

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7357637号

(P7357637)

(45)発行日 令和5年10月6日(2023.10.6)

(24)登録日 令和5年9月28日(2023.9.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

E

A 6 1 K 38/18 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

T

請求項の数 24 (全158頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-555742(P2020-555742)

(86)(22)出願日 平成30年12月31日(2018.12.31)

(65)公表番号 特表2021-509414(P2021-509414
A)

(43)公表日 令和3年3月25日(2021.3.25)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/068102

(87)国際公開番号 WO2019/136016

(87)国際公開日 令和1年7月11日(2019.7.11)

審査請求日 令和3年12月28日(2021.12.28)

(31)優先権主張番号 62/612,926

(32)優先日 平成30年1月2日(2018.1.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 509307635

セルジーン コーポレイション

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7
9 0 1 , サミット , モリス アベニュー
8 6

(74)代理人 100097456

弁理士 石川 徹

(72)発明者 ジョシュア ハンセン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2
0 3 7 ラ ホヤ ベルビュー アベニュー
5 6 3 3

(72)発明者 ウェイホング ズハング

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0
8 9 0 4 ハイランド パーク サウス 5
トフ アベニュー 7 0 6

最終頁に続く

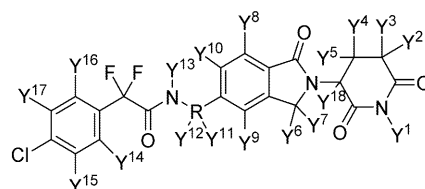
(54)【発明の名称】 2 - (4 - クロロフェニル) - N - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル)
- 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル) - 2 , 2 - ジフルオロアセトアミドの

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 A 1 を有する化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形：

【化 1】



A1

10

(式中、

Y 1、Y 2、Y 3、Y 4、Y 5、Y 6、Y 7、Y 8、Y 9、Y 10、Y 11、Y 12、Y 13
、及び Y 18 は水素であり；R は C または ¹⁴C であり；R が C である場合は、Y 14、Y 15、Y 16、及び Y 17 の 1 個以上が重水素で同位体濃縮された水素であり、Y 14、Y 15、Y 16、及び Y 17 のその他が非濃縮水素原子であり；R が ¹⁴C である場合は、任意選択で、Y 14、Y 15、Y 16、及び Y 17 の 1 個以上

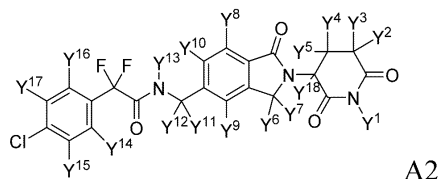
20

が重水素で同位体濃縮された水素であり、Y¹⁴、Y¹⁵、Y¹⁶、及びY¹⁷のその他が非濃縮水素原子である)。

【請求項 2】

前記化合物が式 A 2 を有する化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形：

【化 2】



10

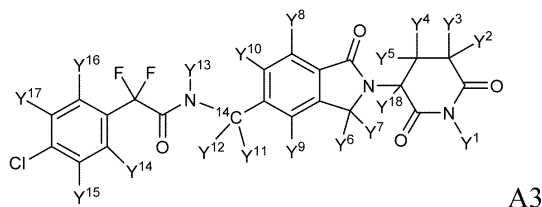
(式中、

Y¹⁴、Y¹⁵、Y¹⁶、及びY¹⁷の1個以上が重水素で同位体濃縮された水素であり、Y¹⁴、Y¹⁵、Y¹⁶、及びY¹⁷のその他が非濃縮水素原子である)。

【請求項 3】

前記化合物が式 A 3 を有する化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形：

【化 3】



20

(式中、

任意選択で、Y¹⁴、Y¹⁵、Y¹⁶、及びY¹⁷の1個以上が重水素で同位体濃縮された水素であり、Y¹⁴、Y¹⁵、Y¹⁶、及びY¹⁷のその他が非濃縮水素原子である)。

【請求項 4】

Y¹⁴、Y¹⁵、Y¹⁶、及びY¹⁷の1個が重水素で同位体濃縮され、その他が非濃縮水素である、又はY¹⁴、Y¹⁵、Y¹⁶、及びY¹⁷の2個が重水素で同位体濃縮され、その他が非濃縮水素である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が、下記化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形：

40

【表 1】

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
493		494	
495		496	
497		498	
499		500	
501		又は	

10

20

【請求項 6】

30

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、がんを治療するための医薬組成物。

【請求項 8】

前記がんが白血病である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記白血病が、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、または急性骨髄性白血病である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 10】

前記白血病が急性骨髄性白血病である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記白血病が、再発性、難治性、または従来の治療に抵抗性である、請求項 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、骨髄増殖性腫瘍を治療するための医薬組成物。

【請求項 13】

前記医薬組成物が、前記化合物を第 2 の活性薬剤または支持療法剤と組み合わせて投与

50

するように用いられる、請求項 7 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記第 2 の活性薬剤が、がん抗原に特異的に結合する治療用抗体、造血成長因子、サイトカイン、抗がん剤、抗生物質、c o x - 2 阻害剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド、またはその薬理学的に活性な変異体もしくは誘導体である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記第 2 の薬剤が、J A K 阻害剤、F L T 3 阻害剤、m T O R 阻害剤、スプライソソーム阻害剤、E R K 阻害剤、L S D 1 阻害剤、S M G 1 阻害剤、B H 3 模倣物、及びトポイソメラーゼ阻害剤から選択される、請求項 14 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 16】

がんの治療方法での使用のための請求項 6 に記載の医薬組成物であって、前記方法が、がんを有する哺乳動物に、治療有効量の前記化合物または前記医薬組成物を投与することを含む、前記医薬組成物。

【請求項 17】

前記がんが白血病である、請求項 16 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 18】

前記白血病が、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、または急性骨髄性白血病である、請求項 17 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 19】

前記白血病が急性骨髄性白血病である、請求項 18 に記載の使用のための医薬組成物。

20

【請求項 20】

前記白血病が、再発性、難治性、または従来の治療に抵抗性である、請求項 18 または 19 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 21】

骨髄増殖性腫瘍の治療方法での使用のための請求項 6 に記載の医薬組成物であって、前記方法が、がんを有する哺乳動物に、治療有効量の前記化合物または前記医薬組成物を投与することを含む、前記医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 16 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物であって、前記方法が治療有効量の第 2 の活性薬剤または支持療法剤を投与することを更に含む、前記医薬組成物。

30

【請求項 23】

請求項 22 に記載の使用のための医薬組成物であって、前記第 2 の活性薬剤が、がん抗原に特異的に結合する治療用抗体、造血成長因子、サイトカイン、抗がん剤、抗生物質、c o x - 2 阻害剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド、またはその薬理学的に活性な変異体もしくは誘導体である、前記医薬組成物。

【請求項 24】

請求項 22 に記載の使用のための医薬組成物であって、前記第 2 の薬剤が、J A K 阻害剤、F L T 3 阻害剤、m T O R 阻害剤、スプライソソーム阻害剤、E R K 阻害剤、L S D 1 阻害剤、S M G 1 阻害剤、B H 3 模倣物、及びトポイソメラーゼ阻害剤から選択される、前記医薬組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

1 関連出願

本出願は、2018年1月2日出願の米国仮出願第 62 / 612 , 926 の優先権を主張し、該出願の開示はその全体が参照により援用される。

【0002】

2 技術分野

50

本明細書では、特定の化合物の同位体置換体、上記同位体置換体を含む組成物、上記同位体置換体の製造方法、ならびにがんを含む疾患及び疾病の治療または予防のためのそれらの使用方法が提供される。本明細書では、かかる治療または予防方法で使用するのためのかかる同位体置換体も提供される。

【背景技術】

【0003】

3 背景

2 - (4 - クロロフェニル) - N - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミドは抗がん作用を有することが明らかになっている。上記化合物、上記化合物の固体形態、上記化合物の例示的な製剤、及びそれらの使用方法が、米国特許第9, 499, 514号及び第9, 808, 451号ならびに米国特許出願公開第2017/1097934号；第2017/0196847号；及び2017年1月6日出願の米国出願第15/614, 434号に開示され、それらのそれぞれの全体が参照により本明細書に援用される。

10

【0004】

代謝上より安定である、治療上より効果的である、またはより効率的な且つ規模拡大が可能なプロセスによって製造することができる、2 - (4 - クロロフェニル) - N - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミドの同位体置換体の開発に対するニーズが存在する。

20

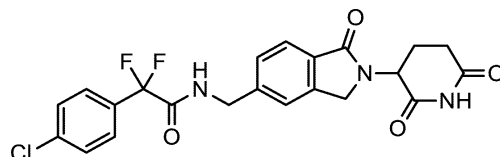
【発明の概要】

【0005】

4 概要

本明細書で提供される実施形態は、化合物1：

【化1】



化合物1

30

の同位体置換体及びその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、またはそれらの多形（本明細書では「化合物A」と総称する）を包含する。一実施形態において、化合物Aは2 - (4 - クロロフェニル) - N - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミドである。

【0006】

特定の実施形態は、化合物Aの同位体置換体の混合物を包含する。特定の実施形態は、化合物Aの同位体置換体の合成方法、単離方法、またはキャラクタリゼーション方法を包含する。濃縮、またはそれらの組み合わせ。特定の実施形態において、上記化合物Aの同位体置換体は、重水素濃縮、炭素13濃縮、窒素15濃縮、もしくは酸素18濃縮されているか、またはそれらの組み合わせである。特定の実施形態において、上記化合物Aの同位体置換体は重水素濃縮されている。特定の実施形態において、上記化合物Aの同位体置換体は炭素14放射標識されている。

40

【0007】

本明細書では、上記化合物Aの同位体置換体と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物も提供される。本明細書では、化合物Aの同位体置換体を投与することによる、固形腫瘍及び血液がんを含むがん、またはそれらのがんの1種以上の症状もしくは原因の治療、予防、管理、及び/または改善方法が更に提供される。

【0008】

50

本明細書に記載の主題のこれらの及びその他の態様は、以下の詳細な説明を参照することにより明らかになる。

【発明を実施するための形態】

【0009】

5 発明の詳細な説明

以下に示す用語の説明は、別段の明示がない限り、本明細書でここで用いられる用語に適用される。

【0010】

本明細書では、用語「含む (comprising)」と「含む (including)」とは同義で用いることができる。用語「含む (comprising)」及び「含む (including)」は、記載された特徴または言及された構成要素の存在を特定するものとして解釈されるべきものであるが、1種以上の特徴、もしくは構成要素、またはそれらの群の存在あるいは追加を排除するものではない。更に、用語「含む (comprising)」及び「含む (including)」は、用語「からなる」に包含される例を含むことを意図する。したがって、用語「含む (comprising)」及び「含む (including)」に代えて用語「からなる」を用い、本発明のより具体的な実施形態を示してもよい。

10

【0011】

用語「からなる」とは、主題が、該主題を構成する記載された特徴または構成要素の少なくとも90%、95%、97%、98%、または99%を有することを意味する。別の実施形態において、用語「からなる」は、達成されるべき技術的效果にとって必須でないもの以外は、いずれのその他の機能または構成要素も後続の列举の範囲から除外する。

20

【0012】

本明細書では、用語「または」は、任意の1つまたは任意の組み合わせを意味する非排他的な「または」として解釈されるべきである。したがって、「A、B、またはC」は、「A；B；C；A及びB；A及びC；B及びC；A、B、及びC」のいずれかを意味する。この定義の例外は、要素、機能、ステップ、または動作の組み合わせが何らかの形で本質的に相互に排他的である場合にのみ発生することとなる。

【0013】

用語「同位体濃縮された」とは、原子であって、該原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する上記原子をいう。「同位体濃縮された」はまた、少なくとも1個の原子であって、該原子の天然の同位体組成以外の同位体組成を有する上記原子を含有する化合物をいう場合もある。本明細書では、「同位体置換体」は同位体濃縮された化合物である。

30

【0014】

用語「同位体濃縮率」とは、分子中の所与の原子において、該原子の天然の同位体組成に代えてある量の特定の同位体が導入された割合をいう。例えば、所与の位置における1%の重水素濃縮率とは、所与の試料中の分子の1%が、当該の特定の位置に重水素を含有することを意味する。重水素の天然に存在する分布は約0.0156%であることから、非濃縮の出発物質を使用して合成された試料中の分子の約0.0156%が所与の位置に重水素を有する。

40

【0015】

用語「同位体濃縮係数」とは、特定の同位体の、当該の同位体組成と天然の同位体組成との間の比をいう。本明細書で提供される化合物の同位体濃縮率及び同位体濃縮係数は、質量分析法及び核磁気共鳴分光法を含む、当業者に公知の従来の分析方法を使用して測定することができる。

【0016】

また、化合物Aの同位体置換体は、1個以上の原子において非天然の比率の原子同位体を含有していてもよいことにも留意されたい。例えば、化合物Aの同位体置換体は、1ヶ所以上において、例えばトリチウム (^3H) 及び/もしくは炭素14 (^{14}C) などの放射性同位体で放射標識されていてもよく、または1ヶ所以上において、重水素 (^2H)、炭

50

素 13 (^{13}C)、酸素 18 (^{18}O)、及び/または窒素 15 (^{15}N) などが同位体濃縮されていてもよい。特定の実施形態において、化合物 A は、1ヶ所以上において、例えばトリチウム (^3H) 及び/または炭素 14 (^{14}C) などの放射性同位体で放射標識されていると同時に、1ヶ所以上において、重水素 (^2H)、炭素 13 (^{13}C)、酸素 18 (^{18}O)、及び/または窒素 15 (^{15}N) などの同位体濃縮もなされていてもよい。

【0017】

用語「同位体組成」とは、所与の原子に関して存在する各同位体の量をいい、「天然同位体組成」とは、所与の原子に関して天然に存在する同位体組成または存在量をいう。これらの天然同位体組成を含有する原子を、本明細書では「非濃縮」原子と呼ぶ場合もある。別段の指示がない限り、本明細書に記載の化合物の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことを意図する。例えば、別段の明記がない限り、ある位置が「H」または「水素」として具体的に指定されている場合、上記位置は、その天然の同位体組成の水素を有すると理解すべきものである。放射標識及び同位体濃縮された化合物は、治療薬、例えば、がん及び炎症の治療薬、研究用試薬、例えば、結合アッセイ試薬、及び診断薬、例えば、イン・ビトロ造影剤として有用である。化合物 A の全ての同位体変種は、放射性であるか否かにかかわらず、本明細書で提供される実施形態の範囲内に包含されることを意図する。いくつかの実施形態において、化合物 A の同位体置換体が提供され、例えば、上記同位体置換体は、重水素、炭素 13、または窒素 15 が濃縮された化合物 A である。

【0018】

本明細書で提供される化合物に関して、特定の原子の位置が重水素または「D」を有すると指定される場合、当該の位置における重水素の存在量は、約 0.0156% である重水素の天然存在量よりも実質的に多いと理解されるべきものである。重水素を有すると指定される位置の最小の同位体濃縮係数は一般的に、特定の実施形態において、それぞれの指定された重水素原子において、少なくとも 100 (1.56% の重水素の導入)、少なくとも 500 (7.8% の重水素の導入)、少なくとも 1000 (15.6% の重水素の導入)、少なくとも 2000 (31.2% の重水素の導入)、少なくとも 3000 (46.8% の重水素の導入)、少なくとも 3500 (54.6% の重水素の導入)、少なくとも 4000 (62.4% の重水素の導入)、少なくとも 4500 (70.2% の重水素の導入)、少なくとも 5000 (78% の重水素の導入)、少なくとも 5500 (85.8% の重水素の導入)、少なくとも 6000 (93.6% の重水素の導入)、少なくとも 6089.7 (95% の重水素の導入)、少なくとも 6217.9 (97% の重水素の導入)、少なくとも 6346.2 (99% の重水素の導入)、または少なくとも 6378.2 (99.5% の重水素の導入) である。

【0019】

本明細書では、別段の明示がない限り、用語「薬学的に許容される塩」は、化合物 1 の酸性または塩基性部分の塩及びその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または多形を包含する。塩基性部分は、種々の無機酸及び有機酸と広範な塩を形成することができる。かかる塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を製造するために使用することができる酸は、非毒性の酸付加塩、例えば、薬学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成する酸である。好適な有機酸としては、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、コハク酸、酢酸、ギ酸、シュウ酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、マンデル酸、ケイ皮酸、オレイン酸、タンニン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、グリコール酸、グルタミン酸、グルコン酸、グルカロン酸、サッカリン酸、イソニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、またはパモ酸 (例えば、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトアート) が挙げられるが、これらに限定はされない。好適な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、または硝酸が挙げられるが、これらに限定はされない。アミン部分を含む化合物は、上述の酸に加えて、様々なアミノ酸と薬学的に許容される塩を形成することができる。酸性の化学的部分は、薬理学的に許容される種々のカチオン

と塩基塩を形成することができる。かかる塩の例としては、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特に、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、亜鉛塩、カリウム塩、または鉄塩がある。当技術分野で周知の他は塩について、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) または Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995) を参照されたい。

【0020】

本明細書では、別段の指示がない限り、用語「立体異性体」または「立体的に純粋な」とは、ある化合物の1種の立体異性体であって、当該化合物の他の立体異性体を実質的に含まない上記異性体を意味する。例えば、1つのキラル中心を有する立体的に純粋な化合物は、当該化合物の逆の鏡像異性体を実質的に含まないこととなる。2つのキラル中心を有する立体的に純粋な化合物は、当該化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まないこととなる。一般的な立体異性的に純粋な化合物は、約80重量%を超える当該化合物の1種の立体異性体及び約20重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約90重量%を超える当該化合物の1種の立体異性体及び約10重量%未満の該化合物の他の立体異性体、約95重量%を超える当該化合物の1種の立体異性体及び約5重量%未満の該化合物の他の立体異性体、または約97重量%を超える当該化合物の1種の立体異性体及び約3重量%未満の該化合物の他の立体異性体を含む。化合物はキラル中心を有していてもよく、ラセミ化合物、個々の鏡像異性体またはジアステレオマー、及びそれらの混合物として存在してもよい。全てのかかる異性体の形態は、それらの混合物を含めて本明細書に開示の実施形態内に包含される。かかる化合物の立体的に純粋な形態の使用、ならびにそれらの形態の混合物の使用は、本明細書に開示の実施形態に包含される。例えば、特定の化合物の等量のまたは非等量の鏡像異性体を含む混合物は、本明細書に開示の方法及び組成物に使用することができる。これらの異性体は、不斉合成するか、またはキラルカラムもしくはキラル分割剤などの標準的な技法を使用して分割することができる。例えば、Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962); 及び Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) を参照されたい。

【0021】

上記化合物は、E及びZ異性体、またはそれらの混合物、ならびにcis及びtrans異性体、またはそれらの混合物を含んでもよいことにも留意されたい。特定の実施形態において、化合物は、cisまたはtrans異性体のいずれかとして単離されている。他の実施形態において、化合物はcis及びtrans異性体の混合物である。

【0022】

本明細書、ならびに本明細書及び添付の特許請求の範囲では、不定冠詞「a」及び「an」ならびに定冠詞「the」は、文脈による別段の明確な指示がない限り、単一のみならず複数の指示対象を包含する。

【0023】

本明細書では、別段の明示がない限り、用語「約」及び「およそ」とは、組成物もしくは剤形の成分の用量、量、または重量パーセントに関連して使用される場合、明示された用量、量、または重量パーセントから得られる薬理学的効果と同等の薬理学的効果を与えると当業者が認識する用量、量、または重量パーセントを意味する。特定の実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、用語「約」及び「およそ」とは、この文脈で使用される場合、明示された用量、量、または重量パーセントの30%以内、20%以内、15%以内、10%以内、または5%以内の用量、量、または重量パーセントを企図する。

【0024】

別段の明示がない限り、本明細書では、用語「溶媒和物」及び「溶媒和された」とは、溶媒を含有する固体形態の物質をいう。用語「水和物」及び「水和された」とは、上記溶媒が水である溶媒和物をいう。「溶媒和物の多形」とは、特定の溶媒和物組成物に対して複数の固体形態が存在することをいう。同様に、「水和物の多形」とは、特定の水和物組成物に対して複数の固体形態が存在することをいう。本明細書では、用語「脱溶媒和された溶媒和物」とは、溶媒和物から溶媒を除去することによって製造することができる固体形態の物質をいう。本明細書では、用語「溶媒和物」及び「溶媒和された」は、塩、共結晶、または分子複合体の溶媒和物を指す場合もある。本明細書では、用語「水和物」及び「水和された」とは、塩、共結晶、または分子複合体の水和物を指す場合もある。

10

【0025】

「互変異性体」とは、互いに平衡状態にある化合物の異性体をいう。上記異性体の濃度は、当該化合物が存在する環境に依存することとなり、例えば、該化合物が固体であるかまたは有機溶液中もしくは水溶液中であるかに応じて異なる場合がある。当業者であれば容易に理解するように、多種多様な官能基及び他の構造が互変異性を示す場合があり、化合物Aの同位体置換体の全ての互変異性体は本発明の範囲内である。

【0026】

当業者であれば容易に理解するように、多種多様な官能基及び他の構造が互変異性を示す場合があり、化合物Aの同位体置換体の全ての互変異性体は本発明の範囲内である。

20

【0027】

別段の明示がない限り、本明細書では、用語「組成物」は、明示された成分(複数可)(表示される場合は明示された量の)を含む製品、ならびに上記明示された量の明示された成分(複数可)の結合により直接的にまたは間接的に生じる任意の製品を包含することを意図する。「薬学的に許容される」とは、製剤中の希釈剤、賦形剤、または担体が、該製剤の他の成分(複数可)と適合性でなくてはならず、且つ該製剤の被投与者に対して有害であってはならないことを意味する。

【0028】

本明細書では、「投与する」または「投与」とは、体外に存在する物質を対象の体内に物理的に送達する行為をいう。投与は、局所送達、経粘膜送達、注射、皮内送達、静脈内送達、筋肉内送達、または本明細書に記載のもしくは当技術分野で公知の他の物理的送達方法(例えば、ミニ浸透圧ポンプなどの徐放装置の対照への移植、リポソーム製剤、経側送達、舌下送達、口蓋送達、歯肉送達、経鼻腔送達、経膈送達、経直腸送達、細動脈内送達、腹腔内送達、心室内送達、頭蓋内送達、または経皮送達)を含む、但しこれらに限定されない、治療薬の送達に関して当技術分野で公知の全ての形態を包含する。

30

【0029】

「抗がん剤」とは、代謝拮抗剤(例えば、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、フルダラビン)、抗微小管剤(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチンなどのビンカアルカロイド;パクリタキセル、ドセタキセルなどのタキサン)、アルキル化剤(例えば、シクロホスファミド、メルファラン、カルムスチン、ビスクロロエチルニトロ尿素などのニトロソ尿素、及びヒドロキシ尿素)、白金剤(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、JM-216、もしくはサトラプラチン、CI-973)、アントラサイクリン(例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン)、抗腫瘍抗生物質(例えば、マイトマイシン、イダルビシン、アドリアマイシン、ダウノマイシン)、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシド、カンプトテシン)、抗血管新生剤(例えば、Sutent(登録商標)、スニチニブリンゴ酸塩、及びベバシズマブ)、あるいはその他の任意の細胞毒性剤(エストラムスチンリン酸塩、プレドニムスチン)、ホルモンもしくはホルモンアゴニスト、アンタゴニスト、部分アゴニスト、または部分アンタゴニスト、キナーゼ

40

50

阻害剤、チェックポイント阻害剤、ならびに放射線治療をいう。

【 0 0 3 0 】

「有効量」は、それを投与する目的である効果（例えば、疾患の治療、または疾患もしくは疾病の１種以上の症状の軽減）を達成するのに十分な量である。したがって、ある「量」の本明細書に記載の化合物の対象への投与とは、所望の治療結果を達成するために「有効な量」の投与をいう。したがって、本明細書の目的のための、本明細書に記載の化合物の「治療有効量」は、当技術分野で公知であるもののような考慮事項によって決定される。用語本明細書に記載の組成物の「治療有効量」とは、投与されたときに、本明細書に記載の疾患（例えば、がん、例えば、AML、ALL、MDS、MPN、または固形腫瘍）の１種以上の症状を治療するのに十分な当該組成物の量をいう。本明細書に記載の化合物の投与は、例えば、当該の個体の病状、年齢、性別、及び体重などの因子に応じて決定することができる。治療有効量はまた、化合物Aの同位体置換体のいずれの毒性効果または有害効果よりも、治療上の有益な効果の方が上回っていることをいう。

10

【 0 0 3 1 】

本明細書では、別段の明示がない限り、化合物の「治療有効量」は、疾患もしくは障害の治療または管理において治療効果を与えるか、あるいは上記疾患もしくは障害に伴う１種以上の症状を遅延させるまたは最小化するのに十分な量である。化合物の治療有効量とは、単独でまたは他の治療との併用で、上記疾患もしくは障害の治療または管理において治療効果を与える治療薬の量を意味する。用語「治療有効量」は、全体としての治療を改善する、疾患もしくは障害の症状または原因を軽減または回避する、あるいは別の治療薬の治療上の有効性を高める量を包含してもよい。

20

【 0 0 3 2 】

本明細書では、別段の明示がない限り、化合物の「予防的有效量」とは、疾患または障害を予防する、または疾患または障害の再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防有効量とは、単独でまたは他の薬剤との併用で、当該疾患の予防において予防効果を与える治療薬の量を意味する。用語「予防有効量」は、全体的な予防を改善するか、または別の予防薬の予防上の有効性を高める量を包含してもよい。

【 0 0 3 3 】

本明細書では、別段の明示がない限り、用語「治療する（treat）」、「治療する（treating）」、及び「治療（treatment）」とは、疾患もしくは障害、または上記疾患もしくは障害に伴う１種以上の症状の根絶あるいは改善をいう。特定の実施形態において、上記用語は、上記疾患もしくは障害の患者に対する１種以上の予防薬または治療薬の投与に起因して、かかる疾患または障害の拡大あるいは悪化を最小限にすることをいう。いくつかの実施形態において、上記用語は、特定の疾患の症状の発症後に、他の追加の活性薬剤との併用の有無にかかわらず、本明細書で提供される化合物を投与することをいう。一実施形態において、上記疾患は、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、及び急性骨髄芽球性白血病を含む、但しこれらに限定されない白血病である。一実施形態において、上記白血病は、再発性、難治性、または少なくとも１種の抗がん療法剤に抵抗性であってもよい。一実施形態において、上記疾患は、本明細書で議論されるAMLのサブタイプを含むAMLである。一実施形態において、上記疾患は、本明細書で議論されるMDSのサブタイプを含むMDSである。

30

40

【 0 0 3 4 】

本明細書では、別段の明示がない限り、用語「予防する（prevent）」、「予防する（preventing）」、及び「予防（prevention）」とは、疾患もしくは障害、またはその１種以上の症状の発症、再発、あるいは拡大の予防をいう。特定の実施形態において、上記用語は、特に本明細書で示される疾患または障害の危険性がある患者に対して、症状の発症前に、他の追加の活性薬剤との併用の有無にかかわらず、本明細書で提供される化合物を用いて治療することまたは上記化合物を投与することをいう。上記用語は、特定の疾患の症状の抑制または軽減を包含する。特に疾患の家族歴がある

50

患者は、特定の実施形態における予防レジメンの候補者である。また、症状の再発の履歴がある患者も上記予防の潜在的な候補者である。この点に関して、用語「予防」は、用語「予防的治療」と同義で用いてもよい。一実施形態において、上記疾患は、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、及び急性骨髄芽球性白血病を含む、但しこれらに限定されない白血病である。一実施形態において、上記白血病は、再発性、難治性、または少なくとも1種の抗がん療法剤に抵抗性であってもよい。一実施形態において、上記疾患は、本明細書で議論されるAMLのサブタイプを含むAMLである。一実施形態において、上記疾患は、本明細書で議論されるMDSのサブタイプを含むMDSである。

【0035】

本明細書では、別段の明示がない限り、用語「管理する (manage)」、「管理する (managing)」、及び「管理 (management)」とは、疾患もしくは障害、またはその1種以上の症状の進行、拡大、または悪化を防止するあるいは遅延させることをいう。多くの場合、患者が予防薬及び/または治療薬から得る有益な効果は、当該疾患または障害の治療にはつながらない。この点に関して、用語「管理する (managing)」とは、特定の疾患に罹患した患者を、当該疾患の再発を防止するもしくは最小化する目的で治療すること、または上記患者が寛解の状態を維持している期間を延長することを包含する。一実施形態において、上記疾患は、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、及び急性骨髄芽球性白血病を含む、但しこれらに限定されない白血病である。一実施形態において、上記白血病は、再発性、難治性、または少なくとも1種の抗がん療法剤に抵抗性であってもよい。一実施形態において、上記疾患は、本明細書で議論されるAMLのサブタイプを含むAMLである。一実施形態において、上記疾患は、本明細書で議論されるMDSのサブタイプを含むMDSである。

【0036】

本明細書では、用語「対象」、「患者」、「それを必要とする対象」、及び「それを必要とする患者」は同義で用いられ、本明細書に記載の組成物の投与により治療することができる、本明細書に記載の1種以上の疾患（例えば、AML）に罹患している生存生物をいう。生物の非限定的な例としては、ヒト、他の哺乳動物、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ、シカ、及び他の非哺乳動物が挙げられる。実施形態において、対象はヒトである。ヒトの対象は約1歳～約100歳である。実施形態において、本明細書における対象は、治療を受ける疾患によって特徴付けることができる（例えば、「AMLの対象」、「がんの対象」、または「白血病の対象」）。

【0037】

本明細書では、用語「腫瘍」とは、悪性または良性にかかわらず、全ての腫瘍性細胞増殖 (growth) 及び増殖 (proliferation)、ならびに全ての前がん性及びがん性細胞及び組織をいう。本明細書では、「新生物」とは、悪性または良性にかかわらず、異常な組織増殖につながる、あらゆる形態の調節不全または無秩序な細胞増殖をいう。したがって、「新生物細胞」は、調節不全または無秩序な細胞増殖を有する悪性及び良性細胞を包含する。

【0038】

本明細書では、「血液悪性腫瘍」とは、体の造血及び免疫系 - 骨髄及びリンパ組織のがんをいう。かかるがんとしては、白血病、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、ホジキン病（ホジキンリンパ腫とも呼ばれる）、及び骨髄腫が挙げられる。一実施形態において、上記骨髄腫は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、上記白血病は、例えば、急性骨髄性白血病 (AML)、急性リンパ球性白血病 (ALL)、成人T細胞白血病、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、有毛細胞白血病、骨髄異形成、骨髄増殖性障害もしくは骨髄増殖性新生物 (MPN)、慢性骨髄性白血病 (CML)、骨髄異形成症候群 (MDS)、ヒトリンパ球性ウイルス1型 (HTLV-1) 白血病、肥満細胞症、またはB細胞性急性リンパ芽球性白血病である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は、例え

10

20

30

40

50

ば、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、B 細胞免疫芽球性リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫、ヒトリンパ球向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) 白血病 / リンパ腫、成人 T 細胞リンパ腫、末梢 T 細胞リンパ腫 (PTCL)、皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、ホジキンリンパ腫 (HL)、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、AIDS 関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、T 細胞 / 組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫、形質転換リンパ腫、縦隔 (胸腺) 原発大細胞型 B 細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、リヒター形質転換、節性辺縁帯リンパ腫、または ALK 陽性大細胞型 B 細胞リンパ腫である。一実施形態において、上記血液がんは、例えば、DLBCL、濾胞性リンパ腫、または辺縁帯リンパ腫を含む、緩徐進行性リンパ腫である。一実施形態において、上記血液がんは AML である。別の実施形態において、上記血液がんは MDS である。

10

【0039】

用語「白血病」とは造血組織の悪性新生物をいう。白血病としては、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、及び急性骨髄芽球性白血病が挙げられるが、これらに限定はされない。上記白血病は、再発性、難治性、または少なくとも 1 種の抗がん療法剤に抵抗性であってもよい。

【0040】

一実施形態において、本対象は、例えば、以下の AML のサブタイプを含む、急性骨髄性 (myelogenous) または骨髄性 (myeloid) 白血病 (AML) を有する。用語「急性骨髄性 (myelogenous) または骨髄性 (myeloid) 白血病」は、骨髄における主に未分化または最小限分化した骨髄細胞の増殖及び蓄積を特徴とする血液学的疾病をいい、FAB (フランス、アメリカ、イギリス) または WHO 分類システムのいずれかによって分類されるサブタイプを含む。本明細書で説明するように、AML には、FAB 分類に基づく以下のサブタイプ、すなわち、M0 (分化が最小の AML) ; M1 (成熟が最小の AML) ; M2 (成熟した AML) ; M3 (急性前骨髄球性白血病) ; M4 (急性骨髄単球性白血病) ; M4 (好酸球増加症を伴う eos 急性骨髄単球性白血病) ; M5 (急性単球性白血病) ; M6 (急性赤血球性白血病) ; 及び M7 (急性巨核芽球性白血病) が含まれる。本明細書で説明するように、AML には WHO 分類に基づく以下のサブタイプ、すなわち、再発性遺伝子異常を伴う AML (8 番染色体と 21 番染色体との間の転座を伴う AML ; 16 番染色体の転座または逆位を伴う AML ; 9 番染色体と 11 番染色体との間の転座を伴う AML ; 15 番染色体と 17 番染色体との間の転座を伴う APL (M3) ; 6 番染色体と 9 番染色体との間の転座を伴う AML ; 3 番染色体の転座または逆位を伴う AML) ; 1 番染色体と 22 番染色体との間の転座を伴う AML (巨核芽球性) ; 骨髄異形成関連の変化を伴う AML ; 以前の化学療法または放射線に関連した AML (アルキル化剤関連 AML ; トポイソメラーゼ II 阻害剤関連 AML) ; 分類不能の AML (上記のカテゴリ、すなわち、分化が最小の AML (M0) ; 成熟が最小の AML (M1) ; 成熟した AML (M2) ; 急性骨髄単球性白血病 (M4) ; 急性単球性白血病 (M5) ; 急性赤血球性白血病 (M6) ; 急性巨核芽球性白血病 (M7) ; 急性好塩基球性白血病 ; 線維症を伴う急性汎骨髄症に分類されない AML) ; 骨髄肉腫 (顆粒球肉腫、クロロマ、または髄外骨髄芽腫としても知られる) ; ならびに未分化及び二重表現型急性白血病 (混合表現型急性白血病としても知られる) が含まれる。(<https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/detection-diagnosis-staging/how-classified.html>、最終アクセス日: 2017 年 5 月 25 日を参照のこと)。

20

30

40

【0041】

一実施形態において、本対象は、例えば、以下の MDS のサブタイプを含む骨髄異形成症候群 (MDS) を有する。用語「骨髄異形成症候群」とは、血液の 1 種以上の細胞成分 (赤血球、白血球 (リンパ球以外))、及び血小板 (またはその前駆細胞、巨核球) の産生の異常を特徴とする血液学的疾病をいい、以下の疾患、すなわち、不応性貧血 (RA) ; 環状鉄芽球 (RARS) を伴う RA ; 芽球増加を伴う RA (RAEB) ; 多血球系異形

50

成（RCMD）を伴う不応性血球減少症、単一血球系統異形成（RCUD）を伴う不応性血球減少症；分類不能の骨髄異形成症候群（MDS-U）、孤立したdel（5q）染色体異常に関連する骨髄異形成症候群、治療関連の骨髄性新生物、及び慢性骨髄単球性白血病（CMML）が含まれる。本明細書で用いられるMDSには、非常に低リスク、低リスク、中程度のリスク、高リスク、及び非常に高リスクのMDSも含まれる。いくつかの実施形態において、上記MDSは原発性すなわちデノボMDSである。他の実施形態において、上記MDSは二次性である。

【0042】

本明細書では、「前骨髄球性白血病」または「急性前骨髄球性白血病」とは、骨髄系細胞において成熟血液細胞が欠乏し、前骨髄球と呼ばれる未成熟細胞が増加する骨髄の悪性腫瘍をいう。これは通常、15番染色体と17番染色体との領域の交換によって明らかになる。

10

【0043】

本明細書では、「急性リンパ芽球性白血病」としても知られる「急性リンパ球性白血病（ALL）」とは、初期の非顆粒白血球またはリンパ球の異常な増殖及び発生によって生じる悪性疾患をいう。

【0044】

本明細書では、「T細胞白血病」とは、Tリンパ球またはT細胞と呼ばれるリンパ系の特定の細胞が悪性である疾患をいう。T細胞は、通常はウイルス感染細胞、外来細胞、及びがん細胞を攻撃して、免疫反応を調節する物質を産生することができる白血球である。

20

【0045】

用語「再発した」とは、治療後に白血病が寛解した患者の骨髄中に白血病細胞が再び生じ、正常な血液細胞が減少した状況をいう。

【0046】

用語「難治性のまたは抵抗性の」とは、集中的な治療後であっても、患者の骨髄中に白血病細胞が残存している状況をいう。

【0047】

用語「薬物抵抗性」とは、疾患が特定の薬物または複数種の薬物の治療に応答しない状態をいう。薬剤抵抗性は、当該の疾患が、特定の薬物もしくは複数の薬物に対してこれまで応答したことがないことを意味する内在性、または当該の疾患が、以前は応答していた特定の薬物もしくは複数の薬物に対して応答しなくなることを意味する獲得性のいずれであってもよい。特定の実施形態において、薬物抵抗性は内在性である。特定の実施形態において、薬物抵抗性は獲得性である。

30

【0048】

本明細書では、いずれの保護基、アミノ酸、及びその他の化合物に関する略語も、別段の明示がない限り、それらの一般的な使用法、認知された略語、またはIUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureに従う（Biochem. 1972, 11:942-944を参照のこと）。

【0049】

5.1 化合物

40

本明細書では、同位体濃縮された化合物A及びその合成中間体を含む、同位体濃縮された化合物が提供される。

【0050】

薬物動態（「PK」）、薬物動力学（「PD」）、及び毒性プロファイルを向上させるための医薬の同位体濃縮（例えば、重水素）がいくつかの種類の薬物について過去に実証されている。（例えば、Lijinsky et al., Food Cosmet. Toxicol., Vol. 20, p. 393 (1982); Lijinsky et al., J. Nat. Cancer Inst., Vol. 69, p. 1127 (1982); Mangold et al., Mutation Res. Vol. 308, p. 33 (1994); Gordon et al., Dru

50

g Metab. Dispos., Vol. 15, p. 589 (1987); Zello et. al., Metabolism, Vol. 43, p. 487 (1994); Gately et. al., J. Nucl. Med., Vol. 27, p. 388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact., Vol. 117, p. 191 (1999); 及び Dyck et al. J. of Neurochemistry, Vol. 46, No. 2, p. 399 (1986) を参照のこと。

【0051】

特定の理論に限定されるものではないが、薬物の同位体濃縮を用いて、例えば、(1) 不要な代謝産物を低減もしくは排除する、(2) 親薬物の半減期を延長する、(3) 所望の効果を達成するために必要な投与回数を低減する、(4) 所望の効果を達成するために必要な1回の投与量を低減する、(5) いずれかの活性な代謝産物が生成する場合は、それらの生成を増加させる、及び/または(6) 特定の組織において有害な代謝産物の産生を低減する、及び/または併用療法のためのより効果的な薬物及び/またはより安全な薬物を創生する(上記併用療法は意図的であるか否かにかかわらず)ことができる。

10

【0052】

1個の原子を該原子の同位体で置換することにより、多くの場合において、化学反応または酵素触媒反応の反応速度が変化することがある。この現象は速度論的同位体効果(「KIE」)として知られている。例えば、ある化学反応の律速段階(すなわち、遷移状態エネルギーが最も高い段階)においてC-H結合が切断された場合、その水素を重水素で置換することにより反応速度が低下する場合があります、上記プロセスが減速することがある。この現象は、重水素速度論的同位体効果(「DKIE」)として知られている。(例えば、Foster et al., Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999) を参照のこと)。

20

【0053】

上記DKIEの大きさは、C-H結合が切断される所与の反応と、水素が重水素で置換された場合の同様の反応との間の反応速度の比として表すことができる。上記DKIEは、約1(同位体効果なし)から50以上(水素が重水素で置換された場合、反応が50分の1以下に遅くなる場合があることを意味する)などの非常に大きい数までの範囲であってよい。特定の理論に限定されるものではないが、高いDKIE値は、不確定性原理の結果であるトンネリングとして知られる現象に一部起因する可能性がある。トンネリングは水素原子の質量が小さいことに起因し、プロトンが関与する遷移状態が活性化エネルギーを必要としないで形成される場合があるために起こる。重水素は水素よりも質量が大きいため、統計的にこの現象を起こす確率のはるかに低くなる。

30

【0054】

トリチウム(「T」)は、研究、核融合炉、中性子発生器、及び放射性医薬品で使用される水素の放射性同位体である。トリチウムは、原子核中に2個の中性子を有し、原子量が3に近い水素原子である。トリチウムは自然環境中に非常に低濃度で天然に存在し、最も一般的にはT₂Oとして存在する。トリチウムはゆっくりと崩壊し(半減期=12.3年)、人間の皮膚の外層を貫通することができない低エネルギーのベータ粒子を放出する。この同位体に伴う主な危険は内部被ばくはであるが、大量に摂取しない限り重大な健康上の危険性を与えることはない。トリチウムは、重水素と比較して、危険なレベルに達する前の、より少ない量を使用する必要がある。水素をトリチウム(「T」)で置換すると、重水素よりも更に強い結合が生じ、数値的により大きな同位体効果が得られる。同様に、炭素の¹³Cまたは¹⁴C、硫黄の³³S、³⁴S、または³⁶S、窒素の¹⁵N、及び酸素の¹⁷Oまたは¹⁸Oを含む、但しこれらに限定されない他の元素の同位体の置換により、同様の速度論的同位体効果を生じる場合がある。

40

【0055】

50

動物の体は、その循環系から治療薬などの異物を排除する目的で、様々な酵素を発現する。かかる酵素の例としては、これらの異物と反応して、腎排泄のためにより極性の高い中間体または代謝酸物へと転化させる、チトクローム P 4 5 0 酵素（「CYP」）、エステラーゼ、プロテアーゼ、レダクターゼ、デヒドロゲナーゼ、及びモノアミンオキシダーゼが挙げられる。薬学的化合物の最も一般的な代謝反応には、炭素 - 水素（C - H）結合の炭素 - 酸素（C - O）または炭素 - 炭素（C - C）パイ結合への酸化が含まれる。生成する代謝産物は生理学的条件下で安定または不安定である場合があり、親化合物と比較して実質的に異なる薬物動態プロファイル、薬力学プロファイル、ならびに急性及び長期毒性プロファイルを有する可能性がある。多くの薬物に関して、かかる酸化は迅速である。したがって、これらの薬物は多くの場合、毎日複数回または高用量の投与を必要とする。

10

【0056】

したがって、本明細書で提供される化合物の特定の位置における同位体濃縮によって、天然の同位体組成を有する同様の化合物と比較して、本明細書で提供される化合物の薬物動態プロファイル、薬理学プロファイル、及び/または毒物学的プロファイルに影響を及ぼす検出可能な K I E を生み出すことができる。一実施形態において、上記重水素濃縮は、代謝における C - H 結合切断部位で行われる。

【0057】

特定の実施形態において、本明細書では、化合物 A の 1 ヶ所以上の原子の位置が重水素で同位体濃縮された化合物 A の重水素化類似体が提供される。

【0058】

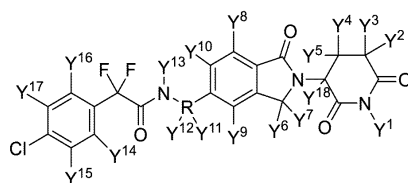
20

特定の実施形態において、本明細書では、化合物 A 中の 1 個以上の炭素原子が放射標識された炭素 1 4（ ^{14}C ）である化合物 A の放射標識類似体が提供される。

【0059】

本明細書の特定の実施形態は、式：

【化 2】



A 1

30

を有する化合物であって、

式中、

R は C または ^{14}C であり、

R が C である場合は、Y 1、Y 2、Y 3、Y 4、Y 5、Y 6、Y 7、Y 8、Y 9、Y 10、Y 11、Y 12、Y 13、Y 14、Y 15、Y 16、Y 17、及び Y 18 の 1 個以上が重水素で同位体濃縮された水素であり、Y 1、Y 2、Y 3、Y 4、Y 5、Y 6、Y 7、Y 8、Y 9、Y 10、Y 11、Y 12、Y 13、Y 14、Y 15、Y 16、Y 17、及び Y 18 のその他が非濃縮水素原子であり、

R が ^{14}C である場合は、任意選択で、Y 1、Y 2、Y 3、Y 4、Y 5、Y 6、Y 7、Y 8、Y 9、Y 10、Y 11、Y 12、Y 13、Y 14、Y 15、Y 16、Y 17、及び Y 18 の 1 個以上が重水素で同位体濃縮された水素であり、Y 1、Y 2、Y 3、Y 4、Y 5、Y 6、Y 7、Y 8、Y 9、Y 10、Y 11、Y 12、Y 13、Y 14、Y 15、Y 16、Y 17、及び Y 18 のその他が非濃縮水素原子である

40

上記化合物、及びその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、またはそれらの多形を提供する。特定の実施形態において、本明細書では、式 A 1 を有する化合物であって、式中、R が C であり、Y 原子（すなわち、Y 1、Y 2、Y 3、Y 4、Y 5、Y 6、Y 7、Y 8、Y 9、Y 10、Y 11、Y 12、Y 13、Y 14、Y 15、Y 16、Y 17、及び Y 18）の 1 個以上が重水素で同位体濃縮された水素（複数可）であり、残余の Y 原子（複数可）のいずれもが

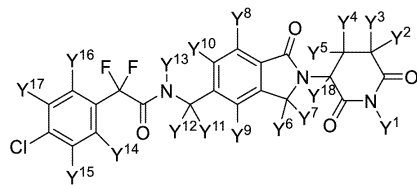
50

40

50

本明細書の特定の実施形態は、式 A 2 :

【化 3】



A 2

を有する化合物であって、

式中、

Y 原子（すなわち、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵、Y⁶、Y⁷、Y⁸、Y⁹、Y¹⁰、Y¹¹、Y¹²、Y¹³、Y¹⁴、Y¹⁵、Y¹⁶、Y¹⁷、及び Y¹⁸）の 1 個以上が重水素で同位体濃縮された水素（複数可）であり、残余の Y 原子（複数可）のいずれもが非濃縮水素原子（複数可）である

上記化合物、及びその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、またはそれらの多形を提供する。

特定の実施形態において、示された Y 原子の 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、または 18 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子（複数可）のいずれもが非濃縮水素（複数可）である上記化合物が提供される。

一実施形態において、示された Y 原子の 1 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 2 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 3 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 4 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 5 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 6 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 7 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。

一実施形態において、示された Y 原子の 8 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 9 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 10 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 11 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 12 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 13 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 14 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 15 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。

一実施形態において、示された Y 原子の 16 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、示された Y 原子の 17 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子が非濃縮水素である。一実施形態において、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵、Y⁶、Y⁷、Y⁸、Y⁹、Y¹⁰、Y¹¹、Y¹²、Y¹³、Y¹⁴、Y¹⁵、Y¹⁶、Y¹⁷、及び Y¹⁸ の全てが重水素で同位体濃縮されている。一実施形態において、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵、Y⁶、Y⁷、Y⁸、Y⁹、Y¹⁰、Y¹¹、Y¹²、Y¹³、Y¹⁴、Y¹⁵、Y¹⁶、Y¹⁷、及び Y¹⁸ が重水素で同位体濃縮されている。

【0061】

本明細書の特定の実施形態は、式 A 3 :

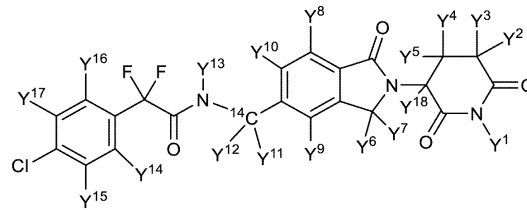
10

20

30

40

【化 4】



A 3

を有する化合物であって、

式中、

Y 原子（すなわち、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Y⁵、Y⁶、Y⁷、Y⁸、Y⁹、Y¹⁰、Y¹¹、Y¹²、Y¹³、Y¹⁴、Y¹⁵、Y¹⁶、Y¹⁷、及び Y¹⁸）の 1 個以上が重水素で同位体濃縮された水素（複数可）であり、残余の Y 原子（複数可）のいずれもが非濃縮水素（複数可）である

上記化合物、及びその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、またはそれらの多形を提供する。特定の実施形態において、本明細書では、式 A 3 を有する化合物であって、式中、示された Y 原子の 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個、11 個、12 個、13 個、14 個、15 個、16 個、17 個、または 18 個が重水素で同位体濃縮され、残余の Y 原子（複数可）のいずれもが非濃縮水素（複数可）である上記化合物が提供される。一実施形態において、本明細書では、式 A 3 を有する化合物であって、式中、全ての Y 原子が非濃縮水素である上記化合物が提供される。

【0062】

特定の実施形態において、式 A 1、A 2、または A 3 の任意の環上の 1 個以上の Y 原子が重水素濃縮されている。例えば、本明細書で提供される特定の化合物は以下の列挙された化合物を含み、但し、標識「D」は重水素濃縮された原子の位置を示す、すなわち、所与の化合物を含む試料は、重水素の天然の存在量を超える、示された位置（複数可）における重水素濃縮率を有する。

【0063】

特定の実施形態において、式 A 1、A 2、または A 3 のジオキソピペリジニル部分上の 1 個以上の Y 原子は重水素濃縮されている。例えば、本明細書で提供される特定の化合物としては、表 1 に列挙される化合物、及びその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、またはそれらの多形（但し、標識「D」は重水素濃縮された原子の位置を示す、すなわち、所与の化合物を含む試料は、重水素の天然の存在量を超える、示された位置（複数可）における重水素濃縮率を有する）が挙げられるが、これらに限定はされない。

表 1

10

20

30

40

50

【表 1】

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
1 9		2 0	
2 1		2 2	
2 3		2 4	
2 5		2 6	
2 7		2 8	
2 9		3 0	
3 1		3 2	
3 3		3 4	
3 5		3 6	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
3 7		3 8	
3 9		4 0	
4 1		4 2	
4 3		4 4	
4 5		4 6	
4 7		4 8	
4 9		5 0	
5 1		5 2	
5 3		5 4	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
5 5		5 6	
5 7		5 8	
5 9			
6 0		6 1	
6 2		6 3	
6 4		6 5	
6 6		6 7	
6 8		6 9	
7 0		7 1	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
7 2		7 3	
7 4		7 5	
7 6		7 7	
7 8		7 9	
8 0		8 1	
8 2		8 3	
8 4		8 5	
8 6		8 7	
8 8		8 9	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
90		91	
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118			
119		120	
121		122	
123		124	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
1 2 5		1 2 6	
1 2 7		1 2 8	
1 2 9		1 3 0	
1 3 1		1 3 2	
1 3 3		1 3 4	
1 3 5		1 3 6	
1 3 7		1 3 8	
1 3 9		1 4 0	
1 4 1		1 4 2	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
1 4 3		1 4 4	
1 4 5		1 4 6	
1 4 7		1 4 8	
1 4 9		1 5 0	
1 5 1		1 5 2	
1 5 3		1 5 4	
1 5 5		1 5 6	
1 5 7		1 5 8	
1 5 9		1 6 0	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
1 6 1		1 6 2	
1 6 3		1 6 4	
1 6 5		1 6 6	
1 6 7		1 6 8	
1 6 9		1 7 0	
1 7 1		1 7 2	
1 7 3		1 7 4	
1 7 5		1 7 6	
1 7 7			

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
178		179	
180		181	
182		183	
184		185	
186		187	
188		189	
190		191	
192		193	
194		195	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
1 9 6		1 9 7	
1 9 8		1 9 9	
2 0 0		2 0 1	
2 0 2		2 0 3	
2 0 4		2 0 5	
2 0 6		2 0 7	
2 0 8		2 0 9	
2 1 0		2 1 1	
2 1 2		2 1 3	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
214		215	
216		217	
218		219	
220		221	
222		223	
224		225	
226		227	
228		229	
230		231	
232		233	
234		235	
236		237	
238		239	
240		241	

10

20

30

40

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
2 3 2		2 3 3	
2 3 4		2 3 5	
2 3 6			
2 3 7		2 3 8	
2 3 9		2 4 0	
2 4 1		2 4 2	
2 4 3		2 4 4	
2 4 5		2 4 6	
2 4 7		2 4 8	

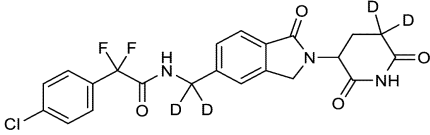
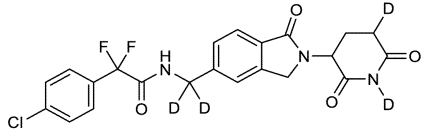
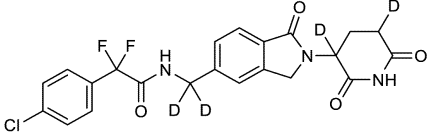
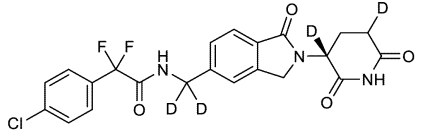
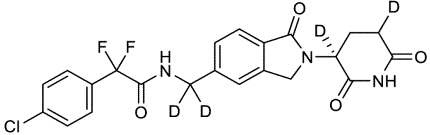
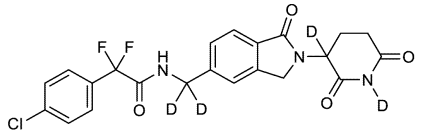
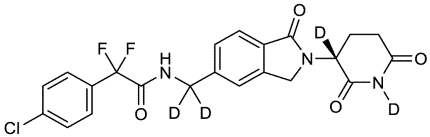
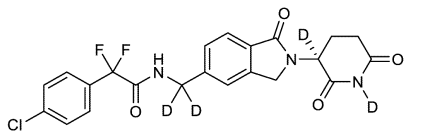
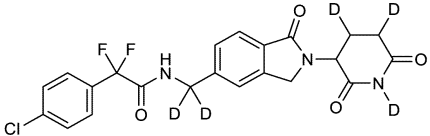
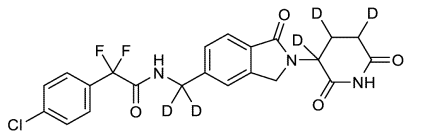
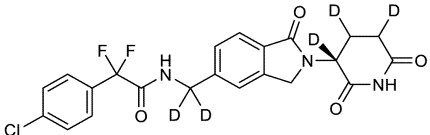
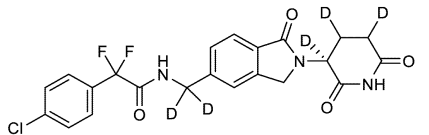
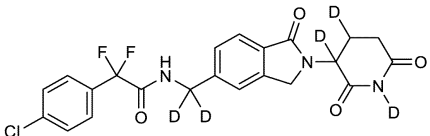
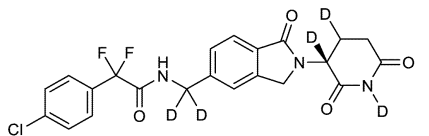
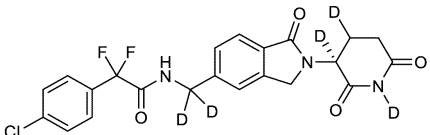
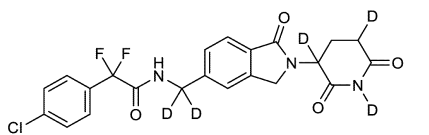
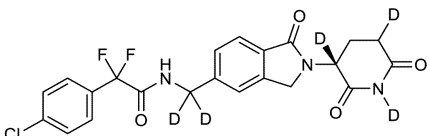
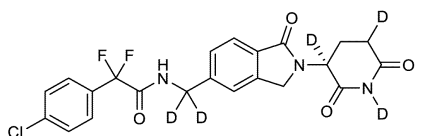
10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
285		286	
287		288	
289		290	
291		292	
293		294	
295			
296		297	
298		299	
300		301	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
302		303	
304		305	
306		307	
308		309	
310		311	
312		313	
314		315	
316		317	
318		319	

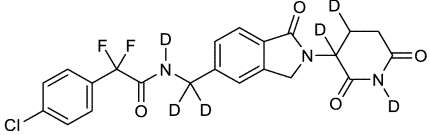
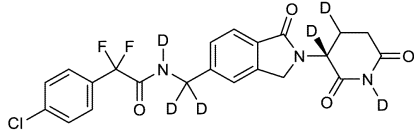
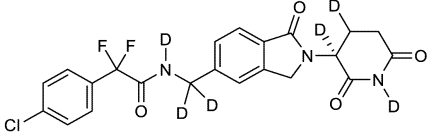
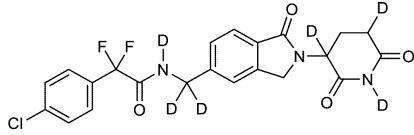
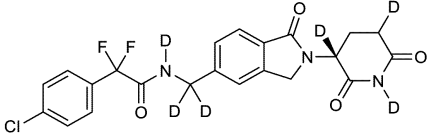
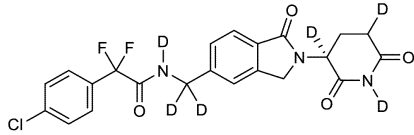
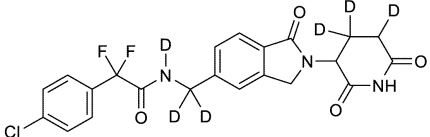
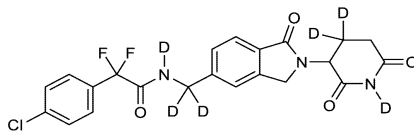
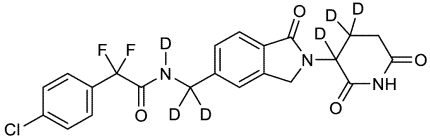
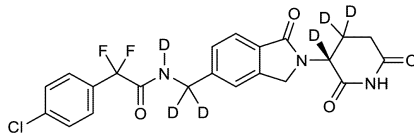
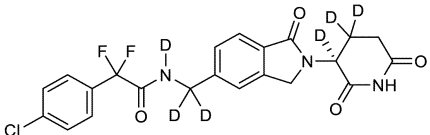
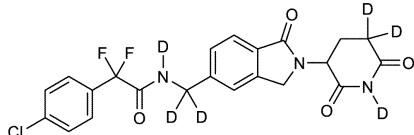
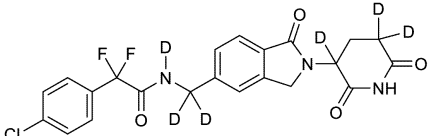
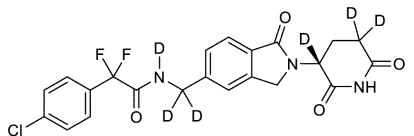
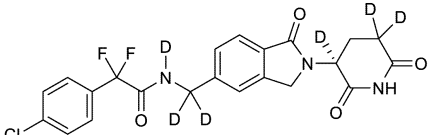
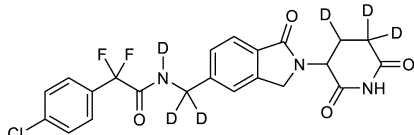
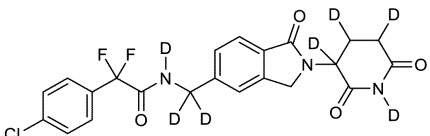
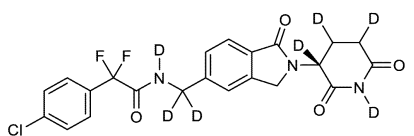
10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
3 2 0		3 2 1	
3 2 2		3 2 3	
3 2 4		3 2 5	
3 2 6		3 2 7	
3 2 8		3 2 9	
3 3 0		3 3 1	
3 3 2		3 3 3	
3 3 4		3 3 5	
3 3 6		3 3 7	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
3 3 8		3 3 9	
3 4 0		3 4 1	
3 4 2		3 4 3	
3 4 4		3 4 5	
3 4 6		3 4 7	
3 4 8		3 4 9	
3 5 0		3 5 1	
3 5 2		3 5 3	
3 5 4			

10

20

30

40

【 0 0 6 4 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、1 個以上の炭素原子が放射標識された炭素 1 4 (^{14}C) である上記化合物である。

【 0 0 6 5 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環及び／またはフェニル環上の 1 個以上の水素原子が重水素で同位体濃縮されている上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環及び／もしくはフェニル環上の 1 個、2 個、3 個、4 個、またはそれを超える水素原子が重水素で同位体

50

濃縮されている上記化合物である。

【 0 0 6 6 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 1 個以上の水素原子が重水素で同位体濃縮された水素である上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 1 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 2 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 3 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 4 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 5 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。

10

【 0 0 6 7 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、フェニル環上の 1 個以上の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、フェニル環上の 1 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、フェニル環上の 2 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、フェニル環上の 3 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 1 に列挙される化合物であって、フェニル環上の 4 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。

20

【 0 0 6 8 】

特定の実施形態において、式 A 1、A 2、または A 3 のオキソイソインドリニル部分上の 1 個以上の Y 原子は重水素濃縮されている。例えば、本明細書で提供される特定の化合物としては、表 2 に列挙される化合物、及びその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、またはそれらの多形（但し、標識「D」は重水素濃縮された原子の位置を示す、すなわち、所与の化合物を含む試料は、重水素の天然の存在量を超える、示された位置（複数可）における重水素濃縮率を有する）が挙げられるが、これらに限定はされない。

30

表 2

40

50

【表 2】

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
355		356	
357		358	
359		360	
361		362	
363		364	
365		366	
367		368	
369		370	

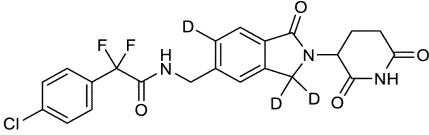
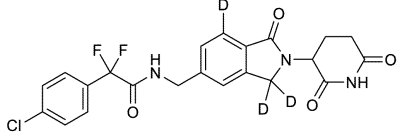
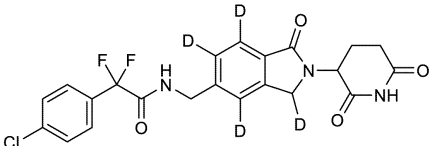
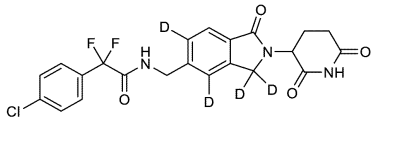
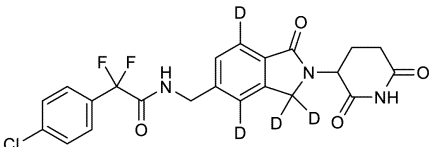
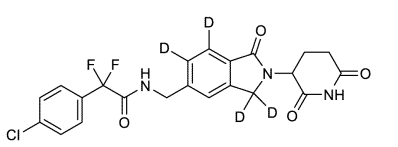
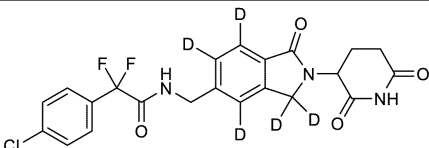
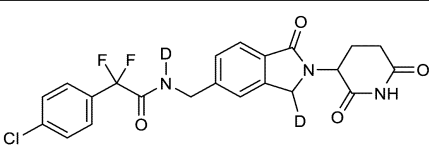
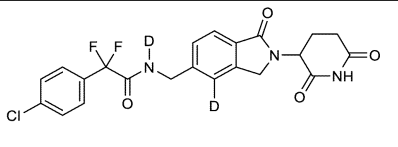
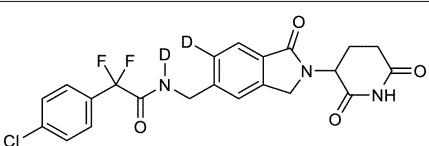
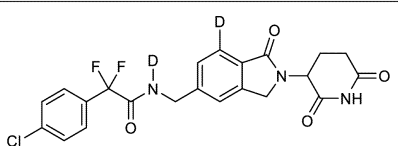
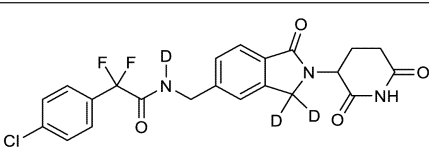
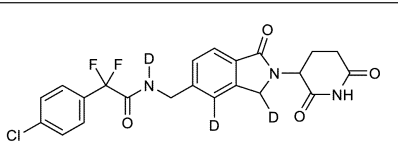
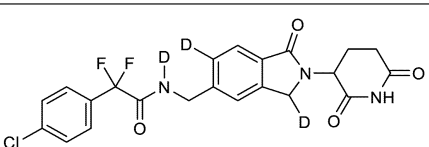
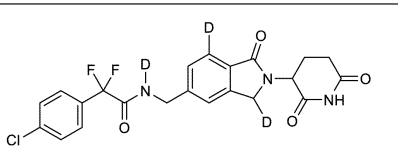
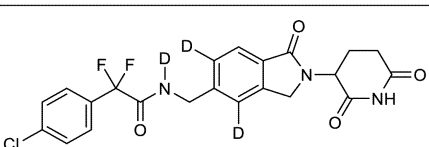
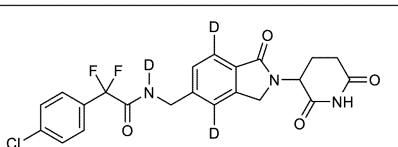
10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
371		372	
373		374	
375		376	
377			
378		379	
380		381	
382		383	
384		385	
386		387	

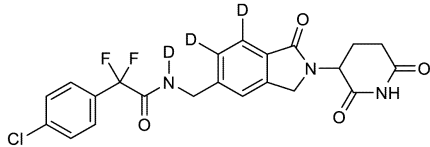
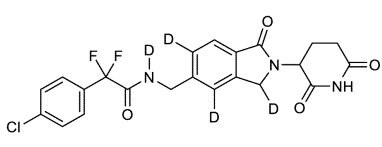
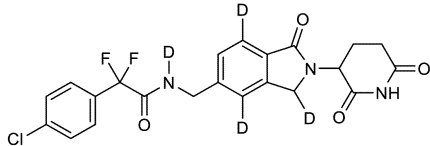
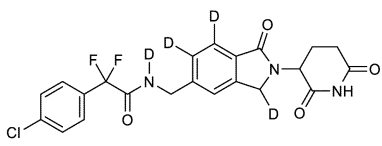
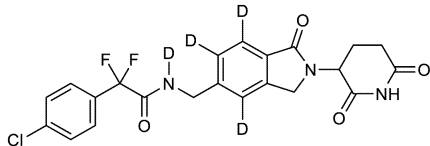
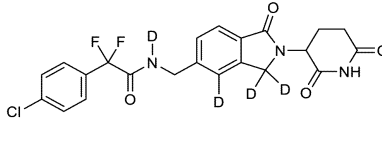
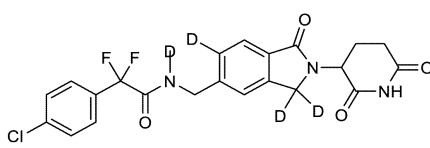
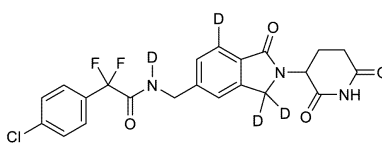
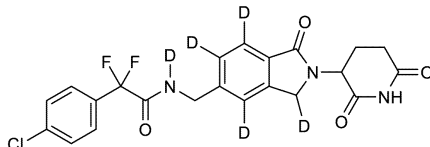
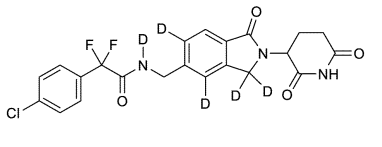
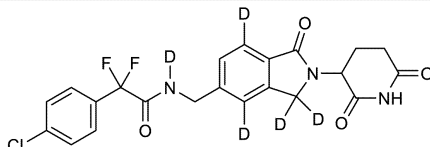
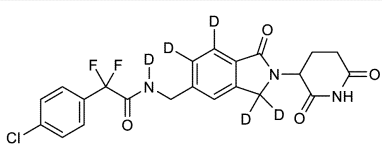
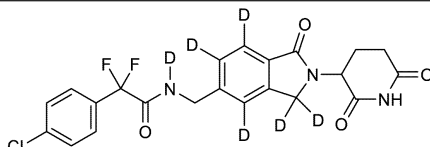
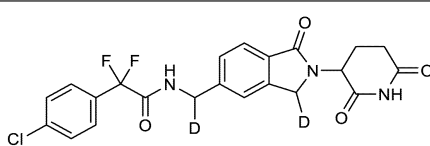
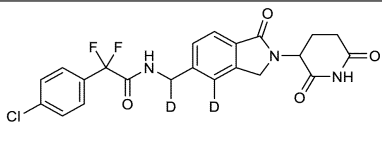
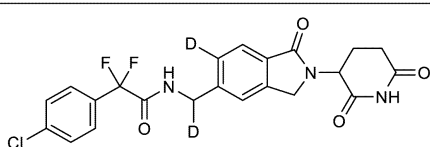
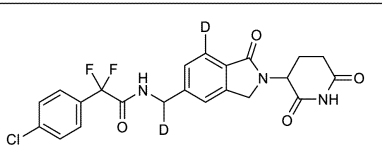
10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
388		389	
390		391	
392		393	
394		395	
396		397	
398		399	
400			
401		402	
403		404	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
405		406	
407		408	
409		410	
411		412	
413		414	
415		416	
417		418	
419		420	
421		422	

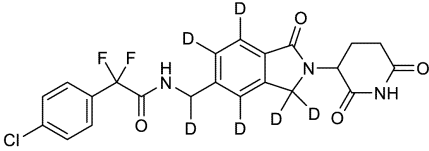
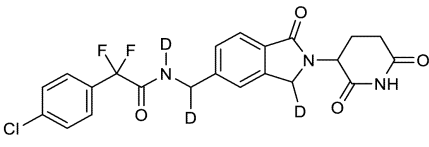
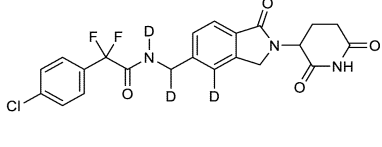
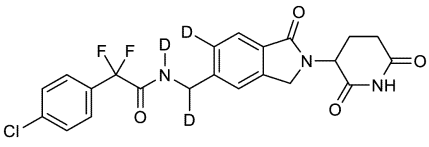
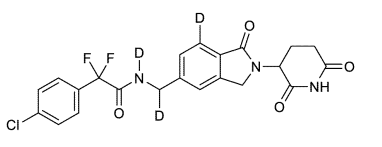
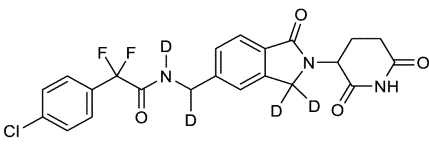
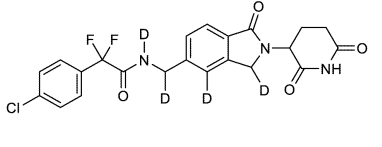
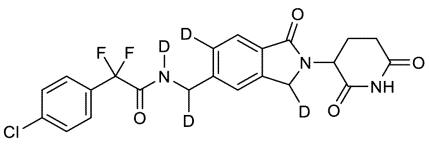
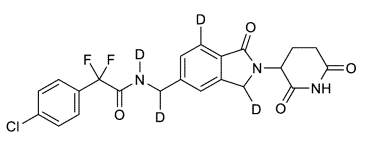
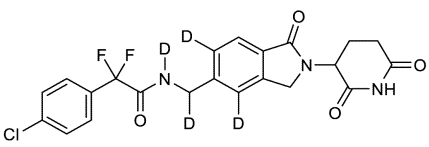
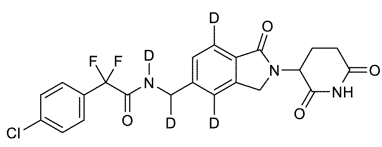
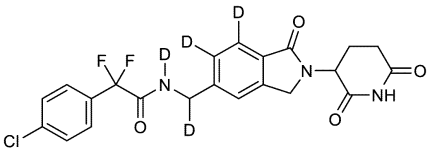
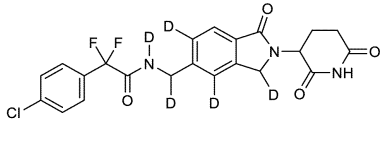
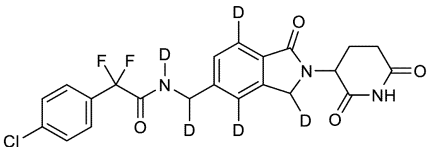
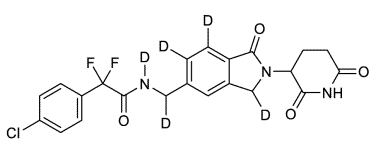
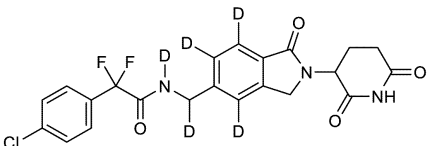
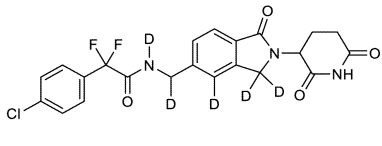
10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
423			
424		42 5	
426		42 7	
428		42 9	
430		43 1	
432		43 3	
434		43 5	
436		43 7	
438		43 9	

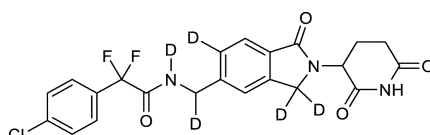
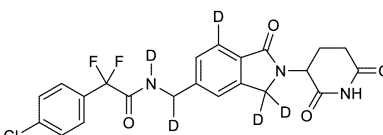
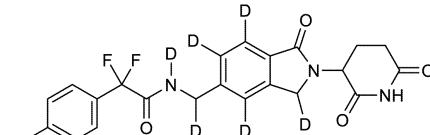
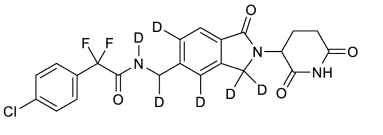
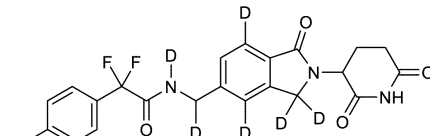
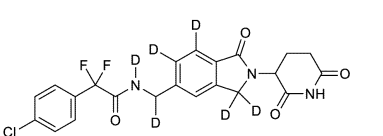
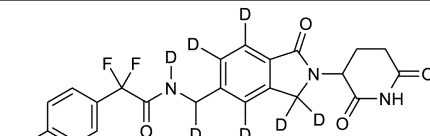
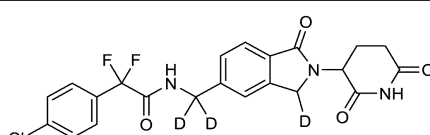
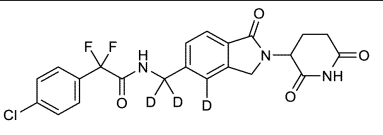
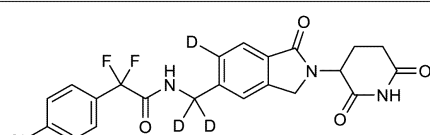
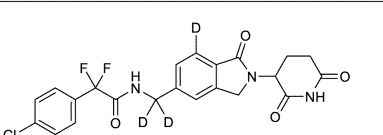
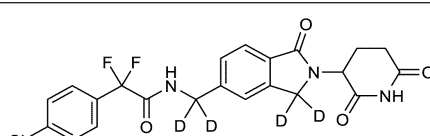
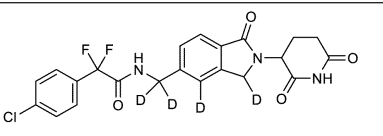
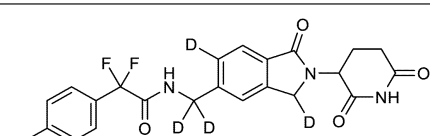
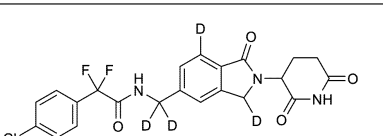
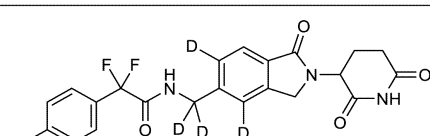
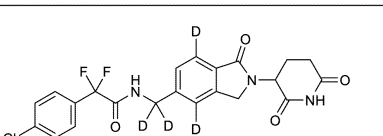
10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
440		441	
442		443	
444		445	
446			
447		448	
449		450	
451		452	
453		454	
455		456	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
457		458	
459		460	
461		462	
463		464	
465		466	
467		468	
469			
470		471	
472		473	

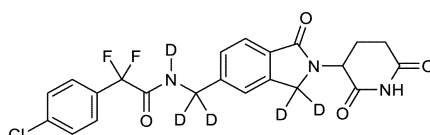
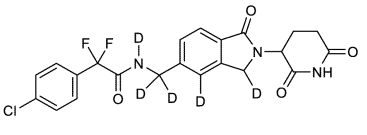
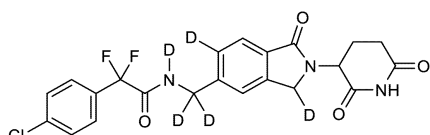
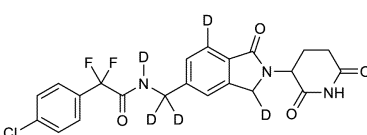
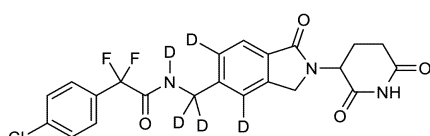
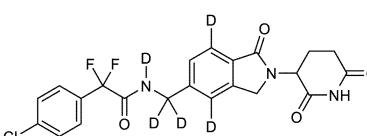
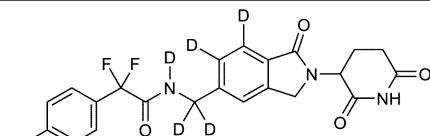
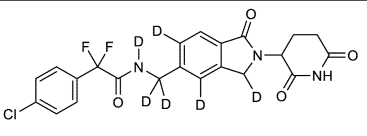
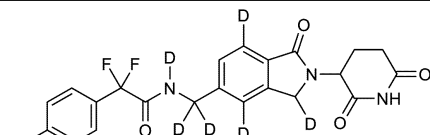
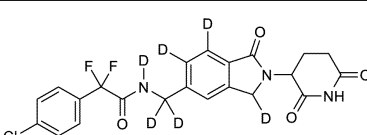
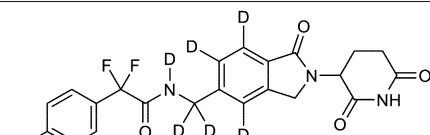
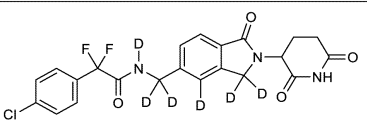
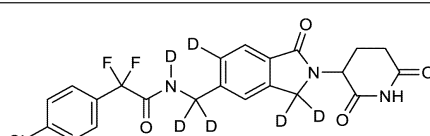
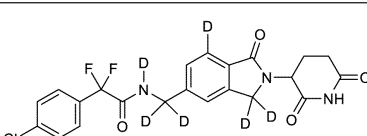
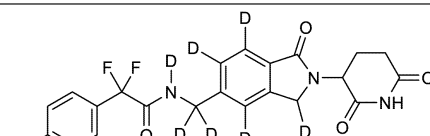
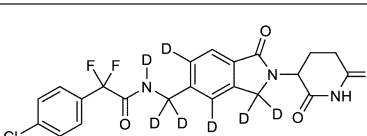
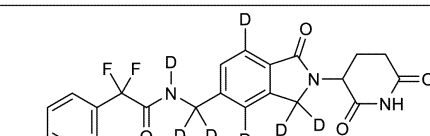
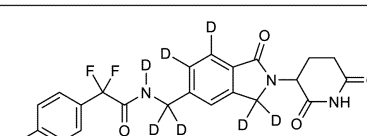
10

20

30

40

50

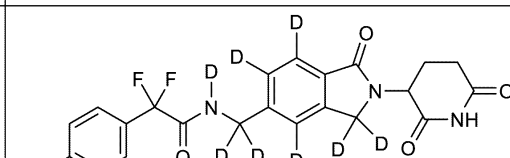
番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
474		475	
476		477	
478		479	
480		481	
482		483	
484		485	
486		487	
488		489	
490		491	

10

20

30

40

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
492			

50

【 0 0 6 9 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、1 個以上の炭素原子が放射標識された炭素 1 4 (^{14}C) である上記化合物である。

【 0 0 7 0 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環及び／またはフェニル環上の 1 個以上の水素原子が重水素で同位体濃縮されている上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環及び／もしくはフェニル環上の 1 個、2 個、3 個、4 個、またはそれを超える水素原子が重水素で同位体濃縮されている上記化合物である。

10

【 0 0 7 1 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 1 個以上の水素原子が重水素で同位体濃縮された水素である上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 1 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 2 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 3 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 4 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 5 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 6 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。

20

【 0 0 7 2 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、フェニル環上の 1 個以上の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、フェニル環上の 1 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、フェニル環上の 2 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、フェニル環上の 3 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 2 に列挙される化合物であって、フェニル環上の 4 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。

30

【 0 0 7 3 】

特定の実施形態において、式 A 1、A 2、または A 3 のフェニル部分上の 1 個以上の Y 原子は重水素濃縮されている。例えば、本明細書で提供される特定の化合物としては、表 3 に列挙される化合物、及びその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、またはそれらの多形（但し、標識「D」は重水素濃縮された原子の位置を示す、すなわち、所与の化合物を含む試料は、重水素の天然の存在量を超える、示された位置（複数可）における重水素濃縮率を有する）が挙げられるが、これらに限定はされない。

40

表 3

【表 3】

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
49 3		49 4	
49 5		49 6	
49 7		49 8	
49 9		50 0	
50 1			

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
50 2		50 3	
50 4		50 5	
50 6		50 7	
50 8		50 9	
51 0			
51 1		51 2	
51 3		51 4	
51 5		51 6	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
51 7		51 8	
51 9			
52 0		52 1	
52 2		52 3	
52 4		52 5	
52 6		52 7	
52 8			
52 9		53 0	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
53 1		53 2	
53 3		53 4	
53 5		53 6	
53 7			
53 8		53 9	
54 0		54 1	
54 2		54 3	
54 4		54 5	

10

20

30

40

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
54 6			

50

【 0 0 7 4 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、1 個以上の炭素原子が放射標識された炭素 1 4 (^{14}C) である上記化合物である。

【 0 0 7 5 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環及び / またはジオキソピペリジニル環上の 1 個以上の水素原子が重水素で同位体濃縮されている上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環及び / またはジオキソピペリジニル環上の 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、またはそれを超える水素原子が重水素で同位体濃縮されている上記化合物である。

10

【 0 0 7 6 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 1 個以上の水素原子が重水素で同位体濃縮された水素である上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 1 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 2 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 3 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 4 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 5 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、オキソイソインドリニル環上の 6 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。

20

【 0 0 7 7 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 1 個以上の水素原子が重水素で同位体濃縮された水素である上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 1 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 2 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 3 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 4 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 5 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 3 に列挙される化合物であって、ジオキソピペリジニル環上の 6 個の水素原子が重水素で同位体濃縮された上記化合物である。

30

40

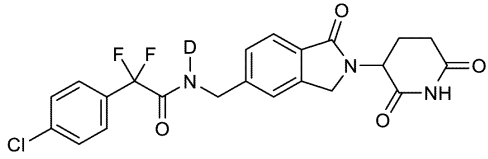
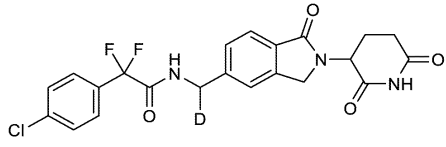
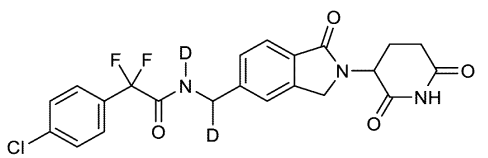
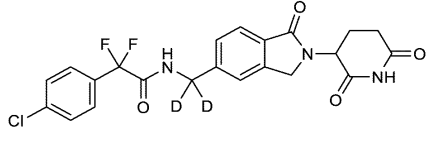
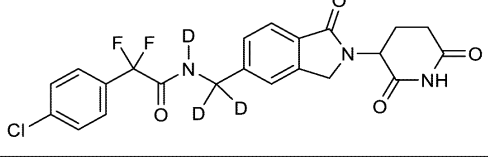
【 0 0 7 8 】

特定の実施形態において、式 A 1、A 2、または A 3 のアセトアミド部分上の 1 個以上の Y 原子は重水素濃縮されている。例えば、本明細書で提供される特定の化合物としては、表 4 に列挙される化合物、及びその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、またはそれらの多形（但し、標識「D」は重水素濃縮された原子の位置を示す、すなわち、所与の化合物を含む試料は、重水素の天然の存在量を超える、示された位置（複数可）における重水素濃縮率を有する）が挙げられるが、これらに限定はされない。

50

表 4

【表 4】

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
547		548	
549		550	
551			

10

20

【0079】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表 4 に列挙される化合物であって、1 個以上の炭素原子が放射標識された炭素 14 (^{14}C) である上記化合物である。

【0080】

特定の実施形態において、式 A 1、A 2、もしくは A 3 のジオキソピペリジニル部分、オキソイソインドリニル部分、またはフェニル部分上の 1 個以上の Y 原子は重水素濃縮されている。例えば、本明細書で提供される特定の化合物としては、表 5 に列挙される化合物、及びその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、またはそれらの多形（但し、標識「D」は重水素濃縮された原子の位置を示す、すなわち、所与の化合物を含む試料は、重水素の天然の存在量を超える、示された位置（複数可）における重水素濃縮率を有する）が挙げられるが、これらに限定はされない。

30

表 5

40

50

【表 5】

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
55 2		55 3	
55 4		55 5	
55 6		55 7	
55 8		55 9	
56 0		56 1	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
56 2		56 3	
56 4		56 5	
56 6		56 7	
56 8		56 9	
57 0		57 1	
57 2		57 3	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
57 4		57 5	
57 6			

10

【0081】

1個以上の重水素が生理学的条件下で水素と置き換わる場合がある。

【0082】

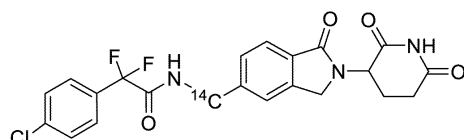
一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、表5に列挙される化合物であって、1個以上の炭素原子が放射標識された炭素14 (^{14}C)である上記化合物である。

20

【0083】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物は、

【化5】



30

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形である。

【0084】

5.2 合成

本明細書に記載の化合物は、当業者に公知の方法を使用して合成することができる。例えば、本明細書に記載の特定の化合物は、当業者に公知の標準的な合成有機化学の技法を使用して合成される。

【0085】

いくつかの実施形態において、A1、A2、またはA3の化合物の合成のための公知の手順が使用され、該手順では、1種以上の反応剤、出発物質、前駆体、または中間体が、1種以上の重水素が濃縮された反応剤、出発物質、前駆体、または中間体を含む、但しこれらに限定されない1種以上の同位体が濃縮された反応剤または中間体によって置換される。A1、A2、またはA3の化合物及びそれらの互変異性体の合成のためのかかる公知の手順としては、米国特許第9,499,514号に記載の手順が挙げられるが、これに限定はされず、上記特許はその全体が参照により本明細書に援用される。同位体が濃縮された反応剤、出発物質、前駆体、及び中間体は、市販されているか、または当業者に公知の慣用の化学反応によって製造することができる。

40

【0086】

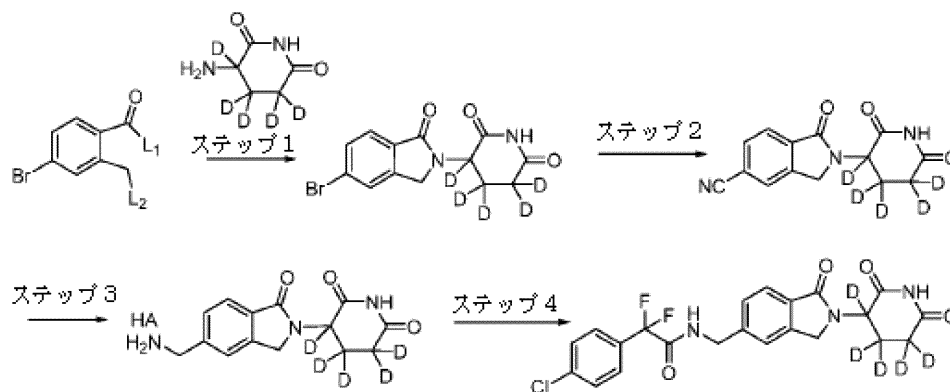
A1、A2、またはA3の化合物の同位体置換体の製造のための例示的なスキームを以下に示す。

50

【 0 0 8 7 】

スキーム 1

【 化 6 】



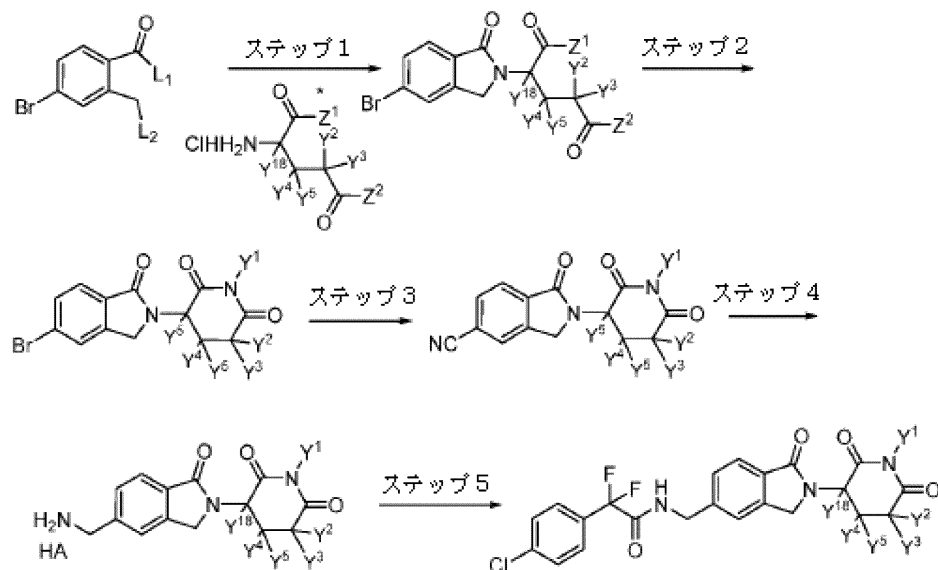
10

スキーム中、 L^1 及び L^2 は脱離基である。例示的な脱離基としては、 $-OR$ 、 $-OCOR$ 、 $-OSO_2R$ 、及び $-OPO_3R$ が挙げられ、但し、それぞれの R は独立に、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $5 \sim 10$ 員アリール、または $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり、それぞれの R 基は任意選択で、独立に 1 個、2 個、3 個、4 個、またはそれを超えるハロゲンで置換されている。一実施形態において、上記ヘテロアリール基は 1 ~ 3 個の、 N 、 O 、及び S から選択されるヘテロ原子を含有する。一実施形態において、 L^1 は O -メチルであり、 L^2 は Cl 、 Br 、 O -メシラート、または O -トシラートである。

20

スキーム 2 :

【 化 7 】



30

スキーム中、1 個以上の Y 原子 (すなわち、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、及び Y^{18}) は、重水素で同位体濃縮された水素 (複数可) であり、残余の Y 原子 (複数可) は非濃縮水素原子 (複数可) であり、 L^1 及び L^2 は脱離基であり、 Z^1 及び Z^2 は以下、すなわち、a) Z^1 は $NH-Z^3$ であり、 Z^2 は OR である；b) Z^1 は OR であり、 Z^2 は $NH-Z^3$ である；または c) Z^1 及び Z^2 は共に OH であるように選択され、 Z^3 は水素であるか、または適当なアミノ保護基であり；それぞれの R は独立に、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $5 \sim 10$ 員アリール、または $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり、それぞれの R 基は任意選択で、独立に 1 個、2 個、3 個、4 個、またはそれを超えるハロゲンで置換されている。例示的なアミノ保護基としては、 Boc (カルバ

40

50

ミン酸 *t*-ブチルオキシ)、Fmoc(カルバミン酸 9-フルオレニルメチル)、Alloc(カルバミン酸アリル)、Troc(カルバミン酸トリクロエチル)、及びCbz(カルバミン酸ベンジルカルボキシ)が挙げられるが、これらに限定はされない。例示的な脱離基としては、ハロゲン、-OR、-OCOR、-OSO₂R、及びOPO₃R(但し、それぞれのRは独立に、C₁~10アルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、5~10員アリール、または5~10員ヘテロアリールであり、それぞれのR基は任意選択で、独立に1個、2個、3個、4個、またはそれを超えるハロゲンで置換されている)が挙げられるが、これらに限定はされない。一実施形態において、上記ヘテロアリール基は、N、O、及びSから選択された1~3個のヘテロ原子を含有する。一実施形態において、L₁はO-メチルであり、L₂は、Cl、Br、O-メシラート、またはO-トシラートである。

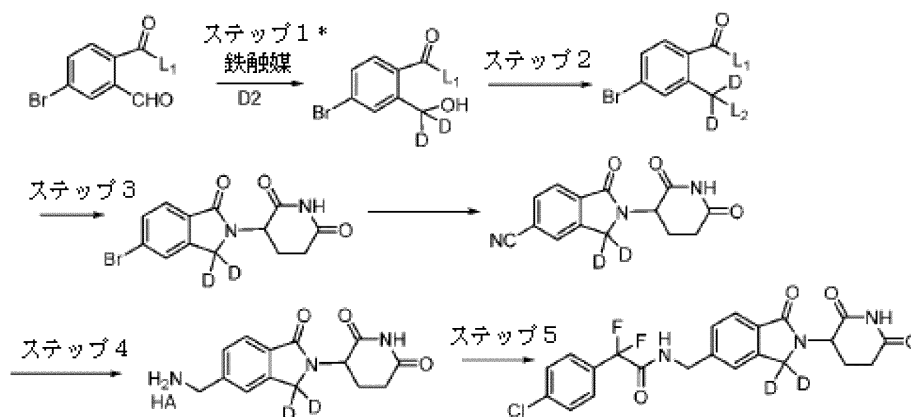
10

* 重水素濃縮(2, 3, 3, 4, 4-d5)L-グルタミンはAldrichから入手可能である。他の部分的に重水素濃縮されたL-グルタミンは市販されているか、または文献の手順を使用して製造することができる。

【0088】

スキーム3:

【化8】



20

* J. Am. Chem. Soc., 2007, 129 (18), pp 5816 - 5817

30

スキーム中、L¹及びL²は脱離基である。例示的な脱離基としては、-OR、-OCOR、-OSO₂R、及び-OPO₃Rが挙げられ、但し、それぞれのRは独立に、C₁~10アルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、5~10員アリール、または5~10員ヘテロアリールであり、それぞれのR基は任意選択で、独立に1個、2個、3個、4個、またはそれを超えるハロゲンで置換されている。一実施形態において、上記ヘテロアリール基は1~3個の、N、O、及びSから選択されるヘテロ原子を含有する。一実施形態において、L₁はO-メチルであり、L₂はCl、Br、O-メシラート、またはO-トシラートである。

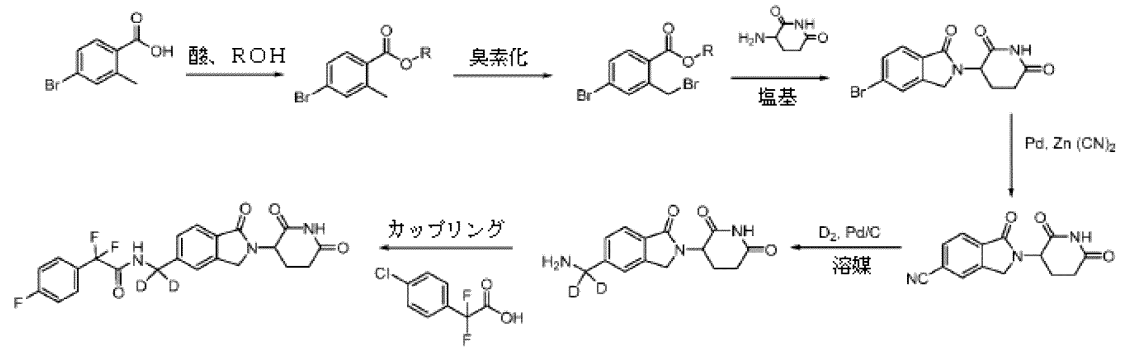
【0089】

40

スキーム4:

50

【化 9】



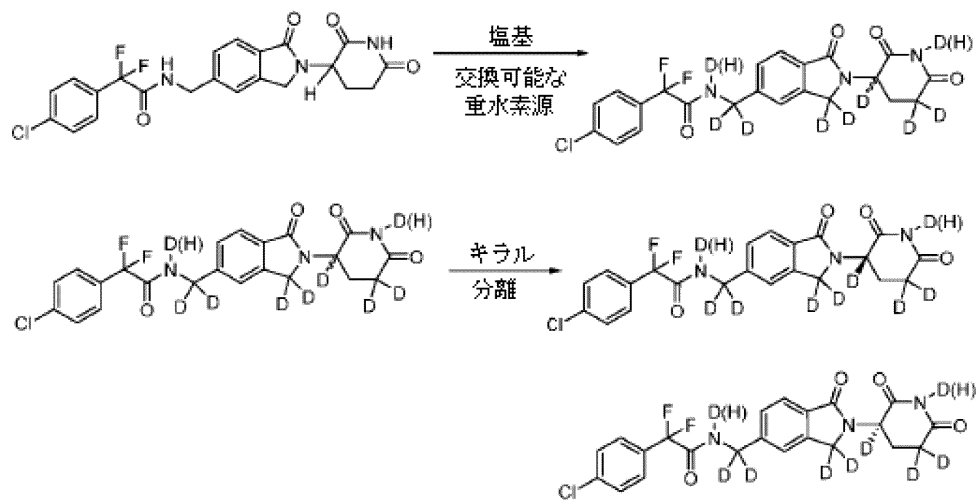
10

スキーム中、R はアルキルである。

【0090】

スキーム 5：

【化 10】



20

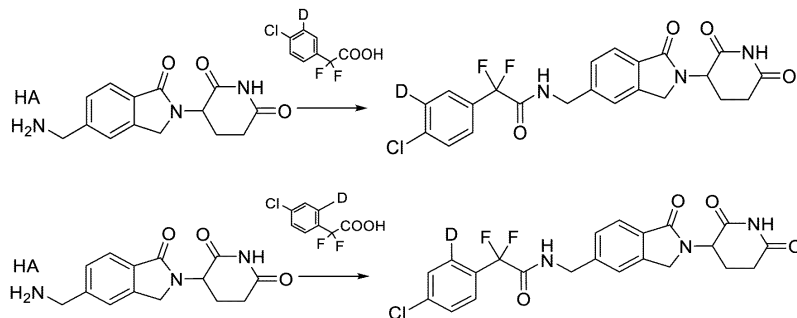
スキーム中、上記交換可能な重水素源は、 D_2O 、 $C_{1\sim 14}$ アルキル - OD 、 $C_{1\sim 14}$ アルキル - $COOD$ 、アリール - OD 、ヘテロアリール - OD 、アリール - SO_3D 、塩化重水素、臭化重水素、ヨウ化重水素、硫酸 - d_2 、硝酸 - d_1 から選択される。

30

【0091】

スキーム 6：

【化 11】



40

【0092】

特定の実施形態において、スキーム 1 ~ 6 に記載の方法が用いられる。特定の実施形態において、スキーム 1 ~ 6 の方法が用いられ、該方法においては、上記と同様に、重水素濃縮反応剤が用いられる。

【0093】

50

5.3. 使用方法

一実施形態において、本明細書では、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を投与することによる、固形腫瘍及び血液がんを含むがん、またはそれらの 1 種以上の症状もしくは原因の治療、予防、管理、ならびに / あるいは改善方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を投与することによる、かかるがんまたはそれらの 1 種以上の症状もしくは原因の治療方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を投与することによる、かかるがんまたはそれらの 1 種以上の症状もしくは原因の予防方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を投与することによる、かかるがんまたはそれらの 1 種以上の症状もしくは原因の管理方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を投与することによる、かかるがんまたはそれらの 1 種以上の症状もしくは原因の改善方法が提供される。

10

【0094】

本明細書では、過去にがんの治療を受けたことがあるが、がん治療に非応答性である患者、ならびに過去に治療を受けたことがない患者の治療方法も提供される。患者の年齢を問わない患者の治療方法も包含される。但し一部の疾患または障害は特定の年齢層においてより一般的である。更に、問題の疾患または疾病を治療するために手術を受けた患者、ならびに治療を受けていない患者の治療方法も包含される。がん患者の臨床症状は一樣ではなく、臨床成績も様々であるため、患者に行われる治療は患者の予後に応じて異なる場合がある。熟達した臨床医は、過度の実験を行うことなく、個々のがん患者を治療するために効果的に使用することができる、特定の第 2 の薬剤、手術の形式、及び薬物以外に基づく標準治療の形式を容易に決定することができよう。

20

【0095】

特定の実施形態において、上記がんは固形腫瘍または血液がんである。

【0096】

特定の実施形態において、上記がんは固形腫瘍である。特定の実施形態において、上記固形腫瘍は転移性である。特定の実施形態において、上記固形腫瘍は薬物抵抗性である。

【0097】

特定の実施形態において、がんとは、皮膚組織、臓器、血液、及び血管の疾患をいう。特定の実施形態において、上記がんは、膀胱、骨、血液、脳、乳房、子宮頸部、胸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、口腔、頸部、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、胃、精巣、喉、及び子宮の癌を含む、但しこれらに限定されない固形腫瘍である。具体的な癌としては、進行性悪性腫瘍、アミロイドーシス、神経芽細胞腫、髄膜腫、血管周皮腫、多発性脳転移、多形性膠芽腫、膠芽腫、脳幹神経膠腫、予後不良の悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発性悪性膠腫、退形成星状細胞腫、退形成乏突起神経膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、3 期及び 4 期を含む大腸癌、切除不能な大腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚 T 細胞リンパ腫、皮膚 B 細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、漿液性乳頭状癌、婦人科肉腫、軟部肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維異形成症、ホルモン性難治性前立腺癌、切除された高リスク軟部肉腫、切除不能な肝細胞癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、緩徐進行性骨髄腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性 I V 期非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、及び甲状腺髄様癌を含む癌腫、ならびに平滑筋腫が挙げられるが、これらに限定はされない。

30

40

【0098】

特定の実施形態において、上記固形腫瘍は、肝細胞癌、前立腺癌、卵巣癌、または神経膠芽腫である。

50

【 0 0 9 9 】

特定の実施形態において、上記固形腫瘍は、乳癌、腎臓癌、膵臓癌、胃腸癌、肺癌、神経内分泌腫瘍（N E T）、または腎細胞癌（R C C）である。

【 0 1 0 0 】

特定の実施形態において、上記がんは血液がんである。特定の実施形態において、上記血液がんは転移性である。特定の実施形態において、上記血液がんは少なくとも1種の抗がん治療薬に対して薬物抵抗性である。特定の実施形態において、上記血液がんは少なくとも1種の抗がん治療薬に対して再発性または難治性である。

【 0 1 0 1 】

一実施形態において、上記血液がんは多発性骨髄腫（M M）である。一実施形態において、上記血液がんは再発性／難治性（R / R）多発性骨髄腫である。一実施形態において、上記R / R多発性骨髄腫の患者には腎機能障害がある。

10

【 0 1 0 2 】

一実施形態において、上記血液癌は急性骨髄性白血病（A M L）である。一実施形態において、上記血液がんは急性リンパ球性白血病（A L L）である。一実施形態において、上記血液がんは成人T細胞白血病である。一実施形態において、上記血液がんは慢性リンパ球性白血病（C L L）である。一実施形態において、上記血液がんは有毛細胞白血病である。一実施形態において、上記血液がんは骨髄異形成である。一実施形態において、上記血液がんは骨髄増殖性障害または骨髄増殖性新生物（M P N）である。一実施形態において、上記血液がんは、慢性骨髄性白血病（C M L）である。一実施形態において、上記血液がんは骨髄異形成症候群（M D S）である。一実施形態において、上記血液がんはヒトリンパ球向性ウイルス1型（H T L V - 1）白血病である。一実施形態において、上記血液がんは肥満細胞症である。一実施形態において、上記血液がんは、B細胞急性リンパ芽球性白血病である。一実施形態において、上記血液がんはC L Lである。

20

【 0 1 0 3 】

一実施形態において、本明細書では、対象の、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）、B細胞免疫芽球性リンパ腫、小型非開裂細胞性リンパ腫、ヒトリンパ球向性ウイルス1型（H T L V - 1）白血病／リンパ腫、成人T細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（M C L）、ホジキンリンパ腫（H L）、非ホジキンリンパ腫（N H L）、A I D S関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、T細胞／組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、形質転換リンパ腫、縦隔（胸腺）原発大細胞型B細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、リヒター形質転換、節性辺縁帯リンパ腫、及びA L K陽性大細胞型B細胞リンパ腫から選択されるがんの治療、予防、管理、及び／または改善方法であって、上記対象に、上記がんを治療、予防、及び／または管理するのに有効な量の本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体を投与するステップを含む上記方法が提供される。いくつかの実施形態において、上記方法は、上記対象に、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体を、上記がんを治療、予防、及び／または管理するのに有効な量の第2の活性薬剤との併用で投与するステップを含む。一実施形態において、上記血液がんはH Lである。一実施形態において、上記血液がんはN H Lである。一実施形態において、上記血液がんは、例えば、D L B C L、濾胞性リンパ腫、及び辺縁帯リンパ腫を含む緩徐進行性リンパ腫である。

30

40

【 0 1 0 4 】

一実施形態において、本明細書では、対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによる、白血病の治療、予防、管理、及び／または改善方法が提供される。一実施形態において、上記白血病は急性骨髄性白血病（A M L）である。一実施形態において、上記A M Lは再発性または難治性A M Lである。一実施形態において、上記A M Lは新たに診断されたA M Lである。別の実施形態において、上記A M LはF A B分類M 0 / 1である。別の実施形態において、上記A M LはF A B分類M 2である。別の実施形態において、上記A M LはF A B分類M 3である。別の実施形態において、上記A M LはF A B分類M 4である。別の実施形態において、上記A M LはF A B分類M 5である。一実施形態において

50

、上記 A M L は、少なくとも 1 つの再発性遺伝子異常を伴う A M L（例えば、8 番染色体と 21 番染色体との間の転座を伴う A M L；16 番染色体における転座または逆位を伴う A M L；9 番染色体と 11 番染色体との間の転座を伴う A M L；15 番染色体と 17 番染色体との間の転座を伴う A P L（M3）；6 番染色体と 9 番染色体との間の転座を伴う A M L；3 番染色体における転座または逆位を伴う A M L）；1 番染色体と 22 番染色体との間の転座を伴う A M L（巨核芽球性）；骨髓異形成関連の変化を伴う A M L；過去の化学療法または放射線に関連した A M L（例えば、アルキル化剤関連 A M L、またはトポイソメラーゼ II 阻害剤関連 A M L）；分類不能の A M L（例えば、上記のカテゴリ、すなわち、分化が最小の A M L（M0）；成熟が最小の A M L（M1）；成熟した A M L（M2）；急性骨髓単球性白血病（M4）；急性単球性白血病（M5）；急性赤血球性白血病（M6）；急性巨核芽球性白血病（M7）；急性好塩基球性白血病；または線維症を伴う急性汎骨髓症に分類されない A M L）；骨髓肉腫（顆粒球肉腫、クロロマ、または髄外骨髓芽腫としても知られる）；または未分化及び二重表現型急性白血病（混合表現型急性白血病としても知られる）である。特定の実施形態において、上記対象の急性骨髓性白血病の治療、予防、及び／または管理方法は、上記対象に、急性骨髓性白血病を治療、予防、及び／または管理するのに有効な量の本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、上記方法は、上記対象に、急性骨髓性白血病を治療、予防、改善、及び／または管理するのに有効な量の第 2 の活性薬剤との併用で、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を投与するステップを含む。

【0105】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される方法は、対象の急性リンパ球性白血病（ALL）を治療、予防、改善、及び／または管理することを包含する。いくつかの実施形態において、上記急性リンパ球性白血病としては、骨髓の芽細胞（B 細胞）、胸腺の芽細胞（T 細胞）、及びリンパ節の芽細胞に起因する白血病が挙げられる。上記急性リンパ球性白血病は、フランス - アメリカ - イギリス（FAB）形態学的分類体系に従って、L1 - 成熟リンパ芽球（T 細胞またはプレ B 細胞）、L2 - 未成熟且つ多形性（様々な形状）のリンパ芽球（T 細胞またはプレ B 細胞）、及び L3 - リンパ芽球（B 細胞；バーキット細胞）に分類することができる。一実施形態において、上記急性リンパ球性白血病は骨髓の芽細胞（B 細胞）に起因する。一実施形態において、上記急性リンパ球性白血病は胸腺（T 細胞）に起因する。一実施形態において、上記急性リンパ球性白血病はリンパ節に起因する。一実施形態において、上記急性リンパ球性白血病は成熟リンパ芽球（T 細胞またはプレ B 細胞）を特徴とする L1 型である。一実施形態において、上記急性リンパ球性白血病は未成熟且つ多形性（様々な形状）のリンパ芽球（T 細胞またはプレ B 細胞）を特徴とする L2 型である。一実施形態において、上記急性リンパ球性白血病はリンパ芽球（B 細胞；バーキット細胞）を特徴とする L3 型である。特定の実施形態において、上記急性リンパ球性白血病は T 細胞白血病である。一実施形態において、上記 T 細胞白血病は末梢 T 細胞白血病である。別の実施形態において、上記 T 細胞白血病は T 細胞リンパ芽球性白血病である。別の実施形態において、上記 T 細胞白血病は皮膚 T 細胞白血病である。別の実施形態において、上記 T 細胞白血病は成人 T 細胞白血病である。特定の実施形態において、上記対象の急性リンパ球性白血病の治療、予防、及び／または管理方法は、上記対象に、急性リンパ球性白血病を治療、予防、及び／または管理するのに有効な量の本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、上記対象に、急性リンパ球性白血病を治療、予防、改善、及び／または管理するのに有効な量の第 2 の活性薬剤との併用で、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を投与するステップを含む。

【0106】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される方法は、対象の慢性骨髓性白血病（CML）を治療、予防、改善、及び／または管理することを包含する。本方法は、上記対象に、慢性骨髓性白血病を治療、予防、及び／または管理するのに有効な量の本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を投与するステップを含む。

【0107】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される方法は、対象の慢性リンパ球性白血病（CLL）を治療、予防、改善、及び／または管理することを包含する。本方法は、上記対象に、慢性リンパ球性白血病を治療、予防、改善、及び／または管理するのに有効な量の化合物Aの同位体置換体を対象に投与するステップを含む。

【0108】

一実施形態において、本明細書では、対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによる、骨髓異形成症候群（MDS）の治療、予防、管理、及び／または改善方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、MDSの治療方法が提供される。一実施形態において、上記MDSは、再発性、抵抗性、または難治性MDSである。一実施形態において、MDSは、不応性貧血（RA）；環状鉄芽球（RARS）を伴うRA；芽球増加を伴うRA（RAEB）；多血球系異形成（RCMD）を伴う不応性血球減少症、単一血球系統異形成（RCUD）を伴う不応性血球減少症；分類不能の骨髓異形成症候群（MDS-U）、孤立したdel（5q）染色体異常に関連する骨髓異形成症候群、治療関連の骨髓性新生物、または慢性骨髓単球性白血病（CMML）である。いくつかの実施形態において、上記MDSは、非常に低リスク、低リスク、中程度のリスク、高リスク、または非常に高リスクのMDSである。いくつかの実施形態において、上記MDSは非常に低リスクである。別の実施形態において、上記MDSは低リスクである。別の実施形態において、上記MDSは中程度のリスクである。別の実施形態において上記MDSは高リスクである。別の実施形態において、上記MDSは非常に高リスクである。いくつかの実施形態において、上記MDSは原発性すなわちデノボMDSである。他の実施形態において、上記MDSは二次性MDSである。

【0109】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される方法は、骨髓増殖性新生物を治療、予防、改善、及び／または管理することを包含する。一実施形態において上記、上記骨髓増殖性新生物は、真性赤血球増加症、原発性または本態性血小板血症、原発性または特発性骨髓線維症、慢性骨髓性白血病、慢性好中球性白血病、若年性骨髓単球性白血病、慢性好酸球性白血病、または好酸球増加症候群である。特定の実施形態において、上記対象の骨髓増殖性新生物の治療、予防、及び／または管理方法は、上記対象に、骨髓増殖性新生物を治療、予防、改善、及び／または管理するのに有効な量の化合物Aの同位体置換体を投与するステップを含む。

【0110】

一実施形態において、本明細書で提供されるがんの治療、予防、改善、及び／または管理方法は、化合物Aの同位体置換体の静脈内投与を含む。

【0111】

特定の実施形態において、本明細書では、腎機能障害のある患者のがんの治療、予防、改善、及び／または管理方法が提供される。特定の実施形態において、本明細書では、疾患、加齢、または他の患者要因に起因する、但しこれらに限定されない腎機能障害のある患者に対する、適切な用量の調整方法が提供される。

【0112】

特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体の治療有効量または予防有効量は、1日当り約0.005～約20mg、1日当り約0.05～20mg、1日当り約0.01～約10mg、1日当り約0.01～約7mg、1日当り約0.01～約5mg、1日当り約0.01～約3mg、1日当り約0.05～約10mg、1日当り約0.05～約7mg、1日当り約0.05～1日当り約5mg、1日当り約0.05～約3mg、1日当り約0.1～約15mg、1日当り約0.1～約10mg、1日当り約0.1～約7mg、1日当り約0.1～約5mg、1日当り約0.1～約3mg、1日当り約0.5～約10mg、1日当り約0.05～約5mg、1日当り約0.5～約3mg、1日当り約0.5～約2mg、1日当り約0.3～約10mg、1日当り約0.3～約8.5mg、1日当り約0.3～約8.1mg、1日当り約0.6～約10mg、または1日当り約0

10

20

30

40

50

． 6 ～ 約 5 m g である。一実施形態において、化合物 A の同位体置換体の治療有効量または予防有効量は、1 日当たり約 0 ． 1 ～ 約 1 0 m g である。一実施形態において、化合物 A の同位体置換体の治療有効量または予防有効量は、1 日当たり約 0 ． 5 ～ 約 1 0 m g である。一実施形態において、化合物 A の同位体置換体の治療有効量または予防有効量は、1 日当たり約 0 ． 5 ～ 約 5 m g である。

【 0 1 1 3 】

特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体の治療有効量または予防有効量は、1 日当たり約 0 ． 1、約 0 ． 2、約 0 ． 5、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、または約 1 0 m g である。かかるいくつかの実施形態において、上記治療有効量または予防有効量は、1 日当たり約 0 ． 5、約 0 ． 6、約 0 ． 7 5、約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、または約 1 0 m g である。かかるいくつかの実施形態において、上記治療有効量または予防有効量は、1 日当たり約 0 ． 6、約 1 ． 2、約 1 ． 8、約 2 ． 4、または約 3 ． 6 m g である。

10

【 0 1 1 4 】

一実施形態において、本明細書に記載の疾病に対する化合物 A の同位体置換体の推奨される日用量範囲は、一実施形態において、単回の 1 日 1 回の投与、または 1 日を通じて分割した投与で、1 日当たり約 0 ． 0 1 m g ～ 約 1 0 m g の範囲にある。いくつかの実施形態において、上記投薬量は、1 日当たり約 0 ． 1 m g ～ 約 1 0 m g の範囲である。他の実施形態において、上記投薬量は、1 日当たり約 0 ． 5 ～ 約 5 m g の範囲である。1 日当たりの具体的な投薬量としては、1 日当たり 0 ． 1、0 ． 2、0 ． 5、0 ． 6、1、1 ． 2、1 ． 5、1 ． 8、2、2 ． 4、2 ． 5、3、3 ． 5、3 ． 6、4、4 ． 5、5、5 ． 5、6、6 ． 5、7、7 ． 5、8、8 ． 5、9、9 ． 5、または 1 0 m g が挙げられる。

20

【 0 1 1 5 】

特定の実施形態において、推奨される初期投薬量は、1 日当たり 0 ． 1、0 ． 5、0 ． 6、0 ． 7、1、1 ． 2、1 ． 5、1 ． 8、2、2 ． 4、2 ． 5、3、3 ． 5、3 ． 6、4、4 ． 5、5、5 ． 5、6、6 ． 5、または 7 m g であってもよい。別の実施形態において、推奨される初期投薬量は、1 日当たり 0 ． 1、0 ． 5、0 ． 6、1、1 ． 2、1 ． 8、2、2 ． 4、3、3 ． 6、4、または 5 m g であってもよい。上記用量は、7、8、9、または 1 0 m g / 日まで段階的に増加させてもよい。

【 0 1 1 6 】

30

特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、A M L を含む白血病の患者に約 0 ． 1 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、A M L を含む白血病の患者に約 1 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、A M L を含む白血病の患者に約 3 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、A M L を含む白血病の患者に約 4 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、A M L を含む白血病の患者に約 5 m g / 日の量で投与してもよい。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、A M L を含む白血病の患者に約 6 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、A M L を含む白血病の患者に約 7 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、A M L を含む白血病の患者に約 1 0 m g / 日の量で投与される。

40

【 0 1 1 7 】

特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、M D S の患者に約 0 ． 1 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、M D S の患者に約 1 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、M D S の患者に約 3 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、M D S の患者に約 4 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、M D S の患者に約 5 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、M D S の患者に約 6 m g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、M D S の患者に約 7 m

50

g / 日の量で投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、M D S の患者に約 1 0 m g / 日の量で投与される。

【 0 1 1 8 】

特定の実施形態において、上記治療有効量または予防有効量は、約 0 . 0 0 1 ~ 約 2 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 ~ 約 1 5 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 ~ 約 1 0 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 ~ 約 9 m g / k g / 日、0 . 0 1 ~ 約 8 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 ~ 約 7 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 ~ 約 6 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 ~ 約 5 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 ~ 約 4 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 ~ 約 3 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 ~ 約 2 m g / k g / 日、約 0 . 0 1 ~ 約 1 m g / k g / 日、または約 0 . 0 1 ~ 約 0 . 0 5 m g / k g / 日である。

10

【 0 1 1 9 】

上記投与される用量は、m g / k g / 日以外の単位で表すこともできる。例えば、非経口投与の用量は、m g / m² / 日として表すことができる。当業者は、与えられた対象の身長もしくは体重のいずれかまたは両方に対して、用量を m g / k g / 日から m g / m² / 日に変換する方法を容易に理解しよう ([www . f d a . g o v / c d e r / c a n c e r / a n i m a l f r a m e . h t m](http://www.fda.gov/cder/cancer/animal/frame.htm) を参照のこと) 。例えば、6 5 k g のヒトに対する 1 m g / k g / 日の用量は 3 8 m g / m² / 日にほぼ等しい。

【 0 1 2 0 】

特定の実施形態において、投与される化合物 A の同位体置換体の量は、約 0 . 0 0 1 ~ 約 5 0 0 μ M、約 0 . 0 0 2 ~ 約 2 0 0 μ M、約 0 . 0 0 5 ~ 約 1 0 0 μ M の範囲の、定常状態での化合物の血漿濃度を提供するのに十分である。約 0 . 0 1 ~ 約 5 0 μ M、約 1 ~ 約 5 0 μ M、約 0 . 0 2 ~ 約 2 5 μ M、約 0 . 0 5 ~ 約 2 0 μ M、約 0 . 1 ~ 約 2 0 μ M、約 0 . 5 ~ 約 2 0 μ M、または約 1 ~ 約 2 0 μ M の範囲の、定常状態における本化合物の血漿濃度を与えるのに十分である。

20

【 0 1 2 1 】

本明細書では、用語「定常状態における血漿濃度」とは、本明細書で提供される製剤の投与期間後に到達する濃度である。定常状態に達すると、固形物の血漿濃度の時間依存曲線に小さなピーク及び谷が見られる。

【 0 1 2 2 】

特定の実施形態において、投与される化合物 A の同位体置換体の量は、約 0 . 0 0 1 ~ 約 5 0 0 μ M、約 0 . 0 0 2 ~ 約 2 0 0 μ M、約 0 . 0 0 5 ~ 約 1 0 0 μ M、約 0 . 0 1 ~ 約 5 0 μ M、約 1 ~ 約 5 0 μ M、約 0 . 0 2 ~ 約 2 5 μ M、約 0 . 0 5 ~ 約 2 0 μ M、約 0 . 1 ~ 約 2 0 μ M、約 0 . 5 ~ 約 2 0 μ M、または約 1 ~ 約 2 0 μ M の範囲の本化合物の最大血漿濃度 (ピーク濃度) を与えるのに十分である。

30

【 0 1 2 3 】

特定の実施形態において、投与される化合物 A の同位体置換体の量は、約 1 0 0 ~ 約 1 0 0 , 0 0 0 n g · h r / m L、約 1 , 0 0 0 ~ 約 5 0 , 0 0 0 n g · h r / m L、約 5 , 0 0 0 ~ 約 2 5 , 0 0 0 n g · h r / m L、または約 5 , 0 0 0 ~ 約 1 0 , 0 0 0 n g · h r / m L の範囲の、本化合物の曲線下面積 (A U C) を与えるのに十分である。

【 0 1 2 4 】

特定の実施形態において、本明細書で提供される方法の 1 つによる治療を受ける患者は、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体の投与の前に抗がん療法剤による治療を受けていない。特定の実施形態において、本明細書で提供される方法の 1 つによる治療を受ける患者は、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体の投与の前に抗がん療法剤による治療を受けている。特定の実施形態において、本明細書で提供される方法の 1 つによる治療を受ける患者には、抗がん療法剤に対する薬剤抵抗性が生じている。

40

【 0 1 2 5 】

本明細書で提供される方法は、患者の年齢を問わず患者を治療することを包含する。但し、一部の疾患または障害は特定の年齢層においてより一般的である。

【 0 1 2 6 】

50

本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、例えば、単回ボラス注射などの単回投与として、または例えば、経時的な連続注入もしくは経時的な分割ボラス投与のように経時的に送達されてもよい。化合物 A の同位体置換体は、必要に応じて、例えば、患者に疾患の安定もしくは退縮が生じるまで、または患者に疾患の進行もしくは許容できない毒性が生じるまで、反復して投与することができる。例えば、固形腫瘍に関する疾患の安定とは、一般に、測定可能な病変の垂直径が直近の測定から 25 % 以上増加していないことを意味する。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205-216 (2000)。疾患の安定またはその欠如は、患者の症状の評価；身体所見検査；X 線、CAT、PET、またはMRI スキャンを使用して画像化された腫瘍の視覚化；及び他の一般的に受け入れられた評価様式などの当技術分野で公知の方法によって判定される。

【0127】

本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、1 日 1 回 (QD) 投与されてもよく、または 1 日 2 回 (BID)、1 日 3 回 (TID)、及び 1 日 4 回 (QID) など、1 日に複数回の投与に分割されてもよい。更に、上記投与は、連続的 (すなわち、連続した複数の日の間毎日 (daily) すなわち毎日 (every day))、断続的、例えば、周期的 (すなわち、数日、数週間、または数ヶ月の薬物なしの休薬を含む) であってもよい。本明細書では、用語「毎日 (daily)」とは、治療用の化合物が、例えば、ある期間、それぞれの日に 1 回以上投与されることを意味することを意図する。用語「連続的」とは、治療用の化合物が、少なくとも 10 日 ~ 52 週間の中断のない期間、毎日投与されることを意味することを意図する。本明細書では、用語「断続的」または「断続的に」とは、規則的または不規則的な間隔で停止及び開始することを意味することを意図する。例えば、化合物 A の同位体置換体の断続的投与は、週当たり 1 ~ 6 日間の投与、周期的な投与 (例えば、28 日周期の連続した 1 ~ 10 日間の毎日の投与、次いで上記 28 日周期の残りの期間の投与なしの休薬期間、もしくは連続した 2 ~ 8 週間の毎日の投与、次いで最大 1 週間の投与なしの休薬期間)、または隔日投与である。化合物 A の同位体置換体を用いた周期的な治療は本明細書の他所で議論される。

【0128】

いくつかの実施形態において、投与の頻度は、ほぼ毎日の投与 ~ ほぼ月に 1 回の投与の範囲である。特定の実施形態において、投与は、1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回、1 日 4 回、2 日に 1 回、1 週間に 2 回、1 週間に 1 回、2 週間に 1 回、3 週間に 1 回、または 4 週間に 1 回である。一実施形態において、化合物 A の同位体置換体は 1 日 1 回投与される。別の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は 1 日 2 回投与される。更に別の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は 1 日 3 回投与される。更に別の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は 1 日 4 回投与される。

【0129】

特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、1 日 ~ 6 ヶ月間、1 週間 ~ 3 ヶ月間、1 週間 ~ 4 週間、1 週間 ~ 3 週間、または 1 週間 ~ 2 週間、1 日 1 回投与される。特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、1 週間、2 週間、3 週間、または 4 週間、1 日 1 回投与される。一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、1 日の間、1 日 1 回投与される。一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、2 日間、1 日 1 回投与される。一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、3 日間、1 日 1 回投与される。一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、4 日間、1 日 1 回投与される。一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、5 日間、1 日 1 回投与される。一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、6 日間、1 日 1 回投与される。一実施

形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、1 週間、1 日 1 回投与される。一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、最大 10 日間、1 日 1 回投与される。別の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、2 週間、1 日 1 回投与される。更に別の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、3 週間、1 日 1 回投与される。更に別の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、4 週間、1 日 1 回投与される。

【0130】

一実施形態において、本発明は、本明細書で提供される方法のいずれかで使用するのための、本明細書で提供される同位体置換体を対象とする。

10

【0131】

併用療法

一実施形態において、本明細書では、JAK 阻害剤、FLT3 阻害剤、mTOR 阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、BET 阻害剤、SMG1 阻害剤、ERK 阻害剤、LSD1 阻害剤、BH3 模倣物、トポイソメラーゼ阻害剤、及び RTK 阻害剤から選択される 1 種以上の第 2 の薬剤との併用で、且つ任意選択で、放射線療法、輸血、もしくは手術との併用で、化合物 A の同位体置換体を患者に投与することを含む、がんの治療、予防、改善、及び/または管理方法が提供される。第 2 の活性薬剤の例は本明細書に開示される。

【0132】

本明細書では、用語「併用で」は、複数の治療薬（例えば、2 種以上の予防薬及び/または治療薬）の使用を含む。但し、用語「併用で」の使用は、治療薬（*therapies*）（例えば、予防薬及び/または治療薬（*therapeutic agents*）が疾患または障害のある患者に投与される順序を制限しない。第 1 の治療薬（*therapy*）（例えば、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体などの予防薬または治療薬（*therapeutic agent*））は、第 2 の治療薬（*therapy*）（予防薬または治療薬（*therapeutic agent*））の当該患者への投与の前に（例えば、5 分、15 分、30 分、45 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間、48 時間、72 時間、96 時間、1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、8 週間、または 12 週間前に）、それと同時に、またはその後に（例えば、5 分、15 分、30 分、45 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間、48 時間、72 時間、96 時間、1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、8 週間、または 12 週間後に）投与されてもよい。本明細書では三剤併用も企図される。

20

30

【0133】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体、及び 1 種以上の第 2 の活性薬剤の患者への投与は、同一のもしくは異なる投与経路によって、同時にまたは逐次的に行ってもよい。特定の活性薬剤に用いられる特定の投与経路の適合性は、当該活性薬剤自体（例えば、該活性薬剤が血流中に入る前に分解することなく経口投与することが可能であるか）及び治療を受けるがんに依存することとなる。

【0134】

本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体の投与経路は、第 2 の治療薬の投与経路とは独立である。したがって、一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は静脈内投与され、第 2 の治療薬は、経口投与、非経口投与、腹腔内投与、静脈内投与、動脈内投与、経皮投与、舌下投与、筋肉内投与、直腸投与、経頬側投与、鼻腔内投与、リボソームにより投与、吸入により投与、膣投与、眼内投与、カテーテルもしくはステントによる局所送達を介して投与、皮下投与、脂肪内投与、関節内投与、くも膜下腔内投与、または徐放性剤形で投与されてもよい。一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体及び第 2 の治療薬は、IV による同一の投与様式によって投与される。別の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は 1 つの投与様式、例えば IV によって投与される一方、第 2 の薬剤（抗がん剤）は別の投与様式、例えば経口投与によって投与される。

40

50

【0135】

一実施形態において、第2の活性薬剤は、約1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、もしくは約50～約200mgの量で、1日1回もしくは2回、静脈内投与または皮下投与される。第2の活性薬剤の具体的な量は、使用される特定の薬剤、治療及び/または管理を受ける疾患の種類、疾患の重篤度及び病期、ならびに化合物Aの同位体置換体及び任意選択の、当該患者に同時に投与される任意の更なる活性薬剤の量に依存することとなる。

【0136】

本明細書で提供される方法及び組成物において、1種以上の第2の活性成分または活性薬剤を化合物Aの同位体置換体と共に使用してもよい。第2の活性薬剤は、大分子（例えば、タンパク質）または小分子（例えば、合成した無機分子、有機金属分子、または有機分子）であってよい。

10

【0137】

大分子活性薬剤の例としては、造血成長因子、サイトカイン、ならびにモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体、特にがん抗原に対する治療用抗体が挙げられるが、これらに限定はされない。一般的な大分子活性薬剤は、天然に存在するまたは合成もしくは組換えのタンパク質などの生体分子である。本明細書で提供される方法及び組成物において特に有用なタンパク質としては、イン・ビトロまたはイン・ビボで造血前駆細胞及び免疫学的に活性な形成細胞（poietic cells）の生存及び/または増殖を刺激するタンパク質が挙げられる。他の有用なタンパク質は、イン・ビトロまたはイン・ビボで細胞中の赤血球前駆細胞の分裂及び分化を刺激する。特定のタンパク質としては、IL-2（組換えIL-II（「rIL2」）及びカナリア痘IL-2を含む）、IL-10、IL-12、及びIL-18などのインターロイキン；インターフェロン、例えばインターフェロン α -2a、インターフェロン α -2b、インターフェロン α -n1、インターフェロン α -n3、インターフェロン β -Ia、及びインターフェロン γ -Ib；GM-CSF及びGM-CSF；ならびにEPOが挙げられるが、これらに限定はされない。

20

【0138】

特定の実施形態において、GM-CSF、G-CSF、SCF、またはEPOは、4週間または6週間周期の約5日間に、約1～約750mg/m²/日、約25～約500mg/m²/日、約50～約250mg/m²/日、または約50～約200mg/m²/日の範囲の量で皮下投与される。特定の実施形態において、GM-CSFは、約60～約500mcg/m²の量で2時間かけて静脈内投与されるか、または約5～12mcg/m²/日の量で皮下投与されてもよい。特定の実施形態において、G-CSFは、初期に約1mcg/kg/日の量で皮下投与されてもよく、総顆粒球数の上昇に応じて調整されてもよい。維持用量のG-CSFは、約300（より小さな患者の場合）または480mcgの量で皮下投与されてもよい。特定の実施形態において、EPOは、週当たり3回、10,000単位の量で皮下投与されてもよい。

30

【0139】

これらの方法及び組成物に使用することができる特定のタンパク質としては、米国ではNeupogen（登録商標）（Amgen, Thousand Oaks, CA）の商品名で販売されているフィルグラスチム；米国ではLeukine（登録商標）（Immunex, Seattle, WA）の商品名で販売されているサルグラモスチムsargramostim；及び米国ではEpogen（登録商標）（Amgen, Thousand Oaks, CA）の商品名で販売されている組換えEPOが挙げられるが、これらに限定はされない。

40

【0140】

GM-CSFの組換え型及び変異型は、米国特許第5,391,485号、第5,393,870号、及び第5,229,496号（これらの全てが参照により本明細書に援用される）に記載されるようにして製造することができる。G-CSFの組換え型及び変異型は、米国特許第4,810,643号、第4,999,291号、第5,528,82

50

3号、及び第5, 580, 755号(これらの全体が参照により本明細書に援用される)に記載されるようにして製造することができる。

【0141】

また、天然の、天然に存在する、及び組換えのタンパク質も、化合物Aの同位体置換体との併用に提供される。更に、天然に存在するタンパク質の変異体及び誘導体(例えば、改変された形態)であって、イン・ビボで、上記変異体及び誘導体のベースである上記タンパク質の薬理学的活性の少なくとも一部を示す上記変異体及び誘導体も包含される。変異体の例としては、タンパク質であって、該タンパク質の天然に存在する形態の対応する残基と異なる1つ以上のアミノ酸残基を有する上記タンパク質が挙げられるが、これらに限定はされない。用語「変異体」という用語には、タンパク質であって、該タンパク質の天然に存在する形態(例えば、非グリコシル化形態)において通常存在する炭水化物部分が欠落する上記タンパク質も含まれる。誘導体の例としては、ペグ化誘導体及びIgG1もしくはIgG3を目的のタンパク質または目的のタンパク質の活性部分に融合することにより形成されるタンパク質などの融合タンパク質が挙げられるが、これらに限定はされない。例えば、Penichet, M. L. and Morrison, S. L., J. Immunol. Methods 248: 91-101 (2001)を参照されたい。

10

【0142】

本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体と併用することができる抗体としては、モノクローナル抗体及びポリクローナル抗体が挙げられる。抗体の例としては、トラスツズマブ(Herceptin(登録商標))、リツキシマブ(Rituxan(登録商標))、ペバシズマブ(Avastin(商標))、(ペルツズマブ(Omnitarg(商標))、トシツモマブ(Bexxar(登録商標))、エドレコロマブ(Panorex(登録商標))、及びG250が挙げられるが、これらに限定はされない。化合物Aの同位体置換体はまた、例えば、Erbix(登録商標)もしくはパニツムマブなどの抗TNF- α 抗体、及び/または抗EGFR抗体と組み合わせる、あるいは併用することもできる。

20

【0143】

大分子の活性薬剤を抗がんワクチンの形態で投与してもよい。例えば、IL-2、G-CSF、及びGM-CSFなどのサイトカインを分泌する、またはそれらの分泌を引き起こすワクチンを、提供される方法及び医薬組成物に使用することができる。例えば、Emens, L. A., et al., Curr. Opinion Mol. Ther. 3(1): 77-84 (2001)を参照されたい。

30

【0144】

小分子である第2の活性薬剤はまた、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体の投与に伴う有害作用を緩和するために使用することもできる。但し、一部の分子と同様に、小分子である第2の活性薬剤の多くは、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体と共に(例えば、その前、後、またはそれと同時に)に投与された場合、相乗効果を与えることができると考えられている。小分子の第2の活性薬剤の例としては、抗がん剤、抗生物質、免疫抑制剤、及びステロイドが挙げられるが、これらに限定はされない。

40

【0145】

特定の実施形態において、第2の薬剤は、HSP阻害剤、プロテアソーム阻害剤、FLT3阻害剤、またはmTOR阻害剤である。いくつかの実施形態において、上記mTOR阻害剤はmTORキナーゼ阻害剤である。

【0146】

本明細書に記載の方法または組成物において使用される抗がん剤の例としては、アシピシン、アクラルピシン、アコダゾール塩酸塩、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アンボマイシン、アメタントロン酢酸塩、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、バチマスタット、ベンゾデパ、ピカルタミド、ピサントレン塩酸

50

塩、ビスナフィドニメシル酸塩、ピゼレシン、ブレオマイシン硫酸塩、ブレキナールナトリウム、プロピリミン、ブスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、カルピシン塩酸塩、カルゼレシン、セデフィンゴール、セレコキシブ(COX-2阻害剤)、クロラムブシル、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリピン、クロファラビン、クリスナトールメシル酸塩、シクロホスファミド、Ara-C、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン塩酸塩、デシタピン、デキソルマプラチン、デザグアニン、デザグアニンメシル酸塩、ジアジコン、ドセタキセル、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン塩酸塩、ドロロキシフェン、ドロロキシフェンクエン酸塩、ドロモスタロンプロピオン酸塩、デュアゾマイシン、エダトレキサート、エフロミチン塩酸塩、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロマート、エピプロピジン、エピルピシン塩酸塩、エルプロゾール、エソルピシン塩酸塩、エストラムスチン、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム、エタニダゾール、エトポシド、エトポシドリン酸塩、エトプリン、ファドロゾール塩酸塩、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスウリジン、フルダラピンリン酸エステル、フルオロウラシル、フルロシタピン、フォスキドン、ホストリシンナトリウム、ゲムシタピン、ゲムシタピン塩酸塩、ヒドロキシ尿素、イダルピシン塩酸塩、イホスファミド、イルモホシン、イプロプラチン、イリノテカン、イリノテカン塩酸塩、ランレオチド酢酸塩、レトロゾール、ロイプロリド酢酸塩、リアロゾール塩酸塩、ロメトレキサールナトリウム、ロムスチン、ロソキサントロン塩酸塩、マソプロコール、マイタンシン、メクロレタミン塩酸塩、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリリン、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトスパー、ミトタン、ミトキサントロン塩酸塩、ミコフェノール酸、ノコダゾール、ノガラマイシン、オマセタキシン、オルマプラチン、オキシスラン、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、ペプロマイシン硫酸塩、ペルホスファミド、ピボプロマン、ピボスルファン、ピロキサントロン塩酸塩、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、プロカルバジン塩酸塩、ピューロマイシン、ピューロマイシン塩酸塩、ピラゾプリン、リボプリン、サフィンゴール、サフィンゴール塩酸塩、セムスチン、シムトラゼン、ソラフェニブ、スパルフォサートナトリウム、スパルソマイシン、スピロゲルマニウム塩酸塩、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌール、タリソマイシン、テコガラナトリウム、タキソテール、テガフル、テロキサントロン塩酸塩、テモポルフィン、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾプリン、チラパザミン、トレミフェンクエン酸塩、酢酸トレストロン、リン酸トリシリピン、トリメトレキサート、トリメトレキサートグルクロン酸塩、トリプトレリン、ツプロゾール塩酸塩、ウラシルマスタード、ウレデパ、バブレオチド、ベルテポルフィン、ピンブラスチン硫酸塩、ピンクリスチン硫酸塩、ピンデシン、ピンデシン硫酸塩、ピネピジン硫酸塩、ピグリシナート硫酸塩、ピンロイロシン硫酸塩、ピノレルピン酒石酸塩、ピンロシジン硫酸塩、ピンゾリジン硫酸塩、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、及びゾルピシン塩酸塩が挙げられるが、これらに限定はされない。

【0147】

本明細書の方法に含まれる他の抗がん剤としては、20-エビ-1, 25-ジヒドロキシビタミンD3; 5-エチニルウラシル; アピラテロン; アクラルピシン; アシルフルベン; アデシベノール; アドゼレシン; アルデスロイキン; ALL-TKアンタゴニスト; アルトレタミン; アンバムスチン; amidox; アミホスチン; アミノレブリン酸; アムルピシン; アムサクリン; アナグレリド; アナストロゾール; アンドログラフォリド; 血管新生阻害剤; アンタゴニストD; アンタゴニストG; アンタレリックス; 抗背側形成タンパク質1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1); 抗アンドロゲン剤、前立腺癌; 抗エストロゲン剤; アンチネオブラストン; アンチセンスオリゴヌクレオチド; アフィジコリングリシン塩; アポトーシス遺伝子

モジュレーター；アポトーシス調節因子；アブリン酸；ara - CDP - DL - PTBA
 ；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリムスチン；アキシナス
 タチン1；アキシナスタチン2；アキシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシン；ア
 ザチロシン；バッカチンIII誘導体；バラノール；バチマスタット；BCR/ABLア
 ンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；βラクタム誘導体；βア
 レチン；ベタクラマイシンB (betaclamycin B)；ベツリン酸；bFGF
 阻害剤；ピカルタミド；ピサントレン；ピスアジリジニルスペルミン；ピスナフィド；ピ
 ストラテンA (bistratene A)；ビゼレシン；ブレフラート (breflate)
 ；プロピリミン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；
 カルホスチンC；カンプトテシン誘導体；カベシタピン；カルボキサミド - アミノ - トリ
 アゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRest M3；CARN700；軟骨
 由来阻害剤；カルゼレシン；カゼインキナーゼ阻害剤 (ICOS)；カスタノスペルミン
 ；セクロピンB；セトロレリックス；chlorins；クロロキノキサリンスルホンア
 ミド；シカプロスト；cis - ポルフィリン；クラドリピン；クロミフェン類似体；クロ
 トリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA4；コンプ
 レタスタチン類似体；コナゲニン；クランベシジン816；クリスナトール；クリプトフ
 ィシン8；クリプトフィシンA誘導体；キュラシンA；シクロペンタントラキノン；シク
 ロプラタム；シペマイシン；Ara - Cオクホスファート；細胞溶解因子；サイトスタチ
 ン；ダクリキシマブ；デシタピン；デヒドロジデムニンB；デスロレリン；デキサメタゾ
 ン；デキシホスファミド；デクスラゾキサナ；デクスベラパミル；ジアジコン；ジデムニ
 ンB；ディドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒドロ - 5 - アザシチジン；ジヒドロ
 タキソール，9 - ；ジオキサマイシン；ジフェニルスピロムスチン；ドセタキセル；ドコ
 サノール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドキソルピシン；ドロロキシフェン；ドロ
 ナビノール；デュオカルマイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；エ
 ドレコロマブ；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エビルピシン；エプリステリ
 ド；エストラムスチン類似体；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；
 エタニダゾール；リン酸エトボシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；
 フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチ
 ン；フルアステロン；フルダラビン；fluorodaunorunicin hydr
 ochloride；フォルフェニメクス；ホルメスタン；ホストリエシン；フォテムス
 チン；ガドリニウムテキサフィリン；硝酸ガリウム；ガロシタピン；ガニレリクス；ゼラ
 チナーゼ阻害剤；ゲムシタピン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘ
 キサメチレンビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロン酸；イダルピシン；イドキシ
 フェン；イドラマントン；イルモホシン；イロマスタット；イマチニブ（例えば、Glee
 evec（登録商標））；イミキモド；免疫刺激剤ペプチド；インスリン様成長因子1受
 容体阻害剤；インターフェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオ
 ベングアン；ヨードドキソルピシン；イボメアノール，4 - ；イロブラクト；イルソグラ
 ジン；イソベンガゾール；イソホモハリコンドリニンB；イタセトロン；ジャスブラキノリ
 ド；カハラリドF；ラメラリン - N三塩酸塩；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラ
 スチム；レンチナン硫酸；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球α
 インターフェロン；ロイプロリド + エストロゲン + プロゲステロン；リユープロレリン；
 レバミゾール；リアロゾール；線状ポリアミン類似体；親油性二糖ペプチド；親油性白金
 化合物；リソクリナミド7；ロバプラチン；ロンブリシン；ロメトレキソール；ロニダミ
 ン；ロソキサントロン；ロキソリピン；ルルトテカン；ルテチウムテキサフィリン；リゾ
 フィリン；溶解性ペプチド；マイタンシン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソブ
 ロコール；マスピン；マトリライシン阻害剤；マトリクスメタロプロテアーゼ阻害剤；メ
 ノガリル；メルバロン；メテレリン；メチオニナーゼ；メトクロプラミド；MIF阻害剤
 ；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミトグアゾン；ミトラクトール；マ
 イトマイシン類似体；ミトナフィド；マイトトキシ線維芽細胞増殖因子 - サボリン；ミ
 トキサントロン；モファロテン；モルグラモスチム；アービタックス、ヒト絨毛性ゴナド

10

20

30

40

50

トロピン；モノホスホリル脂質 A + ミオバクテリウム細胞壁 s k；モピダモール；マスタード抗がん剤；ミカペルオキシド B；ミコバクテリアの細胞壁抽出物；ミリアポロン；N - アセチルジナリン；N - 置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスチブ (n a g r e s t i p)；ナロキソン + ペンタゾシン；ナパビン；ナフテルピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルピシン；ネリドロロン酸；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素調節剤；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン (n i t r u l l y n)；オブリメルセン (G e n a s e n s e (登録商標))；O⁶ - ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナブリストン；オンドанセトロン；オンドанセトロン；オラシン；経口サイトカイン誘導剤；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パクリタキセル；パクリタキセル類似体；パクリタキセル誘導体；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリブチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサンポリ硫酸ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；パーフルブロン；ペルホスファミド；ペリリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニル；ピロカルピン塩酸塩；ピラルピシン；ピリトレキシム；ブラセチン A；ブラセチン B；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；白金錯体；白金化合物；白金 - トリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；ブレドニゾン；プロピルビスアクリドン；プロスタグランジン J₂；プロテアソーム阻害剤；プロテイン A ベースの免疫調節剤；プロテインキナーゼ C 阻害剤；プロテインキナーゼ C 阻害剤、微細藻類；タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；ブルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート；r a f アンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；r a s ファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤；r a s 阻害剤；r a s - G A P 阻害剤；脱メチル化レテルリブチン (r e t e l l i p t i n e d e m e t h y l a t e d)；レニウム R e 1 8 6 エチドロネート；リゾキシシン；リボザイム；R I I レチナミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビギノン B 1；ルボキシル；サフィンゴール；サイントピン；S a r C N U；サルコフィトール A；サルグラモスチム；S d i 1 模倣物；セムスチン；老化由来阻害剤 1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シゾフィラン；ソブゾキシサン；ボロカブチン酸ナトリウム；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール；ソマトメジン結合タンパク質；ソネルミン；スパルホシン酸 (s p a r f o s i c a c i d)；スピカマイシン D；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンギスタチン 1；スクアラミン；スティピアミド；ストロメリシン阻害剤；スルフモシン；過活性血管作動性腸管ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ；スラミン；スワインソニン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；サリブラスチン；チオコラリン；トロンボポエチン；トロンボポエチン模倣物；チマルファシン；チモポエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；エチルエチオプルプリンスズ；チラパザミン；二塩化チタノセン；トブセンチン；トレミフェン；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；U B C 阻害剤；ウベニメクス；泌尿生殖洞由来成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリン B；ベラレゾール；ベラミン；ベルジン；ベルテポルフィン；ビノレルピン；ビンキサルチン (v i n x a l t i n e)；ビタキシシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンスチマラーが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0148】

特定の実施形態において、第 2 の薬剤は、1 種以上のチェックポイント阻害剤から選択される。一実施形態において、1 種のチェックポイント阻害剤が、本明細書で提供される方法において化合物 A の同位体置換体と併用される。別の実施形態において、2 種のチェックポイント阻害剤が、本明細書で提供される方法に関連して化合物 A の同位体置換体と

10

20

30

40

50

併用される。更に別の実施形態において、3種以上のチェックポイント阻害剤が、本明細書で提供される方法に関連して化合物Aの同位体置換体と併用される。

【0149】

本明細書では、用語「免疫チェックポイント阻害剤」または「チェックポイント阻害剤」とは、1種以上のチェックポイントタンパク質を完全にもしくは部分的に低減する、阻害する、妨げる、または調節する分子をいう。特定の理論に制限されるものではないが、チェックポイントタンパク質はT細胞の活性化または機能を調節する。CTLA-4及びそのリガンドCD80及びCD86、ならびにPD-1及びそのリガンドPD-L1及びPD-L2などの多数のチェックポイントタンパク質が公知である(Pardoll, Nature Reviews Cancer, 2012, 12, 252-264)。これらのタンパク質は、T細胞応答の共刺激性のまたは抑制性の相互作用の原因であると思われる。免疫チェックポイントタンパク質は、自己免疫寛容ならびに生理学的免疫応答の持続時間及び大きさを調節ならびに維持すると思われる。免疫チェックポイント阻害剤は抗体を含むか、または抗体に由来する。

【0150】

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤はCTLA-4阻害剤である。一実施形態において、上記CTLA-4阻害剤は抗CTLA-4抗体である。抗CTLA-4抗体の例としては、米国特許第5,811,097号、第5,811,097号、第5,855,887号、第6,051,227号、第6,207,157号、第6,682,736号、第6,984,720号、及び第7,605,238号(それらの全ては、それらの全体が本明細書に援用される)に記載されるものが挙げられるが、これらに限定はされない。一実施形態において、上記抗CTLA-4抗体はトレメリムマブ(チシリムマブまたはCP-675,206としても知られる)である。別の実施形態において、上記抗CTLA-4抗体はイピリムマブ(MDX-010またはMDX-101としても知られる)である。イピリムマブはCTLA-4に結合する完全ヒト型モノクローナルIgG抗体である。イピリムマブはYervoy(商標)の商品名で販売されている。

【0151】

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤はPD-1/PD-L1阻害剤である。PD-1/PD-L1阻害剤の例としては、米国特許第7,488,802号、第7,943,743号、第8,008,449号、第8,168,757号、第8,217,149号、ならびにPCT特許出願公開第WO2003042402号、第WO2008156712号、第WO2010089411号、第WO2010036959号、第WO2011066342号、第WO2011159877号、第WO2011082400号、及び第WO2011161699号(これら全ては、それらの全体が本明細書に援用される)に記載されるものが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0152】

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤はPD-1阻害剤である。一実施形態において、上記PD-1阻害剤は抗PD-1抗体である。一実施形態において、上記抗PD-1抗体は、ニボルマブ(ONO-4538、BMS-936558、もしくはMDX1106としても知られる)またはペンブロリズマブ(MK-3475、SCH900475、もしくはラムプロリズマブとしても知られる)である。一実施形態において、上記抗PD-1抗体はニボルマブである。ニボルマブはヒトIgG4抗PD-1モノクローナル抗体であり、Opdivo(商標)の商品名で販売されている。別の実施形態において、上記抗PD-1抗体はペンブロリズマブである。ペンブロリズマブはヒト化モノクローナルIgG4抗体であり、Keytruda(商標)の商品名で販売されている。更に別の実施形態において、上記抗PD-1抗体は、ヒト化抗体であるCT-011である。単独で投与されたCT-011は、再発した急性骨髄性白血病(AML)の治療において応答を示さなかった。更に別の実施形態において、上記抗PD-1抗体は融合タンパク質であるAMP-224である。

【0153】

10

20

30

40

50

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤はPD-L1阻害剤である。一実施形態において、上記PD-L1阻害剤は抗PD-L1抗体である。一実施形態において、上記抗PD-L1抗体、MED14736（デュルバルマブ）である。別の実施形態において、上記抗PD-L1抗体はBMS-936559（MDX-1105-01としても知られる）である。更に別の実施形態において、上記PD-L1阻害剤はアテゾリズマブ（MPDL3280A、及びTecentriq（登録商標）としても知られる）である。
【0154】

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤はPD-L2阻害剤である。一実施形態において、上記PD-L2阻害剤は抗PD-L2抗体である。一実施形態において、上記抗PD-L2抗体はrHIGM12B7Aである。

10

【0155】

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤はリンパ球活性化遺伝子3（LAG-3）阻害剤である。一実施形態において、上記LAG-3阻害剤は可溶性Ig融合タンパク質であるIMP321である（Brignone et al., J. Immunol., 2007, 179, 4202-4211）。別の実施形態において、上記LAG-3阻害剤は、BMS-986016である。

【0156】

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤はB7阻害剤である。一実施形態において、上記B7阻害剤は、B7-H3阻害剤またはB7-H4阻害剤である。一実施形態において、上記B7-H3阻害剤は、抗B7-H3抗体であるMGA271である（Loo et al., Clin. Cancer Res., 2012, 3834）。

20

【0157】

一実施形態において、チェックポイント阻害剤は、TIM3（T細胞免疫グロブリンドメイン及びムチンドメイン3）阻害剤（Fourcade et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2175-86; Sakuishi et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2187-94）である。

【0158】

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤、OX40（CD134）アゴニストである。一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤は抗OX40抗体である。一実施形態において、上記抗OX40抗体は抗OX-40である。別の実施形態において、上記抗OX40抗体はMED16469である。

30

【0159】

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤はGITRアゴニストである。一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤は抗GITR抗体である。一実施形態において、上記抗GITR抗体はTRX518である。

【0160】

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤はCD137アゴニストである。一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤は抗CD137抗体である。一実施形態において、上記抗CD137抗体はウレルマブである。別の実施形態において、上記抗CD137抗体はPF-05082566である。

40

【0161】

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤はCD40アゴニストである。一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤は抗CD40抗体である。一実施形態において、上記抗CD40抗体はCF-870, 893である。

【0162】

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤は組換えヒトインターロイキン-15（rhIL-15）である。

【0163】

一実施形態において、上記チェックポイント阻害剤はIDO阻害剤である。一実施形態において、上記IDO阻害剤はINCB024360である。別の実施形態において、上

50

記 I D O 阻害剤はインドキシモドである。

【 0 1 6 4 】

特定の実施形態において、本明細書で提供される併用療法剤は、2種以上の本明細書に記載のチェックポイント阻害剤（同一のまたは異なる分類のチェックポイント阻害剤を含む）を含む。更に、本明細書に記載の併用療法剤は、本明細書に記載の疾患の治療に好適であり、且つ当技術分野で認識されている場合には、本明細書に記載の第2の活性薬剤と併用してもよい。

【 0 1 6 5 】

特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体は、1種以上の免疫細胞であって、該細胞の表面上に1種以上のキメラ抗原受容体（CAR）を発現する上記免疫細胞（例えば、改変免疫細胞）と併用してもよい。一般に、CARは、第1のタンパク質（例えば、抗原結合タンパク質）由来の細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む。特定の実施形態において、上記細胞外ドメインが腫瘍関連抗原（TAA）または腫瘍特異的抗原（TSA）などの標的タンパク質に結合すると、細胞内シグナル伝達ドメインを介して免疫細胞を活性化するシグナルが発生し、例えば、上記標的タンパク質を発現する細胞を標的とし、これを死滅させる。

【 0 1 6 6 】

細胞外ドメイン：上記CARの細胞外ドメインは目的の抗原に結合する。特定の実施形態において、上記CARの細胞外ドメインは、上記抗原に結合する受容体または受容体の一部を含む。特定の実施形態において、上記細胞外ドメインは、抗体もしくはその抗原結合部分を含むか、または抗体もしくはその抗原結合部分である。特定の実施形態において、上記細胞外ドメインは、単鎖Fv（scFv）ドメインを含むか、またはscFvドメインである。上記単鎖Fvドメインは、例えば、柔軟なリンカーによってV_Hに連結したV_Lを含んでいてもよく、上記V_L及びV_Hは上記抗原に結合する抗体に由来する。

【 0 1 6 7 】

特定の実施形態において、本明細書に記載のポリペプチドの細胞外ドメインによって認識される抗原は、腫瘍関連抗原（TAA）または腫瘍特異的抗原（TSA）である。様々な特定の実施形態において、上記腫瘍関連抗原または腫瘍特異的抗原は、Her2、前立腺幹細胞抗原（PSCA）α-フェトプロテイン（AFP）、がん胎児抗原（CEA）、がん抗原-125（CA-125）、CA19-9、カルレチニン、MUC-1、B細胞成熟抗原（BCMA）、上皮膜タンパク質（EMA）、上皮腫瘍抗原（ETA）、チロシナーゼ、メラノーマ24関連抗原（MAGE）、CD19、CD22、CD27、CD30、CD34、CD45、CD70、CD99、CD117、EGFRvIII（上皮成長因子変異体III）、メソセリン、PAP（前立腺酸性ホスファターゼ）、prost ein、TARP（T細胞受容体γ選択的リーディングフレームタンパク質（T cell receptor gamma alternate reading frame protein）、Trp-p8、STEAP1（前立腺の6種の膜貫通上皮抗原1（six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 1））、クロモグラニン、サイトケラチン、デスミン、グリア線維性酸性タンパク質（GFAP）、gross cystic disease fluid protein（GCDFP-15）、HMB-45抗原、タンパク質melan-A（トリンパ球により認識される黒色腫抗原；MART-I）、myo-D1、筋特異的アクチン（MSA）、神経フィラメント、ニューロン特異的エノラーゼ（NSE）、胎盤アルカリ性ホスファターゼ、シナプトフィジン、チログロブリン、甲状腺転写因子1、ピルビン酸キナーゼイソ酵素M2型の二量体（腫瘍M2-PK）、異常なrasタンパク質、または異常なp53タンパク質であるが、これらに限定はされない。特定の実施形態において、上記CARの細胞外ドメインによって認識されるTAAまたはTSAは、インテグリンαvβ3（CD61）、ガラクトシン、またはRal-Bである。

【 0 1 6 8 】

特定の実施形態において、上記CARの細胞外ドメインによって認識されるTAAまた

はTSAは、癌/精巢(CT)抗原、例えば、BAGE、CAGE、CTAGE、FATE、GAGE、HCA661、HOM-TES-85、MAGEA、MAGEB、MAGEC、NA88、NY-ESO-1、NY-SAR-35、OY-TES-1、SPANXBI、SPA17、SSX、SYCPI、またはTPTEである。

【0169】

特定の他の実施形態において、上記CARの細胞外ドメインによって認識されるTAAまたはTSAは、炭水化物または糖グリコシド、例えば、fuc-GMI、GM2(がん胎児性抗原-免疫原性1; OFA-I-1); GD2(OFA-I-2)、GM3、GD3などである。

【0170】

特定の他の実施形態において、上記CARの細胞外ドメインによって認識されるTAAまたはTSAは、 α -アクチニン-4、Bage-1、BCR-ABL、Bcr-Ab1融合タンパク質、 β -カテニン、CA125、CA15-3(CA27.29\BCAA)、CA195、CA242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、CEA、coa-1、dek-can融合タンパク質、EBNA、EF2、エプスタイン・バーウイルス抗原、ETV6-AML1融合タンパク質、HLA-A2、HLA-A11、hsp70-2、KIAA0205、Mart2、Mum-1、2、及び3、neo-PAP、ミオシンI型、OS-9、pml-RAR α 融合タンパク質、PTPRK、K-ras、N-ras、トリオースリン酸イソメラーゼ、Gage 3、4、5、6、7、GnTV、Herv-K-mel、Lage-1、NA-88、NY-Eso-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100(Pmel17)、チロシナーゼ、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15(58)、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、p53、HRas、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、ヒトパピローマウイルス(HPV)抗原E6及びE7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA19-9、CA72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、13-カテニン、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、CT7、テロメラーゼ、43-9F、5T4、791Tgp72、13HCG、BCA225、BTA A、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733(EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP、またはTPSである。

【0171】

様々な特定の実施形態において、上記腫瘍関連抗原または腫瘍特異的抗原は、Anguille et al, Leukemia (2012), 26, 2186-2196に記載されるAML関連腫瘍抗原である。

【0172】

他の腫瘍関連抗原及び腫瘍特異的抗原は当業者に公知である。

【0173】

キメラ抗原受容体の構築に有用な、TSA及びTAAに結合する受容体、抗体、及びscFvは、それらをコードするヌクレオチド配列と共に、当技術分野で公知である。

【0174】

ある特定の実施形態において、キメラ抗原受容体の細胞外ドメインによって認識される抗原は、一般にTSAまたはTAAであるとは考えられない抗原であるが、それにもかかわらず、腫瘍細胞または腫瘍によって生じた損傷に関連する抗原である。特定の実施形態において、例えば、上記抗原は、例えば、成長因子、サイトカイン、またはインターロイキン、例えば、血管新生もしくは脈管形成に関連する成長因子、サイトカイン、またはインターロイキンである。かかる成長因子、サイトカイン、またはインターロイキンは、例

10

20

30

40

50

例えば、血管内皮成長因子 (V E G F)、塩基性線維芽細胞成長因子 (b F G F)、血小板由来成長因子 (P D G F)、肝細胞成長因子 (H G F)、インスリン様成長因子 (I G F)、またはインターロイキン - 8 (I L - 8) を含んでいてもよい。腫瘍はまた、当該腫瘍に対して局所的な低酸素環境を生み出す場合もある。したがって、他の特定の実施形態において、上記抗原は、低酸素関連因子、例えば、H I F - 1 α 、H I F - 1 β 、H I F - 2 α 、H I F - 2 β 、H I F - 3 α 、または F H F - 3 β である。腫瘍はまた、正常な組織に局所的な損傷を引き起こし、損傷関連分子パターンの分子として知られる分子 (D A M P ; アラーミンとしても知られる) の放出をもたらす。したがって、ある他の特定の実施形態において、上記抗原は D A M P、例えば、熱ショックタンパク質、クロマチン関連タンパク質の h i g h m o b i l i t y g r o u p b o x 1 (H M G B 1)、S 1 0 0 A 8 (M R P 8、カルグラニユリン A)、S 1 0 0 A 9 (M R P 1 4、カルグラニユリン B)、血清アミロイド A (S A A) であり、またはデオキシリボ核酸、アデノシン三リン酸、尿酸、もしくはヘパリン硫酸であってもよい。

10

【 0 1 7 5 】

膜貫通ドメイン：特定の実施形態において、上記 C A R の細胞外ドメインは、リンカー、スペーサー、またはヒンジポリペプチド配列、例えば、C D 2 8 由来の配列または C T L A 4 由来の配列によって、当該ポリペプチドの膜貫通ドメインに結合される。上記膜貫通ドメインは、任意の膜貫通タンパク質の膜貫通ドメインから得るまたは誘導することができ、かかる膜貫通ドメインの全てまたは一部を含んでいてもよい。特定の実施形態において、上記膜貫通ドメインは、例えば、C D 8、C D 1 6、サイトカイン受容体、及びイン

20

【 0 1 7 6 】

細胞内シグナル伝達ドメイン：特定の実施形態において、上記 C A R の細胞内ドメインは、T細胞の表面上で発現され、該T細胞の活性化及び／もしくは増殖を誘因するタンパク質の細胞内ドメインまたはモチーフであるか、あるいはそれを含む。かかるドメインまたはモチーフは、上記 C A R の細胞外部分への上記抗原の結合に応答してTリンパ球を活性化するのに必要な一次抗原結合シグナルを伝達することができる。一般的に、このドメインまたはモチーフは、I T A M (免疫受容体チロシンベースの活性化モチーフ) を含むか、または I T A M である。C A R に好適な I T A M 含有ポリペプチドは、例えば、ゼータ C D 3 鎖 (C D 3 ζ) またはその I T A M 含有部分を含む。特定の実施形態において、上記細胞内ドメインは C D 3 ζ 細胞内シグナル伝達ドメインである。他の特定の実施形態において、上記細胞内ドメインは、リンパ球受容体鎖、T C R / C D 3 複合タンパク質、F e 受容体サブユニット、または I L - 2 受容体サブユニットに由来する。特定の実施形態において、上記 C A R は、例えば、上記ポリペプチドの細胞内ドメインの一部として、1つ以上の共刺激ドメインまたはモチーフを更に含む。上記1つ以上の共刺激ドメインまたはモチーフは、1つ以上の共刺激 C D 2 7 ポリペプチド配列、共刺激 C D 2 8 ポリペプチド配列、共刺激 O X 4 0 (C D 1 3 4) ポリペプチド配列、共刺激性 4 - 1 B B (C D 1 3 7) ポリペプチド配列、もしくは共刺激誘導性T細胞共刺激 (I C O S) ポリペプチド配列、または他の共刺激ドメインもしくはモチーフ、またはそれらの任意の組み合わせであってよい、あるいはそれを含んでいてもよい。

30

40

【 0 1 7 7 】

上記 C A R はまた、T細胞生存モチーフを含んでいてもよい。上記T細胞生存モチーフは、抗原による刺激後に当該Tリンパ球の生存を促進する任意のポリペプチド配列またはモチーフであってよい。特定の実施形態において、上記T細胞生存モチーフは、C D 3、C D 2 8、I L - 7 受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン (I L - 7 R)、I L - 1 2 受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン、I L - 1 5 受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン、I L - 2 1 受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン、もしくはトランスフォーミング増殖因子 β (T G F β) 受容体の細胞内シグナル伝達ドメインであるか、またはそれに由来する。

【 0 1 7 8 】

50

上記CARを発現する改変免疫細胞は、例えば、Tリンパ球（T細胞、例えば、CD4 + T細胞もしくはCD8 + T細胞）、細胞傷害性リンパ球（CTL）またはナチュラルキラー（NK）細胞であってよい。本明細書で提供される組成物及び方法で使用されるTリンパ球は、ナイーブTリンパ球またはMHC制限Tリンパ球であってもよい。特定の実施形態において、上記Tリンパ球は腫瘍浸潤リンパ球（TIL）である。特定の実施形態において、上記Tリンパ球は、腫瘍生検から単離されているか、または腫瘍生検から単離されたTリンパ球から拡大されている。特定の他の実施形態において、上記T細胞は、末梢血、臍帯血、またはリンパ液から単離されているか、またはそれから単離されたTリンパ球から拡大されている。CARを発現する改変免疫細胞を生成させるために使用される免疫細胞は、当技術分野で認知されている慣用の方法、例えば、血液採取、その後のアフエレーシス、及び任意選択で抗体が媒介する細胞単離または選別を使用して単離することができる。

10

【0179】

上記改変免疫細胞は、好ましくは、該改変免疫細胞が投与されることとなる個体に関して自家性である。特定の他の実施形態において、上記改変免疫細胞は、該改変免疫細胞が投与されることとなる個体に関して同種である。同種のTリンパ球またはNK細胞を使用して改変Tリンパ球を調製する場合、当該の個体における移植片対宿主病（GVHD）の可能性を低減するTリンパ球またはNK細胞を選択することが好ましい。例えば、特定の実施形態において、改変Tリンパ球の調製のためにウイルス特異的Tリンパ球が選択され、かかるリンパ球は、任意の被投与者の抗原に結合し、それによって活性化される、元々の能力が大幅に低下すると予想される。特定の実施形態において、同種のTリンパ球の被投与者媒介性拒絶は、1種以上の免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、シクロホスファミドなどの被投与者への同時投与によって低減することができる。

20

【0180】

Tリンパ球、例えば、未改変Tリンパ球、またはCD3及びCD28を発現する、もしくはCD3シグナル伝達ドメイン及びCD28共刺激ドメインを含むポリペプチドを含むTリンパ球は、CD3及びCD28に対する抗体、例えばビーズに結合させた抗体を使用して拡大させることができる。例えば、米国特許第5,948,893号、第6,534,055号、第6,352,694号、第6,692,964号、第6,887,466号、及び第6,905,681号を参照されたい。

30

【0181】

上記改変免疫細胞、例えば改変Tリンパ球は、所望の場合には、任意選択で、実質的に全ての改変免疫細胞を死滅させることが可能な「自殺遺伝子」または「安全スイッチ」を含んでいてよい。例えば、特定の実施形態において、上記改変Tリンパ球は、HSVチミジンキナーゼ遺伝子（HSV-TK）を含んでいてもよく、このHSV-TKはガンシクロビルとの接触で上記改変Tリンパ球を死滅させる。別の実施形態において、上記改変Tリンパ球は、誘導性カスパーゼ、例えば、誘導性カスパーゼ9（icaspase9）、例えば、カスパーゼ9とヒトFK506結合タンパク質との間の融合タンパク質を含み、特定の小分子医薬を使用した二量体化を可能にする。Straathof et al., Blood 105(11):4247-4254 (2005)を参照されたい。

40

【0182】

本方法または組成物において有用な特定の第2の活性薬剤としては、リツキシマブ、オブリメルセン（Genasense（登録商標））、レミケード、ドセタキセル、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタゾン（Decadron（登録商標））、ステロイド、ゲムシタビン、シスプラチン、テモゾロミド、エトポシド、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トボテカン、メトトレキサート、アリサ（登録商標）、タキソール、タキソテール、フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、ゼローダ、インターフェロンα、ペグ化インターフェロンα（例えば、PEG INTRON-A）、カペシタビン、シスプラチン、チオテパ、

50

フルダラビン、カルボプラチン、リポソーム型ダウノルビシン、Ara-C、ドセタキソール、パクリタキセル、ビンブラスチン、IL-2、GM-CSF、ダカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パルミトロナート、Biaxin、ブスルファン、プレドニゾン、ビスホスホナート、三酸化ヒ素、ピンクリスチン、ドキシソルビシン（Doxil（登録商標））、パクリタキセル、ガンシクロビル、アドリアマイシン、リン酸エストラムスチンナトリウム（Emcyt（登録商標））、スリンダク、及びエトポシドが挙げられるが、これらに限定はされない。

【0183】

本明細書で提供される方法の特定の実施形態において、第2の活性薬剤の本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体との併用は、当業者によって適当と考えられるように、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体の投与中もしくは投与直後に変更または遅延されてもよい。特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体を単独で、または他の治療薬との併用で投与される対象は、それが適当である場合には、制吐剤、骨髄増殖因子、及び血小板の輸血を含む支持療法を受けてもよい。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体を投与されている対象に、当業者の判断に従って、第2の活性薬剤として成長因子を投与してもよい。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体の、エリスロポエチンまたはダルベポエチン（Aranesp）との併用での投与が提供される。

10

【0184】

一態様において、本明細書では、化合物Aの同位体置換体を、ゲムシタビン、シスプラチン、5-フルオロウラシル、マイトマイシン、メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキシソルビシン、カルボプラチン、チオテパ、パクリタキセル、ドセタキセル、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、Keytruda（ペンブロリズマブ）、及び/もしくはニボルマブと共に投与することを含む、局所進行性または転移性移行上皮膀胱癌の治療、予防、管理、ならびに/あるいは改善方法が提供される。

20

【0185】

一態様において、本明細書で提供されるがんの治療、予防、管理、及び/または改善方法は、化合物Aの同位体置換体を、以下の第2の活性成分、すなわち、再発性もしくは進行性脳腫瘍または再発性神経芽細胞腫の小児患者に対するテモゾロミド；再発性または進行性CNS癌に対するセレコキシブ、エトポシド、クロホスファミド；再発性もしくは進行性髄膜腫、悪性髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、再発性脳腫瘍、または新たに診断された多形性神経膠芽腫の患者に対するテモダール；再発性神経芽腫の患者に対するイリノテカン；脳幹神経膠腫の小児患者に対するカルボプラチン；進行性悪性神経膠腫の小児患者に対するプロカルバジン；予後不良の悪性脳腫瘍、新たに診断されたまたは再発性多形性神経膠芽腫の患者に対するシクロホスファミド；高悪性度の再発悪性神経膠腫に対するGliadel（登録商標）；退形成星状細胞腫に対するテモゾロミド及びタモキシフェン；あるいは神経膠腫、神経膠芽腫、退形成星状細胞腫、または退形成乏突起神経膠腫に対するトポテカンとの併用で投与することを含む。

30

【0186】

一態様において、本明細書で提供される転移性乳癌の治療、予防、管理、及び/または改善方法は、化合物Aの同位体置換体を、メトトレキサート、シクロホスファミド、カペシタビン、5-フルオロウラシル、タキサン、テムシロリムス、ABRAXANE（登録商標）（注射用懸濁液剤用のパクリタキセルをタンパク質に結合させた粒子（アルブミンに結合））、ラパチニブ、ハーセプチン、パミドロン酸二ナトリウム、メシル酸エリブリン、エベロリムス、ゲムシタビン、パルボシクリブ、イクサベピロン、カドキュラ、ペルツズマブ、チオテパ、アナストロゾール、ドセタキセル、ドキシソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、トレミフェン、フルベストラント、ゴセレリン酢酸塩、リボシクリブ酢酸塩、酢酸メゲストロール、ビンブラスチン、レトロゾールなどのアロマターゼ阻害剤、エキセメスタン、選択的エストロゲンモジュレーター、エストロゲン受容体アンタゴニスト、アントラサイクリン、エムタンシン、及び/またはペキシダルチニブと共に、転移性乳

40

50

がんの患者に投与することを含む。

【0187】

一態様において、本明細書で提供される神経内分泌腫瘍の治療、予防、管理、及び/または改善方法は、化合物Aの同位体置換体を、エベロリムス、アベルマブ、スニチニブ、ネクサパール、ロイコボリン、オキサリプラチン、テモゾロミド、カペシタビン、ペバシズマブ、ドキソルビシン（アドリマイシン）、フルオロウラシル（Adrucil、5-フルオロウラシル）、ストレプトゾシン（Zanosar）、ダカルバジン、サンドスタチン、ランレオチド、及び/またはパシレオチドの少なくとも1種と共に、神経内分泌腫瘍の患者に投与することを含む。

【0188】

一態様において、本明細書で提供される転移性乳癌の治療、予防、管理、及び/または改善方法は、化合物Aの同位体置換体を、メトトレキサート、ゲムシタビン、シスプラチン、セツキシマブ、5-フルオロウラシル、ブレオマイシン、ドセタキセル、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、ペンブロリズマブ、及び/またはニボルマブと共に、再発性または転移性の頭頸部癌の患者に投与することを含む。

【0189】

一態様において、本明細書で提供される膵臓癌の治療、予防、管理、及び/または改善方法は、化合物Aの同位体置換体を、ゲムシタビン、ABRAXANE（登録商標）、5-フルオロウラシル、Afinitor、イリノテカン、マイトマイシンC、スニチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、及び/またはタルセバと共に、膵臓癌の患者に投与することを含む。

【0190】

一態様において、本明細書で提供される結腸または直腸癌の治療、予防、管理、及び/または改善方法は、化合物Aの同位体置換体を、ARISA（登録商標）、アバスタチン、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、イリノテカン、カペシタビン、セツキシマブ、ラムシルマブ、パニツムマブ、ペバシズマブ、ロイコボリンカルシウム、ロンサーフ、レゴラフェニブ、ziv-アフリベルセプト、タキソール、及び/またはタキソテールと共に投与することを含む。

【0191】

一態様において、本明細書で提供される難治性大腸癌の治療、予防、管理、及び/または改善方法は、化合物Aの同位体置換体を、カペシタビン及び/またはベムラフェニブと共に、難治性大腸癌の患者、または結腸腺癌もしくは直腸腺癌の第一選択の治療法が不調に終わるまたは治療成績が不良である患者に投与することを含む。

【0192】

一態様において、本明細書で提供される大腸癌の治療、予防、管理、及び/または改善方法は、化合物Aの同位体置換体を、フルオロウラシル、ロイコボリン、及び/またはイリノテカンと共に、3期及び4期を含む大腸癌の患者、または過去に転移性大腸癌の治療を受けたことがある患者に投与することを含む。

【0193】

特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体は、カペシタビン、ゼローダ、及び/またはイリノテカンとの併用で、難治性大腸癌の患者に投与される。

【0194】

特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体は、カペシタビン及びイリノテカンと共に、難治性大腸癌の患者または切除不能もしくは転移性大腸癌の患者に投与される。

【0195】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、インターフェロンαもしくはカペシタビンと共に、切除不能または転移性肝細胞癌の患者に、あるいはシスプラチン及びチオテパ、またはソラフェニブトシル酸塩と共に、原発性もしくは

10

20

30

40

50

転移性肝臓癌の患者に投与することを含む。

【 0 1 9 6 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体を、ドキソルビシン、パクリタキセル、ビンブラスチン、ペグ化インターフェロン α 、及び / または組換えインターフェロン $\alpha - 2b$ と共に、カポジ肉腫の患者に投与することを含む。

【 0 1 9 7 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体を、エナシデニブ、三酸化ヒ素、フルダラビン、カルボプラチン、ダウノルビシン、シクロホスファミド、シタラビン、ドキソルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン塩酸塩、チオグアニン、ピンクリチン、ミドスタウリン、及び / またはトポテカンの少なくとも 1 種と共に、難治性または再発性または高リスクの急性骨髄性白血病を含む急性骨髄性白血病の患者に投与することを含む。

10

【 0 1 9 8 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体を、エナシデニブ、リボソーム化ダウノルビシン、トポテカン、及び / またはシタラビンの少なくとも 1 種と共に、予後不良核型急性骨髄芽球性白血病の患者に投与することを含む。

【 0 1 9 9 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、非小細胞肺癌患者に、化合物 A の同位体置換体を、メトトレキサート、メクロレタミン塩酸塩、アフアチニブニマレイン酸塩、ペメトレキセド、ベバシズマブ、カルボプラチン、シスプラチン、セリチニブ、クリゾチニブ、ラムシルマブ、ペンブロリズマブ、ドセタキセル、ビノレルビン酒石酸塩、ゲムシタピン、A B R A X A N E (登録商標)、エルロチニブ、ゲフチニブ、イリノテカン、エベロリムス、アレクチニブ、ブリガチニブ、ニボルマブ、オシメルチニブ、アテゾリズマブ、及び / またはネシツムマブと共に投与することを含む。

20

【 0 2 0 0 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、非小細胞肺癌の患者に、化合物 A の同位体置換体を、カルボプラチン及びイリノテカンと共に投与することを含む。

【 0 2 0 1 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、過去にカルボ / エトポシド及び放射線療法による治療を受けたことがある非小細胞肺癌の患者に、化合物 A の同位体置換体をドキセタキソールと共に投与することを含む。

30

【 0 2 0 2 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、非小細胞肺癌の患者に、化合物 A の同位体置換体を、カルボプラチン及び / もしくはタキソテルと共に、またはカルボプラチン、パクリタキセル、及び / または胸部放射線療法との併用で投与することを含む。

【 0 2 0 3 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体をタキソテルと共に、I I I B 期または I V 期の非小細胞肺癌の患者に投与することを含む。

【 0 2 0 4 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体を、オブリメルセン (Genasense (登録商標))、メトトレキサート、メクロレタミン塩酸塩、エトポシド、トポテカン、及び / またはドキソルビシンと共に、小細胞肺癌の患者に投与することを含む。

40

【 0 2 0 5 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体を、A B T - 7 3 7 (Abbott Laboratories) 及び / またはオパトクラックス (G X 1 5 - 0 7 0) と共に、リンパ腫及び他の血液がんの患者に投与することを含む。

【 0 2 0 6 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体を、ビンブラスチンまたはフルダラビンアドセトリス、アンボクロリン、ベセナム、ブレオマイシン、

50

ブレンツキシマブベドチン、カルムスチネムクロラムブシル、シクロホスファミド、ダカルバジン、ドキシソルピシン、ロムスクロチン、マツラン (matulane)、メクロレタミン塩酸塩、プレドニゾン、プロカルバジン塩酸塩、ピンクリスチン、メトトレキサート、ネララビン、ベリノスタット、ベンダムスチンHCl、トシツモマブ及びヨウ素131トシツモマブ、デニロイキンジフチトクス、デキサメタゾン、プララトレキサート、プレリキサホル、オビヌツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、イブリチニブ、イデラリシブ、イントロンA、ロミデプシン、レナリドミド、リツキシマブ、及び/またはボリノスタットなどの第2の活性成分と共に、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、または再発性もしくは難治性の低悪性度濾胞性リンパ腫を含む、但しこれらに限定されない、様々な種類のリンパ腫の患者に投与することを含む。

10

【0207】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、タキソテール、ダブラフェニブ、Imlygic、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、トラメチニブ、ベムラフェニブ、タリモジンラヘルパレブベク、IL-2、IFN、GM-CSF、及び/またはダカルバジン、アルデスロイキン、コビメチニブ、イントロンA（登録商標）、ペグインターフェロンα-2b、及び/またはトラメチニブと共に、様々な種類または病期の黒色腫の患者に投与することを含む。

【0208】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、ビノレルビンまたはペメトレキセド二ナトリウムと共に、悪性中皮腫または胸膜インプラントもしくは悪性胸水中皮腫症候群を伴うIIIB期非小細胞肺癌の患者に投与することを含む。

20

【0209】

一態様において、本明細書で提供される様々な種類または病期の多発性骨髄腫の患者の治療方法は、化合物Aの同位体置換体を、デキサメタゾン、ゾレドロン酸、パルミトロナート、GM-CSF、ピアキシン、ピンブラスチン、メルファラン、ブスルファン、シクロホスファミド、IFN、プレドニゾン、ビスホスホナート、セレコキシブ、三酸化ヒ素、PEGINTRON-A、ピンクリスチン、ベセナム、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、ドキシソルピシン、パノピノスタット、レナリドミド、ボマリドミド、サリドマイド、モゾビル、カルムスチン、ダラツムマブ、エロツムマブ、イキサゾミブクエン酸エステル、プレリキサホル、またはそれらの組み合わせ共に投与することを含む。

30

【0210】

特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体は、キメラ抗原受容体(CAR)T細胞との併用で、様々な種類または病期の多発性骨髄腫の患者に投与される。

【0211】

特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体は、ドキシソルピシン(Doxil(登録商標))、ピンクリスチン、及び/またはデキサメタゾン(Decadron(登録商標))との併用で、再発性または難治性多発性骨髄腫の患者に投与される。

40

【0212】

特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、タキソール、カルボプラチン、ドキシソルピシン、ゲムシタビン、シスプラチン、ゼローダ、パクリタキセル、デキサメタゾン、アバスチン、シクロホスファミド、トボテカン、オラパリブ、チオテパ、メルファラン、ニラパリプトシル酸塩一水和物、ルブラカ、またはそれらの組み合わせとの併用で、腹膜癌、漿液性乳頭状癌、難治性卵巣癌、または再発性卵巣癌などの様々な種類または病期の卵巣癌の患者に投与することを含む。

【0213】

特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、ゼローダ、5FU/LV、ゲムシタビン、イリノテカン+ゲムシタビン、シクロホスファ

50

ミド、ピンクリスチン、デキサメタゾン、GM-CSF、セレコキシブ、タキソテール、ガンシクロビル、パクリタキセル、アドリアマイシン、ドセタキセル、エストラムスチン、エムサイト、デンドロン、ザイティガ、ピカルタミド、カバジタキセル、デガレリクス、エンザルタミド、ゾラデックス、ロイプロリド、ミトキサントロン塩酸塩、プレドニゾン、シプロイセル-T、二塩化ラジウム223、またはそれらの組み合わせとの併用で、様々な種類または病期の前立腺癌の患者に投与することを含む。

【0214】

特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、カペシタビン、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、Celebrex（登録商標）、フルタミド、ゴセレリン酢酸塩、ニルタミド、またはそれらの組み合わせとの併用で、様々な種類または病期の腎細胞癌の患者に投与することを含む。

10

【0215】

特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、IFN、ダクチノマイシン、ドキシルピシン、イマチニブメシル酸塩、パゾパニブ塩酸塩、トラベクテジン、エリブリンメシル酸塩、オララツマブ、セレコキシブなどのCOX-2阻害剤、及び/またはスリンダクとの併用で、様々な種類もしくは病期の婦人科癌、子宮癌、または軟部組織肉腫の患者に投与することを含む。

【0216】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、セレコキシブ、エトボシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、アペシタビン、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、またはそれらの組み合わせとの併用で、様々な種類または病期の固形腫瘍の患者に投与することを含む。

20

【0217】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、セレブレックス、エトボシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、アペシタビン、IFN、タモキシフェン、IL-2、GM-CSF、またはそれらの組み合わせとの併用で、強皮症または皮膚血管炎の患者に投与することを含む。

【0218】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、アザシチジン、シタラビン、ダウノルピシン、デシタビン、イダルピシン、レナリドミド、エナシデニブ、またはそれらの組み合わせとの併用で、MDSの患者に投与することを含む。

30

【0219】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、JAK阻害剤、FLT3阻害剤、mTOR阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、BET阻害剤、SMG1阻害剤、ERK阻害剤、LSD1阻害剤、BH3模倣物、トポイソメラーゼ阻害剤、及びRTK阻害剤から選択される1種以上の第2の薬剤との併用で、血液がんの患者に投与することを含む。

【0220】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、JAK阻害剤、FLT3阻害剤、mTOR阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、BET阻害剤、SMG1阻害剤、ERK阻害剤、LSD1阻害剤、BH3模倣物、トポイソメラーゼ阻害剤、及びRTK阻害剤から選択される1種以上の第2の薬剤との併用で、白血病の患者に投与することを含む。

40

【0221】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、JAK阻害剤、FLT3阻害剤、mTOR阻害剤、スプライソソーム阻害剤、BET阻害剤、SMG1阻害剤、ERK阻害剤、LSD1阻害剤、BH3模倣物、トポイソメラーゼ阻害剤、及びRTK阻害剤から選択される1種以上の第2の薬剤との併用で、AMLの患者に投与することを含む。

【0222】

50

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、mTOR阻害剤との併用で白血病の患者に投与することを含む。特定の実施形態において、上記mTOR阻害剤は、エベロリムス、MLN-0128、及びAZD8055から選択される。他の態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、mTORキナーゼ阻害剤との併用で白血病の患者に投与することを含む。特定の実施形態において、上記mTORキナーゼ阻害剤は、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(CC-223)及び1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(CC-115)から選択される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体は、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(CC-223)との併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体は、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(CC-115)との併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はエベロリムスとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体は、MLN-0128との併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体は、AZD8055との併用で白血病の患者に投与される。

10

20

【0223】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体をmTOR阻害剤との併用でAMLの患者に投与することを含む。特定の実施形態において、上記mTOR阻害剤は、エベロリムス、MLN-0128、及びAZD8055から選択される。他の態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体をmTORキナーゼ阻害剤との併用でAMLの患者に投与することを含む。特定の実施形態において、上記mTORキナーゼ阻害剤は、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(CC-223)及び1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(CC-115)から選択される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体は、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オンとの併用でAMLの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はエベロリムスとの併用でAMLの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はMLN-0128との併用でAMLの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はAZD8055との併用でAMLの患者に投与される。

30

40

【0224】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体をJAK阻害剤との併用でMPNの患者に投与することを含む。一態様において、上記JAK阻害剤は、JAK1阻害剤、JAK2阻害剤、及びJAK3阻害剤から選択される。特定の実施形態において、上記JAK阻害剤は、モメロチニブ、フィルゴチニブ、デセルノチニブ、バルシチニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、NS-018、及びパクリチニブから選択される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はモメロチニブとの併用でMPNの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はフィルゴチニブとの併用でMPNの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同

50

位体置換体はデセルノチニブとの併用でM P Nの患者に投与される。特定の実施態様において、化合物Aの同位体置換体はバルシチニブとの併用でM P Nの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はルキシソリチニブとの併用でM P Nの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はフェドラチニブとの併用でM P Nの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はN S - 0 1 8との併用でM P Nの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はパクリチニブとの併用でM P Nの患者に投与される。特定の実施形態において、上記患者はJ A K 2 ^{V 6 1 7 F}変異を有する。

【 0 2 2 5 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体をJ A K 阻害剤との併用で白血病の患者に投与することを含む。一態様において、上記J A K 阻害剤は、J A K 1 阻害剤、J A K 2 阻害剤、及びJ A K 3 阻害剤から選択される。特定の実施形態において、上記J A K 阻害剤は、モメロチニブ、フィルゴチニブ、デセルノチニブ、バルシチニブ、ルキシソリチニブ、フェドラチニブ、N S - 0 1 8、及びパクリチニブから選択される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はモメロチニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体は、フィルゴチニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はデセモチニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はバルシチニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はルキシソリチニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はフェドラチニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はN S - 0 1 8との併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はパクリチニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、上記患者はJ A K 2 ^{V 6 1 7 F}変異を有する。

【 0 2 2 6 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体をJ A K 阻害剤との併用でA M Lの患者に投与することを含む。一態様において、上記J A K 阻害剤は、J A K 1 阻害剤、J A K 2 阻害剤、及びJ A K 3 阻害剤から選択される。特定の実施形態において、上記J A K 阻害剤は、モメロチニブ、フィルゴチニブ、デセモチニブ、バルシチニブ、ルキシソリチニブ、フェドラチニブ、N S - 0 1 8、及びパクリチニブから選択される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はモメロチニブとの併用でA M Lの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はフィルゴチニブとの併用でA M Lの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はデセモチニブとの併用でA M Lの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はバルシチニブとの併用でA M Lの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はルキシソリチニブとの併用でA M Lの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はフェドラチニブとの併用でA M Lの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はN S - 0 1 8との併用でA M Lの患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はパクリチニブとの併用でA M Lの患者に投与される。特定の実施形態において、上記患者はJ A K 2 ^{V 6 1 7 F}変異を有する。

【 0 2 2 7 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体をF L T 3 キナーゼ阻害剤との併用で白血病の患者に投与することを含む。特定の実施形態において、上記F L T 3 キナーゼ阻害剤は、キザルチニブ、スニチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ミドスタウリン、ペキシダルチニブ、レスタウルチニブ、タンデュチニブ、及びクレノラニブから選択される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はキザルチニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物Aの同位体置換体はスニチニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物A

10

20

30

40

50

の同位体置換体はミドスタウリンとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はペキシダルチニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はレスタウルチニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はタンデュチニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はクレノラニブとの併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、上記患者は F L T 3 - I T D 変異を有している。

【 0 2 2 8 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体を F L T 3 キナーゼ阻害剤との併用で A M L の患者に投与することを含む。特定の実施形態において、上記 F L T 3 キナーゼ阻害剤は、キザルチニブ、スニチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ミドスタウリン、ペキシダルチニブ、レスタウルチニブ、タンデュチニブ、キザルチニブ、及びクレノラニブから選択される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はキザルチニブとの併用で A M L の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はスニチニブとの併用で A M L の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はミドスタウリンとの併用で A M L の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はペキシダルチニブとの併用で A M L の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はレスタウルチニブとの併用で A M L の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はタンデュチニブとの併用で A M L の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はクレノラニブとの併用で A M L の患者に投与される。特定の実施形態において、上記患者は F L T 3 - I T D 変異を有する。

【 0 2 2 9 】

特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はスプライセオソーム阻害剤との併用で白血病の患者に投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はスプライセオソーム阻害剤との併用で A M L の患者に投与される。特定の実施形態において、上記スプライセオソーム阻害剤はブラジエノライド B である。

【 0 2 3 0 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体を S M G 1 キナーゼ阻害剤との併用で白血病の患者に投与することを含む。一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体を S M G 1 キナーゼ阻害剤との併用で A M L の患者に投与することを含む。特定の実施形態において、上記 S M G 1 阻害剤は、1 - エチル - 7 - (2 - メチル - 6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン、クロロ - N , N - ジエチル - 5 - ((4 - (2 - (4 - (3 - メチルウレイド) フェニル) ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド (化合物 I i)、または G o p a l s a m y e t a l , B i o o r g . M e d C h e m L e t t . 2 0 1 2 , 2 2 : 6 6 3 6 - 6 6 4 1 2 に記載の化合物 (例えば、クロロ - N , N - ジエチル - 5 - ((4 - (2 - (4 - (3 - メチルウレイド) フェニル) ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンゼンスルホンアミドである。

【 0 2 3 1 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体を B C L 2 阻害剤との併用で白血病の患者に投与することを含む。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、B C L 2 阻害剤、例えば、ベネトクラックスまたはナビトクラックスとの併用で A M L の患者に投与される。特定の実施形態において、上記 B C L 2 阻害剤は、ベネトクラックスである。

【 0 2 3 2 】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体をトポイソメラーゼ阻害剤との併用で白血病の患者に投与することを含む。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、トポイソメラーゼ阻害剤との併用で A M L の患者に投与され

る。一実施形態において、上記トポイソメラーゼ阻害剤は、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、ラメラリンD、エトポシド、テニポシド、ドキソルピシン、ダウノルピシン、ミトキサントロン、アムサクリン、エリブチシン、オーリントリカルボン酸、またはHU-331である。特定の実施形態において、上記トポイソメラーゼ阻害剤はトポテカンである。

【0233】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、トリプトリド、レタスピマイシン、アルベスピマイシン、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(CC-223)、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(CC-115)、ラパマイシン、MLN-0128、エベロリムス、AZD8055、プラジエノライドB、トポテカン、チオグアニン、ミトキサントロン、エトポシド、デシタビン、ダウノルピシン、クロファラビン、クラドリビン、6-メルカプトプリン、クロロ-N,N-ジエチル-5-((4-(2-(4-(3-メチルウレイド)フェニル)ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド(化合物Ii)、フェドラチニブ、スニチニブ、ペキシダルチニブ、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、モメロチニブ、キザルチニブ、及びクレノラニブから選択される1種以上の薬剤との併用で、白血病の患者に投与することを含む。

【0234】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体を、トリプトリド、レタスピマイシン、アルベスピマイシン、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(CC-223)、1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(CC-115)、ラパマイシン、MLN-0128、エベロリムス、AZD8055、プラジエノライドB、トポテカン、チオグアニン、ミトキサントロン、エトポシド、デシタビン、ダウノルピシン、クロファラビン、クラドリビン、6-メルカプトプリン、クロロ-N,N-ジエチル-5-((4-(2-(4-(3-メチルウレイド)フェニル)ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド(化合物Ii)、フェドラチニブ、スニチニブ、ペキシダルチニブ、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、モメロチニブ、キザルチニブ、及びクレノラニブから選択される1種以上の薬剤との併用で、AMLの患者に投与することを含む。

【0235】

一態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体をmTOR阻害剤との併用でがん患者に投与することを含む。特定の実施形態において、上記mTOR阻害剤は、エベロリムス、MLN-0128、及びAZD8055から選択される。他の態様において、本明細書で提供される方法は、化合物Aの同位体置換体をmTORキナーゼ阻害剤との併用でがん患者に投与することを含む。特定の実施形態において、上記mTORキナーゼ阻害剤は、7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(CC-223)及び1-エチル-7-(2-メチル-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン(CC-115)から選択される。特定の実施形態において、上記がんは、乳癌、腎臓癌、膵臓癌、胃腸癌、肺癌、神経内分泌腫瘍(NET)、及び腎細胞癌から選択される。一実施形態において、上記mTORキナーゼ阻害剤は7-(6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-3-イル)-1-((trans)-4-メトキシシクロヘキシル)-3,

10

20

30

40

50

4 - ジヒドロピラジノ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン (C C - 2 2 3) である。一実施形態において、上記 m T O R キナーゼ阻害剤は 1 - エチル - 7 - (2 - メチル - 6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロピラジノ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン (C C - 1 1 5) である。一実施形態において、上記 m T O R 阻害剤はエベロリムスである。一実施形態において、上記 m T O R 阻害剤はテムシロリムスである。一実施形態において、上記 m T O R キナーゼ阻害剤は M L N - 0 1 2 8 である。一実施形態において、上記 m T O R キナーゼ阻害剤は A Z D 8 0 5 5 である。

【 0 2 3 6 】

特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はエベロリムスとの併用で乳癌患者に投与される。

10

【 0 2 3 7 】

特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はエベロリムスとの併用で腎臓癌患者に投与される。

【 0 2 3 8 】

特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はエベロリムスとの併用で膵臓癌患者に投与される。

【 0 2 3 9 】

特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はエベロリムスとの併用で胃腸癌患者に投与される。

20

【 0 2 4 0 】

特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はエベロリムスとの併用で肺癌の患者に投与される。

【 0 2 4 1 】

特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はエベロリムスとの併用で神経内分泌腫瘍患者に投与される。

【 0 2 4 2 】

特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体はエベロリムスとの併用で腎細胞癌患者に投与される。

【 0 2 4 3 】

一実施形態において、本明細書では、化合物 A の同位体置換体を抗がん剤（または抗がん剤との併用で患者（例えば、ヒト）に投与することを含む方法であって、本明細書における患者に安全かつ効果的に投与することができる抗がん剤 (a n t i - c a n c e r d r u g) または抗がん剤 (a n t i - c a n c e r a g e n t) の用量を増加させることを含む上記方法が提供される。この方法によって恩恵を受けることができる患者は、皮膚、皮下組織、リンパ節、脳、肺、肝臓、骨、腸、結腸、心臓、膵臓、副腎、腎臓、前立腺、乳房、大腸、またはそれらの組み合わせの特定のがんを治療するための抗がん剤に伴う有害作用を生じる可能性が高い患者である。本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体の投与により、該投与を行わない場合は抗がん剤の量を制限することとなるような重篤な有害作用が軽減または低減される。

30

40

【 0 2 4 4 】

一実施形態において、本明細書では、化合物 A の同位体置換体を抗がん剤 (a n t i - c a n c e r d r u g) または抗がん剤 (a n t i - c a n c e r a g e n t) との併用で患者（例えば、ヒト）に投与することを含む方法であって、本明細書における患者に安全かつ効果的に投与することができる抗がん剤 (a n t i - c a n c e r d r u g) または抗がん剤 (a n t i - c a n c e r a g e n t) の用量を低下させることを含む上記方法が提供される。この方法によって恩恵を受けることができる患者は、皮膚、皮下組織、リンパ節、脳、肺、肝臓、骨、腸、結腸、心臓、膵臓、副腎、腎臓、前立腺、乳房、大腸、またはそれらの組み合わせの特定の癌を治療するための抗がん剤に伴う有害作用を生じる可能性が高い患者である。本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体の投与

50

により、上記抗がん剤の活性が増強され、それによって有効性を維持しながら上記抗がん剤の用量を低減することが可能になり、延いては、抗がん剤の量が制限されるような重篤な有害作用を軽減または低減することができる。

【 0 2 4 5 】

一実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、患者への抗がん剤の投与に伴う有害作用が発生する前、発生中、もしくは発生後に、約 0 . 1 ~ 約 2 0 m g、約 1 ~ 約 1 5 m g、約 1 ~ 約 1 0 m g、または約 1 ~ 約 1 5 m g の範囲の量で毎日投与される。特定の実施形態において、化合物 A の同位体置換体は、好中球減少症または血小板減少症などの、但しこれらに限定されない、抗がん剤に伴う有害作用を回避するために、ヘパリン、アスピリン、クマジン、または G - C S F などの特定の薬剤との併用で投与される。

10

【 0 2 4 6 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、抗がん剤、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、抗生物質、ステロイドを含む、但しこれらに限定されない更なる活性成分との併用で、望ましくない血管新生を伴うかまたはそれを特徴とする疾患及び障害の患者に投与される。

【 0 2 4 7 】

別の実施形態において、本明細書には、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を、手術、免疫療法、生物学的療法、放射線療法、またはがんを治療、予防、改善、及び / または管理するために現在使用されている他の非薬物ベースの療法を含む、但しこれらに限定されない、少なくとも 1 種の抗がん療法との併用で（例えば、その前、最中、または後に）投与することを含む、がんの治療、予防、改善、及び / または管理方法が包含される。本明細書で提供される化合物と他の抗がん療法の上記併用は、特定の患者において予想外に効果的である独特の治療レジメンを提供することができる。理論に制限されるものではないが、化合物 A の同位体置換体は、少なくとも 1 種の抗がん療法と同時に与えられ、相加効果または相乗効果を奏する場合があると考えられる。

20

【 0 2 4 8 】

本明細書の他所で論じられるように、本明細書には、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物学的療法、及び免疫療法を含む、但しこれらに限定されない、他の抗がん療法に伴う有害なもしくは望ましくない作用の低減、治療、及び / または予防方法が包含される。本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体、及び他の活性成分は、他の抗がん療法に伴う有害作用が発生する前、発生中、または発生後に患者に投与してもよい。

30

【 0 2 4 9 】

特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体と共に、カルシウム補給、カルシトリオール補給、及びビタミン D 補給の 1 種以上を行うことを含む。特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体による治療の前に、カルシウム補給、カルシトリオール補給、及びビタミン D 補給を行うことを含む。特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、各周期における化合物 A の同位体置換体の最初の投与の前に、カルシウム補給、カルシトリオール補給、及びビタミン D 補給を行うことを含む。特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、化合物 A の同位体置換体による治療の少なくとも 3 日前まで、カルシウム補給、カルシトリオール補給、及びビタミン D 補給を行うことを含む。特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、各周期における化合物 A の同位体置換体の最初の投与の前に、カルシウム補給、カルシトリオール補給、及びビタミン D 補給を行うことを含む。特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、各周期における化合物 A の同位体置換体の最初の投与の後に継続する。特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、各周期における化合物 A の同位体置換体の最初の投与の少なくとも 3 日

40

50

前まで、カルシウム補給、カルシトリオール補給、及びビタミンD補給を行うことを含み、各周期における化合物Aの同位体置換体の最後の投与の後の3日まで（例えば、化合物Aの同位体置換体が1～5日目に投与される場合、少なくとも8日目まで）継続する。

【0250】

特定の実施形態において、カルシウム補給は、分割投与で投与された1日当たり少なくとも1200mgの元素としてのカルシウムを送達するように行われる。特定の実施形態において、カルシウム補給は、1日3回経口（PO）投与される500mgの用量の炭酸カルシウムとして行われる。

【0251】

特定の実施形態において、カルシトリオール補給は、0.25μgのカルシトリオール（PO）を1日1回送達するように行われる。

10

【0252】

特定の実施形態において、ビタミンD補給は、1日1回約500IU～約50,000IUのビタミンDを送達するように行われる。特定の実施形態において、ビタミンD補給は、1日1回約1000IUのビタミンDを送達するように行われる。特定の実施形態において、ビタミンD補給は、毎週約50,000IUのビタミンDを送達するように行われる。特定の実施形態において、ビタミンD補給は、1日1回約1000IUのビタミンD2またはD3を送達するように行われる。特定の実施形態において、ビタミンD補給は、1日1回約500IUのビタミンDを送達するように行われる。特定の実施形態において、ビタミンD補給は、毎週約50,000IUのビタミンDを送達するように行われる。特定の実施形態において、ビタミンD補給は、毎週約20,000IUのビタミンDを送達するように行われる。特定の実施形態において、ビタミンD補給は、1日1回約1000IUのビタミンD2またはD3を送達するように行われる。特定の実施形態において、ビタミンD補給は、毎週約50,000IUのビタミンD2またはD3を送達するように行われる。特定の実施形態において、ビタミンD補給は、毎週約20,000IUのビタミンD2またはD3を送達するように行われる。

20

【0253】

特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体及びドキシタキソールが、過去にカルボ/V P 16及び放射線療法による治療を受けたことがある非小細胞肺癌の患者に投与される。

30

【0254】

移植療法との併用

本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体を、移植片対宿主病（GVHD）の危険性を低減するために使用することができる。したがって、本明細書には、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体を移植療法との併用で投与することを含む、がんの治療、予防、及び/または管理方法が含まれる。

【0255】

当業者であれば認識するように、がんの治療は、当該の疾患の病期及び機序に基づくことが多い。例えば、白血病の形質転換がその特定の病期において不可避免的に発生することから、末梢血幹細胞、造血幹細胞製剤、または骨髄の移植が必要になる場合がある。本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体と移植療法との併用により、独特且つ予想外の相乗作用を生じる。特に、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体は、がん患者に移植療法と同時に投与された場合に相加効果または相乗効果を生じる可能性のある免疫調節活性を示す。

40

【0256】

本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体は、移植の侵襲的手順に伴う合併症及びGVHDの危険性を低減する移植療法との併用において機能することができる。本明細書には、臍帯血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞製剤、または骨髄の移植の前、最中、または後に、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体を患者（例えば、ヒト）に投与することを含む、がんの治療、予防、及び/または管理方法が含まれる。本明細書で

50

提供される方法での使用に好適な幹細胞のいくつかの例が、米国特許第 7, 4 9 8, 1 7 1 号に開示され、その開示はその全体が参照により本明細書に援用される。

【 0 2 5 7 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、移植の前、最中、または後に急性骨髄性白血病の患者に投与される。

【 0 2 5 8 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、自家性末梢血前駆細胞の移植の前、最中、または後に多発性骨髄腫の患者に投与される。

【 0 2 5 9 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、自家性末梢血前駆細胞の移植の前、最中、または後に NHL (例えば、DLBCL) の患者に投与される。

10

【 0 2 6 0 】

周期的療法

特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、治療を受けるがんを問わず、患者に周期的に投与される。周期的療法は、一定期間活性薬剤を投与すること、その後一定期間休薬すること、及びこの逐次的投与の反復を含む。周期的療法は、1 種以上の療法に対する抵抗性の発生を低減し、1 種以上の療法の副作用を回避もしくは低減し、且つ/または当該治療の有効性を向上させる場合がある。

【 0 2 6 1 】

特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、約 1 週間または 2 週間の休薬期間を伴う 4 ~ 6 週間の周期で、単回投与または分割投与にて毎日投与される。特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、2 8 日周期の連続した 1 ~ 1 0 日間に単回投与または分割投与で毎日投与され、次いで上記 2 8 日周期の残りの期間、投与なしの休薬期間。上記周期的方法は更に、投薬周期の頻度、数、及び長さを増加させることが可能である。したがって、特定の実施形態において、本明細書には、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体の投与であって、該同位体置換体が単独で投与される場合に一般的である周期よりも多くの周期の間の上記投与が包含される。特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、第 2 の活性成分の投与もなされていない患者において一般的に用量制限毒性が生じることとなるより多くの数の周期の間投与される。

20

30

【 0 2 6 2 】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、約 0 . 1 ~ 約 2 0 m g / 日の用量の化合物 A の同位体置換体を投与するように、3 週間または 4 週間毎日連続して投与され、その後 1 週間または 2 週間の休薬が続く。

【 0 2 6 3 】

別の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体が静脈内投与され、第 2 の有効成分が経口投与され、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体の投与が、4 ~ 6 週間の周期中に第 2 の活性成分の 3 0 ~ 6 0 分前に行われる。特定の実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体と第 2 の活性成分との組み合わせが、周期毎に約 9 0 分にわたる静脈内注入によって投与される。特定の実施形態において、1 つの周期は、3 ~ 4 週間の約 0 . 1 ~ 約 1 5 0 m g / 日の本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体及び約 5 0 ~ 約 2 0 0 m g / m² / 日の第 2 の活性成分の毎日の投与、次いで 1 週間または 2 週間の休薬を含む。特定の実施形態において、併用治療が患者に行われる周期の数は、約 1 ~ 約 2 4 周期、約 2 ~ 約 1 6 周期、または約 4 ~ 約 3 周期の範囲である。

40

【 0 2 6 4 】

一実施形態において、本明細書で提供される周期的療法は、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を、最大 5 日の投与期間とそれに続く休薬期間とを含む治療周期で投与することを含む。一実施形態において、上記治療周期は 5 日の投与期間とそれに続く休

50

薬期間とを含む。一実施形態において、上記治療周期は最大 10 日の投与期間とそれに続く休薬期間とを含む。一実施形態において、上記休薬期間は約 10 日から最大で約 40 日である。一実施形態において、上記治療周期は最大 10 日の投与期間と、それに続く約 10 日から最大で約 40 日の休薬期間とを含む。一実施形態において、上記治療周期は最大 10 日の投与期間と、それに続く約 23 日から最大約 37 日の休薬期間とを含む。一実施形態において、上記休薬期間は約 23 日から最大約 37 日である。一実施形態において、上記休薬期間は 23 日である。一実施形態において、上記治療周期は最大 10 日の投与期間と、それに続く約 23 日の休薬期間とを含む。一実施形態において、上記休薬期間は 37 日である。一実施形態において、上記治療周期は最大 10 日の投与期間と、それに続く 37 日の休薬期間とを含む。

10

【0265】

一実施形態において、上記治療周期は、28 日周期の 1 日目～5 日目における本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体の投与を含む。別の実施形態において、上記治療周期は、28 日周期の 1 日目～10 日目における本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体の投与を含む。一実施形態において、上記治療周期は 42 日周期の 1 日目～5 日目における投与を含む。別の実施形態において、上記治療周期は 42 日周期の 1 日目～10 日目における投与を含む。別の実施形態において、上記治療周期は 28 日周期の 1 日目～5 日目及び 15 日目～19 日目における投与を含む。

【0266】

一実施形態において、上記治療周期は、28 日周期の 1 日目～21 日目における本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体の投与を含む。別の実施形態において、上記治療周期は 7 日周期の 1 日目～5 日目における投与を含む。別の実施形態において、上記治療周期は 7 日周期の 1 日目～7 日目における投与を含む。

20

【0267】

本明細書に記載のいずれの治療周期も、少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、またはそれを超える周期の間繰り返してもよい。特定の例において、本明細書に記載の治療周期は、1～約 24 周期、約 2～約 16 周期、または約 2～約 4 周期を含む。特定の例において、本明細書に記載の治療周期は 1～約 4 周期を含む。特定の実施形態において、周期 1～4 は全て 28 日周期である。特定の実施形態において、周期 1 は 42 日周期であり、周期 2～4 は 28 日周期である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体は、1～13 回の 28 日の周期（例えば約 1 年）の間投与される。特定の例において、上記周期的療法は上記周期の数に限定されず、疾患が進行するまでこの療法が継続される。特定の例において、周期は、本明細書に記載の投与期間及び/または休薬期間の長さを変化させることを含んでもよい。

30

【0268】

一実施形態において、上記治療周期は、1 日 1 回の投与での約 0.3 mg / 日、0.6 mg / 日、1.2 mg / 日、1.8 mg / 日、2.4 mg / 日、3.6 mg / 日、5.4 mg / 日、7.2 mg / 日、8.1 mg / 日、9.0 mg / 日、10.0 mg / 日、10.8 mg / 日、または 12.2 mg / 日の投薬量で、化合物 A の同位体置換体を投与することを含む。一実施形態において、上記治療周期は、1 日 1 回の投与での約 0.3 mg / 日、0.6 mg / 日、1.2 mg / 日、1.8 mg / 日、2.4 mg / 日、3.6 mg / 日、5.4 mg / 日、7.2 mg / 日、8.1 mg / 日、9.0 mg / 日、10.0 mg / 日、10.8 mg / 日、12.2 mg / 日、または 20 mg / 日の投薬量で、化合物 A の同位体置換体を投与することを含む。一実施形態において、上記治療周期は、1 日 1 回の投与での約 0.6 mg / 日、1.2 mg / 日、1.8 mg / 日、2.4 mg / 日、または 3.6 mg / 日の投薬量で、化合物 A の同位体置換体を投与することを含む。いくつかのかかる実施形態において、上記治療周期は、28 日周期の 1 日目～3 日目に、約 0.6 mg、1.2 mg、1.8 mg、2.4 mg、または 3.6 mg の投薬量で、化合物 A の同位体置換体を投与することを含む。他の実施形態において、上記治療周期は、28 日周期の 1 日目～5 日目及び 15 日目～19 日目に、約 0.6 mg、1.2 mg、1.8 mg

40

50

、2.4 mg、または3.6 mgの投薬量で、化合物Aの同位体置換体を投与することを含む。他の実施形態において、上記治療周期は、28日周期の1日目～5日目及び15日目～19日目に、約0.6 mg、1.2 mg、1.8 mg、2.4 mg、3.6 mg、5.4 mg/日、7.2 mg/日、8.1 mg/日、9.0 mg/日、または10.0 mg/日の投薬量で、化合物Aの同位体置換体を投与することを含む。

【0269】

本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体は、治療周期の全ての投与期間において同一の量で投与されてもよい。あるいは、一実施形態において、上記化合物は、投与期間中に異なる用量で投与される。

【0270】

一実施形態において、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体は、28日周期中の少なくとも5日間上記化合物を投与することを含む周期で対象に投与される。一実施形態において、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体は、28日周期の1日目～5日目に上記化合物を投与することを含む周期で対象に投与される。一実施形態において、化合物Aの同位体置換体は、28日周期の1日目～5日目に約0.1 mg～約20 mgの用量で投与される。一実施形態において、化合物Aの同位体置換体は、28日周期の1日目～5日目に約0.5 mg～約5 mgの用量で投与される。一実施形態において、28日周期の1日目～5日目に約0.5 mg～約10 mgの用量で投与される化合物Aの同位体置換体。一実施形態において、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体は、28日周期の1日目～5日目及び15日目～19日目に上記化合物を投与することを含む周期で対象に投与される。一実施形態において、化合物Aの同位体置換体は、28日周期の1日目～5日目及び15日目～19日目に約0.1 mg～約20 mgの用量で投与される。一実施形態において、化合物Aの同位体置換体は、28日周期の1日目～5日目及び15日目～19日目に約0.5 mg～約5 mgの用量で投与される。一実施形態において、化合物Aの同位体置換体は、28日周期の1日目～5日目及び15日目～19日目に約0.5 mg～約10 mgの用量で投与される。

【0271】

一実施形態において、本明細書では、ある周期で対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによるAMLの治療方法であって、上記周期が、28日周期中の少なくとも5日間に、約0.1 mg～約20 mgの用量で上記化合物Aの同位体置換体を投与することを含む、上記方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、ある周期で対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによるAMLの治療方法であって、上記周期が、28日周期の1日目～5日目に、約0.1 mg～約20 mgの用量で上記化合物Aの同位体置換体を投与することを含む、上記方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、ある周期で対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによるAMLの治療方法であって、上記周期が、28日周期の1日目～5日目に、約0.1 mg～約5 mgの用量で上記化合物Aの同位体置換体を投与することを含む、上記方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、ある周期で対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによるAMLの治療方法であって、上記周期が、28日周期の1日目～5日目及び15日目～19日目に、約0.1 mg～約5 mgの用量で上記化合物Aの同位体置換体を投与することを含む、上記方法が提供される。別の実施形態において、本明細書では、ある周期で対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによるAMLの治療方法であって、上記周期が、28日周期の1日目～5日目及び15日目～19日目に、約0.1 mg～約5 mgの用量で上記化合物Aの同位体置換体を投与することを含む、上記方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、ある周期で対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによるAMLの治療方法であって、上記周期が、28日周期の1日目～5日目及び15日目～19日目に、約0.5 mg～約5 mgの用量で上記化合物

10

20

30

40

50

Aの同位体置換体を投与することを含む、上記方法が提供される。

【0272】

一実施形態において、本明細書では、ある周期で対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによるMDSの治療方法であって、上記周期が、28日周期中の少なくとも5日間に、約0.1mg～約20mgの用量で上記化合物Aの同位体置換体を投与することを含む、上記方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、ある周期で対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによるMDSの治療方法であって、上記周期が、28日周期の1日目～5日目に、約0.1mg～約20mgの用量で上記化合物Aの同位体置換体を投与することを含む、上記方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、ある周期で対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによるMDSの治療方法であって、上記周期が、28日周期の1日目～5日目に、約0.1mg～約5mgの用量で上記化合物Aの同位体置換体を投与することを含む、上記方法が提供される。別の実施形態において、本明細書では、ある周期で対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによるMDSの治療方法であって、上記周期が、28日周期の1日目～5日目及び15日目～19日目に、約0.1mg～約20mgの用量で上記化合物Aの同位体置換体を投与することを含む、上記方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、ある周期で対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによるMDSの治療方法であって、上記周期が、28日周期の1日目～5日目及び15日目～19日目に、約0.1mg～約5mgの用量で上記化合物Aの同位体置換体を投与することを含む、上記方法が提供される。一実施形態において、本明細書では、ある周期で対象に化合物Aの同位体置換体を投与することによるMDSの治療方法であって、上記周期が、28日周期の1日目～5日目及び15日目～19日目に、約0.5mg～約5mgの用量で上記化合物Aの同位体置換体を投与することを含む、上記方法が提供される。

10

20

【0273】

患者集団

本明細書で提供される方法の特定の実施形態において、上記対象は動物、一実施形態において哺乳動物、より好ましくは非ヒト霊長動物である。特定の実施形態において、上記対象はヒトである。上記対象は男性または女性の対象であってもよい。

30

【0274】

本明細書で提供される方法に特に有用な対象としては、ヒトのがん患者、例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、及び慢性骨髄性白血病を含む、白血病と診断されているがん患者が挙げられる。特定の実施形態において、上記対象は急性前骨髄球性白血病と診断されていない。

【0275】

いくつかの実施形態において、上記対象の芽球集団は正常な芽球集団よりも高い。いくつかの実施形態において、上記対象の芽球集団は少なくとも10%である。いくつかの実施形態において、上記対象の芽球集団は10～15%である。いくつかの実施形態において、上記対象の芽球集団は少なくとも15%である。いくつかの実施形態において、上記対象の芽球集団は15～20%である。いくつかの実施形態において、上記対象の芽球集団は少なくとも20%の芽球集団である。いくつかの実施形態において、上記対象の芽球集団は、約10～15%、約15～20%、または約20～25%である。他の実施形態において、上記対象の芽球集団は10%未満である。本明細書に記載の方法の文脈において、芽球集団が10%未満の有用な対象としては、当業者の判断による何らかの理由で、本明細書で提供される化合物を単独でまたは第2の活性薬剤との併用で用いる治療が必要な対象が挙げられる。

40

【0276】

いくつかの実施形態において、上記対象は、白血病に関する該対象の米国東海岸がん臨

50

床試験グループ (the Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG) のパフォーマンスステータススコアに基づいて治療を受ける。ECOG のパフォーマンスステータスは 0 ~ 5 のスケールでスコア付けすることができ、0 は無症候性 ; 1 は症候性であるが完全に歩行可能である ; 2 は症候性であり、日中寝ている時間が < 50 % である ; 3 は症候性であり、寝ている時間が > 50 % であるが常時寝てはいない ; 4 は常時寝ている ; 5 は死亡を示す。いくつかの実施形態において、上記対象の ECOG パフォーマンスステータススコアは 0 または 1 である。いくつかの実施形態において、上記対象の ECOG パフォーマンスステータススコアは 0 である。いくつかの実施形態において、上記対象の ECOG パフォーマンスステータススコアは 1 である。他の実施形態において、上記対象の ECOG パフォーマンスステータススコアは 2 である。

10

【 0 2 7 7 】

特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、過去に白血病の治療を受けたことがない対象の治療を包含する。いくつかの実施形態において、上記対象は同種骨髄移植を受けたことがない。いくつかの実施形態において、上記対象は幹細胞移植を受けたことがない。いくつかの実施形態において、上記対象はヒドロキシ尿素による治療を受けたことがない。いくつかの実施形態において、上記対象はいずれの白血病の治療薬による治療も受けたことがない。いくつかの実施形態において、上記対象は全身性グルココルチコイドによる治療も受けたことがない。

【 0 2 7 8 】

他の実施形態において、本方法は、過去に白血病の治療を受けたことがある、または現在治療を受けている対象を治療することを包含する。例えば、上記対象は、標準的な治療レジメンによる白血病の治療を過去に受けたことがあってもよく、または現在その治療を受けている。上記対象は、当業者に公知の任意の標準的な白血病治療レジメンによる治療を受けたことがあってもよい。特定の実施形態において、上記対象は、少なくとも 1 種の導入 / 再導入または地固め AML レジメンによる治療を受けたことがある。いくつかの実施形態において、上記対象は、地固めレジメンの一部として自家性骨髄移植または幹細胞移植を受けたことがある。いくつかの実施形態において、上記骨髄または幹細胞移植は、本明細書で提供される方法による治療の少なくとも 3 カ月前に行われている。いくつかの実施形態において、上記対象はヒドロキシ尿素による治療を受けたことがある。いくつかの実施形態において、上記ヒドロキシ尿素による治療は、本明細書で提供される方法による治療の 24 時間以前に行われている。いくつかの実施形態において、上記対象は、過去にシタラビン (Ara - C) による導入療法または地固め療法を受けたことがある。いくつかの実施形態において、上記対象は、全身性グルココルチコステロイドによる治療を受けたことがある。いくつかの実施形態において、上記グルココルチコステロイドによる治療は、本明細書に記載の方法による治療の 24 時間以前に行われている。他の実施形態において、本方法は、過去にがんの治療を受けたことがあるが、標準的な治療には非応答性である対象を治療することを包含する。

20

30

【 0 2 7 9 】

再発性または難治性白血病の対象の治療方法も包含される。いくつかの実施形態において、上記対象は、世界保健機関 (WHO) によって定義される、再発性または難治性 AML サブタイプとの診断を受けている。再発性または難治性疾患は、デノボ AML または二次性 AML、例えば治療関連 AML (t - AML) であってもよい。

40

【 0 2 8 0 】

いくつかの実施形態において、本明細書で提供される方法は、慢性骨髄性白血病 (CML) などの薬物抵抗性白血病を治療するために使用される。したがって、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体による治療は、他の治療方法に应答しない患者に代替法を提供することができる場合がある。いくつかの実施形態において、かかる他の治療方法は、Gleevec (登録商標) (イマチニブメシル酸塩) による治療を包含する。いくつかの実施形態において、本明細書では、フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病 (Ph + CML) の治療方法が提供される。いくつかの実施形態において、本明細書では、

50

Gleevec (登録商標) (イマチニブメシル酸塩) 抵抗性フィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病 (Ph + CML) の治療方法が提供される。

【0281】

本明細書で提供される方法は、患者の年齢を問わない患者の治療方法も包含する。但し、一部の疾患または障害は特定の年齢層においてより一般的である。いくつかの実施形態において、上記対象は少なくとも18歳である。いくつかの実施形態において、上記対象は、18歳、25歳、35歳、40歳、45歳、50歳、55歳、60歳、65歳、または70歳を超えている。他の実施形態において、上記対象は65歳未満である。いくつかの実施形態において、上記対象は18歳未満である。いくつかの実施形態において、上記対象は、18歳、15歳、12歳、10歳、9歳、8歳、または7歳未満である。

10

【0282】

いくつかの実施形態において、本方法は少なくとも50歳の対象において有用性がある可能性がある。但し、より若い対象も同様に本方法の恩恵を受ける場合もある。他の実施形態において、上記対象は、少なくとも55歳、少なくとも60歳、少なくとも65歳、及び少なくとも70歳である。別の実施形態において、上記対象には有害な細胞遺伝学的事象がある。「有害な細胞遺伝学的事象」とは、何らかの非二倍体 (nondiploid) 核型、または3種以上の染色体異常として定義される。別の実施形態において、上記対象は少なくとも60歳であり、有害な細胞遺伝学的事象がある。別の実施形態において、上記対象は60～65歳であり、有害な細胞遺伝学的事象がある。別の実施形態において、上記対象は65～70歳であり、有害な細胞遺伝学的事象がある。

20

【0283】

特定の実施形態において、治療を受ける対象は、本明細書で提供される方法による治療の3ヶ月以内に心筋梗塞の病歴をもたない。いくつかの実施形態において、上記対象は、本明細書で提供される方法による治療の3ヶ月以内に脳血管障害または一過性虚血発作の病歴をもたない。いくつかの実施形態において、上記対象は、本明細書で提供される方法による治療の28日以内に、深部静脈血栓症または肺塞栓症を含む血栓塞栓性事象に罹患していない。他の実施形態において、上記対象は、制御されていない播種性血管内凝固を経験したことがない、または現在これに罹患していない。

【0284】

がんの対象は臨床症状が異なり、且つ臨床転帰が異なるため、患者に施される治療は予後に応じて異なる。熟練した臨床医であれば、過度の実験なしに、個々のがんの対象を治療するために効果的に使用することができる特定の第2の薬剤、手術の種類、及び非薬物ベースの標準治療の種類を容易に決定できよう。

30

【0285】

本明細書では、本明細書で提供される化合物と1種以上の上述の化合物、及び任意選択で1種以上の更なる薬理的に活性な物質とのあらゆる好適な組み合わせが企図されることが理解されよう。

【0286】

5.4 医薬組成物の製剤化

本明細書で提供される医薬組成物は、治療有効量の本明細書で提供される1種以上の化合物ならびに薬学的に許容される担体、希釈剤、及び/または賦形剤を含有する。

40

【0287】

本化合物は、経口投与に好適な、溶液剤、懸濁液剤、錠剤、分散性錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、徐放性製剤、もしくはエリキシル剤などの医薬製剤あるいは眼科用もしくは非経口投与用の無菌溶液剤または懸濁液剤、ならびに経皮貼付製剤及び乾燥粉末吸入製剤に製剤化されてもよい。一般的には、上記化合物は、本技術分野で周知の技法及び手順を使用して医薬組成物に製剤化される (例えば、Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999を参照のこと)。

【0288】

50

上記組成物において、有効濃度の1種以上の化合物または薬学的に許容される塩が、適宜の医薬担体またはビヒクルと混合される。特定の実施形態において、本組成物中の本化合物の濃度は、固形腫瘍及び血液由来腫瘍を含むがんの1種以上の症状及び／もしくは進行を治療、予防、または改善する量の送達に有効である。

【0289】

一般的には、本組成物は単回投与用に製剤化される。組成物を製剤化するためには、上記重量分率の化合物Aの同位体置換体が選択されたビヒクル中に、治療を受ける疾病が緩和または改善されるような有効濃度で、溶解される、懸濁される、分散される、または他の方法で混合される。本明細書で提供される化合物の投与に好適な医薬担体またはビヒクルとしては、特定の投与様式に好適であることが当業者に公知である任意のかかる担体が挙げられる。

10

【0290】

更に、化合物Aの同位体置換体は、本組成物中の唯一の薬学的に活性な成分として製剤化されてもよく、または他の活性成分と組み合わせられてもよい。腫瘍標的化リボソームなどの組織標的化リボソームを始めとするリボソーム懸濁液も、薬学的に許容される担体として好適な場合がある。これらは、当業者に公知の方法に従って製造することができる。例えば、リボソーム製剤は本技術分野で公知のようにして製造することができる。簡単に説明すると、多層膜ベシクル(MLV)などのリボソームは、フラスコの内壁上で卵ホスファチジルコリンと脳ホスファチジルセリン(7:3のモル比)を乾燥させることによって形成することができる。本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体の、2価カチオンを含まないリン酸緩衝生理学的食塩水(PBS)溶液を添加し、脂質膜が分散するまでフラスコを振とうする。得られたベシクルを洗浄して未封入の化合物を除去し、遠心分離によりペレット化し、次いでPBS中に再懸濁する。

20

【0291】

化合物Aの同位体置換体は、治療を受ける患者に対する望ましくない副作用を生じずに治療上有効な効果を発揮するのに十分な量で、薬学的に許容される担体中に含まれる。上記治療上有効な濃度は、本明細書に記載のイン・ビトロ及びイン・ビボ系において当該化合物を試験することによって実験的に決定することができ、次いで、その結果からヒトに対する投薬量を外挿することができる。

【0292】

30

上記医薬組成物中の化合物Aの同位体置換体の濃度は、当該活性化合物の吸収、組織分布、不活性化、及び排泄速度、ならびに当該化合物の物理化学的特性、投与計画、及び投与量、ならびに当業者に公知のその他の因子に依存する。例えば、送達される量は、固形腫瘍及び血液由来腫瘍を含む、がんの1種以上の症状を改善するのに十分である。

【0293】

特定の実施形態において、治療上有効な投薬量によって、約0.1 ng/mLから約50~100 µg/mLの活性成分の血清濃度を生じさせる必要がある。一実施形態において、上記医薬組成物により、1日当たり体重キログラム当たり約0.001 mg~約2000 mgの化合物Aの同位体置換体の投薬量を与えられる。医薬単位剤形(dosage unit forms)は、単位剤形当たり約1 mg~約1000 mg、特定の実施形態においては約10~約500 mgの必須活性成分または必須成分の組み合わせを与えるように調製される。

40

【0294】

本活性成分は一度に投与してもよく、または多くのより少ない用量に分割し、時間間隔を置いて投与してもよい。正確な投薬量及び治療期間は治療を受ける疾患の関数であり、公知の試験プロトコルを使用して実験的に、またはイン・ビボもしくはイン・ビトロでの試験データから外挿することによって決定することができることを理解されたい。濃度及び投薬量の値は、緩和させようとする疾病の重篤度によっても変化する場合があることに留意する必要がある。任意の特定の対象について、特定の投与レジメンは、個々の必要性及び組成物の投与を管理または監督する人の専門的判断に従って経時的に調整する必要がある。

50

あること、及び本明細書に記載の濃度範囲は単なる例示であり、権利請求する組成物の範囲または実施を限定することを意図しないことを更に理解されたい。

【0295】

したがって、有効濃度または有効量の明細書に記載の1種以上の化合物またはその薬学的に許容される塩が、適宜の全身投与、局所 (topical) もしくは局所 (local) 投与用の医薬担体またはビヒクルと混合されて、医薬組成物を形成する。化合物は、疾患もしくは疾病の1種以上の症状を改善するのに、あるいは該疾患もしくは疾病を治療する、その進行を遅延させる、またはそれを予防するために有効な量で含まれる。本組成物中の化合物Aの同位体置換体の濃度は、当該活性化化合物の吸収、組織分布、不活性化、排泄速度、投与計画、投与量、特定の製剤、ならびに当業者に公知のその他の因子に依存することとなる。

10

【0296】

本組成物は、経口投与、非経口投与、直腸投与、局所 (topical) 投与、及び局所 (local) 投与を含む、但しこれらに限定されない適宜の経路によって投与されることが意図される。経口投与用にはカプセル剤及び錠剤を製剤化してもよい。本組成物は、液体形態、半液体形態、または固体形態であり、各投与経路に適した形態で製剤化される。

【0297】

非経口適用、皮内適用、皮下適用、または局所適用に使用される溶液剤または懸濁液剤は、以下の成分、すなわち、注射用水、生理学的食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ジメチルアセトアミド、またはその他の合成溶剤などの無菌希釈剤；ベンジルアルコール及びメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸及び亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩、及びリン酸塩などの緩衝剤；ならびに塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張度調整剤のいずれを含んでもよい。非経口製剤は、アンプル、ペン、使い捨て注射器、またはガラス、プラスチック、もしくはその他の適宜の材料製の単回または複数回用量のバイアル中に封入することができる。

20

【0298】

本化合物が不十分な溶解性を示す場合、化合物の可溶化方法を使用してもよい。かかる方法は当業者に公知であり、該方法としては、ジメチルスルホキシド (DMSO) などの共溶媒の使用、TWEEN (登録商標) などの界面活性剤の使用、または炭酸水素ナトリウム水溶液中への溶解が挙げられるが、これらに限定はされない。

30

【0299】

本化合物 (複数可) の混合または添加に当たり、得られる混合物は、溶液剤、懸濁液剤、乳液剤などであってよい。得られる混合物の形態は、意図する投与様式及び選択される担体またはビヒクル中における上記化合物Aの同位体置換体の溶解度を含む多くの因子に依存する。上記有効濃度は、治療を受ける疾患、障害、または疾病の症状を改善するのに十分であり、実験的に決定することができる。

【0300】

上記医薬組成物は、適切な量の本化合物もしくはそれらの薬学的に許容される塩を含む、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、無菌非経口溶液剤または懸濁液剤、及び経口溶液剤または懸濁液剤、ならびに油水乳液剤などの単位剤形 (unit dosage forms) での、ヒト及び動物への投与用に提供される。薬学的に治療上活性な本化合物及びそれらの塩は、単位剤形または複数回用剤形 (multiple dosage forms) で製剤化され、投与される。本明細書では、単位剤形 (unit dose forms) とは、本技術分野で理解されたとおり、ヒト及び動物の対象に適し、個別に包装された物理的に別個の単位をいう。各単位用量 (unit dose) は、所望の治療効果を生み出すのに十分な所定量の化合物Aの同位体置換体を、必要な医薬担体、ビヒクル、または希釈剤と共に含有する。単位剤形 (unit dose forms) の例としては、アンプル剤及びシリンジ剤、ならびに個別に包装された錠剤またはカプセル剤が挙げ

40

50

られる。単位剤形 (unit dose forms) は、その一部に分けてまたは複数の単位剤形で投与してもよい。複数回用剤形 (multiple dose form) は、個々の単位剤形 (unit dose form) に分けて投与するための、単一の容器中に包装された複数の同一の単位剤形 (unit dosage forms) である。複数回用剤形 (multiple dose forms) の例としては、バイアル、瓶入りの錠剤もしくはカプセル剤、またはポイントまたはガロンの瓶が挙げられる。したがって、複数回用剤形 (multiple dose form) は、包装で分けられていない複数の単位用量 (unit doses) である。

【0301】

徐放性製剤を製造することもできる。徐放性製剤の好適な例としては、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスが挙げられ、上記マトリクスは、成形物 (例えばフィルム)、またはマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリクスの例としては、イオン泳動貼付剤、ポリエステル、ヒドロゲル (例えば、ポリ (メタクリル酸 2 - ヒドロキシエチル)、またはポリ (ビニルアルコール))、ポリラクチド、L - グルタミン酸と L - グルタミン酸エチルの共重合体、非分解性エチレン - 酢酸ビニル、LUPRON DEPOT (商標) (乳酸 - グリコール酸共重合体及びロイプロリド酢酸塩から構成される注射用ミクロスフェア剤) などの分解性乳酸 - グリコール酸共重合体、ならびにポリ - D - (-) - 3 - ヒドロキシ酪酸などが挙げられる。エチレン - 酢酸ビニル及び乳酸 - グリコール酸などのポリマーは 100 日以上の間分子を放出することが可能である一方、特定のヒドロゲルはタンパク質をより短時間で放出する。カプセル化された化合物が体内に長期間留まると、該化合物は 37 の水分に曝露される結果変性または凝集して、生物学的活性が失われ、該化合物の構造が変化する可能性がある。関与する作用機序に応じて、安定化のための合理的な戦略を考案することができる。例えば、凝集機序がチオ - ジスルフィド交換による分子間 S - S 結合形成であることが判明した場合には、スルフヒドリル残基の修飾、酸性溶液からの凍結乾燥、含水量の制御、適当な添加剤の使用、及び特定のポリマーマトリクス組成物の開発によって安定化が実現する場合がある。

【0302】

0.005% ~ 100% の範囲の活性成分を含有し、残部が非毒性担体からなる剤形または組成物が製造されてもよい。経口投与用には、薬学的に許容される非毒性組成物が、例えば、医薬グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、滑石、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム、またはサッカリンナトリウムなどの通常使用される賦形剤のいずれかを導入することによって形成される。かかる組成物としては、溶液剤、懸濁液剤、錠剤、カプセル剤、散剤、及びインプラント及びマイクロカプセル化送達システムなどの徐放性製剤、ならびにコラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸、及びその他などの生分解性、生体適合性ポリマーが挙げられる。これらの組成物の製造方法は当業者に公知である。企図される組成物は、約 0.001% ~ 100% の活性成分、特定の実施形態において、約 0.1 ~ 85% または約 75 ~ 95% を含んでいてもよい。

【0303】

本活性化合物または薬学的に許容される塩は、徐放性製剤またはコーティングなどの、身体からの急速な排泄に対して本化合物を保護する担体と共に調製されてもよい。

【0304】

本組成物は、所望の特性の組み合わせを得るために他の活性化合物を含んでいてもよい。本明細書で提供される化合物、または本明細書に記載されるそれらの薬学的に許容される塩はまた、酸化ストレスに関連する疾患などの、本明細書の上記で言及した疾患または疾病の 1 種以上の治療において価値があることが一般的な技術分野で公知である別の薬理学的薬剤と共に、治療または予防目的で有利に投与することができる。かかる併用療法は、本明細書で提供される組成物及び治療方法の更なる態様を構成することを理解されたい。

【 0 3 0 5 】

本明細書で提供されるラクトースを含まない組成物は、当技術分野で周知であり、且つ例えば、米国薬局方（U S P）S P（X X I）/ N F（X V I）に記載の賦形剤を含有していてもよい。一般に、ラクトースを含まない組成物は、活性成分、結合剤 / 充填剤、及び滑沢剤を、薬学的に適合し、且つ薬学的に許容される量で含有する。例示的なラクトースを含まない剤形は、活性成分、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

【 0 3 0 6 】

本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体を含有する無水の医薬組成物及び剤形が更に包含される。例えば、経時的な製剤の有効期間及び経時安定性などの特性を判定するために長期保存を模擬する手段として、水の添加（例えば、5 %）が製薬分野で広く認知されている。例えば、Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379 - 80 を参照されたい。実際には、水及び熱が一部の化合物の分解を加速する。したがって、一般的に、製剤の製造、取り扱い、包装、貯蔵、輸送、及び使用の間には水分及び / または湿気に接することから、製剤に対する水の影響は非常に重要となり得る。

10

【 0 3 0 7 】

本明細書で提供される無水の医薬組成物及び剤形は、無水もしくは低水分含有原料及び低水分もしくは低湿度条件を使用して製造してもよい。製造、包装、及び / または貯蔵の間に水分及び / または湿気との実質的な接触が予想される場合には、ラクトース及び第一級または第二級アミンを含む少なくとも 1 種の活性成分を含む医薬組成物及び剤形は無水である。

20

【 0 3 0 8 】

無水の医薬組成物は、その無水である特徴が維持されるように製造及び貯蔵される必要がある。したがって、無水の組成物は、該組成物が適当な製剤キット中に内包されるような、水への曝露を防止することが知られている材料を使用して包装される。適当な包装の例としては、密封された箔、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、ブリストア包装、及びストリップ包装が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 3 0 9 】

本明細書で提供される医薬組成物は、本明細書で提供される治療、予防、改善、及び / または管理方法のいずれにも使用することができる。

30

【 0 3 1 0 】

i . 経口剤系

経口医薬剤形は、固体、ゲル、または液体のいずれかである。上記固体剤形は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、及び原末である。経口錠剤の種類としては、腸溶性コーティング、糖衣、またはフィルムコーティングされていてもよい打錠成形され、チュアブルのロゼンジ剤及び錠剤が挙げられる。カプセル剤は硬質または軟質のゼラチンカプセル剤であってよく、一方、顆粒剤及び散剤は、当業者に公知の他の成分との組み合わせで、非発泡性または発泡性の形態で提供されてもよい。

40

【 0 3 1 1 】

特定の実施形態において、上記製剤はカプセル剤または錠剤などの固体剤形である。上記錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分、すなわち、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、流動化剤、甘味料、及び香味料、または類似の性質の化合物のいずれかを含有していてもよい。

【 0 3 1 2 】

結合剤の例としては、微結晶性セルロース、トラガカントガム、グルコース溶液、アラビアゴム漿、ゼラチン溶液、スクロース及びデンプンペーストが挙げられる。滑沢剤としては、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、l y c o p o d i u m、及びステアリン酸が挙げられる。希釈剤としては、例えば、ラクトース、スクロ

50

ース、デンプン、カオリン、食塩、マンニトール、及びリン酸二カルシウムが挙げられる。流動化剤としてはコロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これに限定はされない。崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天、及びカルボキシメチルセルロースが挙げられる。着色剤としては、例えば、認可され認定された水溶性FD色素及びC色素のいずれか、それらの混合物、アルミナ水和物上に懸濁した水不溶性FD色素及びC色素が挙げられる。甘味料としては、スクロース、ラクトース、マンニトール、及びサッカリンなどの人工甘味料、ならびに任意の数の噴霧乾燥した香味料が挙げられる。香味剤としては、果実などの植物から抽出された天然香味料、及びペパーミント及びサリチル酸メチルなどの、但しこれらに限定されない心地よい感覚を生み出す合成の化合物の配合物が挙げられる。湿潤剤としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレート、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。催吐性コーティングとしては、脂肪酸、脂肪、ワックス、シェラック、アンモニア処理シェラック、及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。フィルムコーティングとしては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。

【0313】

経口投与が望ましい場合、上記化合物Aの同位体置換体は、胃の酸性環境から該同位体置換体を保護する組成物で提供されてもよい。例えば、上記組成物は、胃においてはその完全性を維持し、腸において上記化合物Aの同位体置換体を放出する腸溶性コーティングに製剤化されてもよい。上記組成物はまた、制酸剤または他のかかる成分と組み合わせて製剤化されてもよい。

【0314】

上記単位剤形がカプセル剤である場合、該カプセル剤は、上記の種類の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含有していてもよい。更に、単位剤形は該単位剤形の物理的形態を改変する様々な他の材料、例えば、糖衣及び他の腸溶性物質を含有していてもよい。本化合物は、エリキシル剤、懸濁液剤、シロップ剤、ウエハース剤、スプリンクル剤、チューインガム剤などの成分として投与することもできる。シロップ剤は、本活性化化合物に加えて、甘味料としてのスクロース、ならびに特定の防腐剤、色素及び着色料、ならびに香味料を含有していてもよい。

【0315】

本活性物質はまた、所望の作用を損なうことのない他の活性物質と、または制酸剤、H₂ブロッカー、及び利尿剤などの所望の作用を補充する物質と混合されてもよい。本活性成分は本明細書に記載の化合物Aの同位体置換体である。より高い濃度（最大約98重量％）の本有効成分が含まれていてもよい。

【0316】

錠剤中に含まれる薬学的に許容される担体は、結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味料、及び湿潤剤である。腸溶性コーティングされた錠剤は、該腸溶性コーティングのため、胃酸の作用に抵抗し、中性もしくはアルカリ性の腸において溶解または崩壊する。糖衣錠は、薬学的に許容される物質の異なる層が塗布された打錠成形錠剤である。フィルムコーティング錠は、ポリマーまたは他の適宜のコーティングで被覆された打錠成形錠剤である。多重打錠成形錠剤は、上述の薬学的に許容される物質を利用した複数の打錠成形周期によって製造された打錠成形錠剤である。上記剤形には着色剤も使用してよい。打錠成形錠、糖衣錠、多重打錠成形錠、及びチュアブル錠には香味料及び甘味料が使用されている。香味料及び甘味料は、チュアブル錠及びロゼンジ剤の形成において特に有用である。

【0317】

液体の経口剤形としては、水溶液剤、乳液剤、懸濁液剤、非発泡性顆粒から再構成された溶液剤及び／または懸濁液剤、ならびに発泡性顆粒から再構成された発泡性製剤が挙げ

10

20

30

40

50

られる。水溶液剤としては、例えば、エリキシル剤及びシロップ剤が挙げられる。乳液剤は水中油型または油中水型のいずれであってもよい。

【0318】

エリキシル剤は透明で甘味のある水性アルコール製剤である。エリキシル剤に使用される薬学的に許容される担体としては溶媒が挙げられる。シロップ剤は糖、例えばスクロースの濃縮水溶液であり、防腐剤を含有していてもよい。乳液剤は2相系であって、一方の液体がもう一方の液体全体の中に小さな小球の形態で分散した上記2相系である。乳液剤に使用される薬学的に許容される担体は、非水性液体、乳化剤、及び防腐剤である。懸濁液剤は薬学的に許容される懸濁剤及び防腐剤を使用する。非発泡性顆粒に使用され、液体経口剤形に再構成される薬学的に許容される物質としては、希釈剤、甘味料、及び湿潤剤が挙げられる。発泡性顆粒に使用され、液体経口剤形に再構成される薬学的に許容される物質としては、有機酸及び二酸化炭素源が挙げられる。着色剤及び香味料は上記の剤形の全てにおいて使用される。

10

【0319】

溶媒としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップが挙げられる。防腐剤の例としては、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、及びアルコールが挙げられる。乳液剤に利用される非水性液体の例としては、鉱油及び綿実油が挙げられる。乳化剤の例としては、ゼラチン、アラビアゴム、トラガカント、ベントナイト、及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなどの界面活性剤が挙げられる。懸濁剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、V e e g u m、及びアラビアゴムが挙げられる。希釈剤としては、ラクトース及びスクロースが挙げられる。甘味料としては、スクロース、シロップ、グリセリン、及びサッカリンなどの人工甘味料が挙げられる。湿潤剤としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレート、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。有機酸としてはクエン酸及び酒石酸が挙げられる。二酸化炭素源としては炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、認可され認定された水溶性FD色素及びC色素のいずれか、及びそれらの混合物が挙げられる。香味料としては、果実などの植物から抽出された天然香味料、及び心地よい味覚を生み出す合成の化合物の配合物が挙げられる。

20

【0320】

固体剤形に関しては、例えば、プロピレンカーボナート、植物油、またはトリグリセリド中の溶液または懸濁液がゼラチンカプセル中に封入される。かかる溶液、ならびにそれらの調製及びカプセル化は、米国特許第4,328,245号、第4,409,239号、及び第4,410,545号に開示される。液体剤形に関しては、例えば、ポリエチレングリコール中の上記溶液は、投与のために容易に計量できるように、十分な量の薬学的に許容される液体担体、例えば、水で希釈することができる。

30

【0321】

あるいは、液体または半固体の経口製剤は、上記化合物Aの同位体置換体を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えば、プロピレンカーボナート）、及び他のかかる担体に溶解しまたは分散させ、これらの溶液もしくは懸濁液を硬質または軟質カプセルシェル中に封入することにより調製することができる。他の有用な製剤としては、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体、1,2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテルを含む、但しこれらに限定されないジアルキル化モノまたはポリアルキレングリコール（但し、350、550、750は当該ポリエチレングリコールのおおよその平均分子量を指す）、ならびにブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオジプロピオン酸及びそのエステル、

40

50

及びジチオカルバマートなどの 1 種以上の抗酸化剤を含有するものが挙げられる。

【 0 3 2 2 】

他の製剤としては、薬学的に許容されるアセタールを含む水性アルコール溶液が挙げられるが、これらに限定はされない。これらの製剤に使用されるアルコールは、プロピレングリコール及びエタノールを含む、但しこれらに限定されない、1 つ以上のヒドロキシル基を有する任意の薬学的に許容される水混和性溶媒である。アセタールとしては、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどの低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタールが挙げられるが、これらに限定はされない。

【 0 3 2 3 】

全ての実施形態において、錠剤及びカプセル製剤は、本活性成分の溶解を改変するまたは持続させるために、当業者に公知の方法でコーティングされていてもよい。したがって、例えば、上記製剤は、サリチル酸フェニル、ワックス、及び酢酸フタル酸セルロースなどの従来の腸溶性コーティングで被覆されていてもよい。

【 0 3 2 4 】

i i . 注射剤、溶液剤、及び乳液剤

本明細書において、一般的には皮下、筋肉内、または静脈内のいずれかでの注射を特徴とする非経口投与も企図される。注射剤は、液体の溶液剤もしくは懸濁液剤、注射前の液体中の溶液剤もしくは懸濁液剤に適した固体形態、または乳液剤のいずれかとして、従来の形態で調製することができる。好適な賦形剤は、例えば、水、生理学的食塩水、デキストロース、グリセリン、またはエタノールである。更に、所望の場合には、投与される医薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、pH 緩衝剤、安定剤、溶解促進剤、及びその他のかかる薬剤、例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミノオレアート、及びシクロデキストリンなどの少量の無毒な補助物質も含有してよい。本明細書では、一定レベルの投薬量が維持されるような徐放システムまたは持続性放出システムの移植も企図される。簡単に説明すると、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体が、体液に不溶性の、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/アクリル酸エチル共重合体、エチレン/酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルの酢酸ビニルとの共重合体、塩化ビニリデン、エチレンとプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、及びエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体などの外側の高分子膜によって囲まれた、ポリメタクリル酸メチル；ポリメタクリル酸ブチル；可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル；可塑化ナイロン；可塑化ポリエチレンテレフタレート；天然ゴム；ポリイソブレン；ポリイソブチレン；ポリブタジエン；ポリエチレン；エチレン - 酢酸ビニル共重合体；シリコーンゴム；ポリジメチルシロキサン；シリコーン - カーボナート共重合体；アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、及び架橋された部分加水分解ポリ酢酸ビニルなどの親水性ポリマーなどの固体の内部マトリクス中に分散されている。本化合物は放出の律速段階において、上記外側の高分子膜を通して拡散する。かかる非経口組成物に含まれる化合物 A の同位体置換体の割合は、該同位体置換体の特定の性質、ならびに当該化合物 A の同位体置換体の活性及び当該の対象のニーズに大きく依存する。

【 0 3 2 5 】

本組成物の非経口投与としては、静脈内投与、皮下投与、及び筋肉内投与が挙げられる。非経口投与用の製剤としては、そのまま注射可能な滅菌溶液剤、皮下用錠剤を含む、使用の直前に溶媒と混合するだけでよい、凍結乾燥粉末などの滅菌、乾燥した可溶性の製品、そのまま注射可能な滅菌懸濁液剤、使用の直前にビヒクルと混合するだけでよい滅菌、乾燥した不溶性の製品、及び滅菌乳液剤が挙げられる。上記溶液剤は水性または非水性のいずれであってもよい。

【 0 3 2 6 】

10

20

30

40

50

静脈内投与される場合には、好適な担体としては、生理学的食塩水またはリン酸緩衝生理学的食塩水（PBS）、ならびにグルコース、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール、及びそれらの混合物などの増粘剤及び可溶化剤を含有する溶液が挙げられる。

【0327】

非経口製剤に使用される薬学的に許容される担体としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤及び分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、ならびにその他の薬学的に許容される物質が挙げられる。

【0328】

水性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射溶液、リンゲル注射溶液、等張性デキストロース注射溶液、滅菌注射用水、デキストロース及び乳酸加リンゲル注射溶液が挙げられる。非水性非経口用ビヒクルとしては、植物起源の不揮発性油、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油、及び落花生油が挙げられる。複数回用量用の容器に包装された非経口製剤には、静菌または静真菌濃度の抗菌剤を添加する必要がある、上記抗菌剤としては、フェノールまたはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピルエステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、及び塩化ベンゼトニウムが挙げられる。等張化剤としては塩化ナトリウム及びデキストロースが挙げられる。緩衝液としてはリン酸塩及びクエン酸塩が挙げられる。抗酸化剤としては硫酸水素ナトリウムが挙げられる。局所麻酔剤としてはプロカイン塩酸塩が挙げられる。懸濁剤及び分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンが挙げられる。乳化剤としてはポリソルベート80（TWEEN（登録商標）80）が挙げられる。金属イオンの封鎖剤またはキレート剤としてはEDTAが挙げられる。医薬担体としては、水混和性ビヒクル用のエチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びプロピレングリコール、ならびにpH調整用の水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、または乳酸も挙げられる。

【0329】

上記化合物Aの同位体置換体の濃度は、注射によって所望の薬理学的効果が生じるのに有効な量を与えるように調整される。正確な用量は、当技術分野で公知のとおり、当該の患者または動物の年齢、体重、及び疾病に依存する。

【0330】

単位用量の非経口製剤は、アンプル、バイアル、または針の付いた注射器中に包装される。非経口投与用の全ての製剤は、当技術分野で公知の且つ実施されているとおり、無菌である必要がある。

【0331】

実例として、化合物Aの同位体置換体を含有する滅菌水溶液剤の静脈内または動脈内注入は、有効な投与様式である。別の実施形態としては、所望の薬理学的効果を生じるように、必要に応じて注射される活性物質を含有する無菌の水性もしくは油性の溶液または懸濁液がある。

【0332】

注射剤は局所及び全身投与用に設計されている。一般的には、治療有効投薬量は、治療を受ける組織（複数可）に対して少なくとも約0.1% w/w～最大約90% w/w以上、例えば1% w/wを超える濃度の化合物Aの同位体置換体を含有するように処方される。本有効成分は一度に投与してもよく、または多くのより少ない用量に分割し、時間間隔を置いて投与してもよい。正確な投薬量及び治療期間は治療を受ける疾患の関数であり、公知の試験プロトコルを使用して実験的に、またはイン・ビボもしくはイン・ビトロでの試験データから外挿することによって決定することができることを理解されたい。濃度及び投薬量の値は、治療を受ける固体の年齢によっても変化する場合があることに留意する必要がある。任意の特定の対象について、特定の投与レジメンは、個々の必要性及び当該製剤の投与を管理または監督する人の専門的判断に従って経時的に調整する必要がある。

ること、及び本明細書に記載の濃度範囲は単なる例示であり、権利請求する製剤の範囲または実施を限定することを意図しないことを更に理解されたい。

【0333】

化合物Aの同位体置換体は、微粒子化形態もしくは他の適宜の形態で懸濁させてもよく、またはより可溶性の高い活性生成物を生成するように誘導体化してもよい。得られる混合物の形態は、意図する投与様式及び選択される担体またはビヒクル中における上記化合物Aの同位体置換体の溶解度を含む多くの因子に依存する。上記有効濃度は、当該の疾病の症状を改善するのに十分であり、実験的に決定することができる。

【0334】

i i i . 凍結乾燥粉末

本明細書では凍結乾燥粉末も対象であり、該凍結乾燥粉末は再構成して、溶液剤、乳液剤、及び他の混合物として投与することができる。上記凍結乾燥粉末は固体またはゲルとして再構成し、製剤化することもできる。

【0335】

無菌の凍結乾燥粉末は、本明細書で提供される化合物Aの同位体置換体またはその薬学的に許容される塩を適宜の溶媒に溶解することによって製造される。上記溶媒は、上記粉末もしくは該粉末から調製された再構成溶液の安定性またはその他の薬理学的成分を改善する賦形剤を含有していてもよい。使用してもよい賦形剤としては、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース、または他の適宜の薬剤が挙げられるが、これらに限定はされない。上記溶媒はまた、クエン酸塩、リン酸ナトリウムもしくはカリウムなどの緩衝剤、または当業者に公知のその他のかかる緩衝剤（一実施形態において、ほぼ中性のpHの）も含有してよい。その後の当該溶液の無菌ろ過、それに続く当業者に公知の標準的な条件下での凍結乾燥により、所望の製剤が提供される。一般的には、得られる溶液は凍結乾燥のためにバイアルに分配されることとなる。各バイアルには、当該化合物の単回投薬量（10～1000mgもしくは100～500mgが挙げられるが、これらに限定はされない）または複数回投薬量が入っている。本凍結乾燥粉末は、約4～室温などの適宜の条件下で保存することができる。

【0336】

この凍結乾燥粉末を注射用水で再構成することにより、非経口投与に使用するための製剤が得られる。再構成するためには、滅菌水または他の適宜の担体1mL当たり約1～50mg、約5～35mg、または約9～30mgの凍結乾燥粉末を添加する。正確な量は選択された化合物に依存する。かかる量は実験的に決定することができる。

【0337】

i v . 局所投与

局所混合物は、局所及び全身投与に関して記載したものと同様にして調製される。得られる混合物は、溶液、懸濁液、または乳液などであってよく、これが、クリーム剤、ゲル剤、軟膏、乳液剤、溶液剤、エリキシル剤、ローション剤、懸濁液剤、チンキ剤、ペースト剤、フォーム剤、エアロゾル剤、かん注剤、噴霧剤、座剤、包帯剤、皮膚貼付剤、または局所投与に適したその他の製剤として製剤化される。

【0338】

本化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、吸入によるなどの局所適用用のエアロゾルとして製剤化されてもよい（例えば、炎症性疾患、特に喘息の治療に有用なステロイドの送達用のエアロゾルを記載する米国特許第4,044,126号、第4,414,209号、及び第4,364,923号を参照のこと）。気道への投与用のこれらの製剤は、単独でのもしくはラクトースなどの不活性担体との組み合わせでの、噴霧器用のエアロゾルまたは溶液、あるいは吹送用の微細粉末としての形態であってよい。かかる場合には、上記製剤の粒子の径は、50ミクロン未満または10ミクロン未満となる。

【0339】

本化合物は、皮膚及び目の中などの粘膜への局所適用などの局所（local）または

10

20

30

40

50

局所 (t o p i c a l) 適用用に、ゲル剤、クリーム剤、及びローション剤の形態に、ならびに目への適用用または槽内もしくは脊髄内への適用用に製剤化されてもよい。局所投与は、経皮送達に関して及び目もしくは粘膜への投与に関して、または吸入療法に関して企図される。上記化合物 A の同位体置換体の単独または他の薬学的に許容される賦形剤との組み合わせでの鼻腔投与用溶液剤も投与することができる。

【 0 3 4 0 】

これらの溶液剤、特に眼科的使用を意図するものは、適宜の塩を用いて、0 . 0 1 % ~ 1 0 % の等張溶液、p H 約 5 ~ 7 として製剤化されてもよい。

【 0 3 4 1 】

v . 他の投与経路用の組成物

10

局所適用、経皮貼付剤、及び直腸投与などの他の投与経路も本明細書において企図される。

【 0 3 4 2 】

例えば、直腸投与用の医薬剤形は、全身的效果のための直腸坐剤、カプセル剤、及び錠剤である。本明細書では、直腸坐剤は、直腸に挿入するための固体の物体であって体温で融解または軟化して、1 種以上の薬理学的にまたは治療上活性な成分を放出する上記物体を意味する。直腸坐剤において利用される薬学的に許容される物質は、基剤またはビヒクル及び融点を上昇させる薬剤である。基剤の例としては、カカオバター (テオブロマ油) 、グリセリンゼラチン、カーボワックス (ポリオキシエチレングリコール) 、及び脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリドの適宜の混合物が挙げられる。種々の基剤の組み合わせを使用してもよい。坐剤の融点を上昇させる薬剤としては、鯨蝟及びワックスが挙げられる。直腸坐剤は、圧縮成形法または成型のいずれかによって調製することができる。直腸坐剤の例示的な重量は、約 2 ~ 3 グラムである。

20

【 0 3 4 3 】

直腸投与用の錠剤及びカプセル剤は、経口投与用製剤に関するものと同一の薬学的に許容される物質を使用して、且つ同一の方法によって製造される。

【 0 3 4 4 】

v i . 徐放性組成物

本明細書で提供される活性成分は、制御放出手段によって、または当業者に周知の送達デバイスによって投与されてもよい。例としては、米国特許第 3 , 8 4 5 , 7 7 0 号 ; 第 3 , 9 1 6 , 8 9 9 号 ; 第 3 , 5 3 6 , 8 0 9 号 ; 第 3 , 5 9 8 , 1 2 3 号 ; ならびに第 4 , 0 0 8 , 7 1 9 号、第 5 , 6 7 4 , 5 3 3 号、第 5 , 0 5 9 , 5 9 5 号、第 5 , 5 9 1 , 7 6 7 号、第 5 , 1 2 0 , 5 4 8 号、第 5 , 0 7 3 , 5 4 3 号、第 5 , 6 3 9 , 4 7 6 号、第 5 , 3 5 4 , 5 5 6 号、第 5 , 6 3 9 , 4 8 0 号、第 5 , 7 3 3 , 5 6 6 号、第 5 , 7 3 9 , 1 0 8 号、第 5 , 8 9 1 , 4 7 4 号、第 5 , 9 2 2 , 3 5 6 号、第 5 , 9 7 2 , 8 9 1 号、第 5 , 9 8 0 , 9 4 5 号、第 5 , 9 9 3 , 8 5 5 号、第 6 , 0 4 5 , 8 3 0 号、第 6 , 0 8 7 , 3 2 4 号、第 6 , 1 1 3 , 9 4 3 号、第 6 , 1 9 7 , 3 5 0 号、第 6 , 2 4 8 , 3 6 3 号、第 6 , 2 6 4 , 9 7 0 号、第 6 , 2 6 7 , 9 8 1 号、第 6 , 3 7 6 , 4 6 1 号、第 6 , 4 1 9 , 9 6 1 号、第 6 , 5 8 9 , 5 4 8 号、第 6 , 6 1 3 , 3 5 8 号、第 6 , 6 9 9 , 5 0 0 号及び第 6 , 7 4 0 , 6 3 4 号に記載されるものが挙げられるが、これらに限定はされない。(これらのそれぞれは参照により本明細書に援用される) 。例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、透過膜、浸透システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、もしくは所望の放出プロファイルを与えるためのそれらの様々な比率での組み合わせを用いたかかる剤形を使用して、1 種以上の活性成分の徐放または制御放出を提供することができる。本明細書で提供される活性成分を用いて使用するための、本明細書に記載のものを含む当業者に公知の好適な制御放出製剤は、容易に選択することができる。

30

40

【 0 3 4 5 】

全ての制御放出医薬品には、薬物による治療を、当該の制御放出医薬品に対応する非制御放出医薬品によって達成される薬物による治療よりも向上させるといった共通の目標があ

50

る。一実施形態において、治療において最適に設計された制御放出製剤の使用は、最短時間で疾病を治癒させるまたは制御するために使用する薬物物質が最少の量になることを特徴とする。特定の実施形態において、制御放出製剤の利点としては、当該薬物の活性の持続時間の延長、投与頻度の削減、及び患者コンプライアンスの向上が挙げられる。更に、制御放出製剤は、作用の開始時間または当該薬物の血中レベルなどの他の特徴に影響を与えるために使用することができ、したがって、副（例えば、有害な）作用の発生に影響を与える場合がある。

【0346】

ほとんどの制御放出製剤は、初期に所望の治療効果を迅速に生じさせる量の薬物（活性成分）を放出し、且つ異なる量の薬物を徐々に且つ継続的に放出して、このレベルの治療または予防効果を長期間にわたって維持するように設計されている。体内にこの一定レベルの薬物を維持するためには、当該薬物は、代謝されて身体から排泄される量の薬物と入れ替わることとなる速度で当該の剤形から放出される必要がある。活性成分の制御放出は、pH、温度、酵素、水、または他の生理学的条件もしくは化合物を含む、但しこれらに限定されない様々な条件によって刺激される場合がある。

【0347】

特定の実施形態において、上記薬剤は、静脈内注入、埋め込み型浸透圧ポンプ、経皮貼付剤、リポソーム剤、またはその他の投与方法を使用して投与することができる。一実施形態において、ポンプを使用してもよい（Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)を参照のこと）。別の実施形態において、ポリマー材料を使用してもよい。更に別の実施形態において、制御放出システムを治療標的の近傍に配置することもできる。すなわち、必要量を全身的用量の一部のみとすることができる（例えば、Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)を参照のこと）。

【0348】

いくつかの実施形態において、制御放出デバイスは、対象の不適切な免疫活性化の部位または腫瘍の近傍に導入される。他の制御放出システムについてはLangerによる総説（Science 249:1527-1533 (1990)）に論じられている。本活性成分は、体液に不溶性の、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/アクリル酸エチル共重合体、エチレン/酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルの酢酸ビニルとの共重合体、塩化ビニリデン、エチレンとプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、及びエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体などの外側の高分子膜によって囲まれた、ポリメタクリル酸メチル；ポリメタクリル酸ブチル；可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル；可塑化ナイロン；可塑化ポリエチレンテレフタレート；天然ゴム；ポリイソプレン；ポリイソブチレン；ポリブタジエン；ポリエチレン；エチレン-酢酸ビニル共重合体；シリコーンゴム；ポリジメチルシロキサン；シリコーン-カーボナート共重合体；アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、及び架橋された部分加水分解ポリ酢酸ビニルなどの親水性ポリマーなどの固体の内部マトリクス中に分散されていてもよい。すると、本化合物は放出の律速段階において、上記外側の高分子膜を通して拡散する。かかる非経口組成物に含まれる活性成分の割合は、該活性成分の特定の性質、ならびに当該の対象のニーズに大きく依存する。

【0349】

vii. 標的化製剤

明細書で提供される化合物またはそれらの薬学的に許容される塩はまた、治療を受ける

対象の身体の特定の組織、受容体、または他の領域を標的とするように製剤化されてもよい。多くのかかる標的化方法は当業者に周知である。本明細書では、全てのかかる標的化方法を本組成物に使用することが企図される。標的化方法の非限定的な例に関しては、例えば、米国特許第 6,316,652 号、第 6,274,552 号、第 6,271,359 号、第 6,253,872 号、第 6,139,865 号、第 6,131,570 号、第 6,120,751 号、第 6,071,495 号、第 6,060,082 号、第 6,048,736 号、第 6,039,975 号、第 6,004,534 号、第 5,985,307 号、第 5,972,366 号、第 5,900,252 号、第 5,840,674 号、第 5,759,542 号、及び第 5,709,874 号を参照されたい。

【0350】

一実施形態において、腫瘍標的化リポソームなどの組織標的化リポソームを含むリポソーム懸濁液も、薬学的に許容される担体として好適である場合がある。これらのリポソーム懸濁液は当業者に公知の方法に従って調製することができる。例えば、リポソーム製剤は、米国特許第 4,522,811 号に記載されるようにして製造することができる。簡単に説明すると、多層膜ベシクル (MLV) などのリポソームは、フラスコの内壁上で卵ホスファチジルコリンと脳ホスファチジルセリン (7:3 のモル比) を乾燥させることによって形成することができる。本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体の、2 価力チオンを含まないリン酸緩衝生理学的食塩水 (PBS) 溶液を添加し、脂質膜が分散するまでフラスコを振とうする。得られたベシクルを洗浄して未封入の化合物を除去し、遠心分離によりペレット化し、次いで PBS 中に再懸濁する。

【0351】

viii. 製造物

上記化合物 A の同位体置換体は、包装材料と；固形腫瘍及び血液由来腫瘍を含むがんの 1 種以上の症状もしくは進行の治療、予防、または改善に使用される、本明細書で提供される化合物 A の同位体置換体と；上記化合物 A の同位体置換体が、固形腫瘍及び血液由来腫瘍を含むがんの 1 種以上の症状もしくは進行の治療、予防、または改善に使用されることを示すラベルとを含む製造物として包装されてもよい。

【0352】

本明細書で提供される製造物は包装材料を含む。医薬品の包装に使用するための包装材料は当業者に周知である。例えば、米国特許第 5,323,907 号、第 5,052,558 号、及び第 5,033,252 号を参照されたい。医薬品の包装材料の例としては、ブリスター包装、瓶、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、コンテナ、注射器、ペン、瓶、ならびに選択された製剤及び意図する投与及び治療の様式に適した任意の包装材料が挙げられるが、これらに限定はされない。本明細書で提供される化合物及び組成物の広範な製剤が企図される。

【0353】

5.5 活性の評価

所望の活性を有する化合物を特定するための本化合物の試験には、標準的な生理学的、薬理学的、及び生化学的手順が利用される。

【0354】

かかるアッセイとしては、例えば、実施例の節及び米国特許第 9,499,514 号に記載のアッセイを含む細胞ベースのアッセイが挙げられる。

【0355】

本明細書で提供される実施形態は、以下の実施例を参照することにより、より完全に理解することができる。これらの実施例は、本明細書で提供される医薬組成物及び剤形の例示であることを意図し、何ら限定をするものではない。

【実施例】

【0356】

6. 実施例

概括的事項：本明細書で提供される上記化合物の同位体濃縮類似体は、概括的には、化

10

20

30

40

50

合物 A の合成のための公知の手順であって、使用する 1 種以上の反応剤、出発物質、前駆体、または中間体が 1 種以上の同位体濃縮された反応剤、出発物質、前駆体、または中間体で置き換えられた、上記手順に従って調製することができる。同位体濃縮された反応剤、出発物質、前駆体、または中間体は市販されているか、または当業者に公知の慣用的な手順によって製造することができる。例示的な同位体濃縮化合物の製造のスキームを以下に例示する。

【0357】

略語：

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

GC-MS：ガスクロマトグラフィー / 質量分析

NMR：核磁気共鳴

10

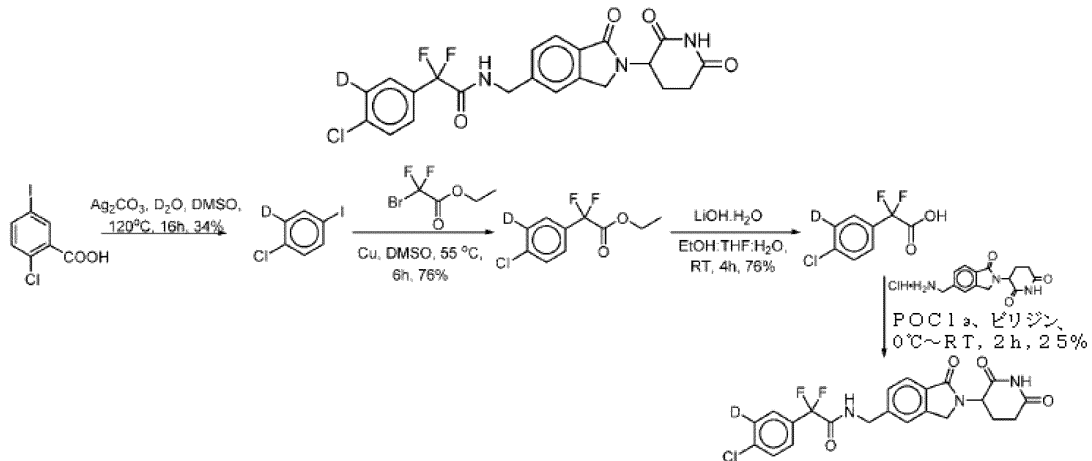
【0358】

実施例 1

2 - (4 - クロロ - 5 - ジュウテロ - フェニル) - N - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) メチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミド：

合成スキーム：

【化 12】



20

30

A. 1 - クロロ - 4 - ヨードベンゼン - 2 - d : 2 - クロロ - 5 - ヨード安息香酸 (2.0 g、7.08 mmol) のジメチルスルホキシド (40 mL) 溶液に、炭酸銀 (195 mg、0.71 mmol) 及び重水 (7.08 g、354.02 mmol) を添加した。この反応混合物を 120 で 16 時間撹拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ込み、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。1 つにまとめた有機層を水 (2 × 100 mL)、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水した。揮発性有機物を減圧下で除去して、1 - クロロ - 4 - ヨードベンゼン - 2 - d (600 mg、2.51 mmol、収率 34%) を得た。GCMS (m/z) 239.0 [M]⁺。

40

【0359】

B. 2 - (4 - クロロフェニル - 3 - d) - 2, 2 - ジフルオロ酢酸エチル：撹拌下の 1 - クロロ - 4 - ヨードベンゼン - 2 - d (600 mg、2.51 mmol) のジメチルスルホキシド (6.5 mL) 溶液に、室温で銅 (415 mg、6.53 mmol) 及び 2 - ブロモ - 2, 2 - ジフルオロ酢酸エチル (608 mg、3.01 mmol) を添加し、55 で 6 時間撹拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。1 つにまとめた有機層を水 (2 × 50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して、2 - (4 - クロロフェニル - 3 - d) - 2, 2 - ジフルオロ酢酸エチル (450 mg、1.91 mmol、76%) を得た。GCMS (m/z) 235.0 [M]⁺。

50

【0360】

C. 2 - (4 - クロロフェニル - 3 - d) - 2, 2 - ジフルオロ酢酸: 2 - (4 - クロロフェニル - 3 - d) - 2, 2 - ジフルオロ酢酸エチル (450 mg、1.91) のテトラヒドロフラン: メタノール: 水混合物 (30 mL、1:1:1) の溶液に、水酸化リチウム-水和物 (240 mg、3.41 mmol) を添加し、室温で4時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣を飽和硫酸水素カリウム水溶液 (20 mL) で中和し、酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出した。1つにまとめた有機層を飽和食塩水 (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して、2 - (4 - クロロフェニル - 3 - d) - 2, 2 - ジフルオロ酢酸 (300 mg、1.44 mmol、収率76%) を得た。MS (ESI) m/z 206.23 [M - 1]⁻。

10

【0361】

D. 2 - (4 - クロロフェニル - 3 - d) - N - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミド: 冷却した (0) 2 - (4 - クロロフェニル - 3 - d) - 2, 2 - ジフルオロ酢酸 (200 mg、0.96 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に、塩化ホスホリル (441 mg、2.88 mmol) を滴加し、0 ~ 5 で30分間撹拌した。次いでこの反応混合物に3 - (5 - (アミノメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン塩酸塩 (297 mg、0.96 mmol) を添加し、室温で1時間撹拌した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し (pH 8まで)、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。1つにまとめた有機層を水 (2 × 50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。得られた残渣を、ギ酸水溶液 (0.1%) 中42 ~ 45%のアセトニトリルを用いた *Reveleris C-18* 逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (4 - クロロフェニル - 3 - d) - N - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミド (75 mg、0.16 mmol、収率25%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.68 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 4H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 5.0, 13.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.22 (m, 4H), 3.00 - 2.83 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 463.08 [M + 1]⁺。

20

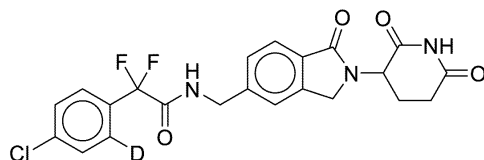
30

【0362】

実施例2

2 - (4 - クロロ - 2 - ジュウテロフェニル) - N - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミド

【化13】

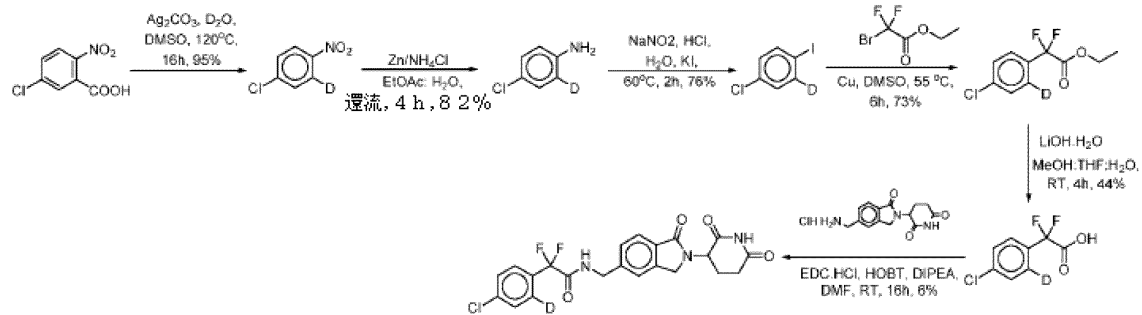


40

合成スキーム:

50

【化 1 4】



10

A. 1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼン - 3 - d : 5 - クロロ - 2 - ニトロ安息香酸 (2 . 0 g 、 9 . 9 5 m m o l) のジメチルスルホキシド (5 0 m L) 溶液に、炭酸銀 (2 7 4 m g 、 0 . 9 9 m m o l) 及び重水 (9 . 9 5 g 、 4 9 7 . 5 1 m m o l) を添加した。この反応混合物を 1 2 0 で 1 6 時間撹拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ込み、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。1 つにまとめた有機層を水 (2 × 1 0 0 m L) 、飽和食塩水 (1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して、1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼン - 3 - d (1 . 5 g 、 7 . 4 6 m m o l 、 収率 9 5 %) を得た。G C M S (m / z) 1 5 8 . 1 [M] ⁺。

【 0 3 6 3 】

20

B. 撹拌下の 4 - クロロベンゼン - 2 - d - アミン : 1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼン - 3 - d (1 . 5 g 、 7 . 4 6 m m o l) の酢酸エチル (4 0 m L) 及び水 (1 0 m L) の溶液に、室温で亜鉛粉末 (2 . 4 8 g 、 3 7 . 9 7 m m o l) 、続いて塩化アンモニウム (5 . 1 g 、 9 4 . 9 3 m m o l) を添加し、4 時間加熱還流した。この反応混合物を酢酸エチル (5 0 m L) で希釈した。有機層を水 (2 × 5 0 m L) 、飽和食塩水 (5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して、4 - クロロベンゼン - 2 - d - アミン (1 . 0 g 、 7 . 8 1 m m o l 、 収率 8 2 %) を得た。G C M S (m / z) 1 2 8 . 1 [M] ⁺。

【 0 3 6 4 】

C. 1 - クロロ - 4 - ヨードベンゼン - 3 - d : 冷却した (0) 4 - クロロベンゼン - 2 - d - アミン (1 . 0 g 、 7 . 8 1 m m o l) の 5 0 % 塩酸水溶液 (8 m L) に亜硝酸ナトリウム (1 . 3 5 g 、 1 9 . 5 3 m m o l) の溶液を添加し、同温度で 3 0 分間撹拌した。次いでヨウ化カリウムの溶液 (3 . 2 4 g 、 1 9 . 5 3 m m o l) を添加し、6 0 で 2 時間撹拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水 (2 5 m L) に注ぎ込み、酢酸エチル (2 × 5 0 m L) で抽出した。1 つにまとめた有機層を飽和食塩水 (5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。得られた残渣を石油エーテル中 0 ~ 2 % の酢酸エチルを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して、1 - クロロ - 4 - ヨードベンゼン - 3 - d (1 . 2 g 、 5 . 0 2 m m o l 、 収率 7 4 %) を得た。G C M S (m / z) 2 3 8 . 9 [M] ⁺。

30

【 0 3 6 5 】

40

D. 2 - (4 - クロロフェニル - 2 - d) - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸エチル : 撹拌下の 1 - クロロ - 4 - ヨードベンゼン - 3 - d (1 . 2 g 、 5 . 0 2 m m o l) のジメチルスルホキシド (1 3 m L) 溶液に、室温で銅 (8 2 9 g 、 1 3 . 0 5 m m o l) 及び 2 - ブロモ - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸エチル (1 . 5 2 g 、 7 . 5 3 m m o l) を添加し、5 5 で 6 時間撹拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し、酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。1 つにまとめた有機層を水 (2 × 1 0 0 m L) 、飽和食塩水 (5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して、2 - (4 - クロロフェニル - 2 - d) - 2 , 2 - ジフルオロ酢酸エチル (9 0 0 m g 、 3 . 8 3 m m o l 、 7 3 %) を得た。G C M S (m / z) 2 3 5 . 0 [M] ⁺。

【 0 3 6 6 】

50

E. 2 - (4 - クロロフェニル - 2 - d) - 2, 2 - ジフルオロ酢酸：撹拌下の 2 - (4 - クロロフェニル - 2 - d) - 2, 2 - ジフルオロ酢酸エチル (900 mg、3.83 mmol) のテトラヒドロフラン：メタノール：水混合物の混合物 (30 mL、1:1:1) の溶液に、水酸化リチウム－水和物 (482 mg、11.49 mmol) を添加し、室温で 4 時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣を飽和硫酸水素カリウム読水溶液 (25 mL) で中和し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。1 つにまとめた有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮して、2 - (4 - クロロフェニル - 2 - d) - 2, 2 - ジフルオロ酢酸 (600 mg、2.90 mmol、収率 76%) を得た。MS (ESI) m/z 206.2 [M - 1]⁻。

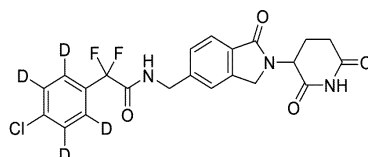
F. 2 - (4 - クロロフェニル - 2 - d) - N - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミド：撹拌下の 2 - (4 - クロロフェニル - 2 - d) - 2, 2 - ジフルオロ酢酸 (200 mg、0.97 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (278 mg、1.45 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (222 mg、1.45 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL、2.90 mmol)、続いて 3 - (5 - (アミノメチル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル)ピペリジン - 2, 6 - ジオン塩酸塩を添加し、室温で 16 時間撹拌した。この反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ込み、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。1 つにまとめた有機層を水 (2 × 50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で脱水し、濃縮した。得られた残渣を、ギ酸水溶液 (0.1%) 中 60 ~ 65% のアセトニトリルを用いた Reveleris C - 18 逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、2 - (4 - クロロフェニル - 2 - d) - N - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミド (27 mg、0.06 mmol、収率 6%) 白色固体を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 4H), 7.41 - 7.28 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.4, 13.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.20 (m, 4H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H)。MS (ESI) m/z 462.95 [M + 1]⁺。

【0367】

実施例 3

2 - (4 - クロロフェニル - 2, 3, 5, 6 - d₄) - N - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル)メチル) - 2, 2 - ジフルオロアセトアミド

【化 15】



合成スキーム：

10

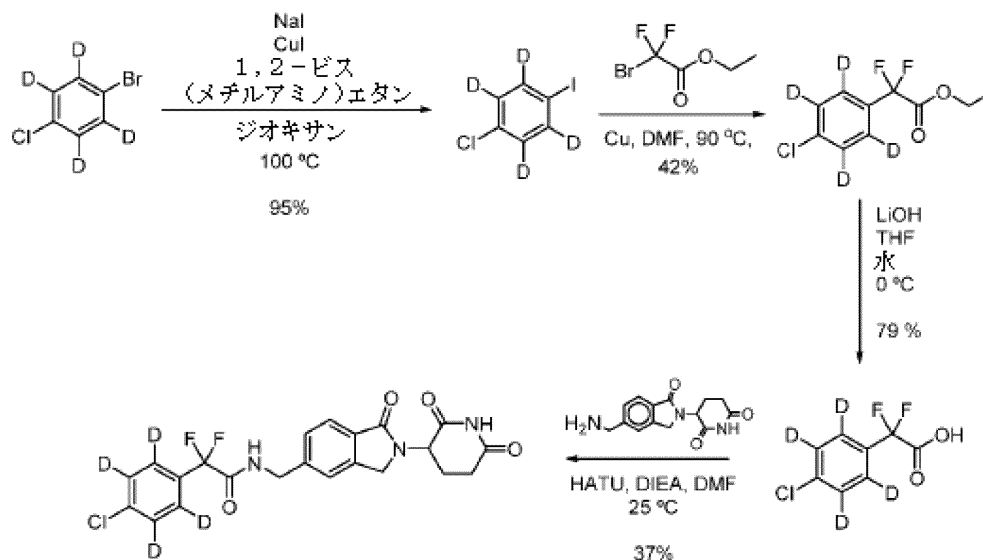
20

30

40

50

【化 16】



10

A. 1-クロロ-4-ヨードベンゼン-2,3,5,6-d₄ : 4-ブromクロロベンゼン-d₄ (7.67 g、39.2 mmol) をヨウ化ナトリウム (11.76 g、78 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.747 g、3.92 mmol)、N¹, N²-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (0.692 g、7.85 mmol)、及び1,4-ジオキサン (40.0 mL) が入ったバイアルに仕込んだ。この反応混合物を110 で22時間加熱した。冷却後、この反応混合物を酢酸エチルと水酸化アンモニウム水溶液との間で分配させた。有機層を水 (1×) 及び飽和食塩水 (1×) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で脱水し、揮発性有機物を減圧下で除去して、1-クロロ-4-ヨードベンゼン-2,3,5,6-d₄ (9.06 g、37.4 mmol、収率95%) を白色固体として得た。

20

【0368】

B. 2-(4-クロロフェニル-2,3,5,6-d₄)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル : 1-クロロ-4-ヨードベンゼン-2,3,5,6-d₄ (9.05 g、37.3 mmol) を、2-ブromo-2,2-ジフルオロ酢酸エチル (7.58 g、37.3 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (40.0 mL)、及び銅粉末 (45 ミクロン) (6.40 g、101 mmol) が入ったバイアルに仕込んだ。この反応混合物に蓋をし、90 で18時間撹拌した。冷却後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過した。フィルターケーキを更に酢酸エチルで洗浄した。ろ液を回収し、10%リン酸二水素カリウムと共に30分間激しく撹拌した。有機層を回収し、酢酸エチル (1×) 及び飽和食塩水 (1×) で抽出した。有機層を回収し、揮発性有機物を減圧下で除去して、橙色油状物を得た。この油状物をジメチルスルホキシド中にすくい入れ、逆相半分取HPLC (水中50~100%のアセトニトリル+10 mM炭酸アンモニウム、30分間かけて) を用いて精製した。所望の生成物を含む画分を1つにまとめ、水の大部分が残り、橙色油状物が溶液から沈降し始めるまで揮発性有機物を除去した。この混合物をジクロロメタンと飽和食塩水との間で分配させた。有機層を取り出し、水層をジクロロメタンで再度抽出した。1つにまとめた有機層を硫酸ナトリウム上で脱水し、揮発性有機物を減圧下で除去して、2-(4-クロロフェニル-2,3,5,6-d₄)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル (3.75 g、15.71 mmol、収率42.1%) を橙色油状物として得た。

30

40

【0369】

C. 2-(4-クロロフェニル-2,3,5,6-d₄)-2,2-ジフルオロ酢酸 : 2-(4-クロロフェニル-2,3,5,6-d₄)-2,2-ジフルオロ酢酸エチル (3.75 g、15.71 mmol) を、テトラヒドロフラン (25 mL) 及び水 (25 .

50

0.0 mL)が入ったフラスコに仕込んだ。このフラスコを0℃に冷却し、水酸化リチウム(1.129 g、47.1 mmol)を添加した。この反応混合物を90分間撹拌した。この反応混合物を分液ロートに移し、ジクロロメタンと共に更に水を加えた。有機層を取り出し、水層を6 N HClでpH 1に酸性化した。この水層をジクロロメタンで2回抽出した。1つにまとめた有機層を硫酸ナトリウム上で脱水し、揮発性有機物を減圧下で除去して、2-(4-クロロフェニル)-2,3,5,6-d₄)-2,2-ジフルオロ酢酸(2.63 g、12.49 mmol、収率79%)を淡黄色結晶性固体として得た。

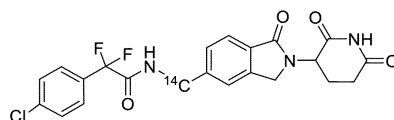
【0370】

D. 2-(4-クロロフェニル)-2,3,5,6-d₄)-N-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)メチル)-2,2-ジフルオロアセトアミド: 3-(5-(アミノメチル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、メシル酸(4.61 g、12.49 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(25 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.54 mL、37.5 mmol)、及び2-(4-クロロフェニル)-2,3,5,6-d₄)-2,2-ジフルオロ酢酸(2.63 g、12.49 mmol)が入ったフラスコに仕込んだ。このフラスコに1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート(5.70 g、14.99 mmol)を添加し、この反応混合物を25℃で18時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル(300 mL)と水(200 mL)との間で分配させた。有機層を取り出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2×200 mL)及び1 N HCl溶液(2×200 mL)で洗浄した。最後に、有機層を飽和食塩水(2×200 mL)で洗浄した。水層を除去し、有機層を回収し、揮発性有機物を減圧下で除去して、黄色固体を得た。固体を水中で30分間スラリー化し、真空ろ過により収取した。この固体をジメチルスルホキシド中にすくい入れ、逆相半分取HPLC(45~65~100%のアセトニトリル+0.1%ギ酸水溶液+0.1%ギ酸、30分間かけて)を用いて精製した。所望の生成物を含有する画分を1つにまとめ、揮発性有機物を減圧下で除去して、2-(4-クロロフェニル)-2,3,5,6-d₄)-N-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)メチル)-2,2-ジフルオロアセトアミド(2.18 g、4.68 mmol、収率37.5%)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.67 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.38 - 4.48 (m, 3H), 4.25 - 4.33 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 5.36, 13.71, 17.50 Hz, 1H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 2.38 (qd, J = 4.57, 13.29 Hz, 1H), 2.00 (dtd, J = 2.21, 5.24, 12.53 Hz, 1H)。元素分析 C₂₂H₁₄D₄ClF₂N₃O₄に対する計算値: C, 56.67; H, 3.86; N, 9.02。実測値: C, 56.54; H, 4.09; N 9.01。MS (ESI) m/z 466.2 [M+1]⁺。

【0371】

実施例4: 2-(4-クロロフェニル)-N-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1,2-メチル-¹⁴C)-2,2-ジフルオロアセトアミド

【化17】



10

20

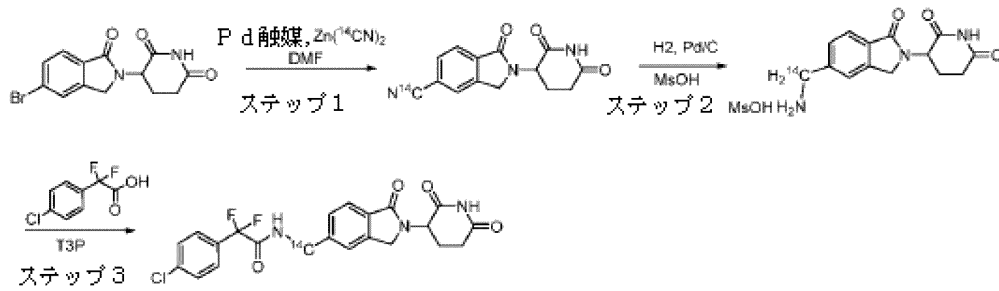
30

40

50

合成スキーム

【化 18】



10

A. 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - カルボニトリル : N_2 雰囲気下で、3 - (5 - ブロモ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、 ^{14}C 標識シアン化亜鉛、N , N - ジメチルアセトアミド中の亜鉛の混合物に、1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド錯体を添加した。この反応混合物を 110 で 3 時間加熱し、次いでこの反応混合物を 10 に冷却し、水を加えた。得られた沈殿をろ取して、粗生成物を得た。この粗生成物をアンモニア水及びジクロロメタンで洗浄して、2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - カルボニトリルを得た。

20

【 0 3 7 2 】

B. 3 - (5 - (アミノメチル - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン : 化合物 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - カルボニトリルを、水、n - プロパノール、及びメタンスルホン酸中、水素圧下で撹拌した。次いでこの混合物をろ過した。ろ液にイソプロパノールを仕込んだ。得られた懸濁液をろ過し、固体を乾燥して、3 - (5 - (アミノメチル - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを得た。

【 0 3 7 3 】

C. 2 - (4 - クロロフェニル) - N - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) - 12 - メチル - ^{14}C) - 2 , 2 - ジフルオロアセトアミド : 化合物 3 - (5 - (アミノメチル - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオンを DMF 及び n - e m t y l m o r p h o l i n e 中で撹拌した。水素圧下で T3P をゆっくりと仕込んだ。次いでこの混合物を 12 時間撹拌した。この混合物を水に加え、得られた懸濁液をろ過した。固体を乾燥して、所望の生成物 2 - (4 - クロロフェニル) - N - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) - 12 - メチル - ^{14}C) - 2 , 2 - ジフルオロアセトアミドを得た。

30

【 0 3 7 4 】

実施例 5 : K G - 1 及び K G - 1 a 細胞増殖に対する被検化合物の効果

被検化合物の抗増殖活性を、K G - 1 及び K G - 1 a 細胞株に対して、処理後 72 時間で、米国特許第 9 , 499 , 514 号に記載されるようにして、Cell Titer - G l o アッセイを使用して評価した。例示的な化合物の IC_{50} 値を表 6 に示す。

40

表 6

50

しては、Grenoble ILL High Flux Reactor (Grenoble, France)及びOak Ridge High Flux Isotope Reactor (Oak Ridge, Tennessee)が挙げられる。パルス核破砕線源の例としては、ISIS、Rutherford Appleton Laboratory (Oxfordshire, UK)の核破砕中性子源; Argonne National Laboratory (Argonne, Illinois)のthe Intense Pulsed Neutron Source (IPNS)、Los Alamos National Laboratory (Los Alamos, New Mexico)のthe Los Alamos Neutron Science Center (LANSCE)、及びKEK (Tsukuba, Ibaraki, Japan)のthe Neutron Science Laboratory (KENS)が挙げられる。

10

【0379】

定常状態中性子線源の場合、単色ビームと単一の検出器で4軸回折計技法(four-circle diffractometer techniques)を使用し、結晶及び検出器を回転させて各反射を順次測定する。強度抽出のための回折計制御ソフトウェア及びステップスキャン法が、慣用的な4軸X線回折法から採用することができる。あるいは、エリア検出器アレイを含む1つ以上のエリア検出器を使用して、単一の測定でアクセスする相互空間の領域を増やすことができる。エリア検出器で使用される広帯域(白色)ビームにより、固定結晶及び検出器を用いてラウエまたは準ラウエ回折が可能になる。

20

【0380】

白色中性子ビームを備えたパルス源の場合、飛行時間型ラウエ回折技術が使用され、これにより検出された各中性子の速度、エネルギー、及び波長を測定することが可能になる。この手法により波長ソーティングと大面積の位置検出型検出器を組み合わされ、固定された散乱ジオメトリ(すなわち、固定結晶及び検出器)が可能になる。この様式で収集されたパルス源データにより、データセットの迅速な収集ならびに標準的な構造の精細化における良好な正確性及び精度が可能になる。定常状態線源及びパルス線源中性子回折実験に関する更なる詳細は当技術分野において周知である。例えば、Chick C. Wilson, Neutron Single Crystal Diffraction, 220 Z. Kristallogr. 385-98 (2005)(その全体が参照により本明細書に援用される)を参照されたい。

30

【0381】

特定の同位体比を含む結晶構造データは、ルーチンの構造解法と精細化過程に続く中性子回折データから取得される。構造解法は、直接法とパターンソン法を含むいくつかの方法の1つを使用して実行される。便宜上、過去の単結晶X線回折実験の原子座標を、中性子回折データを使用した構造精細化の開始点として使用することができる。この手法により、水素及び重水素の位置を含む原子位置の更なる精細化が可能になる。精細化は、観測された回折強度と構造モデルから計算された回折強度との間の最適な一致を得るために、フルマトリクス最小二乗法を使用して実施される。理想的には、対象となるH/D原子位置を含む全ての原子に対して完全な異方性精細化が実行される。X線及び中性子回折データの両方についてのデータ収集、構造解法、及び構造精細化法は、当技術分野で周知である。例えば、Chick C. Wilson, Single Crystal Neutron Diffraction from Molecular Materials (World Scientific Publishing Co. 2000); George H. Stout & Lyle H. Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide (John Wiley & Sons, Inc. 2nd ed. 1989)(それらの両者の全体が本明細書に援用される)を参照されたい。

40

【0382】

重水素化合物Aの特定の位置の同位体比は、対象のH/D原子位置の中性子散乱断面

50

積を調べることによって計算される。上記散乱断面積は、上述の精細化過程の一部として得られる。部分的に重水素化された化合物の同位体比の測定の例が、G. A. Jeffrey et al., Neutron Diffraction Refinement of Partially Deuterated β -D-Arabinopyranose and α -L-Xylopyranose at 123 K, B36 Acta Crystallographica 373-77 (1980) (その全体が参照により本明細書に援用される)によって示されている。Jeffrey et al. は単結晶中性子回折を用いて、対象の2種の糖化合物上のヒドロキシル基の重水素置換率を測定した。Jeffrey et al. によって論じられている方法を用いて、同様に、重水素化化合物A上の特定のH/D位置の同位体比を確認することができる。

10

【0383】

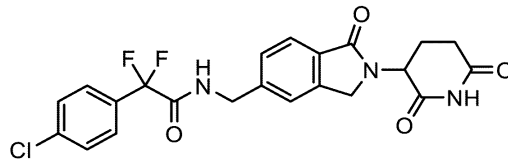
引用された参考文献の全ては、それらの全体が参照により本明細書に援用される。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

以下の構造：

(化1)



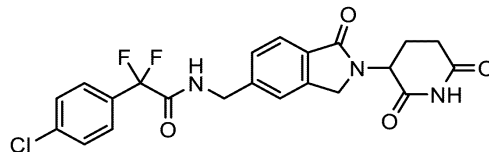
20

を有する化合物の同位体置換体である化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形。

(態様2)

前記同位体置換体が以下の構造：

(化2)



30

を有する化合物の同位体置換体である、態様1に記載の化合物。

(態様3)

前記同位体置換体が重水素濃縮されている、態様1に記載の化合物。

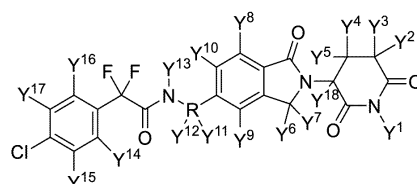
(態様4)

前記同位体置換体が炭素14 (^{14}C) で放射標識されている、態様1に記載の化合物。

(態様5)

前記同位体置換体が式A1：

(化3)



A 1

40

50

を有する化合物であって、

式中、

R は C または ^{14}C であり、

R が C である場合は、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、 Y^{16} 、 Y^{17} 、及び Y^{18} の 1 個以上が重水素で同位体濃縮された水素であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、 Y^{16} 、 Y^{17} 、及び Y^{18} のその他が非濃縮水素原子であり、

R が ^{14}C である場合は、任意選択で、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、 Y^{16} 、 Y^{17} 、及び Y^{18} の 1 個以上が重水素で同位体濃縮された水素であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、 Y^{16} 、 Y^{17} 、及び Y^{18} のその他が非濃縮水素原子である

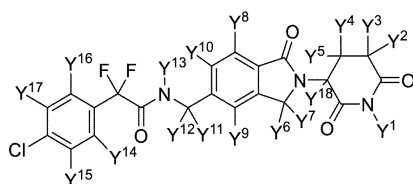
10

前記化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形である態様 1 に記載の化合物。

(態様 6)

前記同位体置換体が式 A 2 :

(化 4)



A 2

20

を有する化合物であって、

式中、

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、 Y^{16} 、 Y^{17} 、及び Y^{18} の 1 個以上が重水素で同位体濃縮された水素であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、 Y^{16} 、 Y^{17} 、及び Y^{18} のその他が非濃縮水素原子である

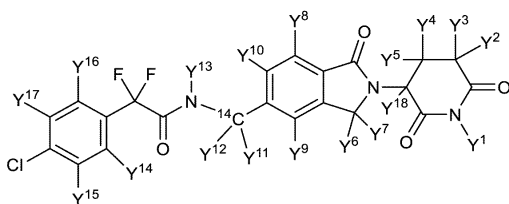
30

前記化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形である態様 1 に記載の化合物。

(態様 7)

前記同位体置換体が式 A 3 :

(化 5)



A 3

40

を有する化合物であって、

式中、

任意選択で、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、 Y^{16} 、 Y^{17} 、及び Y^{18} の 1 個以上が重水素

50

で同位体濃縮された水素であり、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、 Y^{16} 、 Y^{17} 、及び Y^{18} の

その他が非濃縮水素原子である

前記化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形である態様 1 に記載の化合物。

(態様 8)

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、 Y^{16} 、 Y^{17} 、及び Y^{18} の 1 個が重水素で同位体濃縮され、その他が非濃縮水素である、態様 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(態様 9)

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^6 、 Y^7 、 Y^8 、 Y^9 、 Y^{10} 、 Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、 Y^{16} 、 Y^{17} 、及び Y^{18} の 2 個が重水素で同位体濃縮され、その他が非濃縮水素である、態様 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(態様 10)

(表 1)

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
53		54	
55		56	
57		58	
59			
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		69	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
70		71	
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	
86		87	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
88		89	
90		91	
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	
102		103	
104		105	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118			
119		120	
121		122	

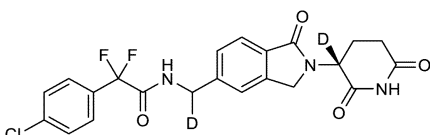
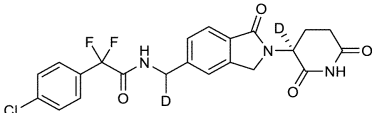
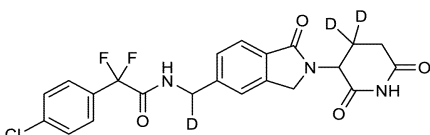
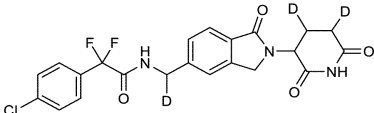
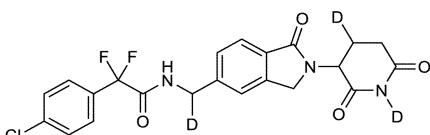
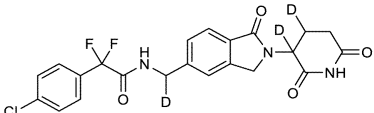
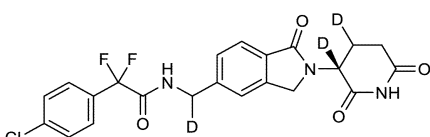
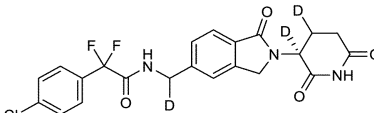
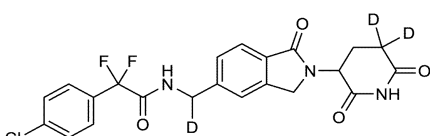
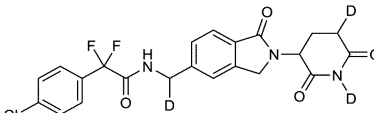
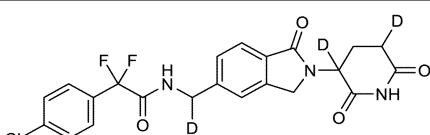
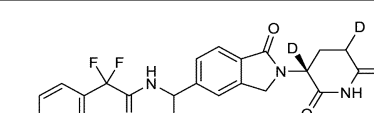
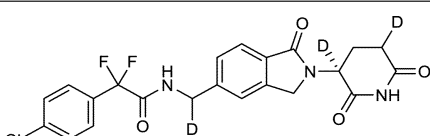
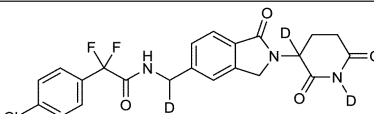
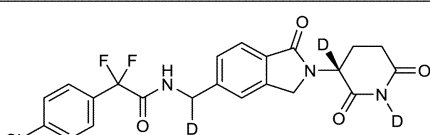
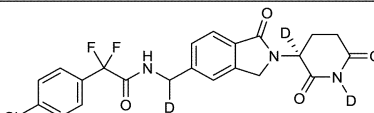
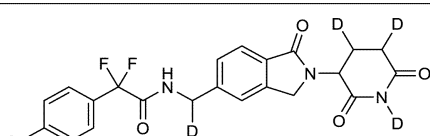
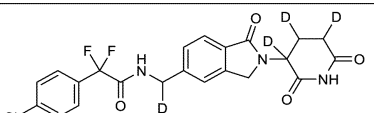
10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
14 1		14 2	
14 3		14 4	
14 5		14 6	
14 7		14 8	
14 9		15 0	
15 1		15 2	
15 3		15 4	
15 5		15 6	
15 7		15 8	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

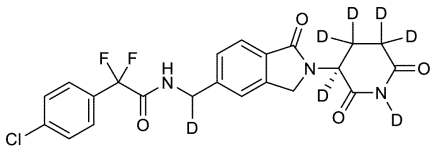
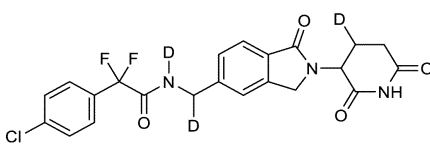
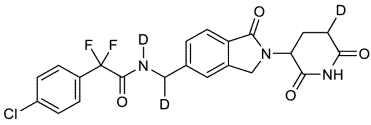
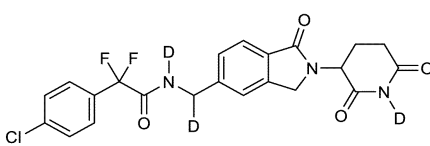
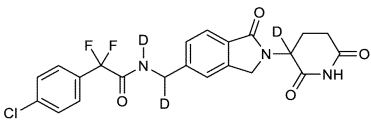
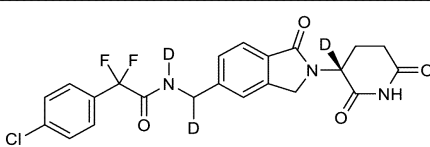
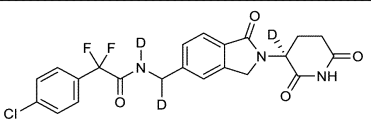
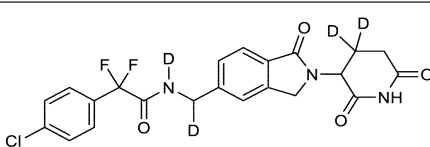
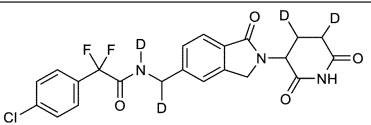
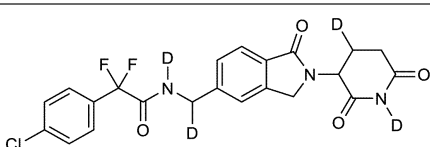
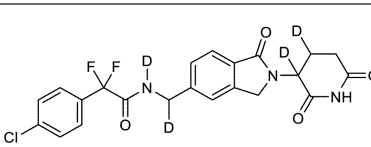
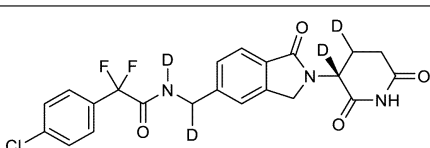
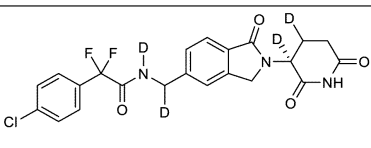
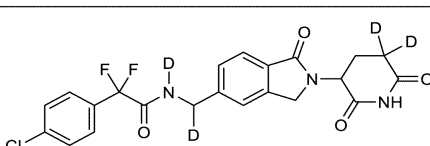
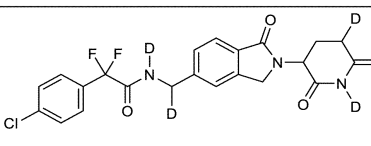
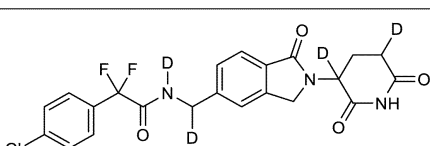
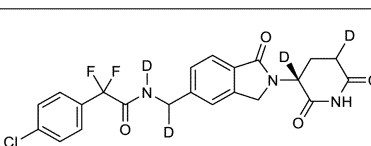
10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
17 7			
17 8		17 9	
18 0		18 1	
18 2		18 3	
18 4		18 5	
18 6		18 7	
18 8		18 9	
19 0		19 1	
19 2		19 3	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
194		195	
196		197	
198		199	
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	
208		209	
210		211	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
21 2		21 3	
21 4		21 5	
21 6		21 7	
21 8		21 9	
22 0		22 1	
22 2		22 3	
22 4		22 5	
22 6		22 7	
22 8		22 9	

10

20

30

40

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
230		231	
232		233	
234		235	
236			
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
24 7		24 8	
24 9		25 0	
25 1		25 2	
25 3		25 4	
25 5		25 6	
25 7		25 8	
25 9		26 0	
26 1		26 2	
26 3		26 4	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
26 5		26 6	
26 7		26 8	
26 9		27 0	
27 1		27 2	
27 3		27 4	
27 5		27 6	
27 7		27 8	
27 9		28 0	
28 1		28 2	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
28 3		28 4	
28 5		28 6	
28 7		28 8	
28 9		29 0	
29 1		29 2	
29 3		29 4	
29 5			
29 6		29 7	
29 8		29 9	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
300		301	
302		303	
304		305	
306		307	
308		309	
310		311	
312		313	
314		315	
316		317	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
318		319	
320		321	
322		323	
324		325	
326		327	
328		329	
330		331	
332		333	
334		335	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
33 6		33 7	
33 8		33 9	
34 0		34 1	
34 2		34 3	
34 4		34 5	
34 6		34 7	
34 8		34 9	
35 0		35 1	
35 2		35 3	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
35 4			
35 5		35 6	
35 7		35 8	
35 9		36 0	
36 1		36 2	
36 3		36 4	
36 5		36 6	
36 7		36 8	
36 9		37 0	

10

20

30

40

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
37 1		37 2	
37 3		37 4	
37 5		37 6	
37 7			
37 8		37 9	
38 0		38 1	
38 2		38 3	
38 4		38 5	
38 6		38 7	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
388		389	
390		391	
392		393	
394		395	
396		397	
398		399	
400			
401		402	
403		404	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
405		406	
407		408	
409		410	
411		412	
413		414	
415		416	
417		418	
419		420	
421		422	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
423		425	
424		426	
426		427	
428		429	
430		431	
432		433	
434		435	
436		437	
438		439	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
440		441	
442		443	
444		445	
446			
447		448	
449		450	
451		452	
453		454	
455		456	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
45 7		45 8	
45 9		46 0	
46 1		46 1	
46 3		46 4	
46 5		46 6	
46 7		46 8	
46 9			
47 0		47 1	
47 2		47 3	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
47 4		47 5	
47 6		47 7	
47 8		47 9	
48 0		48 1	
48 2		48 3	
48 4		48 5	
48 6		48 7	
48 8		48 9	
49 0		49 1	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
49 2			
49 3		49 4	
49 5		49 6	
49 7		49 8	
49 9		50 0	
50 1			
50 2		50 3	
50 4		50 5	

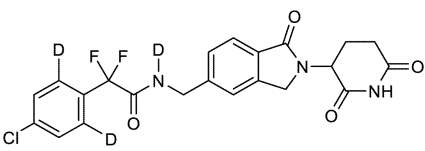
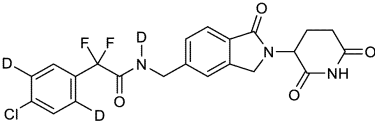
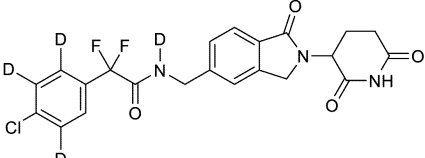
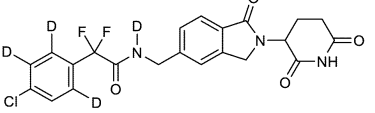
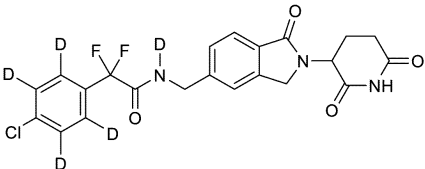
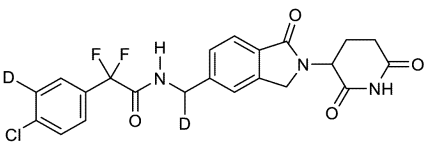
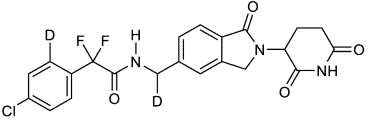
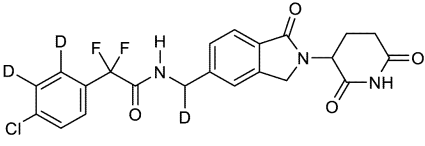
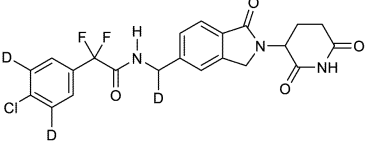
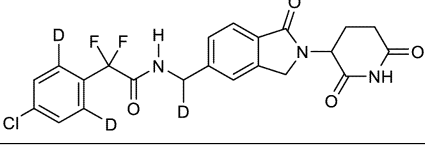
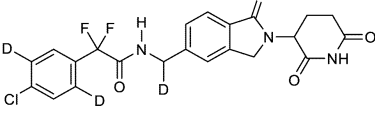
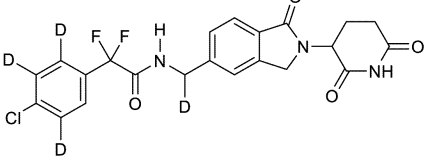
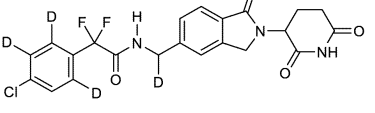
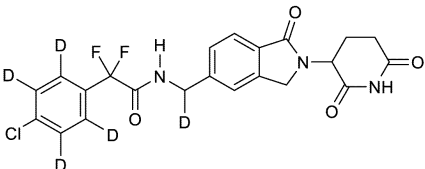
10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
506		507	
508		509	
510			
511		512	
513		514	
515		516	
517		518	
519			

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
520		521	
522		523	
524		525	
526		527	
528			
529		530	
531		532	
533		534	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
53 5		53 6	
53 7			
53 8		53 9	
54 0		54 1	
54 2		54 3	
54 4		54 5	
54 6			
54 7		54 8	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
549		550	
551			
552		553	
554		555	
556		557	
558		559	
560		561	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
56 2		56 3	
56 4		56 5	
56 6		56 7	
56 8		56 9	
57 0		57 1	
57 2		57 3	

10

20

30

40

50

番号	化合物の構造	番号	化合物の構造
57 4		57 5	
57 6			

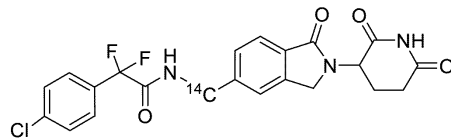
10

またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形である、態様 6 に記載の化合物。

(態様 1 1)

20

(化 6)



またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形である、態様 1 に記載の化合物。

(態様 1 2)

態様 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物、またはその立体異性体、立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、もしくは多形と、薬学的に許容される担体、希釈剤、及び / もしくは賦形剤とを含む医薬組成物。

30

(態様 1 3)

がんを有する哺乳動物に、治療有効量の態様 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または態様 1 2 に記載の医薬組成物を投与することを含むがんの治療方法。

(態様 1 4)

前記がんが白血病である、態様 1 3 に記載の方法。

(態様 1 5)

前記白血病が、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、または急性骨髄性白血病である、態様 1 4 に記載の方法。

40

(態様 1 6)

前記白血病が急性骨髄性白血病である、態様 1 4 に記載の方法。

(態様 1 7)

前記白血病が、再発性、難治性、または従来の治療に抵抗性である、態様 1 4 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(態様 1 8)

がんを有する哺乳動物に、治療有効量の態様 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または態様 1 2 に記載の医薬組成物を投与することを含む骨髄増殖性腫瘍の治療方法。

(態様 1 9)

治療有効量の第 2 の活性薬剤または支持療法剤を投与することを更に含む、態様 1 3 ~

50

18のいずれか1項に記載の方法。

(態様20)

前記第2の活性薬剤が、がん抗原に特異的に結合する治療用抗体、造血成長因子、サイトカイン、抗がん剤、抗生物質、cox-2阻害剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド、またはその薬理的に活性な変異体もしくは誘導体である、態様19に記載の方法。

(態様21)

前記第2の薬剤が、JAK阻害剤、FLT3阻害剤、mTOR阻害剤、スプライソソーム阻害剤、ERK阻害剤、LSD1阻害剤、SMG1阻害剤、BH3模倣物、及びトポイソメラーゼ阻害剤から選択される、態様20に記載の方法。

10

(態様22)

がんの治療方法での使用のための、態様1～11のいずれか1項に記載の化合物または態様12に記載の医薬組成物であって、前記方法が、がんを有する哺乳動物に、治療有効量の前記化合物もしくは医薬組成物を投与することを含む、前記化合物または医薬組成物。

(態様23)

前記がんが白血病である、態様22に記載の使用のための化合物または医薬組成物。

(態様24)

前記白血病が、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、もしくは急性骨髄性白血病である、態様23に記載の使用のための化合物または医薬組成物。

20

(態様25)

前記白血病が急性骨髄性白血病である、態様24に記載の使用のための化合物または医薬組成物。

(態様26)

前記白血病が、再発性、難治性、もしくは従来の治療に抵抗性である、態様24または25に記載の使用のための化合物あるいは医薬組成物。

(態様27)

骨髄増殖性腫瘍の治療方法での使用のための、態様1～11のいずれか1項に記載の化合物または態様12に記載の医薬組成物であって、前記治療方法が、がんを有する哺乳動物に、治療有効量の前記化合物または医薬組成物を投与することを含む、前記化合物または医薬組成物。

30

(態様28)

態様22～27のいずれか1項に記載の使用のための化合物または医薬組成物であって、前記方法が治療有効量の第2の活性薬剤または支持療法剤を投与することを更に含む、前記化合物または医薬組成物。

(態様29)

態様28に記載の使用のための化合物または医薬組成物であって、前記第2の活性薬剤が、がん抗原に特異的に結合する治療用抗体、造血成長因子、サイトカイン、抗がん剤、抗生物質、cox-2阻害剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド、またはその薬理的に活性な変異体もしくは誘導体である、前記化合物または医薬組成物。

40

(態様30)

態様28に記載の使用のための化合物または医薬組成物であって、前記第2の薬剤が、JAK阻害剤、FLT3阻害剤、mTOR阻害剤、スプライソソーム阻害剤、ERK阻害剤、LSD1阻害剤、SMG1阻害剤、BH3模倣物、及びトポイソメラーゼ阻害剤から選択される、前記化合物または医薬組成物。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	38/19	(2006.01)	A 6 1 K	38/18	
A 6 1 K	31/56	(2006.01)	A 6 1 K	38/19	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/56	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
			A 6 1 P	43/00	1 2 1

(54)【発明の名称】 同位体置換体

審査官 坂口 岳志

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 1 2 0 4 1 5 (W O , A 1)

特表 2 0 1 7 - 5 2 5 7 5 7 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)