

(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2021-511352

(P2021-511352A)

(43) 公表日 令和3年5月6日(2021.5.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 7	4 C O 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 4
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 67 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2020-540571 (P2020-540571)	(71) 出願人 503385923 ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 1 7 3
(86) (22) 出願日 平成31年1月24日 (2019.1.24)	(74) 代理人 100094569 弁理士 田中 伸一郎
(85) 翻訳文提出日 令和2年7月22日 (2020.7.22)	(74) 代理人 100103610 弁理士 ▲吉▼田 和彦
(86) 国際出願番号 PCT/EP2019/051733	(74) 代理人 100109070 弁理士 須田 洋之
(87) 国際公開番号 W02019/145410	(74) 代理人 100119013 弁理士 山崎 一夫
(87) 国際公開日 令和1年8月1日 (2019.8.1)	
(31) 優先権主張番号 18153471.0	
(32) 優先日 平成30年1月25日 (2018.1.25)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁 (EP)	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 急性骨髄性白血病の併用処置

(57) 【要約】

本発明は、急性骨髄性白血病 (A M L) に罹患している患者を処置するための、B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用した、ポラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物の使用に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

A M L の処置に使用するためのボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物であって、ボラセルチブが、B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用して投与され、両方の有効成分が、同時に、別々に、または連続して投与されることを特徴とする、ボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物。

【請求項 2】

A M L の処置に使用するための B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物であって、前記 B E T 阻害剤が、ボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用して投与され、両方の有効成分が、同時に、別々に、または連続して投与されることを特徴とする、B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物。

10

【請求項 3】

ボラセルチブが、B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用して、

a) 処置サイクル中の少なくとも 1 日、治療有効量のボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物を投与すること、および

b) 前記処置サイクルの少なくとも 1 日、治療有効量の B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物を投与すること

20

を含むかまたはこれらからなる投薬スケジュールに基づいて、A M L に罹患している患者に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の A M L を処置するためのボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物。

【請求項 4】

ボラセルチブが、B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用して投与され、前記 B E T 阻害剤が、ジアゼピン誘導体であることを特徴とする、請求項 1 または 3 に記載の A M L の処置に使用するためのボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物。

【請求項 5】

ボラセルチブが、B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用して投与され、前記 B E T 阻害剤が、トリアゾロピラジン誘導体であることを特徴とする、請求項 1 または 3 に記載の A M L の処置に使用するためのボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物。

30

【請求項 6】

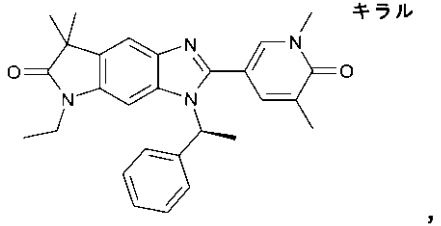
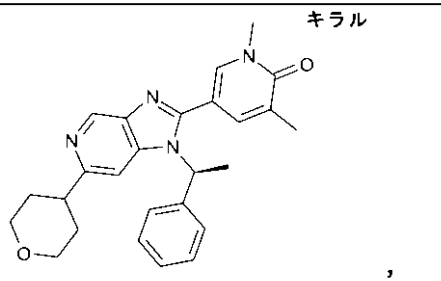
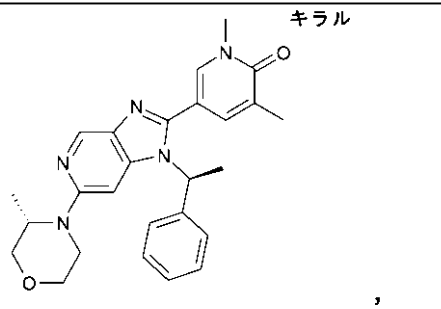
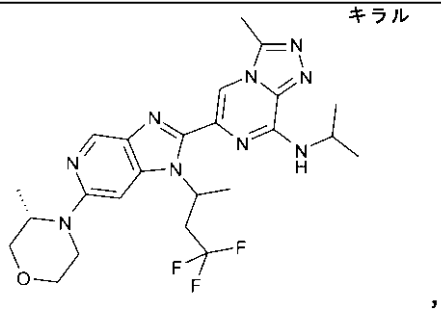
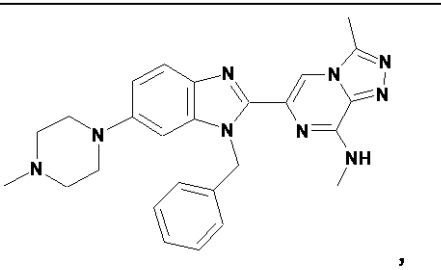
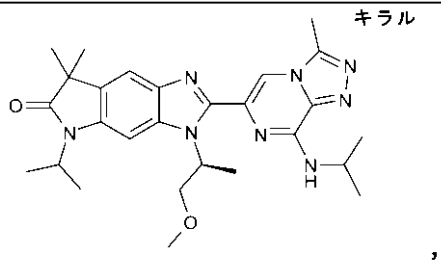
ボラセルチブが、B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用して投与され、前記 B E T 阻害剤が、ピリジノン誘導体であることを特徴とする、請求項 1 または 3 に記載の A M L の処置に使用するためのボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物。

【請求項 7】

ボラセルチブが、

40

【表 1】

1	
2	
3	
4	
5	
6	

10

20

30

40

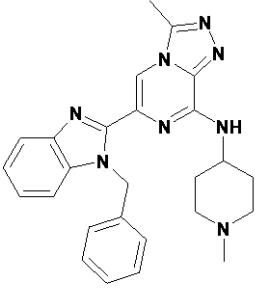
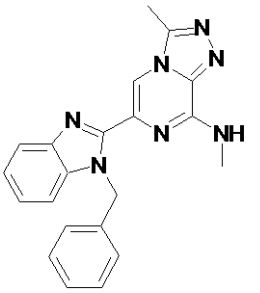
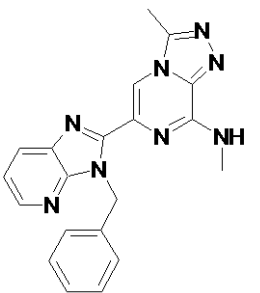
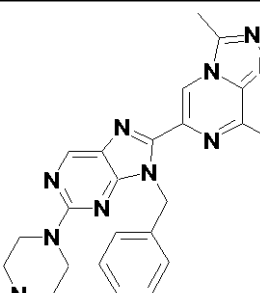
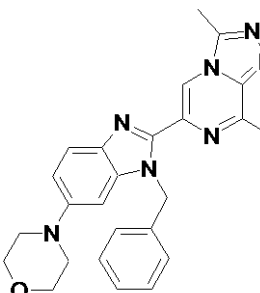
7	<p style="text-align: right;">キラル</p>
8	<p style="text-align: right;">キラル</p>
9	<p style="text-align: right;">キラル</p>
10	<p style="text-align: right;">キラル</p>
11	<p style="text-align: right;">キラル</p>
12	<p style="text-align: right;">キラル</p>

10

20

30

40

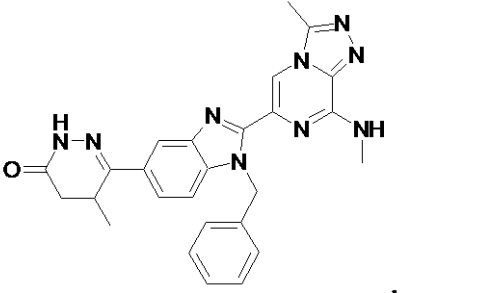
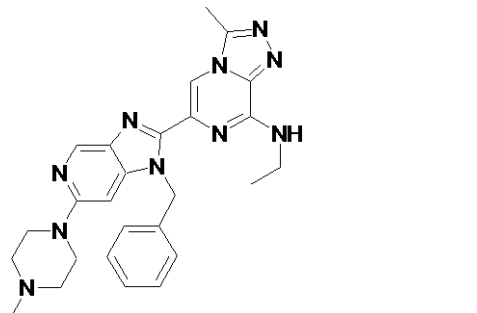
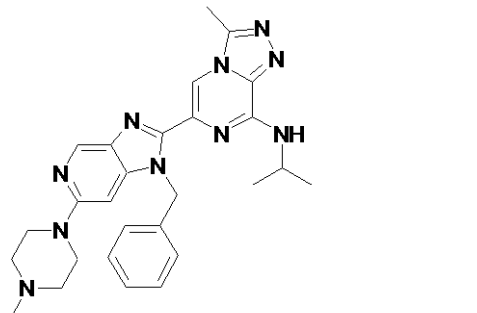
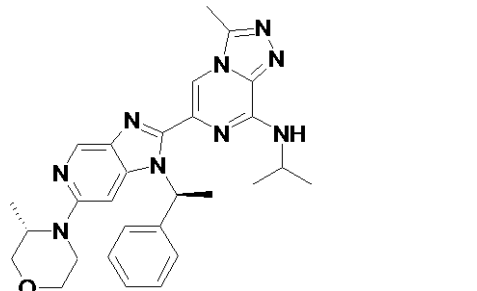
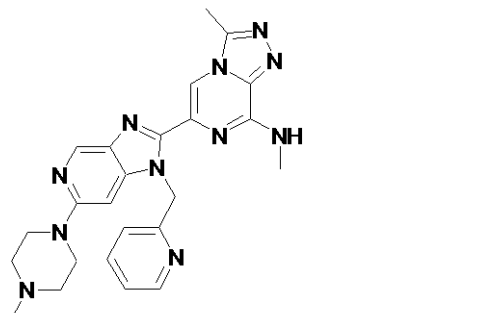
13	
14	
15	
16	
17	

10

20

30

40

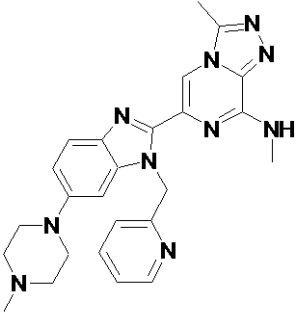
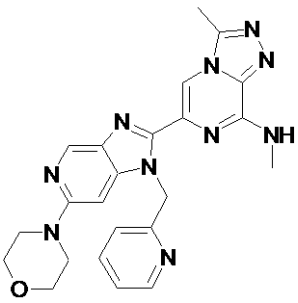
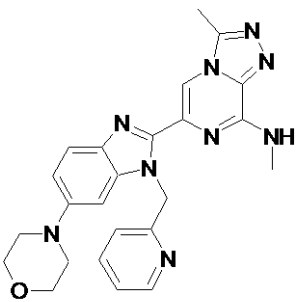
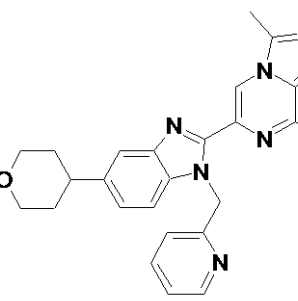
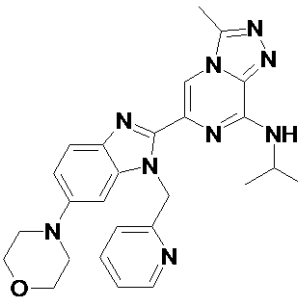
18	
19	
20	
21	
22	

10

20

30

40

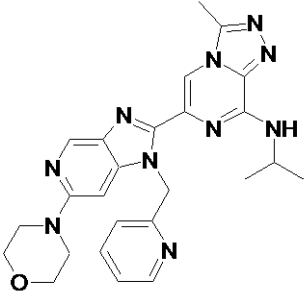
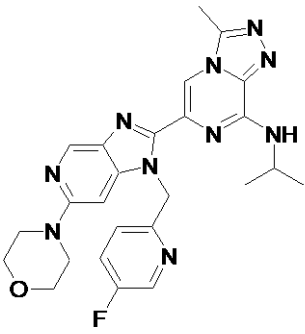
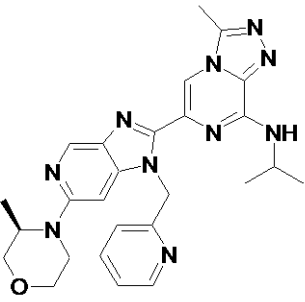
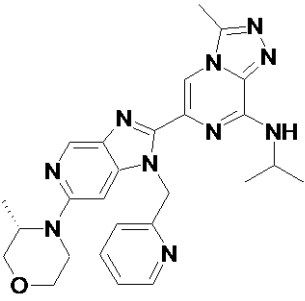
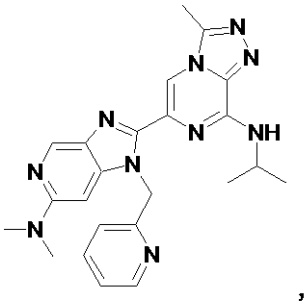
23	
24	
25	
26	
27	

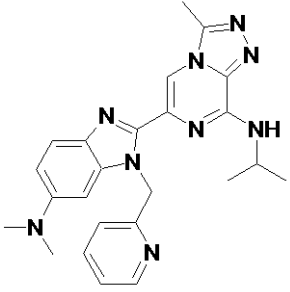
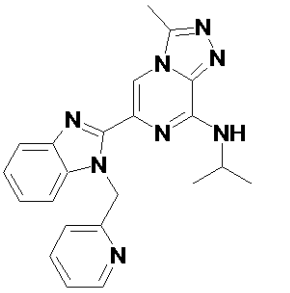
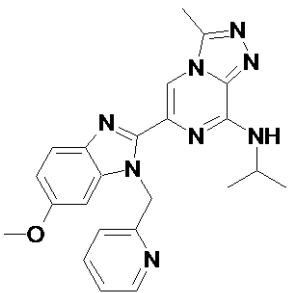
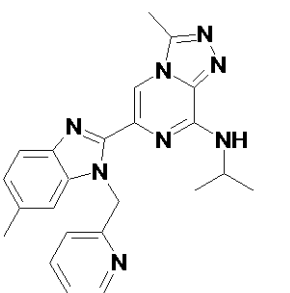
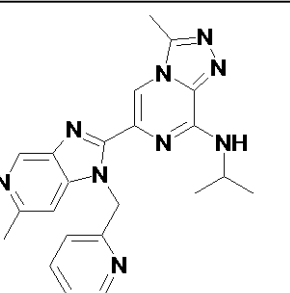
10

20

30

40

28		
29		10
30		20
31		30
32		40

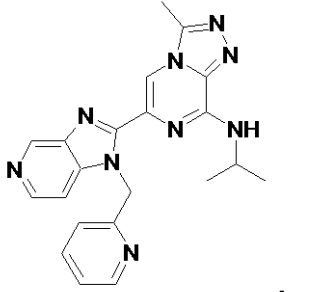
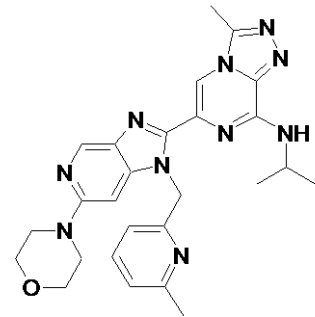
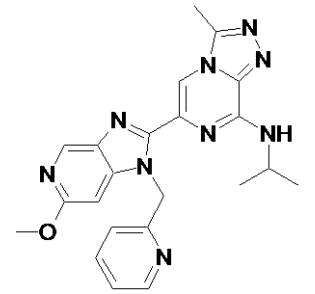
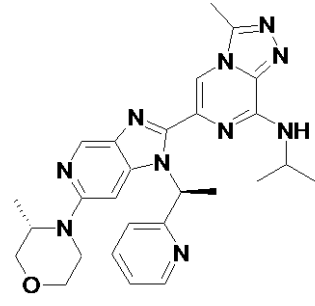
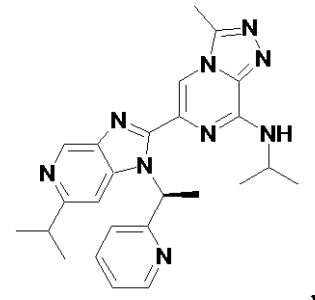
33	 ,
34	 ,
35	 ,
36	 ,
37	 ,

10

20

30

40

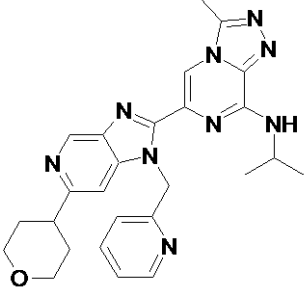
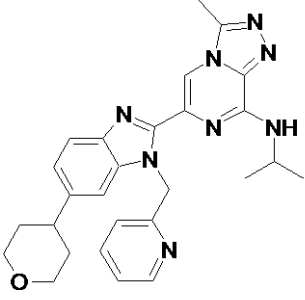
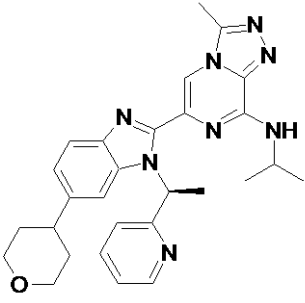
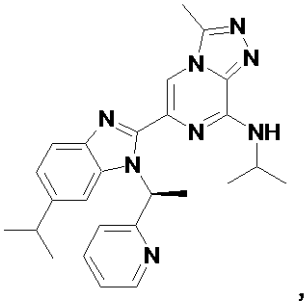
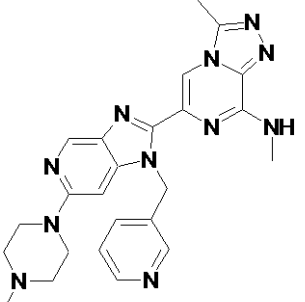
38	
39	
40	
41	
42	

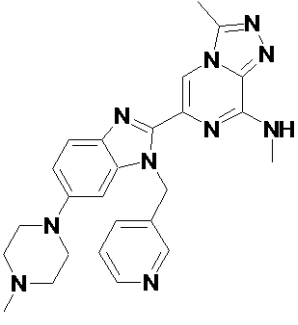
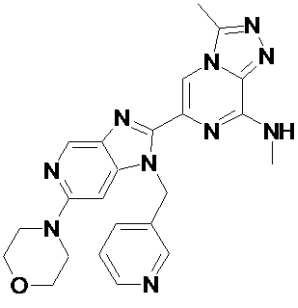
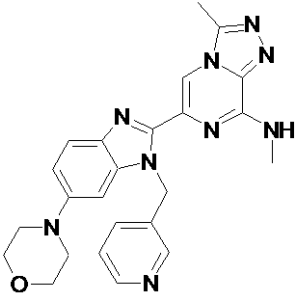
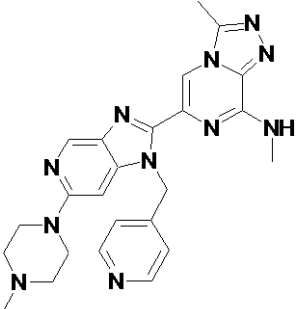
10

20

30

40

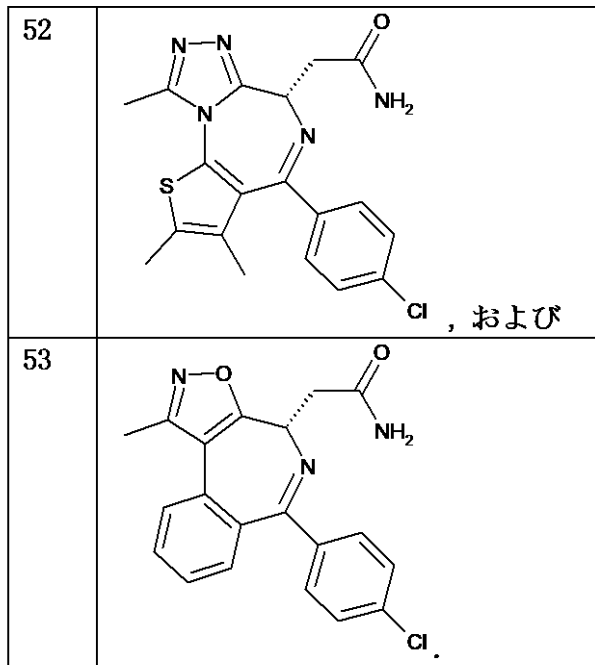
43		
44		10
45		20
46		30
47		40

48	 <p>,</p>
49	 <p>,</p>
50	 <p>,</p>
51	 <p>,</p>

10

20

30



10

20

から選択される、B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用して投与される、請求項 1 または 3 に記載の A M L の処置に使用するためのボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物。

【請求項 8】

治療有効量のボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物、および治療有効量の B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物を含む医薬組成物。

【請求項 9】

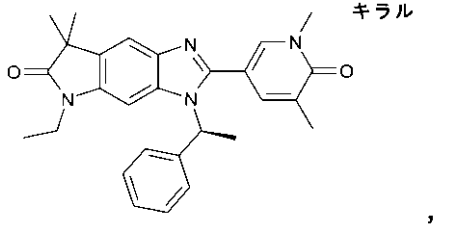
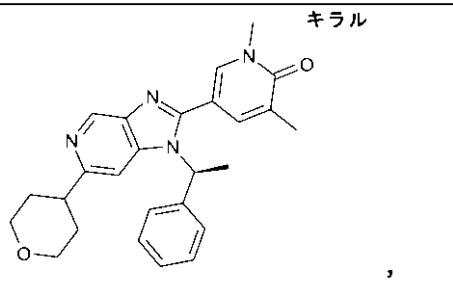
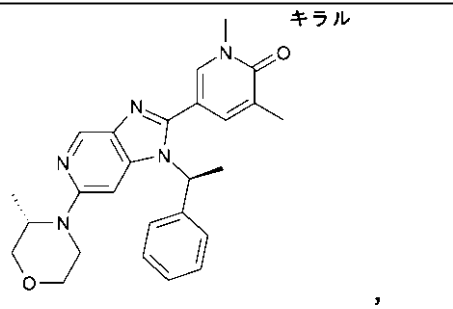
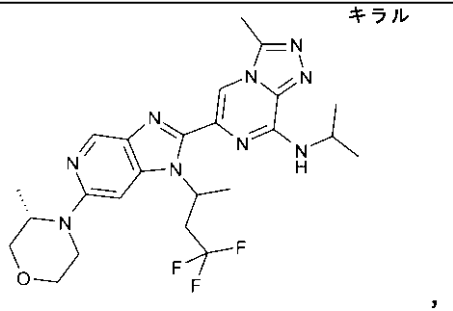
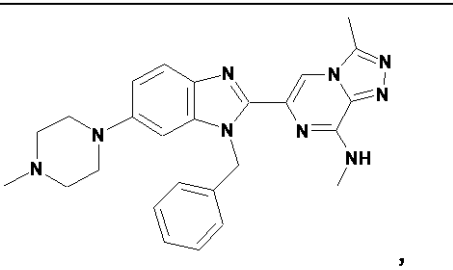
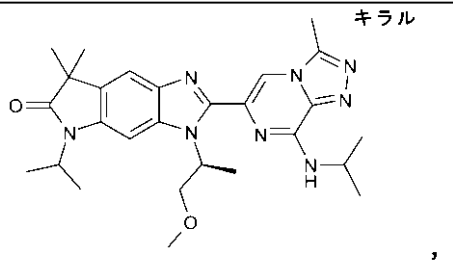
前記 B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物が、ジアゼピン誘導体、ピリジノン誘導体またはトリアゾロピラジン誘導体から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

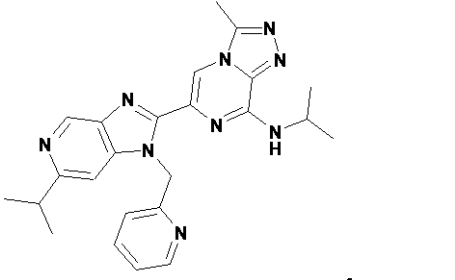
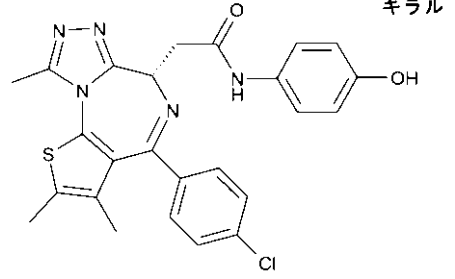
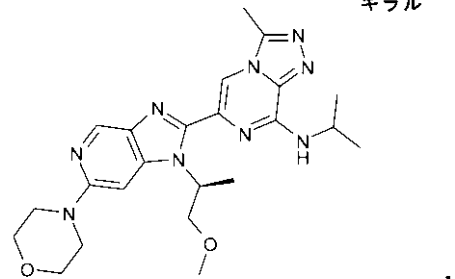
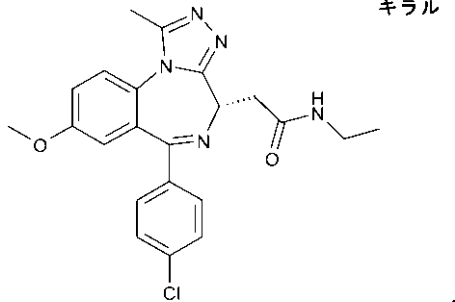
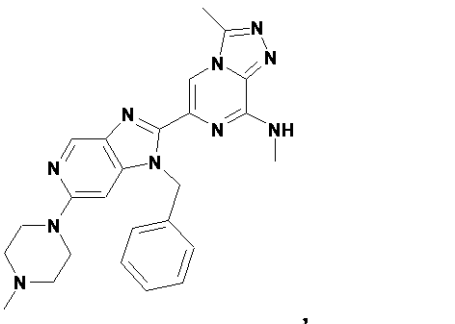
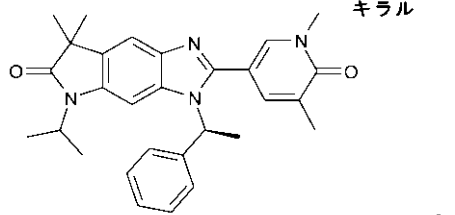
30

【請求項 10】

前記 B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物が、

【表 2】

1		
2		10
3		20
4		30
5		
6		40

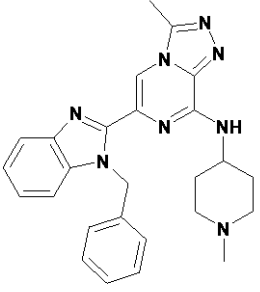
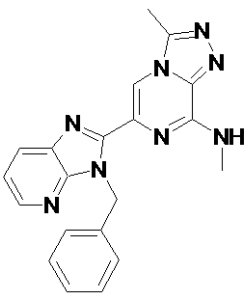
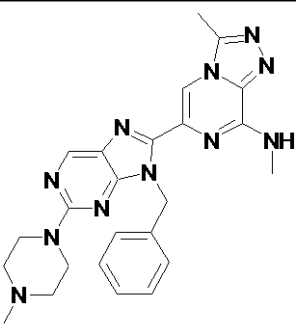
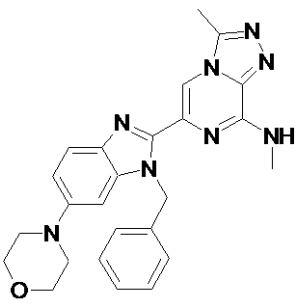
7	 <p style="text-align: right;">キラル</p>
8	 <p style="text-align: right;">キラル</p>
9	 <p style="text-align: right;">キラル</p>
10	 <p style="text-align: right;">キラル</p>
11	 <p style="text-align: right;">キラル</p>
12	 <p style="text-align: right;">キラル</p>

10

20

30

40

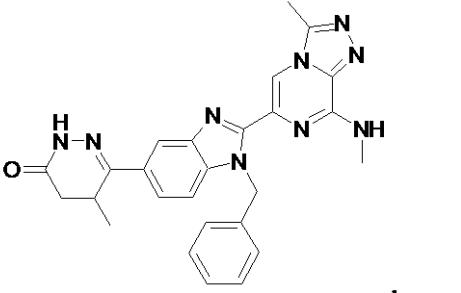
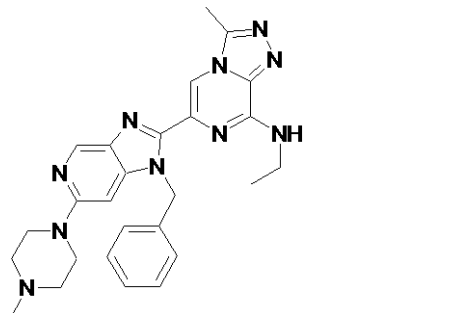
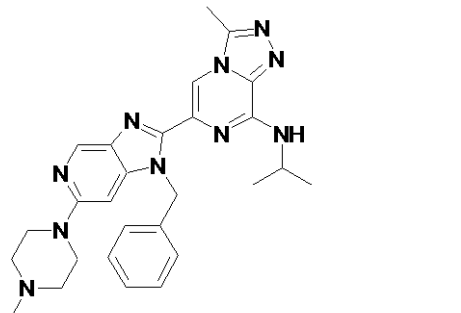
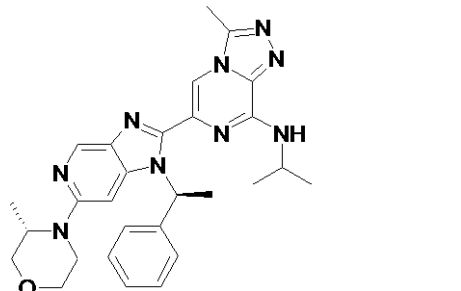
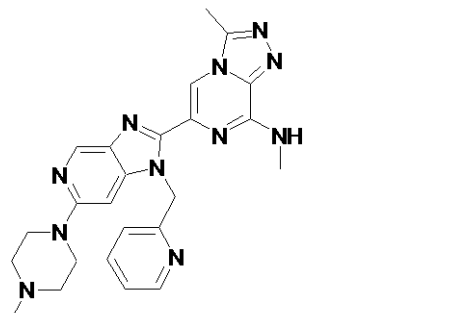
13	 ,
14	 ,
15	 ,
16	 ,
17	 ,

10

20

30

40

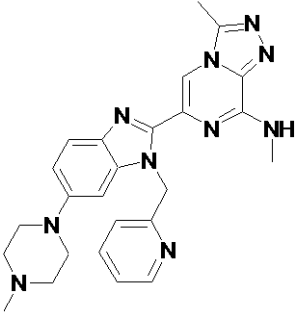
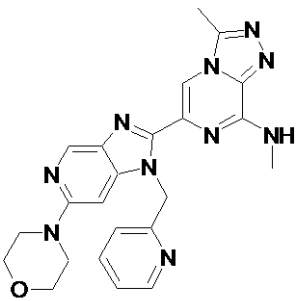
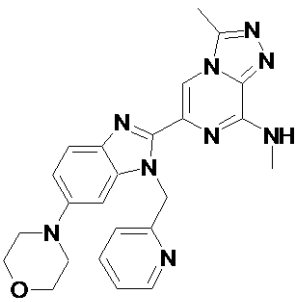
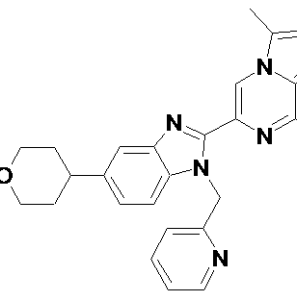
18	
19	
20	
21	
22	

10

20

30

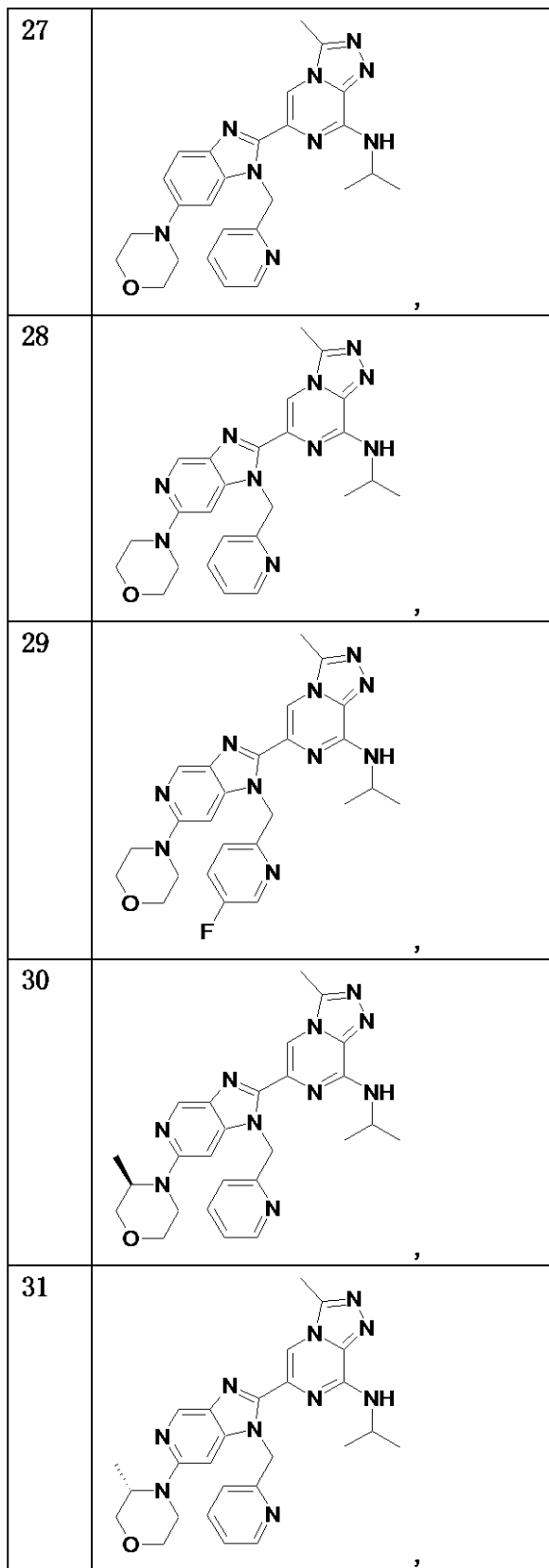
40

23	
24	
25	
26	

10

20

30

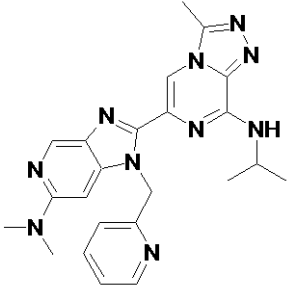
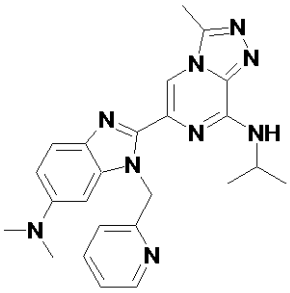
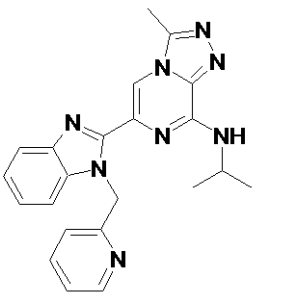
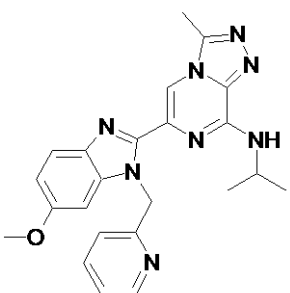
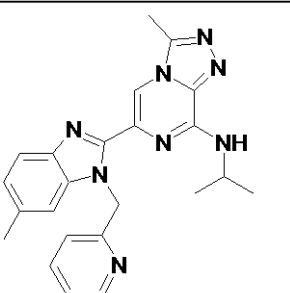


10

20

30

40

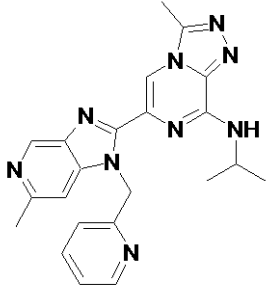
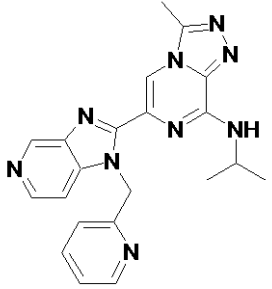
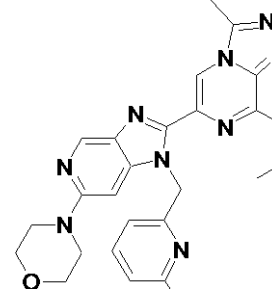
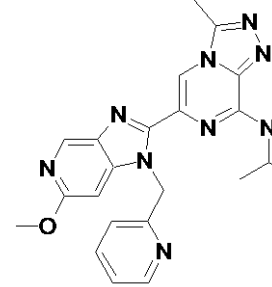
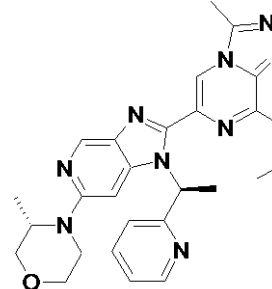
32	
33	
34	
35	
36	

10

20

30

40

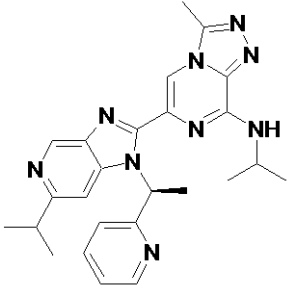
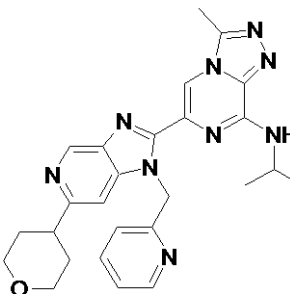
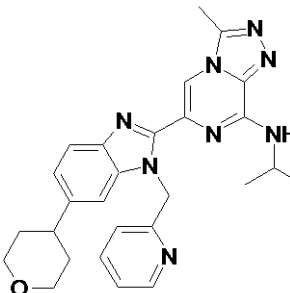
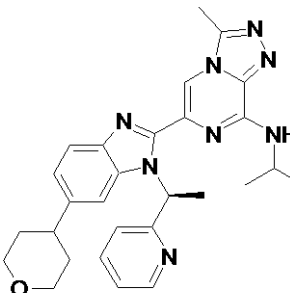
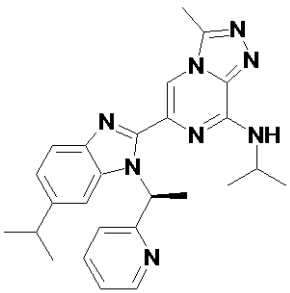
37	
38	
39	
40	
41	

10

20

30

40

42	
43	
44	
45	
46	

10

20

30

40

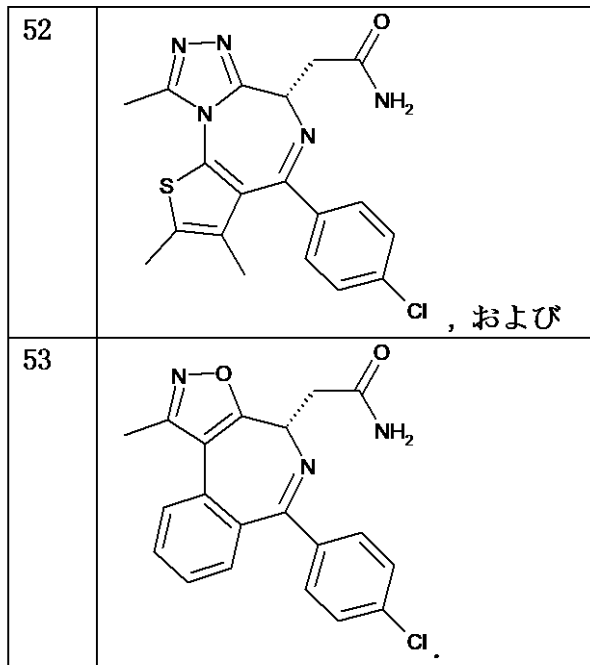
47	<p>,</p>
48	<p>,</p>
49	<p>,</p>
50	<p>,</p>
51	<p>,</p>

10

20

30

40



10

20

から選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

ボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物を含む医薬組成物、および B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物を含む別の医薬組成物を含むキット。

【請求項 1 2】

A M L を処置する方法であって、そのような処置を必要とする患者に、治療有効量のボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物を、治療有効量の B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用して投与することを含む、前記方法。

30

【請求項 1 3】

ボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物、および B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物を含む、有効成分の同時の、別々のまたは連続的な使用のための医薬組合せ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、急性骨髄性白血病 (A M L) に罹患している患者を処置するための、B E T 阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用した、ボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物の使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia) (A M L) は、急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia) としても公知であり、血球の骨髄系統のがんであり、骨髄に蓄積し、正常な血球の産生を妨害する、異常な白血球の急速成長を特徴とする。急性白血病であるため、A M L は急速に進行し、典型的には、未処置のままであれば数週間または数か月内に致死的となる。A M L は、成人急性白血病の最も蔓延している形態であり、特に年長成人の中で、かつ女性よりも男性においてわずかに一般的である。A M L の推定有病率は、U S では 30,000 例、かつ E U では 47,000 例である。

50

A M L の発生率は年齢と共に増加し、診断時の年齢中央値は 67 歳である。2013 年までの A M L に関する世界的な発生率 C A G R は 1.4 % である。高齢者人口は、がん生存者中で、処置関連 A M L の発生率増加と共に、現在全ての A M L 症例の 10 ~ 20 % を占め、A M L の発生率を増大させていると予想される。加えて、A M L の発生率において、いくつかの地理的な変動がある。成人では、最も高い発生率は北アメリカ、ヨーロッパ、およびオセアニアで見られ、一方、成人 A M L は、アジアおよびラテンアメリカで診断される頻度は低い。

A M L は、全てのがん死亡のおよそ 1.2 % を占める。A M L に関する 5 年生存率は低く、治療の失敗および患者の再発により増進されている。65 歳未満の患者の中で 5 年生存率は 34.4 % であり、65 歳を超える患者の中では 5 % のみである。

骨髄性新生物および急性白血病の W H O 分類は、A M L の分類として現在標準的であり、遺伝子異常を診断アルゴリズムに組み込んでいる。この分類は、悪性細胞の出現を光学顕微鏡下で検査することにより、かつ細胞遺伝学および分子遺伝学を使用して、あらゆる根底にある染色体異常または遺伝子変化を特徴付けすることにより行われる。サブタイプは、予後、治療に対する応答および処置決定に影響する。

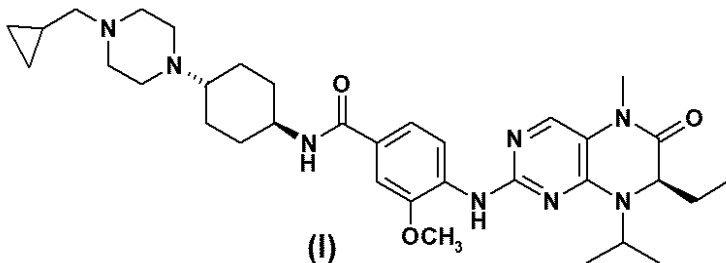
【0003】

化学療法剤の有効性は、他の化合物との併用療法を使用し、かつ/または投薬スケジュールを改善することにより、改善することができる。いくつかの治療剤の併用または投薬スケジュールの改善という概念が既に提案されていたとしても、標準的治療を超える利点を示す、がん疾患の処置に対する新規なかつ効率的な治療的概念に対する必要が依然として存在する。

ボラセルチブは、細胞周期進行の主要な制御因子である、セリンスレオニン p o l o 様キナーゼ (P L K) の極めて強力なかつ選択された阻害剤である。ボラセルチブは、異なる薬物動態 (P K) 特性を伴う二世代のジヒドロプテリジノン誘導体である。本発明の根底にある問題は、A M L において、最大限の活性および制限された毒性を伴う、ボラセルチブおよび B E T 阻害剤の併用療法のための、併用処置および投薬スケジュールの改善を開発することであった。

ボラセルチブ (I) は、化合物 N - [t r a n s - 4 - [4 - (シクロプロピルメチル) - 1 - ピペラジニル] シクロヘキシル] - 4 - [[(7 R) - 7 - エチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 - メチル - 8 - (1 - メチルエチル) - 6 - オキソ - 2 - プテリジニル] アミノ] - 3 - メトキシ - ベンズアミドとして公知である。

【化 1】



【0004】

この化合物は、W O 2 0 0 4 / 0 7 6 4 5 4 に開示されている。さらに、その三塩酸塩形態および水和物は、W O 2 0 0 7 / 0 9 0 8 4 4 から公知である。それらは、これらの形態を医薬的使用に特に好適なものとする特性を有する。上述の特許出願は、過剰なまたは異常な細胞増殖を特徴とする疾患の処置を特に意図する医薬組成物の調製のための、本化合物またはそのモノエタンサルホン酸塩の使用をさらに開示している。

文献 W O 2 0 0 6 / 0 1 8 1 8 2 は、細胞増殖に関連する疾患の処置のための他の併用を開示している。

B E T 阻害剤は、プロモドメインの、ヒストン H 3 および H 4 上のアセチル化リシンの結合を阻害し、したがって遺伝子転写の重要な制御因子として作用し、かつ A M L の処

10

20

30

40

50

置に有用である。種々の化合物クラスに属するBET阻害剤が公知である。例えば、WO 2014/076237およびWO 2014/076146は、BET阻害剤としてのトリアゾロピラジン誘導体を記載している。WO 2014/068402は、BET阻害剤としてのチエントリアゾロジアゼピン誘導体を記載している。WO 2013/033268は、BET阻害剤としてのさらなるジアゼピン誘導体を記載している。

【発明の概要】

【0005】

*in-vitro*の実験において、ボラセルチブおよびBET阻害剤の併用からもたらされるアポトーシス効果が、各化合物の単一使用からもたらされる効果より効果的であることが見い出された。

10

したがって、本発明の第1の態様は、ボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物、およびBET阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物を含む、有効成分の同時の、別々のまたは連続的な使用のための医薬併用に言及する。

本発明の別の態様は、ボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物を含む医薬組成物、およびBET阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物を含む別の医薬組成物を含むキットに関する。

本発明の別の態様は、治療有効量のボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物、および治療有効量のBET阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物を含む医薬組成物に関する。

20

【0006】

本発明の別の態様は、ボラセルチブが、BET阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用して投与され、両方の有効成分が、同時に、別々に、または連続して投与されることを特徴とする、AMLの処置に使用するためのボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物に関する。

本発明の別の態様は、BET阻害剤が、ボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用して投与され、両方の有効成分が、同時に、別々に、または連続して投与されることを特徴とする、AMLの処置に使用するためのBET阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物に関する。

本発明の別の態様は、ボラセルチブが、BET阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用して、

30

a) 処置サイクル中の少なくとも1日における、治療有効量のボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物の投与、および

b) 前記処置サイクルの少なくとも1日における、治療有効量のBET阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物の投与、を含むかまたはこれらからなる投薬スケジュールに基づいて、AMLに罹患している患者に投与されることを特徴とする、AMLの処置に使用するためのボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物に関する。

【0007】

本発明の別の態様は、AMLを処置する方法であって、そのような処置を必要とする患者に、治療有効量のボラセルチブまたはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物を、治療有効量のBET阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物と併用して投与することを含む、方法に関する。

40

本明細書に開示される本発明の全ての態様の一実施形態では、BET阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物は、ジアゼピン誘導体である。

本明細書に開示される本発明の全ての態様の別の実施形態では、BET阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物は、トリアゾロピラジン誘導体である。

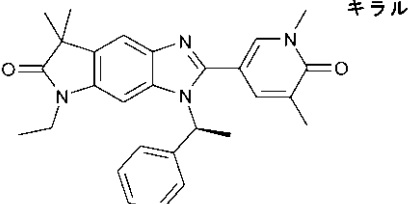
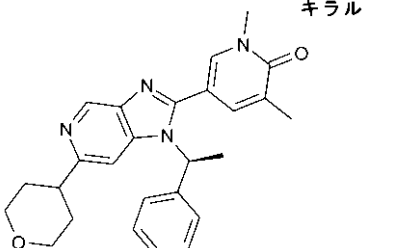
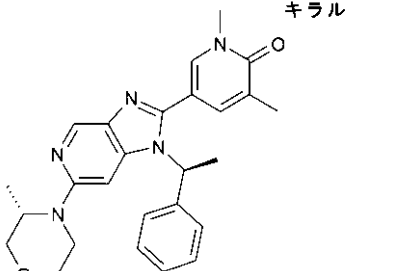
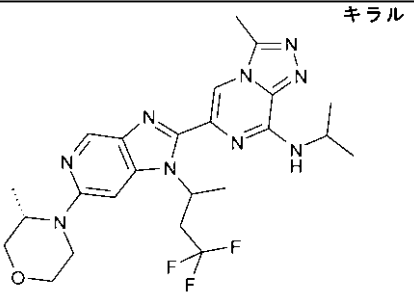
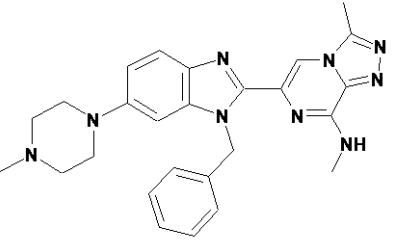
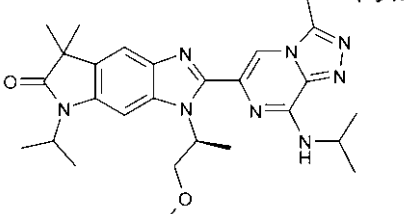
【0008】

本明細書に開示される本発明の全ての態様の別の実施形態では、BET阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物は、ピリジノン誘導体である。

50

本明細書に開示される本発明の全ての態様の別の実施形態では、BET阻害剤またはその薬学的に許容される塩もしくはその水和物は、表1の化合物から選択される：

【表1】

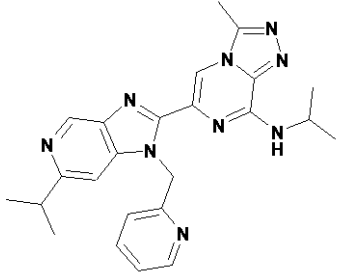
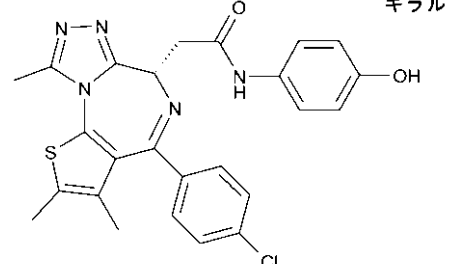
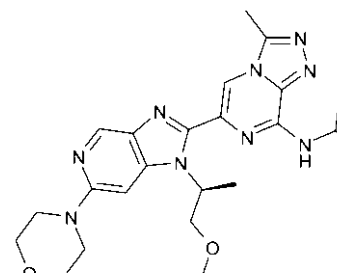
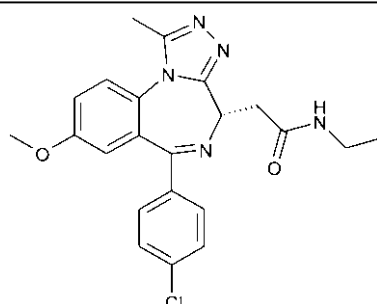
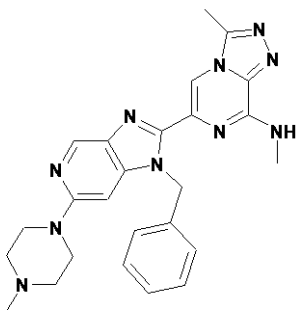
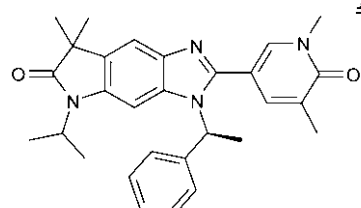
表1	
1	
2	
3	
4	
5	
6	

10

20

30

40

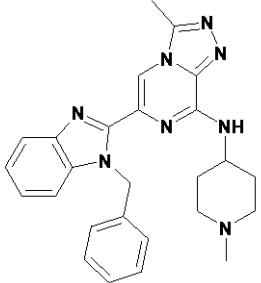
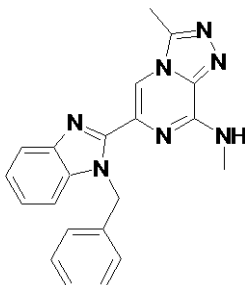
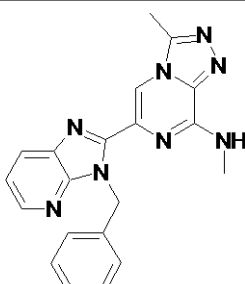
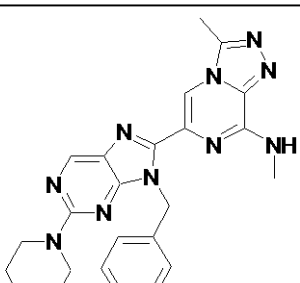
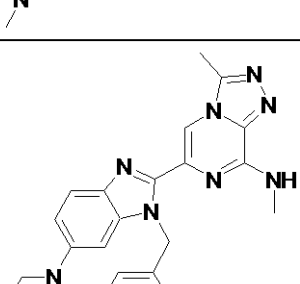
7	
8	キラル 
9	キラル 
10	キラル 
11	
12	キラル 

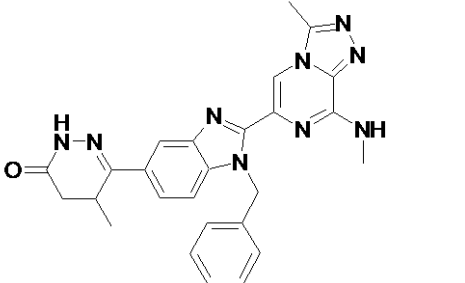
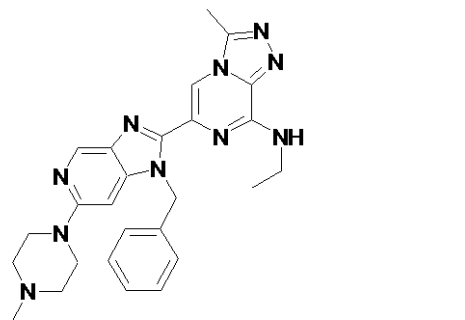
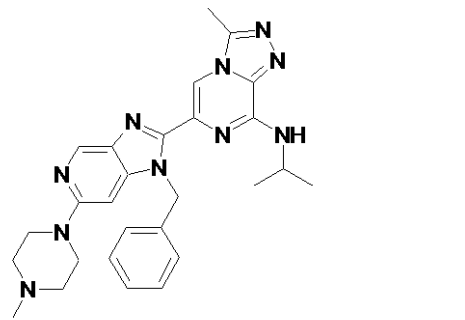
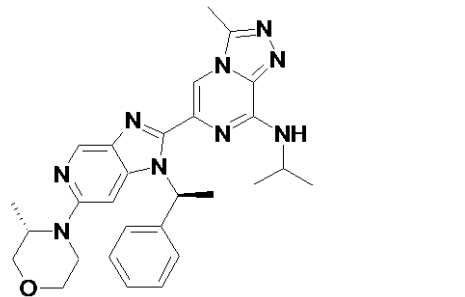
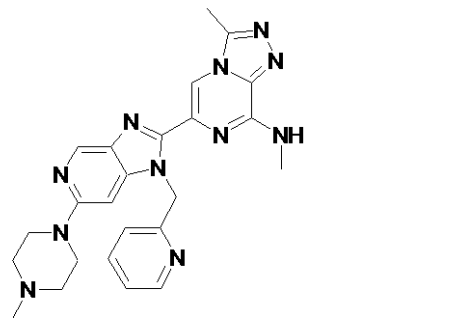
10

20

30

40

13		10
14		20
15		30
16		40
17		

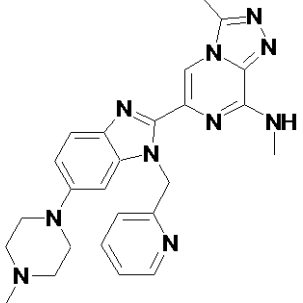
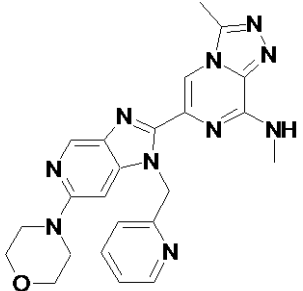
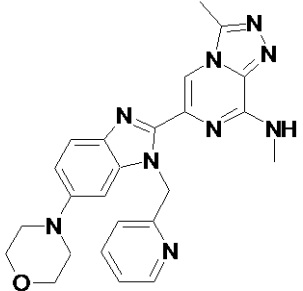
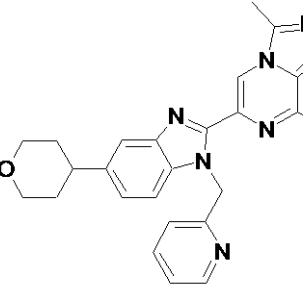
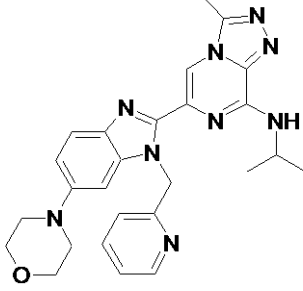
18	
19	
20	
21	
22	

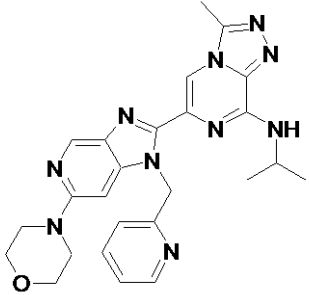
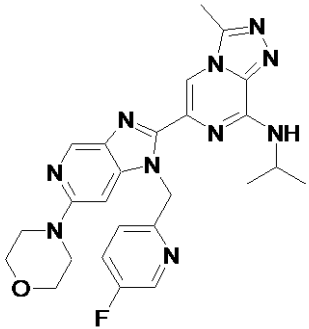
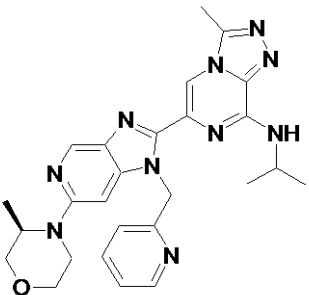
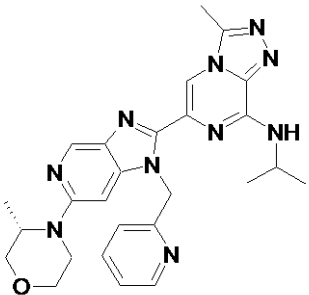
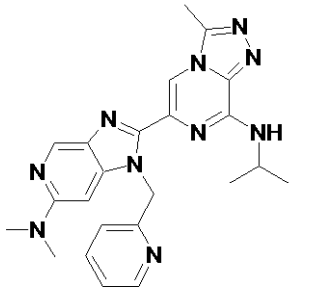
10

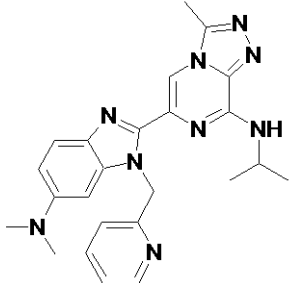
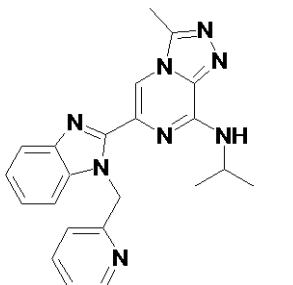
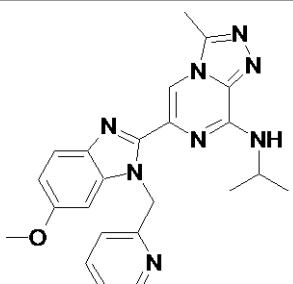
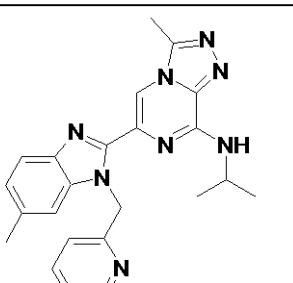
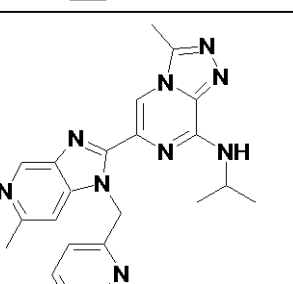
20

30

40

23		
24		10
25		20
26		30
27		40

28		
29		10
30		20
31		30
32		40

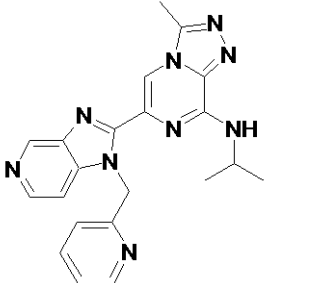
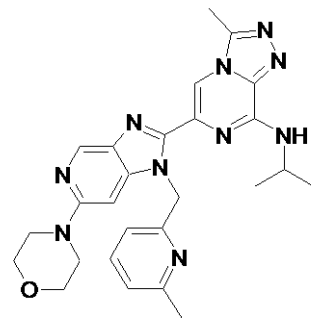
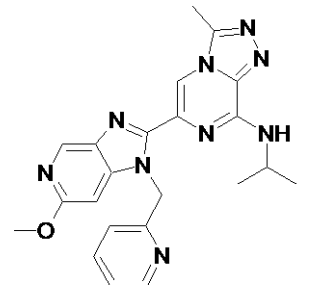
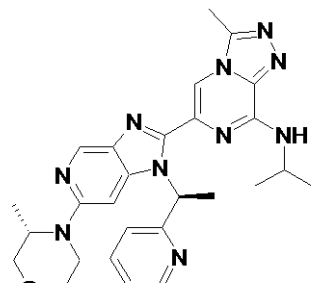
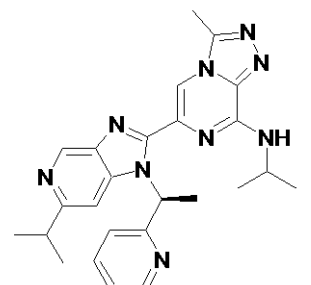
33	
34	
35	
36	
37	

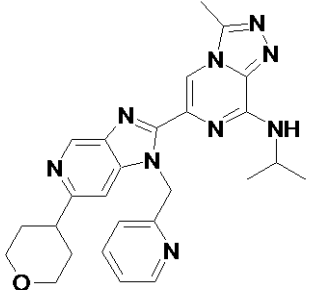
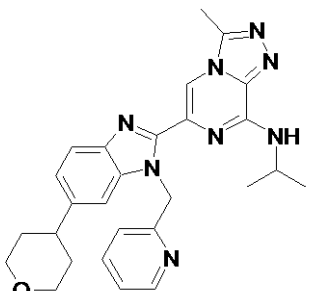
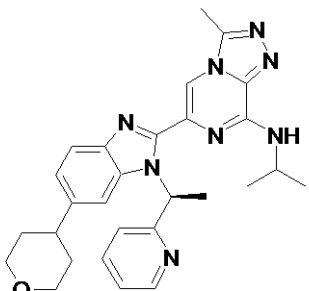
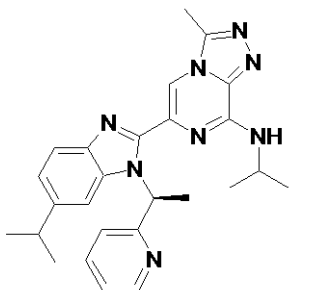
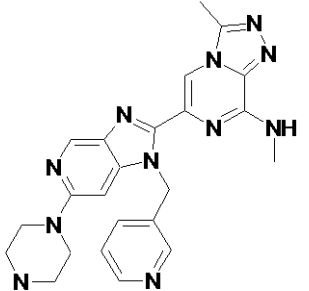
10

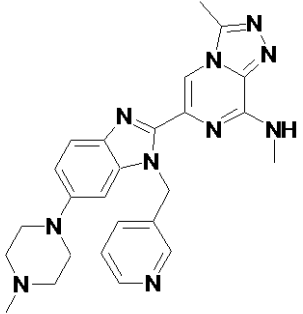
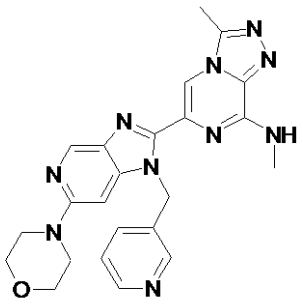
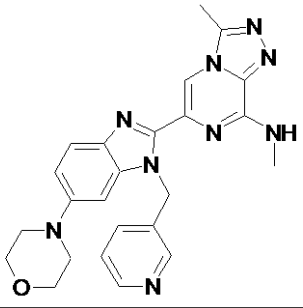
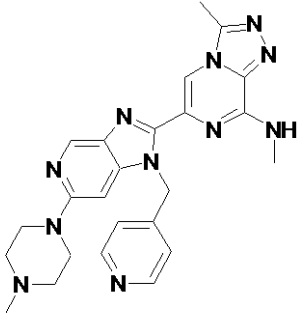
20

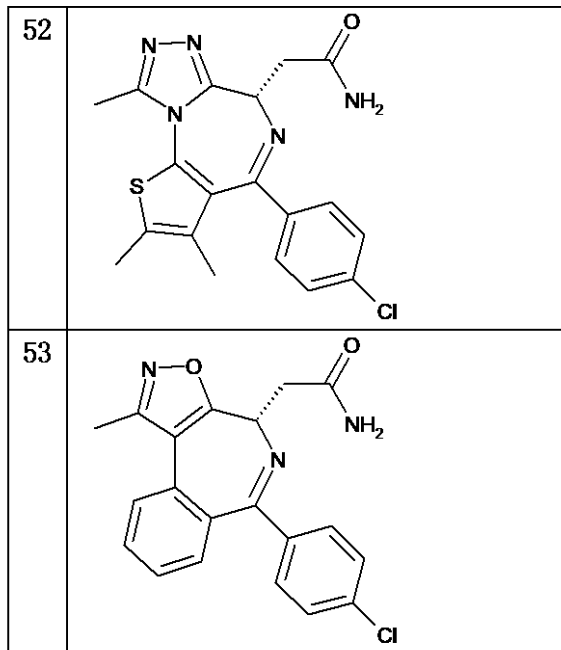
30

40

38		10
39		20
40		30
41		40
42		

43		10
44		20
45		30
46		40
47		

48		
49		10
50		20
51		30



10

【図面の簡単な説明】

【0009】

20

【図1】BET阻害剤1に関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。

【図2】BET阻害剤2に関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。

【図3】BET阻害剤3に関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。

【図4】BET阻害剤4に関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。

【図5】BET阻害剤5に関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。

30

【図6】BET阻害剤6に関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。

【図7】BET阻害剤7に関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。

【図8】BET阻害剤8に関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。

【図9】BET阻害剤9に関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。

【図10】BET阻害剤10に関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。

40

【図11】BET阻害剤11に関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。

【図12】BET阻害剤12に関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。

【0010】

各図は、例示されたBET阻害剤1-12の1つに関する、経時的な、AML細胞株MV-4-11Bにおける細胞成長(a)およびアポトーシス(b)の分析を示す。分析は、Essen BioScience IncuCyte(商標)FLR生細胞画像システムにより行う。これによって、24時間、自動的に画像を収集し、かつ分析することにより、経時的に、細胞挙動の観察および定量化が可能となる。この生細胞、非摂動画像手

50

法は、標準的な細胞インキュベータという制御された環境内で全て生成された動力的データをもたらす。

BET阻害剤処置細胞の細胞成長(a)は、DMSO対照処置細胞と比較して低減している。ボラセルチブ処置細胞の細胞成長は、DMSO対照処置細胞と比較して低減している。ボラセルチブ処置に加えたBET阻害剤の併用は、それぞれの単一処置以上に、細胞増殖を低減させる。

BET阻害剤処置細胞のアポトーシス(b)は、DMSO対照処置細胞と比較して増加している。ボラセルチブ処置細胞のアポトーシスは、DMSO対照処置細胞と比較して増加している。ボラセルチブ処置に加えたBET阻害剤の併用は、それぞれの単一処置以上に、アポトーシスを増加させる。

【0011】

細胞

MV-4-11Bは、TP53(c.742C>T、p.R248W、TP53に関してヘテロ接合性)における変異を達成した、ATCC(CRL-9591)からのAML細胞株MV-4-11である。MV-4-11B細胞を、10%のウシ胎仔血清および50μMのメルカプトエタノールを補充したRPMI1640培地を使用して、T-75フラスコ中で成長させた。培養物を、37°Cおよび5%のCO₂において加湿雰囲気インキュベートした。

アッセイ

IncuCyte生細胞画像アッセイのために、細胞を96ウェルプレートに蒔き、ポリ-D-リシンコーティングして、それぞれの化合物(BET阻害剤1~12、ボラセルチブ)と共に、単独かまたは組み合わせのいずれかでインキュベートした。アポトーシス細胞の検出のために、Essen BioSciences CellPlayer(商標)96ウェルKinetic Caspase-3/7 Reagentを添加した。

細胞増殖を判定するために、「コンフルエンス」(ウェル中の、細胞で覆われた領域)を読み出し情報として使用し、アポトーシス(死細胞)の量を決定するために、緑色蛍光の強度を読み出し情報として使用した。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明内では、用語「AML」は、世界保健機関(WHO)の2008年改訂版、骨髄性新生物および急性白血病の分類に基づいて、全ての形態の急性骨髄性白血病および関連する新生物を包含することを理解されたい。これらは：

反復性遺伝子異常を伴う急性骨髄性白血病

- ・ t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1を伴うAML
- ・ inv(16)(p13.1q22)またはt(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11を伴うAML
- ・ t(9;11)(p22;q23);MLLT3-MLLを伴うAML
- ・ t(6;9)(p23;q34);DEK-NUP214を伴うAML
- ・ inv(3)(q21q26.2)またはt(3;3)(q21;q26.2);RPN1-EVI1を伴うAML
- ・ t(1;22)(p13;q13);RBM15-MKL1を伴うAML(巨核芽球性)
- ・ 暫定的主体：NPM1変異を伴うAML
- ・ 暫定的主体：CEBPA変異を伴うAML
- ・ 変異を伴うAML：FLT3ITD、KIT、N-RAS、MLL、WT1、IDH1/2、TET2、DNMT3A、ASXL1

脊髄形成異常症関連の変化を伴う急性骨髄性白血病

治療関連の骨髄性新生物

特定不能の急性骨髄性白血病

- ・ 最小分化を伴うAML

10

20

30

40

50

- ・成熟を伴わない A M L
- ・成熟を伴う A M L
- ・急性骨髄単球性白血病
- ・急性単芽球性 / 単球性白血病
- ・急性赤血球系白血病
 - 純粋赤血球系白血病
 - 赤白血病、赤血球系 / 骨髄性
- ・急性巨核芽球性白血病
- ・急性好塩基球性白血病
- ・骨髄線維症を伴う急性汎骨髄症
 - 骨髄性肉腫
 - ダウン症候群関連骨髄性増殖
- ・一過性異常骨髄症
- ・ダウン症候群関連骨髄性白血病
 - 芽細胞性形質細胞様の樹状細胞新生物

10

である。

【 0 0 1 3 】

本発明に基づいて、ポラセルチブは、非経口的に（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、経皮的または皮下注射）投与されてもよく、かつ単独または共に、各投与経路に適切な従来の無毒な薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する好適な投薬単位製剤に製剤化されてもよい。本発明内で好適な両方の有効成分の剤形および製剤は、当技術分野で公知である。例えば、そのような剤形および製剤には、W O 2 0 0 6 / 0 1 8 2 2 1 におけるポラセルチブに関して開示されているものが含まれる。

20

本発明に基づいて、B E T 阻害剤は、経口投与経路により投与されてもよく、かつ単独または共に、各投与経路に適切な従来の無毒な薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する好適な投薬単位製剤に製剤化されてもよい。

以下の実施例は、本発明をそれに限定することなく、本発明を例示するのに役立つ。

【 0 0 1 4 】

B E T 阻害剤の合成

B E T 阻害剤 5、7、11 および 13 ~ 51 の合成は、特許出願 W O 2 0 1 4 / 0 7 6 2 3 7 に開示されている。

30

B E T 阻害剤 8 は当技術分野で公知であり、例えば W O 2 0 1 4 / 0 6 8 4 0 2 に開示されている。

B E T 阻害剤 10 は当技術分野で公知であり、例えば Journal of Medicinal Chemistry (2013), 56(19), 7501-7515 に開示されている。

B E T 阻害剤 52 および 53 は当技術分野で公知である。

B E T 阻害剤 1 ~ 4、6、9 および 12 は、本明細書に記載されるように合成される。

【 0 0 1 5 】

【表 2】

略語リスト

ACN, CH ₃ CN	アセトニトリル	
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル	
Boc	tert-ブトキシカルボニル;ジ-tert-ブチルジカルボネート	
Boc ₂ O	Boc無水物	
CO	一酸化炭素	
DCM	ジクロロメタン	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	10
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	ジメチル-ピリジン-4-イル-アミン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EtOAcまたはEA	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
FCS	ウシ胎仔血清	
h	時間	
Hal	ハロゲン	20
HATU	N-[(ジメチルアミノ)-(1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-メチレン]-N-メチルメタン-アミニウムヘキサフルオロホスフェートN-酸化物	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
KOAc	酢酸カリウム	
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド	
M	モル濃度(mol/L)	
Min	分	30
ml	ミリリットル	
MS	質量分析	
N	規定	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NMR	核磁気共鳴分光分析法	
Pd ₂ dba ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)	
Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタン	40
PE	石油エーテル	
PPh ₃	トリフェニルホスフィン	

DIBAL	ジイソブチルアルミニウム水素化物
RP	逆相
Rpm	1分当たりの回転速度
RTまたはrt	室温
SOCl ₂	塩化チオニル
STAB	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
TBACl	テトラブチルアンモニウムクロリド
TBME	tert-ブチルメチルエーテル
TBTU	o-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
TEA	トリエチルアミン
tert	第三級
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
tR	保持時間[分]
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン
wt%	質量百分率
sat.	飽和
Ar	芳香族

10

20

【0016】

概 括

別段に明記されない限り、全ての反応は、市販の装置で、化学研究室で一般的に使用される方法を使用して実行される。空気および/または水分に影響されやすい出発物質は、保護ガス下で保管され、それを用いた対応する反応および操作は、保護ガス（窒素またはアルゴン）下で実行される。

化合物は、パイルシュタイン則に基づいて、Autonomソフトウェア(Beilstein)を使用して命名される。化合物が、構造式およびその命名法の両方により表され、矛盾が生じた場合は、構造式で決定される。

30

【0017】

クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィーを、Merck製のガラス上のシリカゲル60の既製のTLCプレート（蛍光指示薬F-254を用いる）で実行する。

本発明に基づく例示化合物の分取高圧クロマトグラフィー(HPLC)を、Waters製のカラム（名称：Sunfire C18 OBD、10 μ M、30 \times 100mm Part. No. 186003971；X-Bridge C18 OBD、10 μ M、30 \times 100 mm Part. No. 186003930）を用いて実行する。種々の勾配のH₂O/ACNを使用し、0.2%のHCOOHを水に添加して（酸性条件）、化合物を溶離する。塩基性条件下のクロマトグラフィーに関して、以下の配合に基づいて水を塩基性とする：5 mLの炭酸水素アンモニウム溶液（1 LのH₂Oに対して158 g）および2 mLの32%アンモニア（水溶液）を、H₂Oを用いて1 Lとする。

40

中間体化合物の分析HPLC（反応モニタリング）を、Waters製およびPhenomenex製のカラムを用いて実行する。分析機器はまた、それぞれの場合に、質量検出器を備えて提供される。

【0018】

HPLC質量分析/UV分光測定

本発明に基づく例示化合物の特徴付けのために、保持時間/MS-ESI⁺が、Agilent製のHPLC-MS装置（質量検出器を備えた高速液体クロマトグラフィー）を

50

使用してもたらされる。注入時に溶離する化合物には、ピークは保持時間 $t_{Ret} = 0$ が与えられる。

【0019】

HPLC分取方法

分取HPLC1

HPLC：333および334ポンプ

カラム：Waters X-Bridge C18 OBD、 $10\mu\text{m}$ 、 $30 \times 100\text{mm}$ 、Part.No.186003930溶媒：A： H_2O 中の 10mM の NH_4HCO_3 ；B：アセトニトリル（HPLCグレード）

検出：UV/Vis-155

流量： $50\text{mL}/\text{分}$

勾配：0.00～1.50分：1.5% B

1.50～7.50分：変動

7.50～9.00分：100% B

【0020】

分取HPLC2

HPLC：333および334ポンプ

カラム：Waters Sunfire C18 OBD、 $10\mu\text{m}$ 、 $30 \times 100\text{mm}$ 、Part.No.186003971溶媒：A： H_2O +0.2%の HCOOH ；B：アセトニトリル（HPLCグレード）+0.2%の HCOOH

検出：UV/Vis-155

流量： $50\text{mL}/\text{分}$

勾配：0.00～1.50分：1.5% B

1.50～7.50分：変動

7.50～9.00分：100% B

HPLC分析方法

LCMS BAS1

HPLC：Agilent 1100シリーズ

MS：Agilent LC/MSD SL

カラム：Phenomenex Mercury Gemini C18、 $3\mu\text{m}$ 、 $2 \times 20\text{mm}$ 、Part.No.00M-4439-B0-CE溶媒：A： 5mM の $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ 中の 20mM の NH_3 ；B：アセトニトリル（HPLCグレード）

検出：MS：ポジティブモードおよびネガティブモード

質量範囲： $120 \sim 900\text{m/z}$ 流量： $1.00\text{mL}/\text{分}$ カラム温度： 40

勾配：0.00～2.50分：5% 95% B

2.50～2.80分：95% B

2.81～3.10分：95% 5% B

【0021】

VAB

HPLC：Agilent 1100/1200シリーズ

MS：Agilent LC/MSD SL

カラム：Waters X-Bridge BEH C18、 $2.5\mu\text{m}$ 、 $2.1 \times 30\text{mm}$ XP溶媒：A： 5mM の $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ 中の 19mM の NH_3 ；B：アセトニトリル（HPLCグレード）

10

20

30

40

50

検出：MS：ポジティブモードおよびネガティブモード

質量範囲：100～1200 m/z

流量：1.40 mL / 分

カラム温度：45

勾配：0.00～1.00分：5% 100%B

1.00～1.37分：100%B

1.37～1.40分：100% 5%B

【0022】

METHOD 85__GVK

HPLC:Water UPLC

MS:Micromass Triple quad

カラム:Waters X-Bridge C18、3.5 μm、4.6 × 150 mm

溶媒:A:H₂O中の10 mMのNH₄HCO₃; B:アセトニトリル(HPLCグレード)

検出:ES/APCI MODE

質量範囲:120～900 m/z

流量:1.00 mL / 分

カラム温度:25

勾配:0.00～1.50分:5%B

1.50～3.00分:5% 15%B

3.00～7.00分:15% 55%B

7.00～10.00分:55% 95%B

10.00～14.00分:95%B

14.00～17.00分:95% 5%B

【0023】

RND-FA-4.5-MIN

HPLC:Water UPLC

MS:Micromass Triple quad

カラム:Aquity UPLC BEH C18、1.7 μm、2.1 × 100 mm

溶媒:A:水中の0.1%のギ酸、B:アセトニトリル中の0.1%のギ酸;

検出:ES/APCI MODE

流量:0.6 mL / 分

カラム温度:35

勾配:0.00～0.40分:3%B

0.40～3.20分:3% 98%B

3.20～3.80分:98%B

3.80～4.20分:98% 3%B

4.20～4.50分:3%B

【0024】

BET阻害剤1～3および12の合成

図式1:

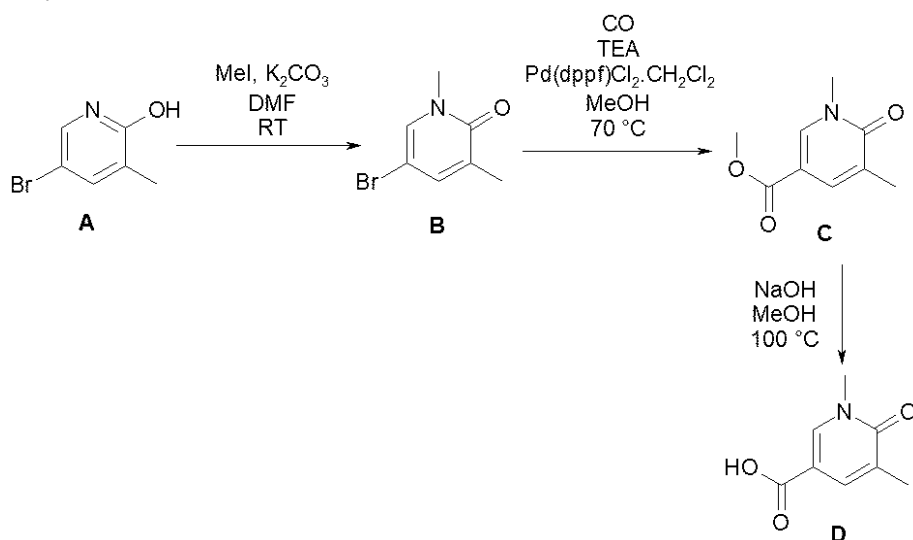
10

20

30

40

【化2】



10

【0025】

中間体Bの合成

DMF (5 mL) 中の出発物質 A (1.00 g; 5.053 mmol) および炭酸カリウム (1.397 g; 10.105 mmol) の懸濁液に、ヨードメタン (0.346 mL; 5.558 mmol) を注意深く添加する。反応混合物を、終夜 (16 h) 室温で攪拌する。反応混合物を、次に 10% アンモニア溶液 (10 mL) でクエンチし、30 mL の水を添加する。それを、3 × 50 mL の EtOAc で抽出する。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を得る。

20

収率: 98% (1.0 g; 4.95 mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 202 / 204; t_{Ret} = 0.65 分; 方法 LCMS BAS1

【0026】

中間体Cの合成

BUCHI GLASS USTER からのカルボニル化反応器中で、中間体 B (3.30 g; 16.006 mmol) を MeOH (80.00 mL) に溶解し、TEA (5.399 mL; 40.015 mmol) を添加する。次に、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (389.00 mg; 0.476 mmol) を添加し、反応器を閉じて、一酸化炭素で満たす (8 パール)。反応器を 70 °C まで加熱し、終夜 18 時間攪拌する。反応混合物を、シリカの小パッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄する。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を、シリカクロマトグラフィ-CombiFlash (カラム: Redisep Rf、120 g; 勾配: cHex / EtOAc = 100% / 0% ~ 50% / 50%; 流量 = 30 mL / 分、28 カラム体積; 検出波長: 254 nm) で精製する。生成物を含有する画分を合わせて、減圧下で濃縮する。

30

収率: 90% (2.6 g; 14.35 mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 182; t_{Ret} = 0.49 分; 方法 LCMS BAS1

40

【0027】

中間体Dの合成

中間体 C (2.60 g; 14.35 mmol) を、MeOH 中で懸濁させる。水酸化ナトリウム (1 M 溶液、45 mL; 45.00 mmol) を添加し、反応混合物を、100 °C まで 2 時間加熱する (Drysyn、還流)。MeOH を減圧下で除去し、1 N の HCl (46 mL) をこの溶液に添加し、沈殿が起きる。沈殿物を濾別し、減圧下で乾燥させる。

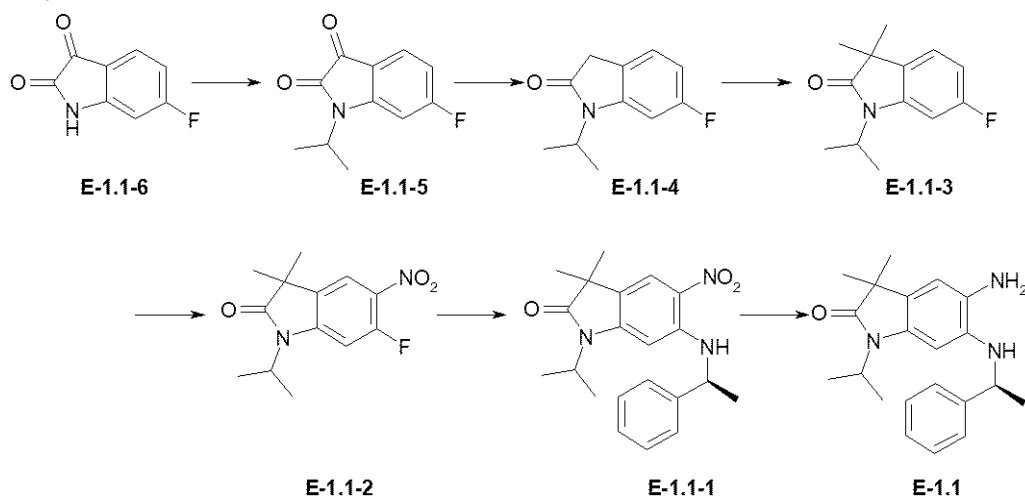
収率: 98% (2.34 g; 14.00 mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 168; t_{Ret} = 0 分; 方法 LCMS BAS1

図式 2

50

【化3】



10

【0028】

中間体 E - 1 . 1 - 5 の合成

DMF (550 mL) 中の出発物質 E - 1 . 1 - 6 (55.0 g ; 333.1 mmol) の攪拌した溶液に、 K_2CO_3 (55.2 g ; 399.7 mmol) および 2 - ヨード - プロパン (73.6 g ; 433.0 mmol) を 25 で添加する。反応混合物を 25 で 16 時間攪拌する。次に、この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧下で濃縮し、粗製化合物を得る。粗製物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (230 ~ 400 μ M) を使用し、酢酸エチルおよびヘキサンの溶離混合物を用いて精製する。

20

収率 : 51% (35.0 g ; 169.0 mmol)

HPLC - MS : $(M + H)^+ = 208$; $t_{Ret} = 2.02$ 分 ; 方法 RND - FA - 4 . 5 - MIN

【0029】

中間体 E - 1 . 1 - 4 の合成

エタノール (1100 mL) 中の中間体 E - 1 . 1 - 5 (35.0 g ; 169.0 mmol) の攪拌した溶液に、ヒドラジン水和物 (550 mL) を 25 で添加する。反応混合物を 110 で 16 時間加熱する。反応混合物を濃縮し、粗製物質を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧下で濃縮し、粗製化合物を得て、これをカラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (230 ~ 400 μ M) を使用し、酢酸エチルおよびヘキサンの溶離混合物を用いて精製する。

30

収率 : 47% (15.3 g ; 79.4 mmol)

HPLC - MS : $(M + H)^+ = 194$; $t_{Ret} = 2.06$ 分 ; 方法 RND - FA - 4 . 5 - MIN

中間体 E - 1 . 1 - 3 の合成

THF (480 mL) 中の中間体 E - 1 . 1 - 4 (24.0 g ; 124.4 mmol) の攪拌した溶液に、水素化ナトリウム (9.5 g ; 397.5 mmol) を数回に分けて 0 で添加する。反応混合物を 25 で 20 分間攪拌し、次に、ヨウ化メチル (24.8 mL ; 385.1 mmol) を滴下添加する。25 で 1 時間攪拌した後、反応混合物を NH_4Cl 飽和溶液に注入し、酢酸エチルで 2 回抽出する。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させる。粗製化合物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (230 ~ 400 μ M) を使用し、酢酸エチルおよびヘキサンの溶離混合物を用いて精製する。

40

収率 : 62% (17.0 g ; 76.9 mmol)

HPLC - MS : $(M + H)^+ = 222$; $t_{Ret} = 2.42$ 分 ; 方法 RND - FA - 4 . 5 - MIN

【0030】

50

中間体 E - 1 . 1 - 2 の合成

酢酸 (5 5 0 m L) 中の中間体 E - 1 . 1 - 3 (1 7 . 0 g ; 7 6 . 9 m m o l) の攪拌した溶液に、発煙 HNO_3 (8 . 5 g ; 1 3 4 . 9 m m o l) を 2 5 で添加する。反応混合物を 2 5 で 1 5 分間攪拌し、次に、濃 H_2SO_4 (1 7 . 0 g ; 1 7 3 . 5 m m o l) を添加し、この混合物を 2 5 で 3 0 分間攪拌する。反応完了後、反応混合物を氷冷水に注入した。得られた固体を濾過し、乾燥させた。この固体を、酢酸エチルを用いて再結晶し、純粋な化合物を得た。

収率 : 4 9 % (1 0 . 0 g ; 3 7 . 6 m m o l)

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 2 6 7 ; t_{Ret} = 1 0 . 7 7 分 ; 方法 : M E T H O D

8 5 _ G V K

【 0 0 3 1 】

中間体 E - 1 . 1 - 1 の合成

中間体 E - 1 . 1 - 2 (4 . 5 g ; 1 6 . 5 m m o l) を N M P (2 0 m L) に溶解し、D I P E A (4 . 0 m L ; 2 2 . 3 m m o l) および (S) - 1 - フェニル - エチルアミン (2 . 6 5 m L ; 2 0 . 1 m m o l) を 2 0 で添加する。反応混合物を 5 0 で 3 時間攪拌する。反応混合物を水に注入し、D C M で抽出する。合わせた有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮する。粗製化合物を、カラムクロマトグラフィーにより、シリカゲル (5 0 μm) を使用し、酢酸エチルおよびシクロヘキサンの溶離混合物を用いて精製する。

収率 9 5 % (5 . 7 6 g ; 1 5 . 7 m m o l)

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 3 2 7 ; t_{Ret} = 1 . 2 2 分 ; 方法 L C M S B A S 1

【 0 0 3 2 】

中間体 E - 1 . 1 の合成

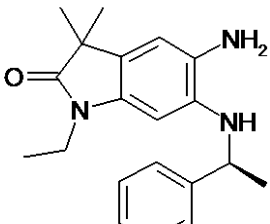
中間体 E - 1 . 1 - 1 (5 . 7 6 g ; 1 5 . 7 m m o l) を T H F (5 0 m L) に溶解し、B U C H I オートクレープに入れる。ラネー - N i (5 0 0 m g) を添加し、6 パールで 1 6 時間水素化する。反応混合物を、セライトのプラグを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。

収率 7 4 % (3 . 7 7 0 g ; 1 1 . 3 2 6 m m o l)

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 3 3 8 ; t_{Ret} = 0 . 8 4 分 ; 方法 V A B

中間体 E - 1 . 2 を、E - 1 . 1 の手順に類似して合成することができる。

【 表 3 】

番号	構造	MS (M+H) ⁺ ; t_{Ret} HPLC[分]	HPLC法
E-1.2		M+H=324; t_{Ret} = 1.02	VAB

【 0 0 3 3 】

図式 3

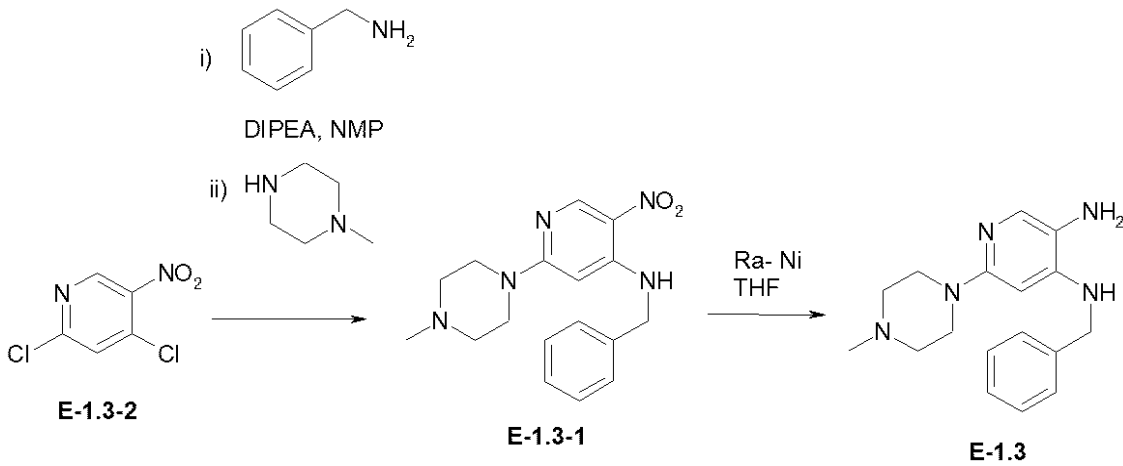
10

20

30

40

【化4】



10

【0034】

中間体 E - 1 . 3 - 1 の合成

NMP中の2,4-ジクロロ-5-ニトロ-ピリジンE-1.3-2(5.00g; 25.908mmol)の溶液に、DIPEA(8.372mL、51.817mmol)およびベンジルアミン(3.054mL、28.499mmol)を添加する。この混合物をRTで1時間攪拌する。次に、1-メチルピペラジン(3.172mL; 28.499mmol)を添加し、この混合物を50℃で終夜攪拌する。残留物をisoluteにロードし、5つに分けて、塩基性分取逆相クロマトグラフィー(方法:分取HPLC1)を使用して精製する。生成物を含む画分を合わせて、凍結乾燥する(収率:66%、5.619g; 17.163mmol)。

20

【0035】

中間体 E - 1 . 3 の合成

中間体E-1.3-1(400mg; 1.222mmol)をTHF(50mL)に溶解し、BUCHIオートクレブに入れる。ラネー-Niを添加し、反応物を5バールの水素圧力で終夜水素化する。反応混合物をセライトのプラグで濾過する。次に、濾液を減圧下で濃縮する。生成物を、さらに精製することなく次の工程で使用する。

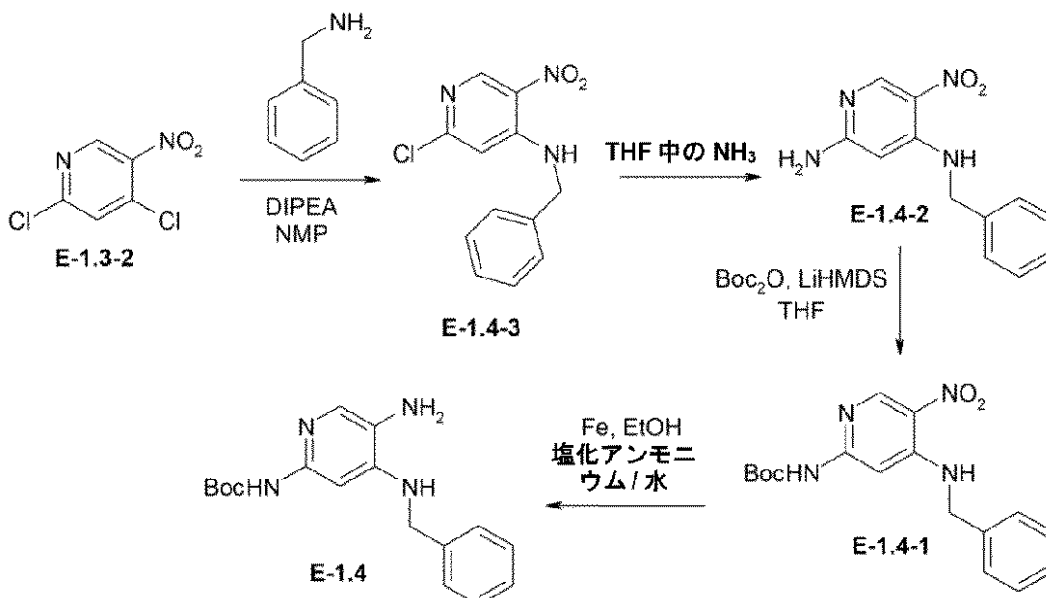
30

収率:74%(270mg; 0.908mmol)

HPLC-MS:(M+H)⁺=298;t_{Ret}=0.68分;方法VAB

図式4

【化5】



40

50

【0036】

中間体 E - 1 . 4 - 3 の合成

NMP中のE - 1 . 3 - 2 (10 . 00 g ; 51 . 817 mmol) およびベンジルアミン (5 . 552 g ; 51 . 817 mmol) の攪拌した溶液に、DIPEA (20 . 053 g ; 155 . 451 mmol) を0 で添加する。この混合物をRTで1時間攪拌する。水を添加し、生成物の沈殿が起きる。生成物を濾別し、真空下で乾燥させる。生成物を、さらに精製することなく次の工程で使用する (収率 : 88 %、12 . 00 g ; 45 . 510 mmol)。

【0037】

中間体 E - 1 . 4 - 2 の合成

THF中の中間体E - 1 . 4 - 3 (10 . 00 g ; 38 . 02 mmol) の溶液を、鋼製の爆発物容器に入れる。液体アンモニアを - 78 で添加し、この混合物を90 で16時間攪拌する。反応物を減圧下で濃縮する。水を添加し、生成物の沈殿が起きる。生成物を濾別し、真空下で乾燥させる。残留物を、さらに精製することなく次の工程で使用する (収率 : 97 %、9 . 000 g ; 36 . 85 mmol)。

10

【0038】

中間体 E - 1 . 4 - 1 の合成

LiHMDS (THF中の1M、55 . 271 mmol) を、 - 78 で、THF中の中間体E - 1 . 4 - 2 (9 . 00 g ; 36 . 85 mmol) の溶液に添加する。この混合物を - 78 で15分間攪拌する。次に、Boc無水物 (8 . 836 g ; 40 . 53 mmol) を添加し、この混合物を - 78 で1時間攪拌する。反応混合物を、NH₄Cl水溶液でクエンチし、生成物の沈殿が起きる。生成物を濾別し、真空下で乾燥させる。残留物を、さらに精製することなく次の工程で使用する (収率 : 55 %、7 . 00 g ; 20 . 327 mmol)。

20

【0039】

中間体 E - 1 . 4 の合成

エタノール中の中間体E - 1 . 4 - 1 (7 . 00 g ; 20 . 327 mmol) の溶液に、水中の塩化アンモニウム (5 . 427 g、102 mmol) の溶液および鉄粉 (5 . 671 g ; 102 mmol) を添加する。反応物を80 で2時間攪拌する。反応混合物を、セライトを通して濾過する。濾液を減圧下で濃縮する。残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、塩基性アルミナで、1 ~ 2 %のMeOH (MeOH) / DCMを溶離液として使用して精製する。単離生成物を褐色固体として得る。それを、さらに精製することなく次の工程で使用する。

30

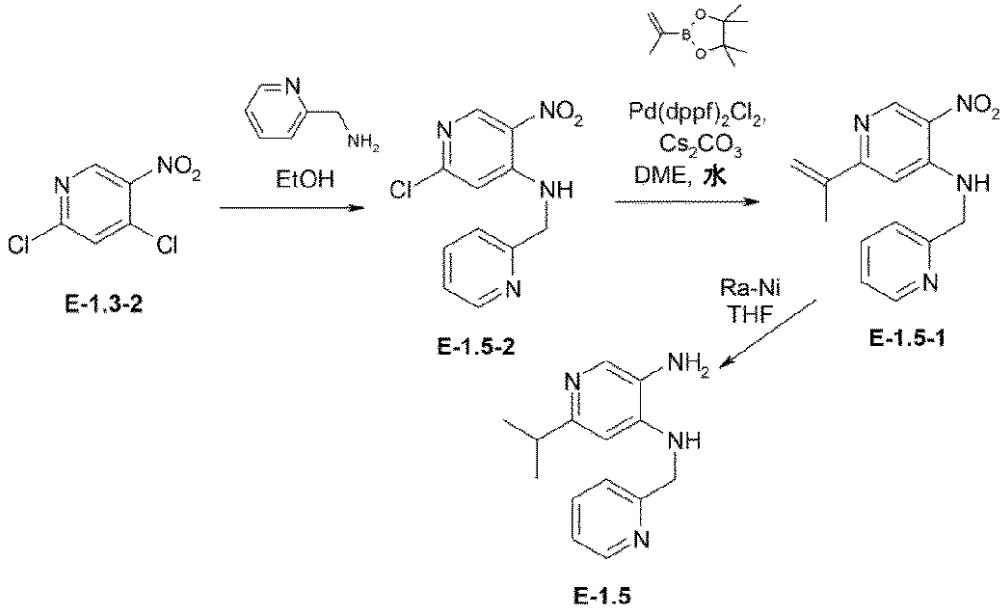
収率 : 70 % (4 . 50 g ; 14 . 314 mmol)

TLC (10 % MeOH / 90 % DCM) : R_f = 0 . 09

【0040】

図式 5

【化6】



10

【0041】

中間体 E - 1 . 5 - 2 の合成

E - 1 . 5 - 2 を、E - 1 . 4 - 3 の合成に関して記載された手順に類似して合成する。

20

中間体 E - 1 . 5 - 1 の合成

中間体 E - 1 . 5 - 2 (1 2 5 m g ; 0 . 4 7 m m o l)、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (プロパ - 1 - エン - 2 - イル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (2 0 0 μ L ; 1 . 0 6 m m o l)、炭酸セシウム (3 0 0 m g ; 0 . 9 0 m m o l) および [1, 1 - ビス [ジフェニルホスフィノ] - フェロセン] ジクロロパラジウム (3 0 m g ; 0 . 0 4 m m o l) を、7 . 5 m L のジメトキシエタンおよび 2 . 5 m L の水の中で懸濁させ、1 0 0 で 1 時間加熱する。反応混合物の溶媒を減圧下で除去し、逆相クロマトグラフィーを使用して粗生成物を精製する (方法 : 分取 H P L C 1)。

収率 : 4 3 % (5 5 m g ; 0 . 2 0 m m o l)

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 2 7 1 ; t_{Ret} = 1 . 0 9 分 ; 方法 L C M S B A S 1

30

【0042】

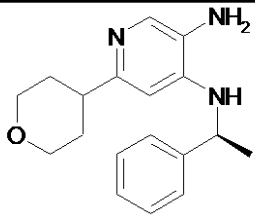
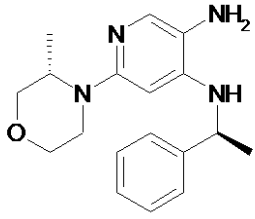
中間体 E - 1 . 5 の合成

E - 1 . 5 を、E - 1 . 3 - 1 からの E - 1 . 3 の合成に関して記載された手順に類似して合成する。

以下の中間体を、E - 1 . 3、E - 1 . 4 および E - 1 . 5 の手順に類似して合成する。

。

【表 4】

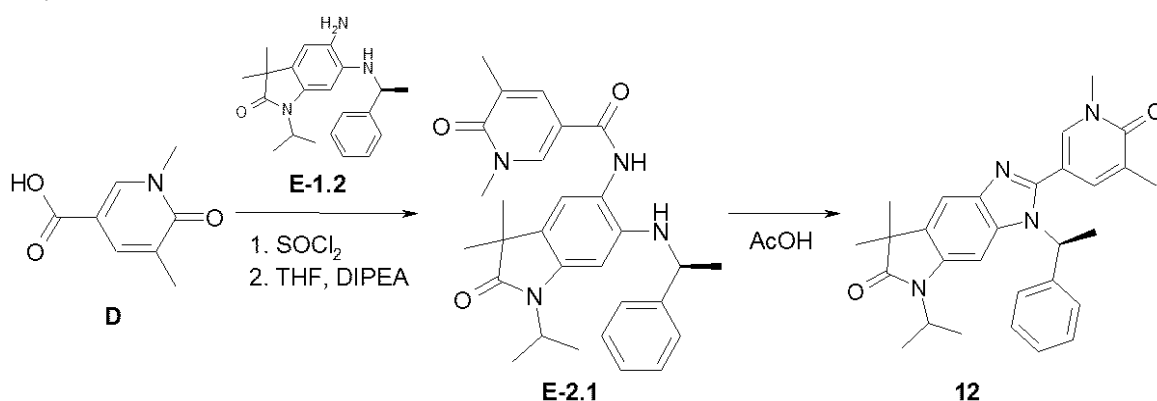
番号	構造	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC[分]	HPLC法
E-1.6		M+H = 298; t _{Ret.} = 0.80	VAB
E-1.7		M+H = 313; t _{Ret.} = 1.60	FECB5

10

【 0 0 4 3 】

図式 5

【化 7】



20

30

【 0 0 4 4 】

中間体 E - 2 . 1 の合成

中間体 D (5 2 m g ; 0 . 3 1 m m o l) を、 3 0 m L の塩化チオニル中で懸濁させ、 6 0 ° で 1 5 時間加熱する。反応混合物を減圧下で濃縮する。中間体 E - 1 . 2 (1 0 5 m g ; 0 . 3 1 m m o l) を、 5 m L の T H F に溶解し、 D I P E A (1 6 2 μ L ; 1 . 0 0 m m o l) を添加する。この反応混合物に、 2 m L の T H F に溶解した酸塩化物を添加し、得られた反応混合物を 2 0 ° で 1 2 時間撹拌する。溶媒を蒸発させ、逆相クロマトグラフィーを使用して粗生成物を精製する (方法 : 分取 H P L C 1) 。

収率 : 9 4 % (1 4 0 m g ; 0 . 2 9 m m o l)

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 4 8 7 ; t_{Ret.} = 1 . 2 2 分 ; 方法 L C M S B A S 1

40

【 0 0 4 5 】

B E T 阻害剤 1 2 の合成

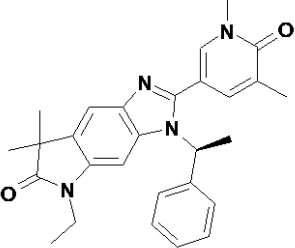
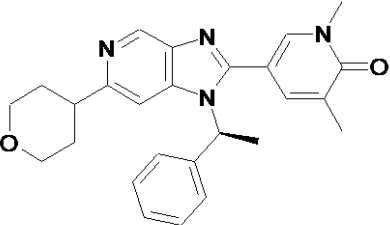
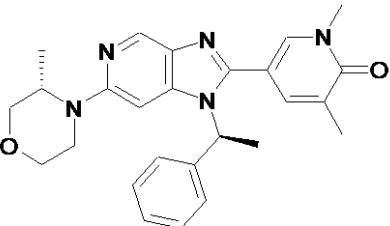
中間体 E - 2 . 1 (1 0 0 m g ; 0 . 2 1 m m o l) を 2 m L の酢酸に溶解し、 1 2 0 ° で 7 時間撹拌する。溶媒を蒸発させ、逆相クロマトグラフィーを使用して粗生成物を精製する (方法 : 分取 H P L C 2) 。

収率 : 3 8 % (3 7 m g ; 0 . 0 8 m m o l)

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 4 6 9 ; t_{Ret.} = 1 . 2 0 分 ; 方法 L C M S B A S 1

B E T 阻害剤 1 ~ 3 を、 B E T 阻害剤 1 2 の手順に類似して合成する。

【表 5】

番号	構造	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC[分]	HPLC法
1		M+H = 455; t _{Ret.} = 1.13	LCMS BAS1
2		M+H = 429; t _{Ret.} = 1.02	LCMS BAS1
3		M+H = 444; t _{Ret.} = 1.08	LCMS BAS1

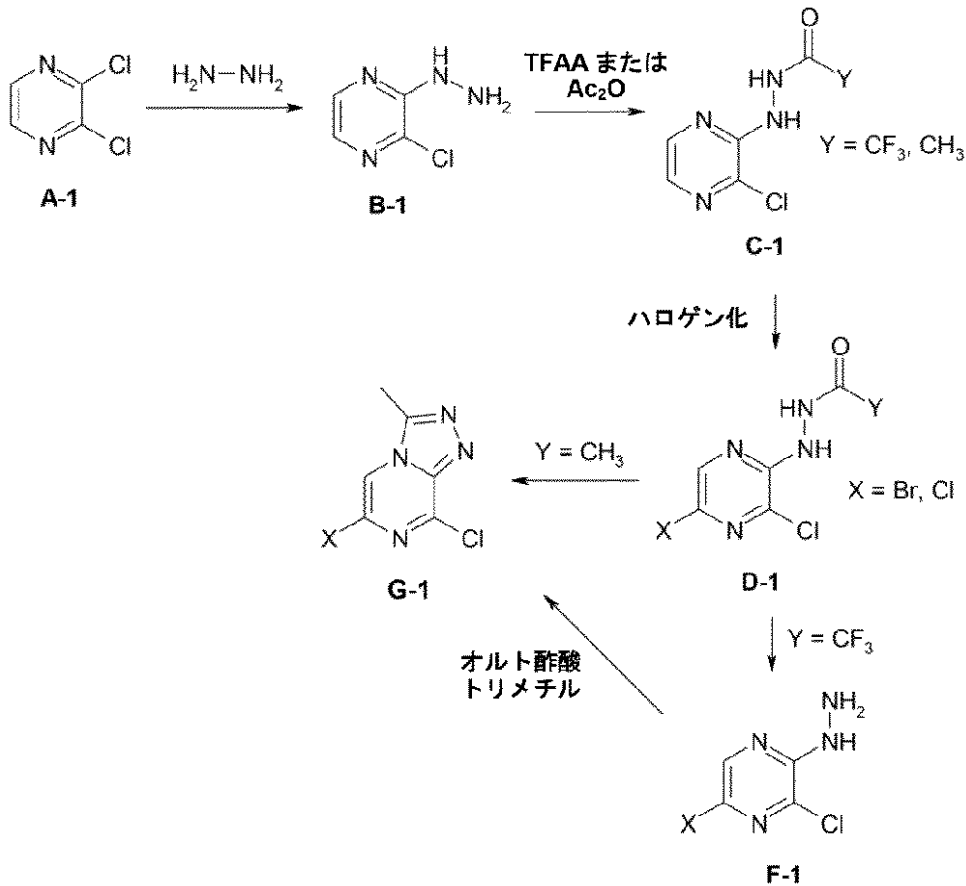
10

20

【 0 0 4 6 】

B E T 阻 害 剤 4、6 および 9 の 合 成
図 式 6

【化 8】



10

20

【0047】

中間体 B - 1 の合成

出発物質 A - 1 (15 g ; 100.68 mmol) およびヒドラジン水和物 65% (15.509 mL ; 201.37 mmol) を、45 mL のエタノールに溶解し、80 で 1 時間攪拌する。冷却中に沈殿が形成される。沈殿を少量の水でスラリー化し、濾別する。それを水で洗浄し、次に乾燥させ、生成物を得る。

30

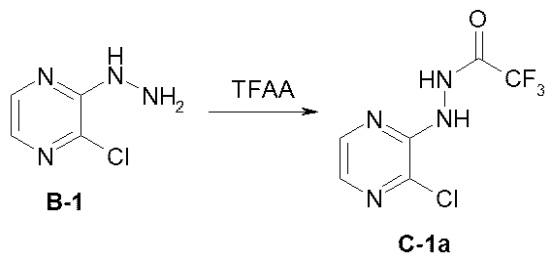
収率 : 93% (13.6 g ; 94.07 mmol)

HPLC - MS : (M + H)⁺ = 145 / 147 ; t_{Ret} = 0.34 分 ; 方法 F E C B 5

【0048】

中間体 C - 1 a の合成

【化 9】



40

中間体 B - 1 (15.6 g ; 108 mmol) を、THF (300 mL) 中でスラリー化し、氷浴中で -5 まで冷却する。トリフルオロ酢酸無水物 (17 mL ; 118 mmol) も 300 mL の THF に溶解し、最初の溶液にゆっくりと滴下する。1 時間後、大部分の THF を蒸発させ、次に、少量の水を添加し、この混合物を DCM で抽出する。有機相を MgSO₄ 上で乾燥させ、蒸発乾固させる。

収率 : 100%

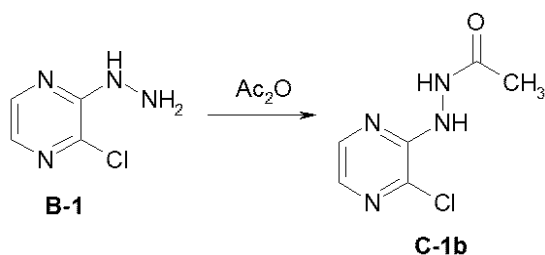
HPLC - MS : (M + H)⁺ = 241 / 243 ; t_{Ret} = 1.31 分 ; 方法 F S U N 2

【0049】

50

中間体 C - 1 b の合成

【化 1 0】



中間体 B - 1 (1 5 . 0 g ; 1 0 4 m m o l) を、周囲温度でトルエン (1 3 5 m L) 中に懸濁させる。7 . 5 m L のトルエンに溶解した無水酢酸 (1 1 . 1 g ; 1 0 9 m m o l) を、この懸濁液にゆっくりと添加する。反応混合物を周囲温度で 2 . 5 時間攪拌する。生成物を濾過により単離する。

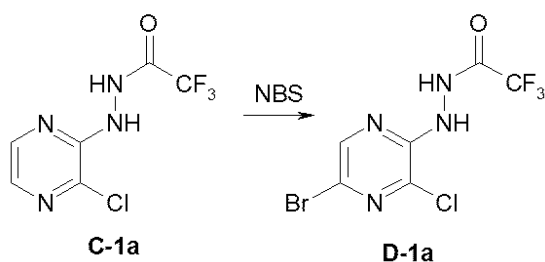
収率 : 9 9 % (1 9 . 2 g 、 1 0 3 m m o l)

E S I - M S : (M + H) ⁺ = 1 8 7 / 1 8 9

【 0 0 5 0】

中間体 D - 1 a の合成

【化 1 1】



中間体 C - 1 a (1 9 . 5 g ; 8 1 . 1 m m o l) を 3 0 0 m L の無水 D C M に溶解し、- 4 0 まで冷却する。その後、NBS (1 8 . 8 g ; 1 0 5 m m o l) を添加し、1 時間攪拌する。この溶液を水で希釈し、D C M で抽出する。次に、有機相をフラッシュクロマトグラフィーで精製する : 1 0 カラム体積内で c H e x / (E t O A c / C H ₃ C O O H = 9 / 1) = 8 0 % / 2 0 % ~ 7 0 % / 3 0 % 。

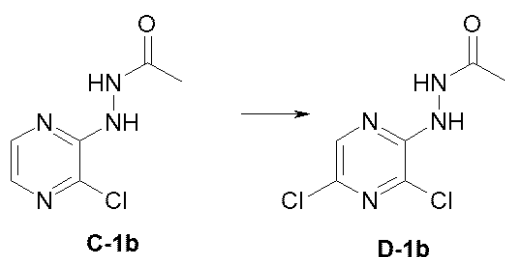
収率 : 1 1 % (2 . 8 3 g ; 8 . 8 5 9 m m o l)

H P L C - M S : (M - H) ⁻ = 3 1 7 / 3 1 9 / 3 2 1 ; t _{R e t} = 1 . 7 9 分 ; 方法 F S U N 2

【 0 0 5 1】

中間体 D - 1 b の合成

【化 1 2】



1 5 m L の E t O A c 中の中間体 C - 1 b (4 . 0 g ; 2 1 . 4 m m o l) の懸濁液に、0 . 3 0 g (1 . 1 m o l) の T B A C l を周囲温度で添加する。6 0 m L の A c O E t 中の N C S (2 . 9 g ; 2 1 . 4 m m o l) の溶液の添加後、反応混合物を 1 時間攪拌する。この溶液を約 1 . 5 時間攪拌し、その間に沈殿が形成される。生成物を濾過により単離する。

10

20

30

40

50

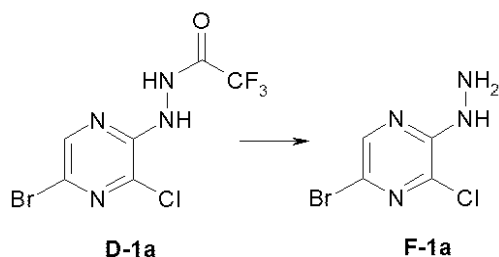
収率：23% (1.1g; 5.0mmol)

ESI-MS: (M-H)⁺ = 221 / 223 / 225

【0052】

中間体 F-1a の合成

【化13】



10

中間体 D-1a (1.59g; 4.97mmol) を 30mL の EtOH に溶解し、3mL の濃 HCl で処理する。それを 100 で 2 時間攪拌する。反応混合物を冷却し、水で希釈し、次に飽和 NaHCO₃ 溶液を用いて pH を 8 に調節する。水相を EtOAc で抽出し、有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、蒸発乾固させる。

収率：71% (945mg; 3.51mmol)

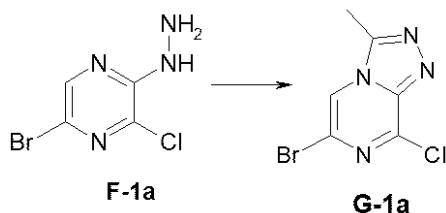
HPLC-MS: (M-H)⁻ = 221 / 223 / 225; t_{Ret} = 1.32分; 方法 F E C B 5

20

【0053】

中間体 G-1a の合成

【化14】



中間体 F-1a (945mg; 3.51mmol) を、12mL のオルト酢酸トリメチルに溶解し、130 まで 1 時間加熱する。この溶液を水で希釈し、EtOAc で抽出する。次に、有機相をフラッシュクロマトグラフィーで精製する：10カラム体積内で cHex / EtOAc = 70% / 30% ~ 55% / 45%。

30

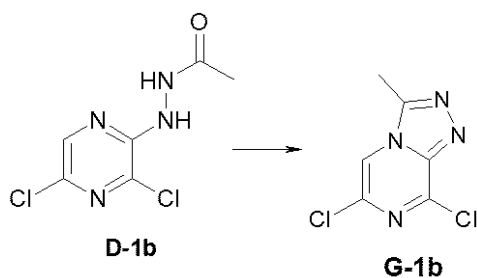
収率：71% (824mg; 3.33mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 247 / 249 / 251; t_{Ret} = 1.23分; 方法 F E C B 5

【0054】

中間体 G-1b の合成

【化15】



40

中間体 D-1b (5.0g; 22.6mmol) を 20mL の ACN に溶解し、加熱還流する。次に、SOCl₂ (3.5g, 29.4mmol) を添加する。反応混合物を、還流温度で約 1 時間、かつ 0 で 4 時間攪拌する。生成物を濾過により単離する。

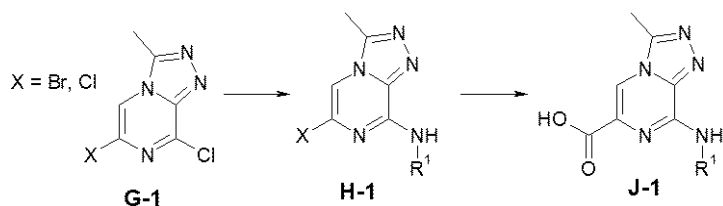
50

収率：96% (4.4 g ; 21.6 mmol)

ESI-MS : (M+H)⁺ = 203 / 205 / 207

図式 7

【化 16】

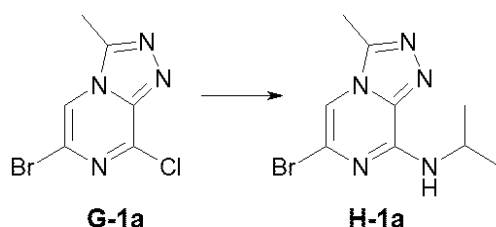


10

【0055】

中間体 H-1a の合成

【化 17】



20

中間体 G-1a (30.00 g ; 121.2 mmol)、イソプロピルアミン (14.30 g ; 242.44 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (17.20 g ; 133.33 mmol) を、150 mL の NMP に溶解し、80 で 2 時間 攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、蒸発乾固させる。

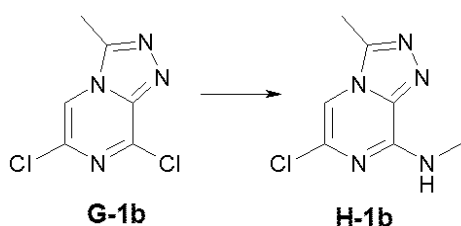
収率：70% (42.00 g ; 155.55 mmol)

HPLC-MS : (M+H)⁺ = 270 / 272 ; t_{Ret} = 0.69 分 ; 方法 VAB

【0056】

中間体 H-1b の合成

【化 18】



30

10.0 mL の NMP 中の G-1b (3.29 g ; 16.2 mmol) の溶液に、EtOH 中のメチルアミン 33% (6.1 g ; 65.4 mmol) を添加し、反応混合物を 1.5 時間 攪拌する。反応混合物を 50 mL の水で希釈する。生成物を濾過により単離する。

40

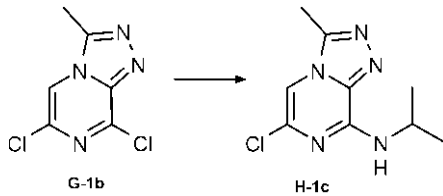
収率：88% (2.82 g ; 14.3 mmol)

ESI-MS : (M+H)⁺ = 198 / 200

【0057】

中間体 H-1c の合成

【化19】



中間体 G - 1 b (5 . 0 g ; 2 4 . 6 m m o l) を 5 0 m L の 水 に 溶 解 し、 0 ° C まで冷却する。次に、イソプロピルアミン (7 . 2 8 g ; 1 2 3 m m o l) を 添 加 し、この混合物を 0 ° C で 5 時 間 攪 拌 する。生成物を濾過により単離する。

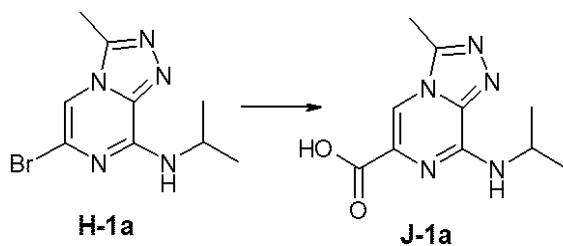
収率： 8 0 % (4 . 5 g ; 1 9 . 8 m m o l)

E S I - M S : (M + H) ⁺ = 2 2 6 / 2 2 8

【0058】

中間体 J - 1 a の 合 成

【化20】



中間体 H - 1 a (1 0 g ; 3 7 . 0 2 m m o l)、ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロ - メタン付加物 (3 . 0 2 g、 3 . 7 0 m m o l) およびトリエチルアミン (9 . 3 5 g ; 9 2 . 5 7 m m o l) を、 5 0 m L の メ タ ノール および 5 0 m L の N M P に 溶 解 する。反応混合物を 1 3 0 ° C かつ 2 バールの CO 圧力で 2 時 間 攪 拌 する。反応混合物を水で希釈し、 E t O A c で 抽出する。有機層を分離し、 M g S O ₄ 上で乾燥させ、蒸発乾固させる。分取 H P L C 1 の方法を使用して粗生成物を精製する。得られた中間体を 1 0 0 m L の T H F に溶解し、 1 0 0 m L の 1 N の L i O H 水溶液で処理する。 1 時 間 後、反応混合物を水で希釈し、 D C M で抽出する。有機層を分離し、 M g S O ₄ 上で乾燥させ、蒸発乾固させる。

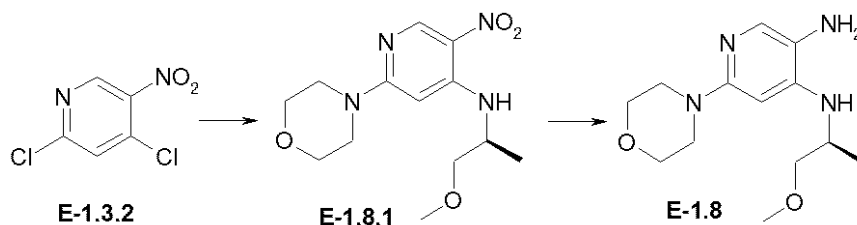
収率： 5 7 % (5 g ; 2 1 . 2 7 m m o l)

H P L C - M S : (M + H) ⁺ = 2 3 6 ; t _{R e t} = 0 . 0 分 ; 方法 V A B

【0059】

中間体 E - 1 . 8 の 合 成

【化21】



出発物質 E - 1 . 3 . 2 (5 0 0 m g ; 2 . 4 6 m m o l)、(2 S) - 1 - メトキシプロパン - 2 - アミン (2 1 9 m g ; 2 . 4 6 m m o l) およびトリエチルアミン (4 0 0 μ L ; 2 . 8 2 m m o l) を、 2 . 5 m L の N M P 中 で 懸濁させ、 2 5 ° C で 1 時 間 攪拌する。この懸濁液に、モルホリン (5 0 0 μ L ; 5 . 7 1 m m o l) を 添 加 し、得られた混合物を 5 0 ° C で 1 6 時 間 攪拌する。粗製の中間体を、逆相クロマトグラフィー (分取 H P L C 1) を 使用して精製する。この中間体を 3 0 m L の T H F に溶解し、炭素上のパラジウムを添加する。反応混合物を 2 5 ° C かつ 4 バールの水素圧力で 3 時 間 攪拌する。固体物質を濾別し、溶媒を蒸発させる。

10

20

30

40

50

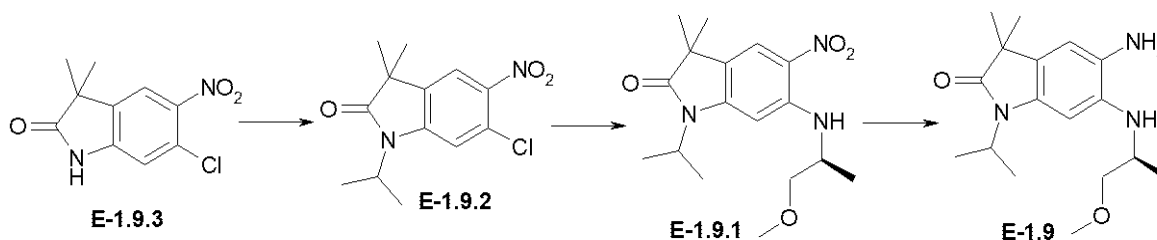
収率：65% (422 mg; 1.59 mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 267; t_{Ret} = 0.59分; 方法 VAB

【0060】

中間体 E-1.9 の合成

【化22】



THF超乾燥(6 mL)中の6-クロロ-3,3-ジメチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンのE-1.9.3(250 mg; 1.18 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(188 mg; 4.70 mmol)を0 で添加する。次に、2-ヨード-プロパン(696 mg; 4.12 mmol)を0 で添加し、反応混合物を25 で18時間攪拌する。反応混合物を水に注ぎ、DCMで2回抽出する。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮する。得られた残留物を、順相クロマトグラフィー(カラム: Interchim IR50-SI 40 g; 流量: 40 mL/分; 移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル = 1:1)を介して精製する。

得られた中間体、E-1.9.2(200 mg; 0.79 mmol)および(S)-2-メトキシ-1-メチル-エチルアミン(425 mg; 4.76 mmol)を、1 mLのNMPに溶解し、80 で18時間攪拌する。粗製の中間体を、逆相クロマトグラフィー(分取HPLC1)を使用して精製する。得られた中間体、E-1.9.1を、30 mLのTHFに溶解し、炭素上のパラジウムを添加する。反応混合物を25 かつ4バールの水素圧力で3時間攪拌する。固体物質を濾別し、溶媒を蒸発させる。

収率：42% (149 mg; 0.49 mmol)

HPLC-MS: (M+H)⁺ = 306; t_{Ret} = 0.81分; 方法 VAB

【0061】

中間体 E-1.10 を、中間体 E-1.8 および E-1.9 の手順に類似して合成する。

【表6】

番号	構造	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC[分]	HPLC法
E-1.10		M+H = 319; t _{Ret.} = 0.78	VAB

【0062】

BET阻害剤4の合成

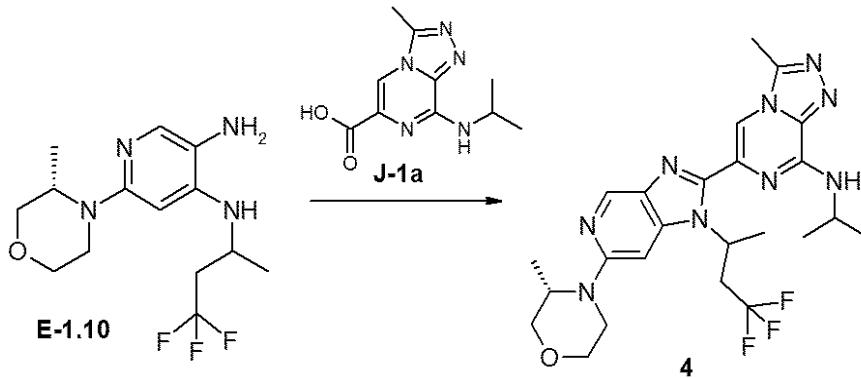
10

20

30

40

【化 2 3】



10

3 - メチル - 8 - [(プロパン - 2 - イル) アミノ] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 6 - カルボン酸の J - 1 a (58 mg ; 0 . 25 mmol)、ヒューニツヒ塩基 (125 μ L ; 0 . 77 mmol) および HATU (100 mg ; 0 . 26 mmol) を、2 mL の NMP に溶解する。反応混合物を 10 分間攪拌し、次に、E - 1 . 10 (63 mg ; 0 . 25 mmol) を添加し、得られた混合物を、25 でさらに 5 時間攪拌する。反応混合物を水および DCM で希釈する。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、溶媒を蒸発させる。粗製の間体を、4 mL の酢酸に溶解し、160 で 2 時間攪拌する。その後、反応混合物を、NaHCO₃ 水溶液を用いて中和し、DCM で抽出する。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、溶媒を蒸発させる。逆相クロマトグラフィー (方法 : 分取 HPLC 1) を使用して、粗生成物を精製する。

20

収率 : 25 % (32 mg ; 0 . 06 mmol)

HPLC - MS : (M + H)⁺ = 518 ; t_{Ret} = 1 . 14 分 ; 方法 LCMSBAS1

【 0 0 6 3 】

以下の実施例を、BET 阻害剤 4 の手順に類似して合成する。

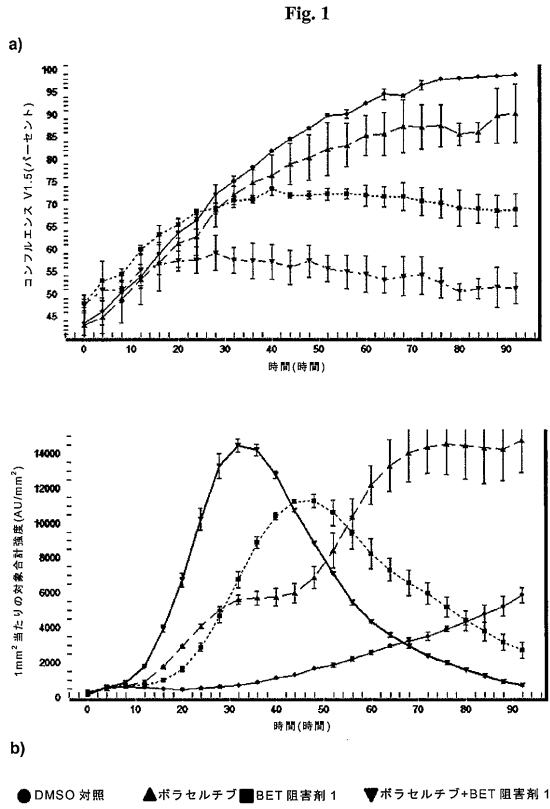
【表 7】

番号	構造	MS (M+H) ⁺ ; t _{Ret.} HPLC[分]	HPLC法
9		M+H = 466; t _{Ret.} = 1.02	LCMSBAS1
6		M+H = 505; t _{Ret.} = 1.22	LCMSBAS1

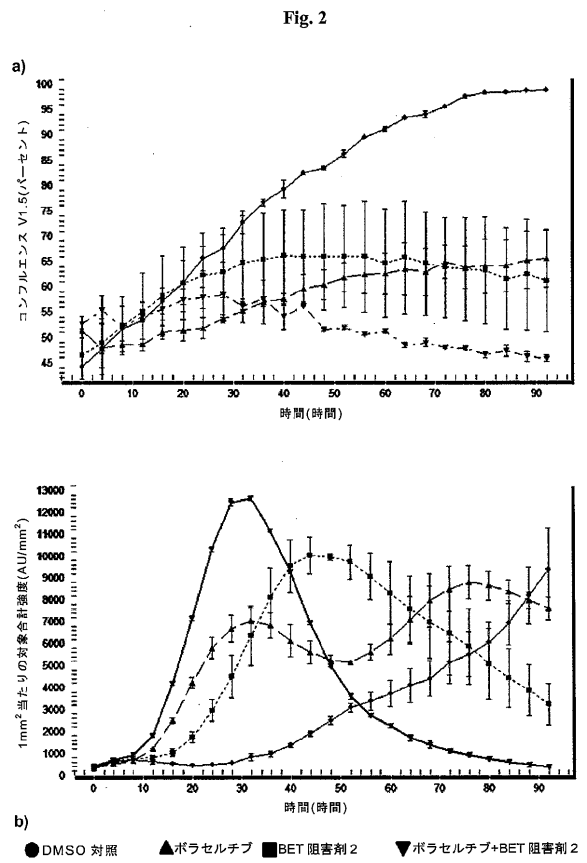
30

40

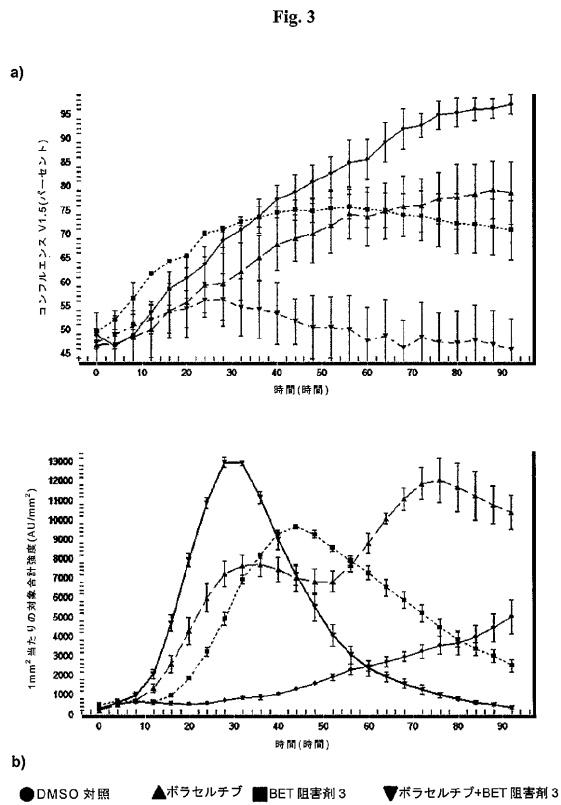
【 図 1 】



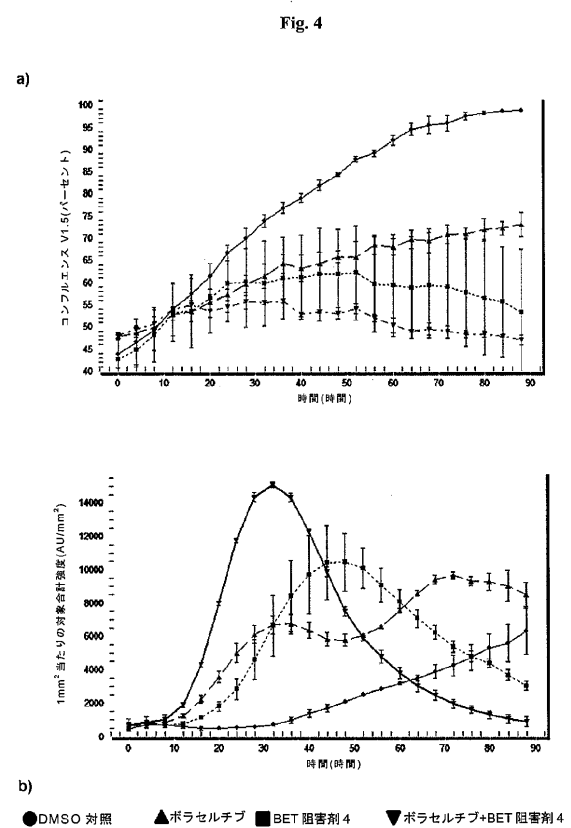
【 図 2 】



【 図 3 】

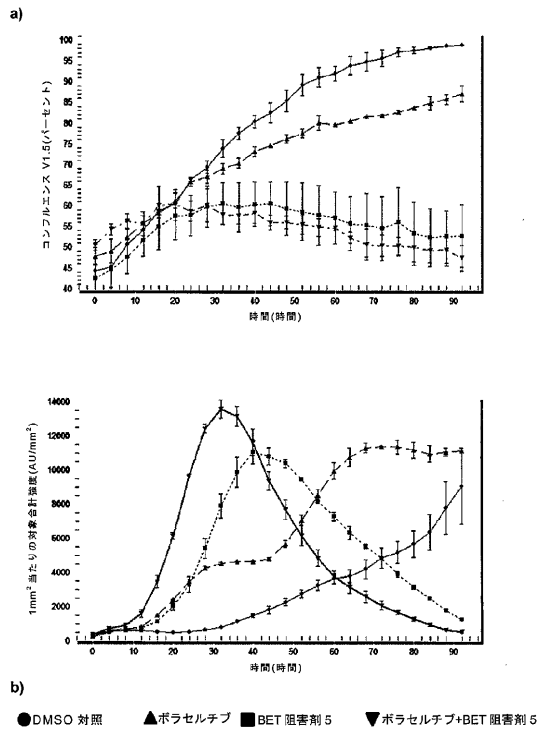


【 図 4 】



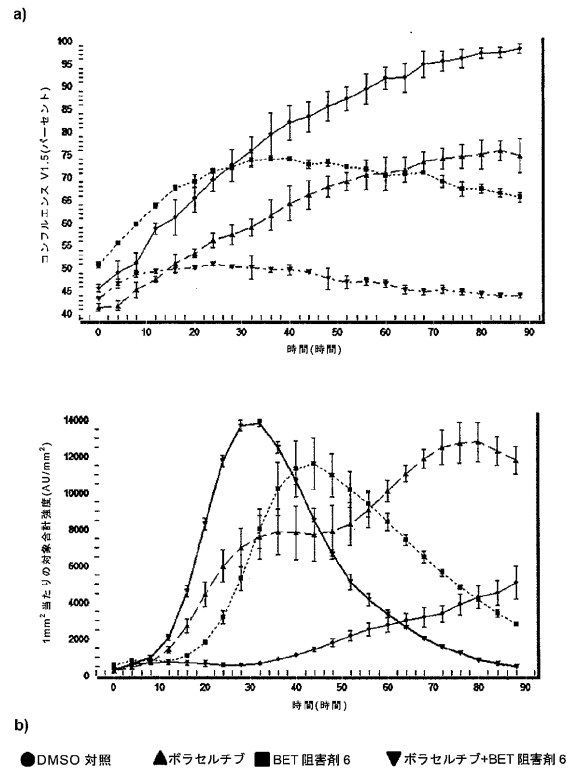
【 図 5 】

Fig. 5



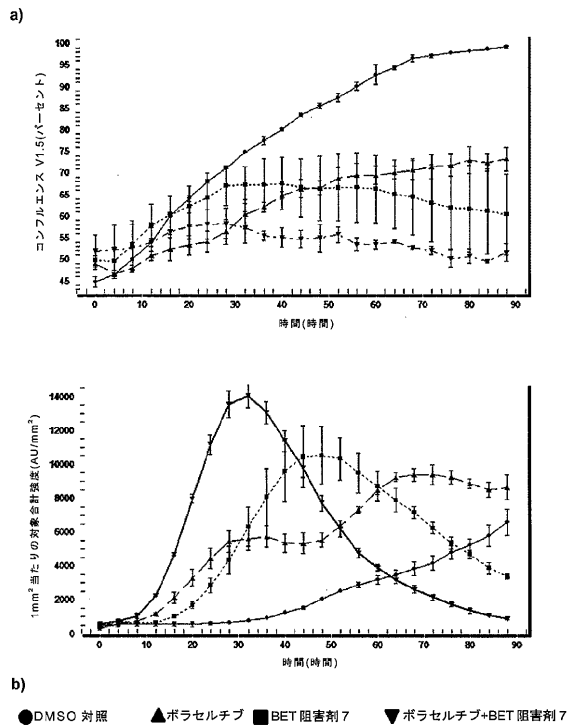
【 図 6 】

Fig. 6



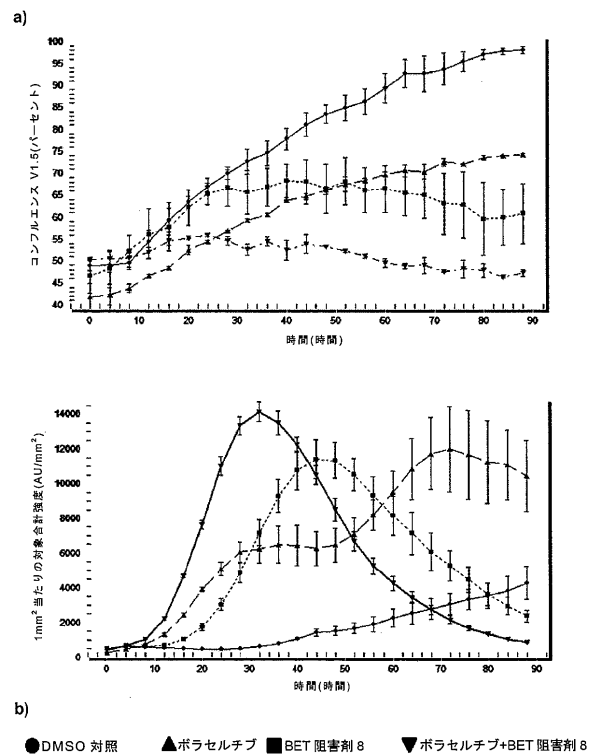
【 図 7 】

Fig. 7



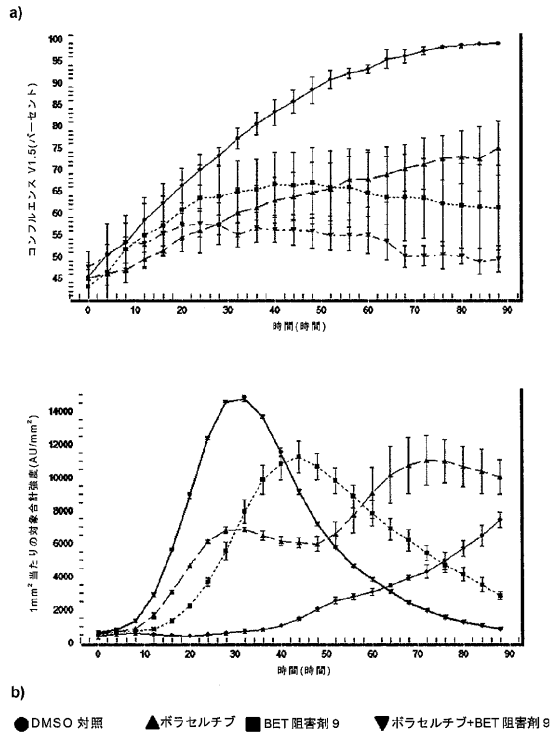
【 図 8 】

Fig. 8



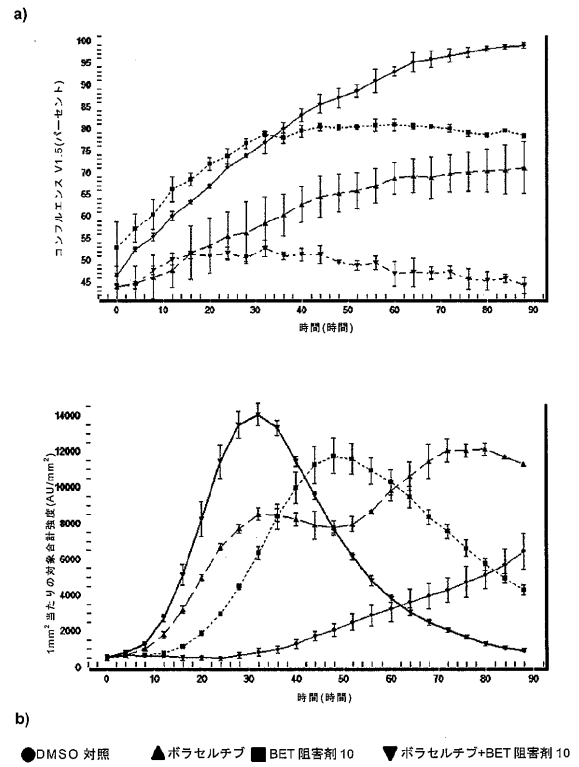
【 図 9 】

Fig. 9



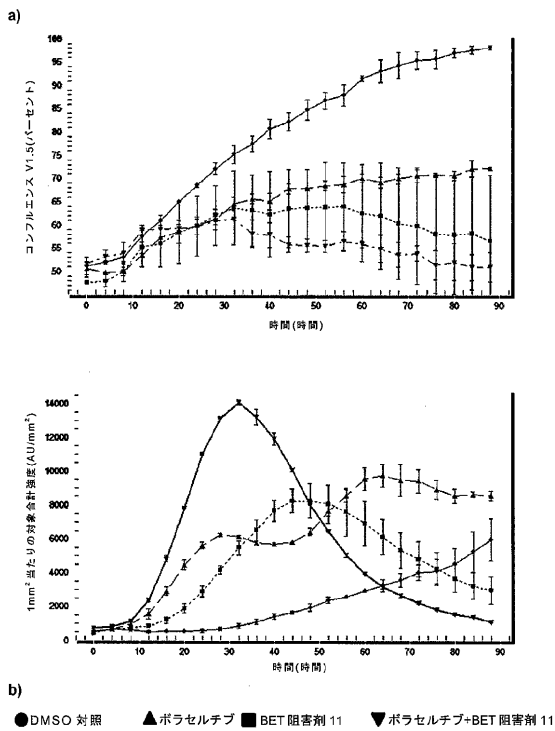
【 図 10 】

Fig. 10



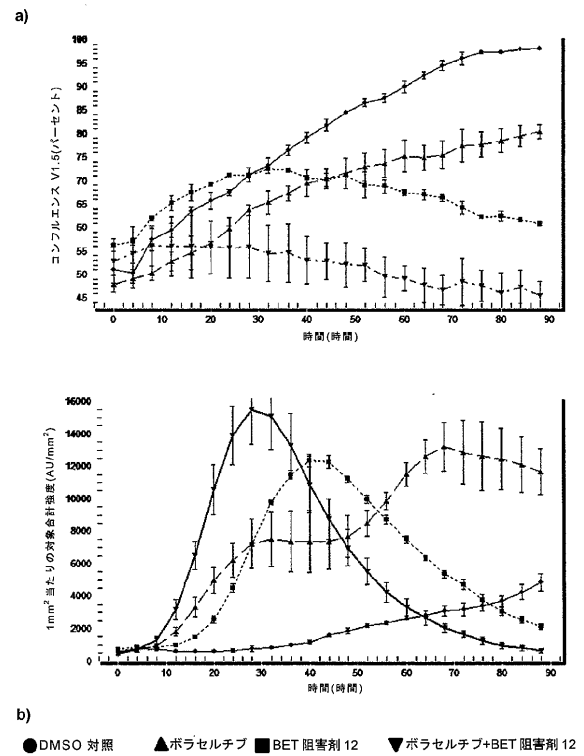
【 図 11 】

Fig. 11



【 図 12 】

Fig. 12



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2019/051733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/437 A61K31/4412 A61K31/4985 A61K31/519 A61K31/55 A61K31/5517 A61P35/02		
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 A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, 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	NIETO-JIMÉNEZ CRISTINA ET AL: "Targeting basal-like breast tumors with bromodomain and extraterminal domain (BET) and polo-like kinase inhibitors.", ONCOTARGET 21 MAR 2017, vol. 8, no. 12, 21 March 2017 (2017-03-21), pages 19478-19490, XP002789908, ISSN: 1949-2553	8,9,11,13
Y	the whole document figure 2	1-13
X	WO 2014/076237 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 22 May 2014 (2014-05-22) cited in the application Claims page 81, line 20	1-3,5,8,9,11-13
	----- -/--	
<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 20 March 2019		Date of mailing of the international search report 05/04/2019
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 Collura, Alessandra

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2019/051733

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2014/076146 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 22 May 2014 (2014-05-22) cited in the application Claims page 80, line 10</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,8, 11-13
Y	<p>WO 2014/068402 A2 (ONCOETHIX SA [CH]) 8 May 2014 (2014-05-08) cited in the application the whole document compounds 1-1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-4,7-13
Y	<p>WO 2013/033268 A2 (COFERON INC [US]; ARNOLD LEE DANIEL [US]; FOREMAN KENNETH W [US]; WERN) 7 March 2013 (2013-03-07) cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-4,7-13
Y	<p>D. RUDOLPH ET AL: "Efficacy and Mechanism of Action of Volasertib, a Potent and Selective Inhibitor of Polo-Like Kinases, in Preclinical Models of Acute Myeloid Leukemia", PHARMACOLOGICAL REVIEWS, vol. 352, no. 3, 3 February 2015 (2015-02-03), pages 579-589, XP55228939, US ISSN: 0031-6997, DOI: 10.1124/jpet.114.221150 the whole document page 588</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-13
Y	<p>BRIAN K. ALBRECHT ET AL: "Identification of a Benzoisoxazoloazepine Inhibitor (CPI-0610) of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Family as a Candidate for Human Clinical Trials", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 59, no. 4, 4 February 2016 (2016-02-04), pages 1330-1339, XP055439635, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01882 the whole document compound 10</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-3,7,8, 10-13
	----- -/--	

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2019/051733

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	OLIVIER MIRGUET ET AL: "Discovery of Epigenetic Regulator I-BET762: Lead Optimization to Afford a Clinical Candidate Inhibitor of the BET Bromodomains", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 56, no. 19, 10 October 2013 (2013-10-10), pages 7501-7515, XP55171468, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401088k cited in the application the whole document Chart 1	1-3,7,8, 10-13
A	----- KORKUT ANIL ET AL: "Perturbation biology nominates upstream-downstream drug combinations in RAF inhibitor resistant melanoma cells.", ELIFE 18 AUG 2015, vol. 4, 18 August 2015 (2015-08-18), XP002789909, ISSN: 2050-084X the whole document	1-13
X,P	----- TONTSCH-GRUNT ULRIKE ET AL: "Synergistic activity of BET inhibitor BI 894999 with PLK inhibitor volasertib in AML in vitro and in vivo.", CANCER LETTERS 01 MAY 2018, vol. 421, 1 May 2018 (2018-05-01), pages 112-120, XP002789910, ISSN: 1872-7980 the whole document	1-3,8, 11-13
Y,P	----- HAN YOUJIA ET AL: "Synergistic activity of BET inhibitor MK-8628 and PLK inhibitor Volasertib in preclinical models of medulloblastoma.", CANCER LETTERS 31 MAR 2019, vol. 445, 4 January 2019 (2019-01-04), pages 24-33, XP002789911, ISSN: 1872-7980 the whole document	1-13
X,P	----- HAN YOUJIA ET AL: "Synergistic activity of BET inhibitor MK-8628 and PLK inhibitor Volasertib in preclinical models of medulloblastoma.", CANCER LETTERS 31 MAR 2019, vol. 445, 4 January 2019 (2019-01-04), pages 24-33, XP002789911, ISSN: 1872-7980 the whole document	8-11,13
Y,P	----- the whole document	1-13

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2019/051733

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 2014076237	A1	22-05-2014	AR 093515 A1 10-06-2015			
			AU 2013346809 A1 07-05-2015			
			BR 112015011158 A2 11-07-2017			
			CA 2891193 A1 22-05-2014			
			CL 2015001250 A1 14-08-2015			
			CN 104870448 A 26-08-2015			
			CN 107266455 A 20-10-2017			
			CY 1119387 T1 14-02-2018			
			DK 2925761 T3 18-09-2017			
			EA 201500536 A1 29-04-2016			
			EP 2925761 A1 07-10-2015			
			ES 2641465 T3 10-11-2017			
			GE P201706624 B 10-02-2017			
			HK 1210169 A1 15-04-2016			
			HR P20171474 T1 03-11-2017			
			HU E034467 T2 28-02-2018			
			IL 238400 A 31-07-2017			
			JP 5959754 B2 02-08-2016			
			JP 2015537021 A 24-12-2015			
			KR 20150082314 A 15-07-2015			
			LT 2925761 T 11-09-2017			
			MA 38099 A1 31-01-2018			
			ME 02857 B 20-04-2018			
			PE 10232015 A1 01-08-2015			
			PH 12015501074 A1 03-08-2015			
			PL 2925761 T3 29-12-2017			
			PT 2925761 T 28-09-2017			
			SG 11201503856X A 29-06-2015			
			SI 2925761 T1 30-10-2017			
			TN 2015000187 A1 03-10-2016			
			TW 201434838 A 16-09-2014			
			UA 114739 C2 25-07-2017			
			US 2014142098 A1 22-05-2014			
			US 2016129001 A1 12-05-2016			
			UY 35142 A 30-05-2014			
			WO 2014076237 A1 22-05-2014			
			WO 2014076146	A1	22-05-2014	EP 2920175 A1 23-09-2015
JP 6085873 B2 01-03-2017						
JP 2015536967 A 24-12-2015						
US 2014135336 A1 15-05-2014						
WO 2014076146 A1 22-05-2014						
WO 2014068402	A2	08-05-2014	AU 2013340483 A1 23-04-2015			
			BR 112015006537 A2 04-07-2017			
			CA 2885944 A1 08-05-2014			
			CN 104968334 A 07-10-2015			
			EP 2900221 A2 05-08-2015			
			HK 1210434 A1 22-04-2016			
			HK 1211209 A1 20-05-2016			
			JP 2015531365 A 02-11-2015			
			KR 20150100613 A 02-09-2015			
			RU 2015115634 A 20-11-2016			
			US 2014107107 A1 17-04-2014			
			WO 2014068402 A2 08-05-2014			
			WO 2013033268	A2	07-03-2013	US 2014243286 A1 28-08-2014
						US 2014243322 A1 28-08-2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2019/051733

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2013033268 A2	07-03-2013
		WO 2013033270 A2	07-03-2013

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 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
	A 6 1 K 31/501	

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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. C o m b i F l a s h

(74) 代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74) 代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74) 代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72) 発明者 トンチュ - グルント ウルリケ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
クテル ハフツング コーポレート パテンツ内

(72) 発明者 パウム アンケ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
クテル ハフツング コーポレート パテンツ内

(72) 発明者 ルドルフ ドロテア イングリッド

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレン
クテル ハフツング コーポレート パテンツ内

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC08 EE04 FF02 GG04 HH04

4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262 ZC202 ZC412 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 CB03 CB05 CB07 CB09 CB13 CB22 CB26

GA16 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZC75