特定の投与様式に応じて変わる。一部の実施形態において、本明細書に記載されている薬剤の組み合わせ物を含有する単位剤形は、薬剤が単独で投与される場合に典型的に投与される量の、組み合わせ物におけるそれぞれの薬剤を含有する。投与の頻度は、使用される化合物または生物学的薬剤、および治療または予防される特定の状態に応じて変わりうる。治療または予防される状態に適したアッセイを使用して、治療有効性について患者を一般にモニターすることができ、このことは当業者に熟知されている。

40

【０１２２】

本発明は、がんの進行遅延または治療に使用するために、本発明の組み合わせ物を、同時、別々、またはその順次投与用の取り扱い説明書と一緒に治療剤として含む、商業的な

50

包装を更に提供する。

【0123】

治療方法

がんを、それを必要とする対象において治療または予防する方法であって、治療有効量の本発明の組み合わせ物、すなわち、(a)化合物(I)またはその薬学的に許容される塩と、(b)MDM2阻害剤および任意選択で(c)BLC-2阻害剤を含む医薬組み合わせ物を対象に投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

【0124】

したがって、1つの実施形態において、がんを、それを必要とする対象において治療または予防する方法であって、治療有効量の、(a)化合物(I)またはその薬学的に許容される塩および(b)MDM2阻害剤を含む医薬組み合わせ物を対象に投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

10

【0125】

別の実施形態において、がんを、それを必要とする対象において治療または予防する方法であって、治療有効量の、(a)化合物(I)またはその薬学的に許容される塩、(b)MDM2阻害剤、および(c)BCL-2阻害剤を含む医薬組み合わせ物を対象に投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

【0126】

1つの実施形態では、それを必要とする対象においてがんを治療する方法であって、治療有効量の本発明の組み合わせ物を対象に投与することを含む方法が、本明細書において提供される。

20

【0127】

本明細書に提供される方法のいずれかのうちの1つの実施態様において、がんは固形腫瘍である。用語「固形腫瘍」は、とりわけ、黒色腫、乳がん、卵巣がん、結腸直腸がん、および一般的な胃腸管のがん、子宮頸がん、肺がん(小細胞肺がん、および非小細胞肺がんを含む)、頭頸部がん、膀胱がん、または前立腺がんを意味する。本組み合わせ物は、固形腫瘍、また液性腫瘍の成長を阻害する。更に、腫瘍の種類および使用される特定の組み合わせ物に応じて、腫瘍体積の減少を得ることができる。本明細書に開示されている発明の組み合わせ物は、腫瘍の転移性拡散および微小転移の成長または発生を予防するためにも適している。本明細書に開示されている発明の組み合わせ物は、不十分な予後の患者、とりわけ、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、軟部組織肉腫、脂肪肉腫、または、扁平上皮細胞癌を有するような不十分な予後の患者の治療に適している。

30

【0128】

本明細書に提供される方法のいずれかの別の実施形態において、がんは、肺(小細胞肺がん、および非小細胞肺がんを含む)、気管支、前立腺、乳房(散発性乳がん、およびカウデン病罹患者を含む)、脾臓、胃腸、結腸、直腸、結腸癌、結腸直腸がん、甲状腺、肝臓、胆道、肝内胆管、肝細胞、副腎、胃部、胃、神経膠腫、神経膠芽腫、子宮内膜、腎臓、腎盂、膀胱、子宮、子宮頸部、膣、卵巣、多発性骨髄腫、食道、頸部または頭部、脳、口腔および咽頭、喉頭、小腸の良性または悪性腫瘍、黒色腫、絨毛結腸腺腫、肉腫(軟部組織肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、または骨がん、例えば骨肉腫を含む)、新生物、上皮性新生物、乳癌、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、光線角化症、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、白血病(急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、および骨髄球性白血病を含む)、リンパ腫(非ホジキンリンパ腫およびホジキンリンパ腫を含む)、骨髄様転移を有する骨髄線維症、ならびにワルデンシュトレーム病から選択される。

40

【0129】

1つの実施形態において、がんは、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、軟部組織肉腫、脂肪肉腫、または扁平上皮細胞癌である。

【0130】

別の実施形態において、がんは、BRA F突然変異、KRA S突然変異、MDM2増幅、PIK3CA突然変異、およびPIK3CA過剰発現のうちの1つまたは複数により特

50

徴付けられる。

【 0 1 3 1 】

別の実施形態において、がんは、MDM2阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である。更なる実施形態において、がんは、式(I I)の構造を有する化合物、式(I I I)の構造を有する化合物、およびこれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択されるMDM2阻害剤による治療に対して抵抗性がある、または難治性である。

【 0 1 3 2 】

本発明に従ってがんを治療する方法は、共同で治療上有効である量、好ましくは相乗的に有効である量により、例えば、本明細書に記載されている量に対応する1日または断続的投与量により、同時に、または任意の順番で順次に、(i)遊離または薬学的に許容される塩形態の薬剤(a)を投与すること、ならびに(ii)遊離また薬学的に許容される塩形態の薬剤(b)(および任意選択で遊離または薬学的に許容される形態の薬剤(c))を投与することを含むことができる。本発明の組み合わせ物の個別の組み合わせ相手を、分割した、または単一の組み合わせ形態により、治療経過の間の異なる時間で別々に、または同時発生的に投与することができる。したがって本発明は、そのようなレジメンの同時または交互治療を全て包含すると理解されるべきであり、用語「投与する」は、そのように解釈されるべきである。

10

【 0 1 3 3 】

以下の実施例は、上記に記載された開示を例示しているが、開示の範囲をいかようにも制限することを意図しない。本開示の医薬組み合わせ物の有益な効果は、それ自体当業者に公知の他の試験モデルによって決定することもできる。

20

【 実施例 】

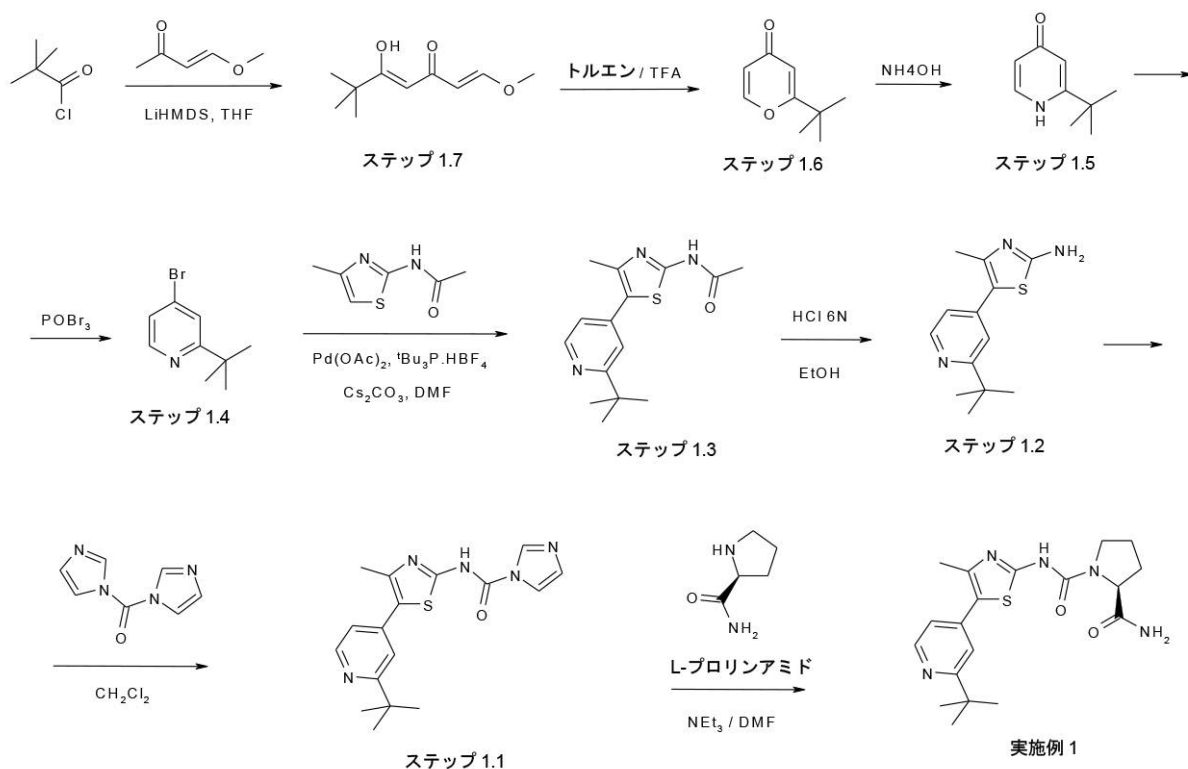
【 0 1 3 4 】

実施例 1 :

I . (S) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - { [5 - (2 - t e r t - ブチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド } の合成

【 0 1 3 5 】

【化 9】



10

20

【0136】

Et_3N (1.54 mL、11.1 mmol、3 当量) を、 DMF (25 mL) 中のイミダゾール - 1 - カルボン酸 [5 - (2 - *tert* - ブチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド (ステップ 1.1) (1.26 g、3.7 mmol) および L-プロリンアミド (0.548 g、4.8 mmol、1.3 当量) の溶液に、アルゴン雰囲気下で加える。反応混合物を室温で 14 時間攪拌し、 NaHCO_3 飽和溶液の添加によりクエンチし、 EtOAc で抽出する。有機相を NaHCO_3 の飽和溶液で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH 、1 : 0.94 : 6) により精製し、続いて Et_2O 中ですり混ぜて、1.22 g の表題化合物をオフホワイトの固体として得る。ESI-MS : 388.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $t_R = 2.35$ 分 (系 1) ; TLC : $R_f = 0.36$ (DCM / MeOH 、9 : 1)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm): 1.32 (s, 9 H) 1.75-1.95 (m, 3 H) 1.97 - 2.13 (m, 1 H) 2.39 (s, 3 H) 3.38-3.50 (m, 1 H) 3.52-3.65 (m., 1 H) 4.10-4.40 (m, 1 H) 6.94 (br. s., 1 H) 7.22 (d, 1 H) 7.30 - 7.48 (m, 2 H) 8.49 (d, 1 H) 10.87 (br. s., 1 H).

30

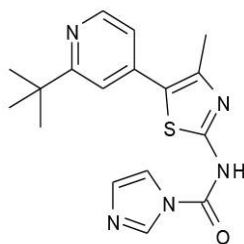
【0137】

ステップ 1.1 : イミダゾール - 1 - カルボン酸 [5 - (2 - *tert* - ブチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アミド

40

【0138】

【化 10】



【0139】

10

DCM (50 mL) 中の 5 - (2 - tert - ブチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミン (ステップ 1.2) (1 g、4.05 mmol) および 1,1' - カルボニルジイミダゾール (0.984 g、6.07 mmol、1.5 当量) の混合物を還流下で 4 時間攪拌し、冷ます。得られた沈殿物を濾過により収集して、1.26 g の表題化合物を白色の固体として得る。ESI-MS: 340.2 [M-H]⁻; t_R = 2.85 分 (系 1)。

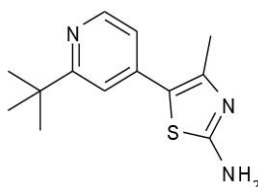
【0140】

ステップ 1.2: 5 - (2 - tert - ブチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イルアミン

【0141】

20

【化 11】



【0142】

30

N - [5 - (2 - tert - ブチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アセトアミド (ステップ 1.3) (2 g、7 mmol)、HCl の 6 N 水溶液 (10 mL)、および EtOH (50 mL) の混合物を、85 °C で 2 時間攪拌し、冷却し、NaHCO₃ 飽和溶液の添加によりクエンチし、DCM / MeOH (9:1、v/v) で抽出する。有機相を NaHCO₃ の飽和溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH、1:0 → 96:4) により精製して、1.21 g の表題化合物を黄色の固体として得る。ESI-MS: 248.1 [M+H]⁺; TLC: R_f = 0.36 (DCM / MeOH、9:1)。

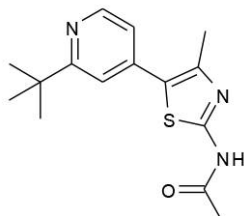
【0143】

ステップ 1.3: N - [5 - (2 - tert - ブチル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - メチル - チアゾール - 2 - イル] - アセトアミド

40

【0144】

【化 12】



【0145】

50

DMF (50 mL) 中の 2 - アセトアミド - 4 - メチルチアゾール (1.2 g、7.7 mmol、1.1 当量)、炭酸セシウム (4.55 g、14 mmol、2 当量)、トリ - tert - ブチルホスフィニウムテトラフルオロボレート (0.406 g、1.4 mmol、0.2 当量)、酢酸パラジウム (II) (0.15 g、0.7 mmol、0.1 当量)、および 4 - ブロモ - 2 - tert - ブチル - ピリジン (ステップ 1.4) (1.5 g、7 mmol) の混合物を、アルゴン雰囲気下、90 で 1.5 時間攪拌し、冷却し、NaHCO₃ 飽和溶液の添加によりクエンチし、セライドパッドで濾過する。濾液を EtOAc で抽出する。有機相を NaHCO₃ の飽和溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH、1 : 0 97 : 3) により精製して、2.02 g の表題化合物を黄色の固体として得る。ESI - MS : 290.1 [M + H]⁺ ; TLC : R_f = 0.35 (DCM / MeOH、9 : 1)。

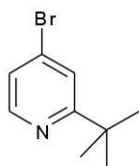
10

【0146】

ステップ 1.4 : 4 - ブロモ - 2 - tert - ブチル - ピリジン

【0147】

【化13】



20

【0148】

2 - tert - ブチル - 1H - ピリジン - 4 - オン (ステップ 1.5) (4.25 g、28 mmol) および POBr₃ (8.88 g、31 mmol、1.1 当量) の混合物を 120 に加熱し、15 分間攪拌し、冷却し、NaHCO₃ 飽和溶液の添加によりクエンチし、DCM / MeOH (9 : 1、v / v) で抽出する。有機相を NaHCO₃ の飽和溶液で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex / EtOAc、95 : 5) により精製して、5.18 g の表題化合物を黄色の油状物として得る。ESI - MS : 214.0 / 216.0 [M + H]⁺ ; t_R = 2.49 分 (系 1) ; TLC : R_f = 0.35 (Hex / EtOAc、1 : 1)。

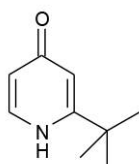
30

【0149】

ステップ 1.5 : 2 - tert - ブチル - 1H - ピリジン - 4 - オン

【0150】

【化14】



40

【0151】

2 - tert - ブチル - ピラン - 4 - オン (ステップ 1.6) (5.74 g、37.7 mmol) および水酸化アンモニウムの 30 % 水溶液 (100 mL) の混合物を還流下で 1 時間攪拌し、冷却し、濃縮する。残留物を MeOH (200 mL) 中ですり混ぜ、濾過する。濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH / NH₃ 水溶液、94 : 5 : 1 92 : 7 : 1) により精製して、4.46 g の表題化合物を黄色の固体として得る。ESI - MS : 152.0 [M + H]⁺ ; t_R = 1.45 分 (系 1) ; TLC : R_f = 0.11 (DCM / MeOH、9 : 1)。

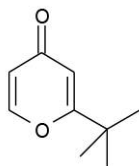
【0152】

50

ステップ 1.6 : 2 - tert - ブチル - ピラン - 4 - オン

【 0 1 5 3 】

【 化 1 5 】



【 0 1 5 4 】

10

ベンゼン (2 5 0 m L) 中の 5 - ヒドロキシ - 1 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - ヘプタ - 1 , 4 - ジエン - 3 - オン (ステップ 1 . 7) (6 . 8 g 、 3 6 . 9 m m o l) および T F A (5 . 6 5 m L 、 7 4 m m o l 、 2 当量) の混合物を室温で 1 4 時間攪拌し、濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (H e x / E t O A c 、 1 : 0 7 5 : 2 5) による残留物の精製は、5 . 7 4 g の表題化合物を黄色の油状物としてもたらす。E S I - M S : 1 5 3 . 1 [M + H] ⁺ ; t _R = 3 . 2 1 分 (系 1) ; T L C : R _f = 0 . 2 2 (H e x / E t O A c 、 1 : 1) 。

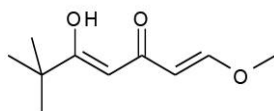
【 0 1 5 5 】

ステップ 1.7 : 5 - ヒドロキシ - 1 - メトキシ - 6 , 6 - ジメチル - ヘプタ - 1 , 4 - ジエン - 3 - オン

20

【 0 1 5 6 】

【 化 1 6 】



【 0 1 5 7 】

L i H M D S (T H F 中 1 M 、 1 0 0 m L 、 2 当量) を、T H F (4 0 0 m L) 中の 4 - メトキシ - 3 - ブテン - 2 - オン (1 0 m L 、 1 0 0 m m o l 、 2 当量) の冷却 (- 7 8) 溶液に滴下添加する。 - 7 8 で 3 0 分間攪拌した後、T H F (1 0 0 m L) 中の塩化ピパロイル (6 . 1 2 m L 、 5 0 m m o l) の溶液を加える。得られた混合物を 2 時間かけて室温に温め、N H ₄ C l の飽和溶液の添加によりクエンチする。T H F を真空下で除去する。濃縮混合物を E t ₂ O で抽出する。有機相をブラインで洗浄し、乾燥し (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (H e x / E t O A c 、 1 : 0 8 5 : 1 5) により精製して、6 . 8 3 g の表題化合物を黄色の油状物として得る。E S I - M S : 1 8 5 . 1 [M + H] ⁺ ; T L C : R _f = 0 . 8 7 (H e x / E t O A c 、 1 : 1) 。

30

【 0 1 5 8 】

I I . (S) - ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 2 - アミド 1 - ({ 4 - メチル - 5 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - ピリジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル } - アミド) (化合物 (I) または化合物 A または B Y L 7 1 9) の合成

40

表題化合物は、上記に記載された手順に類似しているが、以下の修正を伴って調製される。ステップ 1.1 では、反応混合物を還流下で 1 4 時間攪拌する。ステップ 1.2 では、反応混合物を 8 5 で 1 時間攪拌し、クエンチした後、E t O A c で抽出する。ステップ 1.3 では、反応混合物を 1 2 0 で 2 . 5 時間攪拌する。ステップ 1.4 では、反応混合物を 8 3 で 1 時間攪拌し、クエンチした後、E t O A c で抽出する。ステップ 1.5 では、反応混合物を 6 5 で 1 時間攪拌し、M e O H 中でのすり混ぜは実施しない。ステップ 1.6 では、粗生成物を精製しない。ステップ 1.7 では、3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルクロリドを使用する。

50

【0159】

表題化合物：ESI-MS：442.0 [M+H]⁺；t_R = 3.02分（系1）；TLC：R_f = 0.35（DCM/MeOH、9：1）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）（ppm）：1.60（s, 6H）1.70-1.95（m, 3H）1.99 - 2.16（m, 1H）2.40（s, 3H）3.38 - 3.51（m, 1H）3.51 - 3.69（m, 1H）4.10-4.40（m, 1H）6.95（br. s., 1H）7.39（d, 2H）7.53（s, 1H）8.58（d, 1H）10.93（br. s., 1H）

【0160】

代替的な手順において、表題化合物は、上記に記載された手順に類似しているが、以下の修正を伴って調製される。N, N - ジメチルアセトアミドをDMFの代わりに使用し、混合物を65℃で2時間攪拌する。ステップ1.1では、クロロギ酸フェニル（ゆっくりと添加した）を1, 1' - カルボニルジイミダゾールの代わりに使用し、反応を、N, N - ジエチル - イソプロピルアミンの存在下、THF中において室温で（1.5時間）実施する。ステップ1.2では、反応混合物を（還流下で）5時間攪拌しながら加熱し、クエンチした後、EtOAcで抽出する。ステップ1.3では、反応混合物を100℃で2時間攪拌する。ステップ1.4では、反応を1.1当量のPOBr₃および1.1当量のトリプロピルアミンを使用してトルエン中で実施し、混合物を80℃で2時間攪拌し、クエンチした後、EtOAcで抽出する。ステップ1.5では、反応混合物を65℃で1時間攪拌し、MeOH中でのすり混ぜは実施しない。ステップ1.6では、トルエンをベンゼンの代わりに使用し、粗生成物を精製しない。ステップ1.7では、3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチル - プロピオニルクロリドを使用する。

【0161】

実施例2：TP53野生型結腸直腸がん細胞系におけるPIK3CA阻害剤（化合物A、BYL719）をMDM2阻害剤（化合物B）と組み合わせることの増殖に対するインビトロ効果

化合物AおよびBを100% DMSO（Sigma、カタログ番号D2650）に20 mMの濃度で溶解し、使用するまで - 20℃で保存した。化合物を薬物マスタープレート（drug master plate）（Greiner、カタログ番号788876）に配列し、2000×濃度で3倍に連続希釈（7ステップ）した。

【0162】

この研究に使用される結腸直腸がん細胞系を、商業的供給者のATCC、およびECC（表1）から得て、培養し、処理した。全ての細胞系の培地には、10% FBS（HyClone、カタログ番号SH30071.03）を補充した。

【0163】

【表1】

細胞系	トライバー突然変異	供給元	供給元カタログ番号	培地	培地供給者	培地カタログ番号	細胞数	処理[時間]
HCT-116	KRAS, PIK3CA	ATCC	CCL-247	McCoy's 5A	ATCC	30-2007	500	72
LS-180	KRAS, PIK3CA	ATCC	CCL-187	EMEM	ATCC	30-2003	800	72
GP2d	KRAS, PIK3CA	ECACC	95090714	DMEM	ATCC	30-2002	900	72
LoVo	KRAS	ATCC	CCL-229	F-12K	ATCC	30-2004	1250	96
RKO	BRAF, PIK3CA	ATCC	CRL-2577	EMEM	ATCC	30-2003	500	72

表1. 細胞系の情報

【0164】

細胞系を、37℃および5% CO₂のインキュベーターで培養し、T - 75フラスコで拡大させた。全ての場合において、細胞は、凍結貯蔵物から解凍し、1：3希釈を使用して1継代で拡大させ、平板培養する前に、ViCell計数器（Beckman - Coulter）を使用して計数し、生存度について評価した。細胞系を分裂および拡大させるため、細胞を、0.25%トリプシン - EDTA（GIBCO、カタログ番号25200）を使用してフラスコから取り出した。Index x Radial（Columbia, MO, USA）により実施されたPCR検出方法により決定され、SNPパネルの検出に

よって正確に確認されたように、全ての細胞系には、マイコプラズマ汚染がないことが決定された。

【0165】

細胞増殖に対する化合物Aおよび化合物Bの組み合わせ物の効果を試験するため、細胞を、透明底を有する黒色384ウェルマイクロプレート(Matrix/Thermo Scientific、カタログ番号4332)において、ウェル1つあたり50 μ Lの培地に500~1250細胞/ウェルの細胞密度(表1)で平板培養し、37度、5%CO₂で24時間インキュベートした。24時間後、細胞系1つあたり1つの384ウェルプレートを、処理を受けることなく(=「ベースライン」)、顕微鏡検査法による細胞計数のために調製した(下記を参照されたい)。他の細胞プレートは、ATS音響液体分配器(acoustic liquid dispenser)(ECD Biosystems)の使用により薬物マスタープレートから25nLの2000 \times 化合物を移し、最終1 \times 濃度をもたらすことによって処理した。化合物Aを13nM~10 μ Mの最終濃度範囲で使用し、化合物Bを13nM~10 μ Mの最終濃度範囲で使用した(1:3希釈の7段階)。化合物Aと化合物Bの組み合わせ物では、単剤をそれぞれの希釈において1:1の固定比で組み合わせ、7つの組み合わせ処理をもたらした。加えて、陰性対照(DMSO=「ビヒクル」)および陽性対照(スタウロスポリン=細胞死滅、16nM~1 μ Mの用量範囲の7ポイント1:2希釈系列)を、処理対照として移し、試験細胞系に有効性のない化合物を化合物Aおよび化合物Bと組み合わせ、組み合わせ対照(より有効な単剤の有効性を超えない組み合わせ物=「非相互作用」組み合わせ物)として使用した。化合物を添加した後、50nLの2mM CellEvent カスパーゼ3/7緑色検出試薬(ThermoFisher、カタログ番号C10423)を、HP D300 Digital Dispenser(Tecan)の使用により3回の複製のうちの1回に加えた。カスパーゼ3/7誘発を、処理により誘発されるアポトーシスの代理として測定した。細胞を倍加時間に応じて72時間から96時間処理し(表1)、カスパーゼ3/7活性化を、4 \times 対物レンズおよびFITC励起/発光フィルターを備えたInCell Analyzer 2000(GE Healthcare)を使用して、顕微鏡検査法により24時間毎に測定した。処理の最後に、細胞を顕微鏡検査法による細胞計数のために調製した。細胞を、PBS(Boston Bioproducts、カタログ番号BM-220)中の4%PFA(Electron Microscopy Sciences、カタログ番号15714)、0.12%TX-100(Electron Microscopy Sciences、カタログ番号22140)において、45分間にわたって固定および透過処理した。細胞をPBSで3回洗浄した後、それらのDNAをHoechst 33342(ThermoFisher、カタログ番号H3570)により最終濃度4 μ g/mLで30分間染色した。細胞をPBSで3回洗浄し、次にプレートをPlateLoc(Agilent Technologies)の使用によりアルミニウムシール(Agilent Technologies、カタログ番号06644-001)でヒートシールし、画像化するまで4 \times で保存した。全ての細胞では、ウェル/処理毎に4 \times 対物レンズおよびDAPI励起/発光フィルターを備えたInCell Analyzer 2000(GE Healthcare)を使用する蛍光顕微鏡検査法により単一画像を撮った。

【0166】

以前に記載された方法(Horn, Sandmann et al. 2011, Nat. Methods 8(4): 341-346)を適用し、RのBioconductorパッケージEBImage(Pau, Fuchs et al. 2010, Bioinformatics 26(7):979-981)を使用した後、画像を分析した。両方のチャンネルにおける対象物、DAPI(Hoechst/DNAの)およびFITC(カスパーゼ3/7の)を適応閾値化により別々にセグメント化し、計数した。カスパーゼ3/7陽性対象物の閾値は、陰性対照(DMSO)と陽性対照(スタウロスポリン)とを比較した後、細胞系1つ毎に手作業により確定した。DNAチャンネルにおいて対象物/核の17の追加的特徴(形状および強度特徴)を分析することによって、細片/断片化核を確認し

10

20

30

40

50

た。このため、細胞系 1 つ毎に、陽性対照（スタウロスポリン）および陰性対照（DMSO）の追加的な特徴の分布を、手作業により比較した。条件によって差が生じうる特徴（例えば、DMSO とスタウロスポリンとを比較した特徴測定分布におけるシフト）を、「生存」核の集団に対して「細片」集団を確定するために使用した。細片計数を、生の核計数から差し引いた。得られた核の数を細胞増殖の測度（「細胞計数」）として使用した。

【0167】

細胞増殖に対する化合物の効果を、陰性対照（DMSO）の細胞計数に対する処理細胞計数から計算し、図 1 では、y 軸に「正規化細胞計数」（＝「 x_{norm} 」）と示されている。相乗的組み合わせ物は、帰無仮説の最高単剤モデル（HSA）（Berenbaum 1989）を使用して確認した。HSA モデルにおける超過は、阻害標的間の機能的な繋がりを予測する（Lehar, Zimmermann et al. 2007, Lehar, Krueger et al. 2009）。モデルの入力は、薬物用量毎の阻害値である。

$$I = 1 - x_{norm}$$

I：阻害

x_{norm} ：正規化細胞計数（3 回の複製の中央値）

【0168】

組み合わせ処理の全ての用量点において、組み合わせ物の阻害と、2 つの単剤のより強力な方の阻害との差を計算した（＝残差モデル）。同様に、全ての用量点において三種組み合わせ物による相乗作用を評価するため、三種の薬物の阻害と最強の薬物対の阻害との差を計算した。高い阻害での組み合わせ効果が好ましいので、残差には、同じ用量点で観察された阻害を加重した。薬物組み合わせ物の全体的な組み合わせスコア C は、全ての濃度の加重残差の合計である。

$$C = \sum \text{濃度} (I_{\text{データ}} * (I_{\text{データ}} - I_{\text{モデル}}))$$

$I_{\text{データ}}$ ：測定阻害値

$I_{\text{モデル}}$ ：HSA 帰無仮説による阻害値

【0169】

堅牢な組み合わせ z スコア（ z_c ）を、処理の組み合わせスコア C と、非相互作用組み合わせ物の絶対偏差の中央値（mad）との比として計算した。

$$z_c = C / mad(C_{\text{ゼロ}})$$

$C_{\text{ゼロ}}$ ：非相互作用組み合わせ物の組み合わせスコア

【0170】

z_c は、組み合わせ物の強さの指標である。

$z_c \geq 3$ ：相乗作用

$3 > z_c \geq 2$ ：弱い相乗作用

$z_c < 2$ ：相乗作用なし

【0171】

IC50 は、DMSO に対して 50 % の細胞計数をもたらす化合物濃度である。IC50 の計算（表 2 を参照されたい）は、R の DRC パッケージ（Ritz and Streibig January 2005, Journal of Statistical Software, “Bioassay analysis using R, 12:5:1-22”）を使用し、データに 4 パラメーター対数ロジスティック関数を当てはめて行った。

【0172】

アポトーシスに対する化合物の効果は、生の細胞計数（細片を差し引く前）と比べた、処理および時点毎の活性化カスパーゼ 3 / 7 を有する細胞のパーセンテージを計算することによって決定した（図 2 の y 軸）。実験的に測定しなかった時点の細胞計数は、0 日目および処理の最終日に対数変換細胞計数を線形モデルに当てはめる（指数細胞成長を推定する）回帰分析によって得た。

【0173】

この実験では、PIK3CA 阻害剤（化合物 A）およびMDM2 阻害剤（化合物 B）の有効性を、合計で 5 個の TP53 野生型結腸直腸がん細胞系において、個別および組み合わせにより評価した。系のうち 4 個がKRAS 突然変異（GP2d、LS-180、HC

10

20

30

40

50

T - 116、LoVo)であり、1個の系がBRAF突然変異(RKO)であり、また、系のうち4個がPIK3CAの突然変異(GP2d、RKO、LS-180、HCT-116)でもあった(表1)。化合物Aは、単剤として、マイクロモルIC50値により、細胞系のうちの2個の成長を阻害し、他の3個の系において最高用量(10 μM)でのみ作用した(図1および表2)。化合物Bは、単剤として、マイクロモル未満からマイクロモルのIC50値により、細胞系の成長を阻害した(図1および表2)。組み合わせ処理は、5個の細胞モデルのうち2個に相乗的阻害(HSAモデルに従って)を引き起こし、更に2個のモデルに弱い相乗的阻害を引き起こした(表2)。組み合わせ物は、試験した細胞モデルにおいて異なる程度でアポトーシスも誘発し(カスパーゼ3/7誘発の測定により評価)(図2)、最強の誘発は、GP2dにおいて見られた。TP53野生型、KRASおよびBRAF突然変異結腸直腸がんにおけるPIK3CAおよびMDM2を組み合わせた阻害は、それぞれの単剤と比較して改善された応答が可能である有効な治療様式を提供し、臨床においてより長続きする応答をもたらすことができる。

【0174】

【表2】

細胞	化合物AのIC50	化合物BのIC50	相乗作用zスコア(z _c)
GP2d	0.5	0.8	7.6
RKO	3.9	1.2	3.9
LS-180	>10	0.7	2.4
HCT-116	9.8	0.1	2
LoVo	>10	0.6	1.6

表2. それぞれの化合物の単剤IC50値および化合物Aと化合物Bの組み合わせ物による相乗作用zスコア測定値

【0175】

実施例3: TP53野生型結腸直腸がん細胞系におけるPIK3CA阻害剤(化合物A、BYL719)およびMDM2阻害剤(化合物B)をBCL-2阻害剤のナビトクラックス(化合物CまたはABT263)と組み合わせることの増殖に対するインビトロ効果

化合物A、B、およびCを100% DMSO(Sigma、カタログ番号D2650)に20 mMの濃度で溶解し、使用するまで-20℃で保存した。化合物を薬物マスタープレート(drug master plate)(Greiner、カタログ番号788876)に配列し、2000×濃度で3倍に連続希釈(7ステップ)した。

【0176】

この研究に使用される結腸直腸がん細胞系を、商業的供給者のATCCおよびECC(C表1、実施例2)から得て、培養し、処理した。全ての細胞系の培地には、10% FBS(Hyclone、カタログ番号SH30071.03)を補充した。

【0177】

細胞系を、37℃および5% CO₂のインキュベーターで培養し、T-75フラスコで拡大させた。全ての場合において、細胞は、凍結貯蔵物から解凍し、1:3希釈を使用して1継代で拡大させ、平板培養する前に、Viable Cell Counting(Beckman-Coulter)を使用して計数し、生存度について評価した。細胞系を分裂および拡大させるため、細胞を、0.25%トリプシン-EDTA(GIBCO、カタログ番号25200)を使用してフラスコから取り出した。Index Radial(Columbia, MO, USA)により実施されたPCR検出方法により決定され、SNPパネルの検出によって正確に確認されたように、全ての細胞系には、マイコプラズマ汚染がないことが決定された。

【0178】

細胞増殖に対する化合物A、化合物B、および化合物Cの組み合わせ物の効果を試験す

るため、細胞を、透明底を有する黒色384ウェルマイクロプレート(Matrix/T hermo Scientific、カタログ番号4332)において、ウェル1つあたり50 μ Lの培地に500~1250細胞/ウェルの細胞密度(上記の表1)で平板培養し、37度、5%CO₂で24時間インキュベートした。24時間後、細胞系1つあたり1つの384ウェルプレートを、処理を受けることなく(=「ベースライン」)、顕微鏡検査法による細胞計数のために調製した(下記を参照されたい)。他の細胞プレートは、ATS音響液体分配器(ECD Biosystems)の使用により薬物マスタープレートから25nLの2000 \times 化合物を移し、最終1 \times 濃度をもたらすことによって処理した。化合物Aを13nM~10 μ Mの最終濃度範囲で使用し、化合物Bを13nM~10 μ Mの最終濃度範囲で使用し、化合物Cを13nM~10 μ Mの最終濃度で使用した(1:3希釈の7段階)。三種組み合わせ物の効果を評価するため、個別の化合物(A、B、C)の全て、3つの対組み合わせ物(A+B、A+C、B+C)の全て、および三種組み合わせ物(A+B+C)を、同じ実験で試験した。対組み合わせ物および三種組み合わせ物を、それぞれの希釈において1:1(薬物対の)および1:1:1(三種薬物の)の固定比で試験し、処理毎に7つの組み合わせ条件をもたらした。加えて、陰性対照(DMSO=「ビヒクル」)および陽性対照(スタウロスポリン=細胞死滅、16nM~1 μ Mの用量範囲の7ポイント1:2希釈系列)を、処理対照として移し、試験細胞系に有効性のない化合物を化合物Aおよび化合物Bと組み合わせ、組み合わせ対照(より有効な単剤の有効性を超えない組み合わせ物=「非相互作用」組み合わせ物)として使用した。化合物を添加した後、50nLの2mM CellEventカスパーゼ3/7緑色検出試薬(ThermoFisher、カタログ番号C10423)を、HP D300 Digital Dispenser(Tecan)の使用により3回の複製のうちの1回に加えた。カスパーゼ3/7誘発を、処理により誘発されるアポトーシスの代理として測定した。細胞を倍加時間に応じて72時間から96時間処理し(表1)、カスパーゼ3/7活性化を、4 \times 対物レンズおよびFITC励起/発光フィルターを備えたInCell Analyzer 2000(GE Healthcare)を使用して、顕微鏡検査法により24時間毎に測定した。処理の最後に、細胞を顕微鏡検査法による細胞計数のために調製した。細胞を、PBS(Boston Bioproducts、カタログ番号BM-220)中の4%PFA(Electron Microscopy Sciences、カタログ番号15714)、0.12%TX-100(Electron Microscopy Sciences、カタログ番号22140)において、45分間にわたって固定および透過処理した。細胞をPBSで3回洗浄した後、それらのDNAをHoechst33342(ThermoFisher、カタログ番号H3570)により最終濃度4 μ g/mLで30分間染色した。細胞をPBSで3回洗浄し、次にプレートをPlateLoc(Agilent Technologies)の使用によりアルミニウムシール(Agilent Technologies、カタログ番号06644-001)でヒートシールし、画像化するまで4 \times で保存した。全ての細胞では、ウェル/処理毎に4 \times 対物レンズおよびDAPI励起/発光フィルターを備えたInCell Analyzer 2000(GE Healthcare)を使用する蛍光顕微鏡検査法により単一画像を撮った。

【0179】

以前に記載された方法(Horn, Sandmann et al. 2011, Nat. Methods 8(4): 341-346)を適用し、RのBioconductorパッケージEBImage(Pau, Fuchs et al. 2010, Bioinformatics 26(7):979-981)を使用した後、画像を分析した。両方のチャンネルにおける対象物、DAPI(Hoechst/DNAの)およびFITC(カスパーゼ3/7の)を適応閾値化により別々にセグメント化し、計数した。カスパーゼ3/7陽性対象物の閾値は、陰性対照(DMSO)と陽性対照(スタウロスポリン)とを比較した後、細胞系1つ毎に手作業により確定した。DNAチャンネルにおいて対象物/核の17の追加的特徴(形状および強度特徴)を分析することによって、細片/断片化核を確認した。このため、細胞系1つ毎に、陽性対照(スタウロスポリン)および陰性対照(DMS

10

20

30

40

50

0)の追加的な特徴の分布を、手作業により比較した。条件によって差が生じうる特徴(例えば、DMSOとスタウロスポリンとを比較した特徴測定分布におけるシフト)を、「生存」核の集団に対して「細片」集団を確定するために使用した。細片計数を、生の核計数から差し引いた。得られた核の数を細胞増殖の測度(「細胞計数」として使用した。

【0180】

細胞増殖に対する化合物の効果を、陰性対照(DMSO)の細胞計数に対する処理細胞計数から計算し、図3では、y軸に「正規化細胞計数」(= x_{norm})と示されている。相乗的組み合わせ物は、帰無仮説の最高単剤モデル(HSA)(Berenbaum 1989)を使用して確認した。HSAモデルにおける超過は、阻害標的間の機能的な繋がりを予測する(Lehar, Zimmermann et al. 2007, Lehar, Krueger et al. 2009)。モデルの入力は、薬物用量毎の阻害値である。

10

$$I = 1 - x_{norm}$$

I: 阻害

x_{norm} : 正規化細胞計数(3回の複製の中央値)

【0181】

組み合わせ処理の全ての用量点において、組み合わせ物の阻害と、2つの単剤のより強力な方の阻害との差を計算した(=残差モデル)。同様に、全ての用量点において三種組み合わせ物による相乗作用を評価するため、三種薬物の阻害と最強の薬物対の阻害との差を計算した。高い阻害での組み合わせ効果が好ましいので、残差には、同じ用量点で観察された阻害を加重した。薬物組み合わせ物の全体な組み合わせスコアCは、全ての濃度の加重残差の合計である。

20

$$C = \text{濃度} (I_{\text{データ}} * (I_{\text{データ}} - I_{\text{モデル}}))$$

$I_{\text{データ}}$: 測定阻害値

$I_{\text{モデル}}$: HSA帰無仮説による阻害値

【0182】

堅牢な組み合わせzスコア(z_c)を、処理の組み合わせスコアCと、非相互作用組み合わせ物の絶対偏差の中央値(mad)との比として計算した。

$$z_c = C / mad (C_{\text{ゼロ}})$$

$C_{\text{ゼロ}}$: 非相互作用組み合わせ物の組み合わせスコア

【0183】

30

z_c は、組み合わせ物の強さの指標である。

$z_c \geq 3$: 相乗作用

$3 > z_c \geq 2$: 弱い相乗作用

$z_c < 2$: 相乗作用なし

【0184】

IC50は、DMSOに対して50%の細胞計数をもたらす化合物濃度である。IC50の計算(表3を参照されたい)は、RのDRCPパッケージ(Ritz and Streibig January 2005, Journal of Statistical Software, "Bioassay analysis using R", 12:5:1-22)を使用し、データに4パラメーター対数ロジスティック関数を当てはめて行った。

【0185】

40

アポトーシスに対する化合物の効果は、生の細胞計数(細片を差し引く前)と比べた、処理および時点毎の活性化カスパーゼ3/7を有する細胞のパーセンテージを計算することによって決定した(図4のy軸)。実験的に測定しなかった時点の細胞計数は、0日目および処理の最終日に対数変換細胞計数を線形モデルに当てはめる(指数細胞成長を推定する)回帰分析によって得た。

【0186】

この実験では、PIK3CA阻害剤(化合物A)、MDM2阻害剤(化合物B)、およびBCL-2阻害剤(ナビトクラックス、ABT-263、化合物C)の有効性を、合計で5個のTP53野生型結腸直腸がん細胞系において、個別および組み合わせにより評価した。系のうち4個がKRAS突然変異(GP2d、LS-180、HCT-116、L

50

oVo)であり、1個の系がBRAF突然変異(RKO)であった。化合物Aは、単剤として、マイクロモルIC50値により、細胞系のうちの2個の成長を阻害し、他の3個の系において最高用量(10 μ M)でのみ作用した(図3および表3)。化合物Bは、単剤として、マイクロモル未満からマイクロモルのIC50値により、細胞系の成長を阻害し、一方、化合物Cは単剤有効性がなかった(図3および表3)。三種組み合わせ物(A+B+C)は、試験した5個の細胞モデルのうち2個において、薬物対よりも相乗的阻害(HSAモデルに従って)を引き起こした(表3)。系のうちの4個(HCT-116、LoVo、RKO、LS-180)では、三種組み合わせ物が、対組み合わせ物と比較して強いアポトーシス(カスパーゼ3/7誘発の測定により評価)を示した(図4)。まとめると、TP53野生型CRCにおけるPIK3CA、MDM2、およびBCL-2を組み合わせた阻害は、それぞれの単剤と比較して改善された応答が可能である有効な治療様式を提供し、臨床においてより長続きする応答をもたらすことができる。

【0187】

【表3】

細胞	化合物AのIC50	化合物BのIC50	化合物CのIC50	相乗作用zスコア(z _c)
GP2d	0.5	0.8	>10	7.4
HCT-116	9.8	0.1	>10	4.4
LoVo	>10	0.6	>10	1.9
RKO	3.9	1.2	>10	1.8
LS-180	>10	0.7	>10	1.5

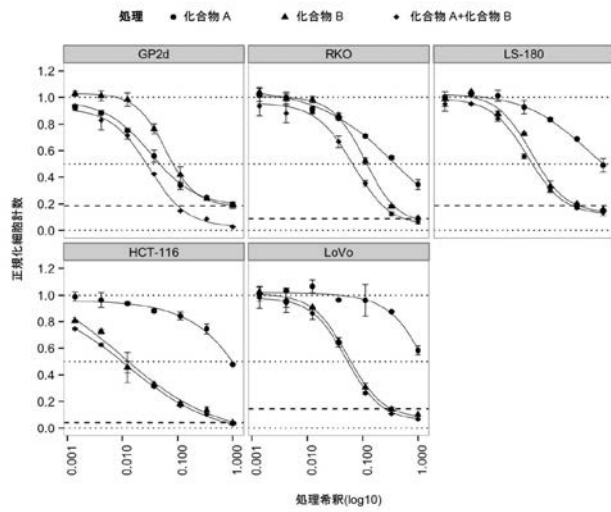
表3. それぞれの化合物の単剤IC50値、ならびに化合物A、化合物B、および化合物Cの組み合わせ物による相乗作用zスコア測定値

10

20

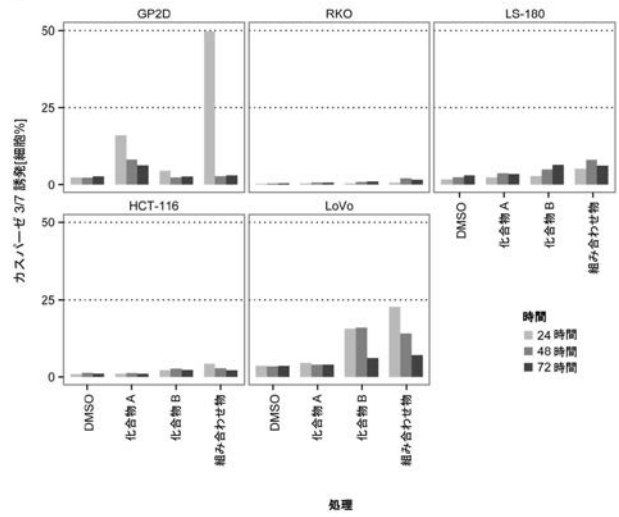
【図 1】

図 1



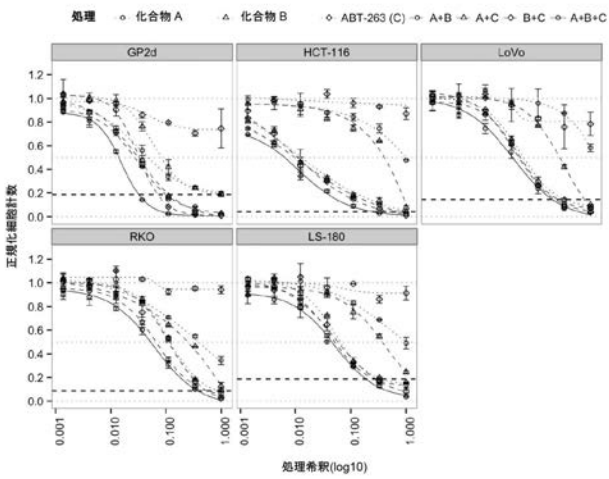
【図 2】

図 2



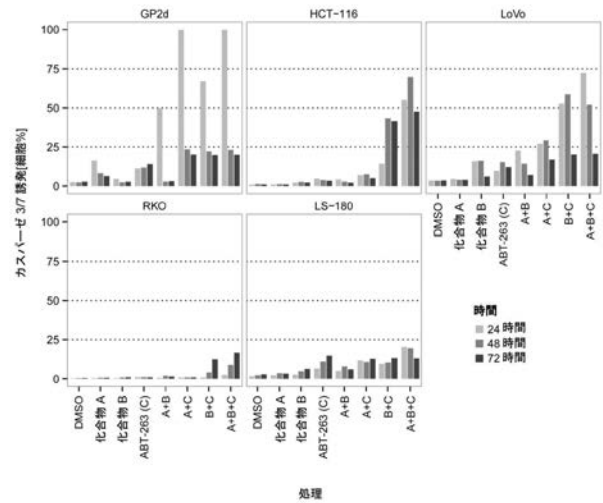
【図 3】

図 3



【図 4】

図 4



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/055075

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K45/06 A61K31/4439 A61K31/496 A61K31/506 A61K31/5377 A61P35/00 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, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	M.-F. HEYMANN ET AL: "Alpelisib. Phosphatidylinositol 3-kinase alpha (PI3Kalpha) inhibitor, Oncolytic", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 40, no. 4, April 2015 (2015-04), page 213, XP055316648, ES ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/dof.2015.040.04.2302828 the whole document -----	1,2,4-42
X	WO 2015/070224 A2 (AMGEN INC [US]) 14 May 2015 (2015-05-14) p. 86, l. 13-15; p. 102, l. 22 to p. 103, l. 10; p. 105, l. 5-11; p. 109, 110, 119; Fig. 75-77 ----- -/--	1,5-19, 21-27, 29-35, 37,39-42
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 16 January 2017		Date of mailing of the international search report 24/01/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scheithe, Rupert

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/055075

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2015/097622 A1 (NOVARTIS AG [CH]; FERRETTI STEPHANE [CH]; JEAY SEBASTIEN [CH]; HALILOV) 2 July 2015 (2015-07-02) p. 12, l. 5-10; p. 13, l. 5-8; Example 2; claims 1, 9; Fig. 1-3 -----	1,2,4-42
A	PHILIPP HOLZER ET AL: "Discovery of a Dihydroisoquinolinone Derivative (NVP-CGM097): A Highly Potent and Selective MDM2 Inhibitor Undergoing Phase 1 Clinical Trials in p53wt Tumors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 16, 27 August 2015 (2015-08-27), pages 6348-6358, XP055316653, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00810 the whole document -----	1-3,5-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2016/055075

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.:

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 Application No. PCT/IB2016/055075

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 3(completely); 1, 2, 5-42(partially)

A pharmaceutical combination according to claim 1, said combination for use according to claims 21, 22, a method for treating according to claim 14, use according to claims 29, 30 or a pharmaceutical composition according to claim 37, wherein the MDM2 inhibitor is a compound of Formula (II).

2. claims: 4(completely); 1, 2, 5-42(partially)

A pharmaceutical combination according to claim 1, said combination for use according to claims 21, 22, a method for treating according to claim 14, use according to claims 29, 30 or a pharmaceutical composition according to claim 37, wherein the MDM2 inhibitor is a compound of Formula (III).

3. claims: 1, 5-19, 21-27, 29-35, 37, 39-42(all partially)

A pharmaceutical combination according to claim 1, said combination for use according to claims 21, 22, a method for treating according to claim 14, use according to claims 29, 30 or a pharmaceutical composition according to claim 37, wherein the MDM2 inhibitor is a compound other than a compound of Formula (II) or Formula (III).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2016/055075

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015070224 A2	14-05-2015	AU 2014346354 A1	26-05-2016
		CA 2930244 A1	14-05-2015
		CN 105934255 A	07-09-2016
		EA 201690980 A1	30-09-2016
		EP 3068393 A2	21-09-2016
		JP 2016535795 A	17-11-2016
		KR 20160074012 A	27-06-2016
		US 2016287569 A1	06-10-2016
		WO 2015070224 A2	14-05-2015

WO 2015097622 A1	02-07-2015	AU 2014372167 A1	09-06-2016
		CA 2931073 A1	02-07-2015
		CN 105848656 A	10-08-2016
		EP 3086787 A1	02-11-2016
		KR 20160100976 A	24-08-2016
		US 2016331751 A1	17-11-2016
		WO 2015097622 A1	02-07-2015

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/365 (2006.01)	A 6 1 K 31/365	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/352 (2006.01)	A 6 1 K 31/352	
A 6 1 K 31/711 (2006.01)	A 6 1 K 31/711	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/235 (2006.01)	A 6 1 K 31/235	
A 6 1 K 31/11 (2006.01)	A 6 1 K 31/11	
A 6 1 K 38/02 (2006.01)	A 6 1 K 38/02	

(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

(72)発明者 キャボニグロ, ジョルダノ
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ホーン - スピローン, トーマス
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内

(72)発明者 レハール, ジョゼフ
アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C084 AA13 AA19 AA22 AA23 BA03 DC50 MA02 NA05 ZB261 ZC202
ZC412 ZC751
4C086 AA01 AA02 BA08 BA17 BC13 BC50 BC73 BC82 CB03 EA12
EA16 GA07 GA08 GA10 GA12 GA16 MA02 MA03 MA04 MA05
NA05 ZB26 ZC20 ZC41 ZC75
4C206 AA01 CB08 DB04 DB57 KA01 KA04 MA03 MA04 NA05 ZB26
ZC20 ZC41 ZC75