

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-538310

(P2016-538310A)

(43) 公表日 平成28年12月8日(2016.12.8)

(51) Int.Cl.

A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/5517
A 61 P 35/02
A 61 K 45/00
A 61 K 31/706
A 61 K 31/4045

テーマコード(参考)

4 C 076
4 C 084
4 C 086
4 C 206

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-534995 (P2016-534995)
(86) (22) 出願日 平成26年11月26日 (2014.11.26)
(85) 翻訳文提出日 平成28年7月20日 (2016.7.20)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2014/075709
(87) 國際公開番号 WO2015/078929
(87) 國際公開日 平成27年6月4日 (2015.6.4)
(31) 優先権主張番号 61/909,702
(32) 優先日 平成25年11月27日 (2013.11.27)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 62/012,128
(32) 優先日 平成26年6月13日 (2014.6.13)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 62/080,804
(32) 優先日 平成26年11月17日 (2014.11.17)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 515080504
オンコエシックス ゲーエムベーハー
スイス国、6006 ルツエルン、ウェイ
シュトラッセ 20
(74) 代理人 100080791
弁理士 高島 一
(74) 代理人 100125070
弁理士 土井 京子
(74) 代理人 100136629
弁理士 鎌田 光宣
(74) 代理人 100121212
弁理士 田村 弥栄子
(74) 代理人 100163658
弁理士 小池 順造

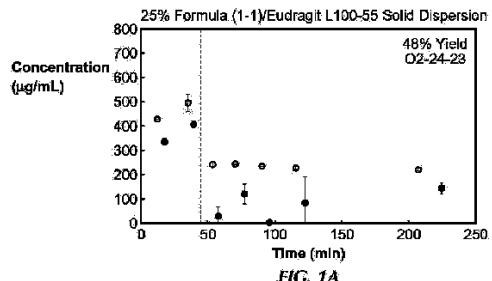
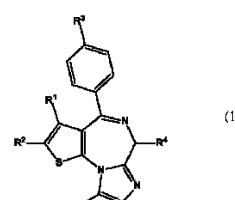
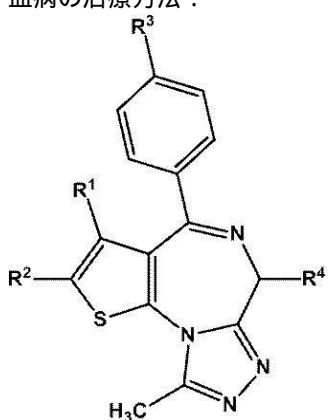
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】チエノトリアゾロジアゼピン化合物を含む医薬製剤を用いる白血病の治療方法

(57) 【要約】

式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又はその医薬上許容される塩又は水和物又はその溶媒和物を含む固体分散体を投与することによる哺乳動物の白血病の治療方法：

(1)



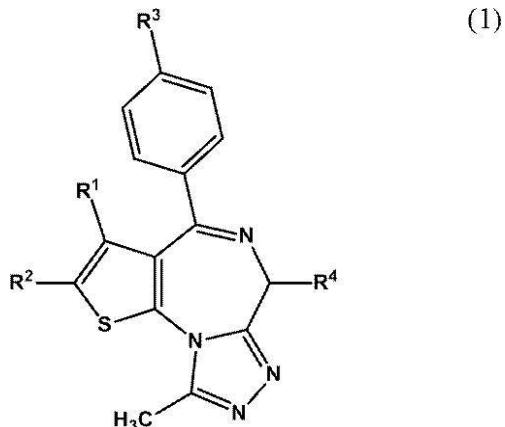
[式中、R¹は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、R²は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい1～4の

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物である医薬上許容される量の化合物を患者に投与する工程を含む哺乳動物における白血病癌の治療方法：

【化 1】



10

20

30

40

50

[式中、R¹は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、R²は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、R³は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル；-NR₅-(-CH₂)_m-R⁶（式中、R⁵は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、mは、0～4の整数であり、R⁶は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）；又は-NR⁷-CO-(-CH₂)_n-R⁸（式中、R⁷は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、nは、0～2の整数であり、R⁸は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）であり、R⁴は、-(CH₂)_a-CO-NH-R⁹（式中、aは、1～4の整数であり、R⁹は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）又は-(CH₂)_b-COOR₁₀（式中、bは、1～4の整数であり、R¹⁰は、1～4の炭素数を有するアルキルである。）である。]。

【請求項 2】

白血病が、独立して：急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)（又は骨髓芽球性）、慢性リンパ芽球性白血病(CLL)、及び慢性骨髓性白血病(CML)からなる群から選ばれる請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

白血病は、独立して：急性骨髓性白血病、慢性(chromic)急性骨髓性白血病及び急性リンパ芽球性白血病からなる群から選ばれる請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

式Iで表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物が：(i)(S)-2-[4-[4-クロロフェニル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド又はその二水和物、(ii)メチル(S)-{4-[3'-シアノビフェニル-4-イル]-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート、(iii)メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-(4-フェニルアミノフェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート；及び(iv)メチル(S)-{2,3,9-トリメ

チル - 4 - [4 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) フェニル] - 6 H - チエノ [3 , 2 - f -] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテートからなる群から選ばれる請求項 2 又は 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 5】

式 I で表されるチエノトリアゾジアゼピン化合物が、(S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , - 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド二水和物である請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

チエノトリアゾジアゼピン化合物が、固体分散体として形成する請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の方法。 10

【請求項 7】

固体分散体が、式 (1) の非晶質チエノトリアゾジアゼピン化合物及びその医薬上許容される塩又はその水和物；及び医薬上許容されるポリマーを含む請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

固体分散体が、式 (1) の結晶質チエノトリアゾジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末 X 線回折パターンを示す請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

固体分散体が、(S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , - 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド二水和物の結晶質チエノトリアゾジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末 X 線回折パターンを示す請求項 7 に記載の方法。 20

【請求項 10】

医薬上許容されるポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (H P M C A S) に対して、 1 : 3 ないし 1 : 1 の重量比で、チエノトリアゾジアゼピン化合物を有するヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートである請求項 6 ~ 9 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

固体分散体が、約 130 ないし約 140 の範囲内でガラス転移温度 (T g) の単一の変曲点を示す請求項 6 ~ 9 の何れか 1 項に記載の方法。 30

【請求項 12】

さらに少なくとも 1 つの他の治療剤を投与することを含む請求項 1 ~ 11 の何れかに記載の方法。

【請求項 13】

式 (1) のチエノトリアゾジアゼピン化合物又はその医薬上許容される塩及び少なくとも 1 つの他の治療剤を同時に投与する請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

式 (1) のチエノトリアゾジアゼピン化合物又はその医薬上許容される塩及び少なくとも 1 つの他の治療剤を順次投与する請求項 12 に記載の方法。 40

【請求項 15】

少なくとも 1 つの他の治療剤が、独立して、エピジェネティックモジュレーター、グルココルチコイド、 m - T O R 阻害剤、 H D A C 阻害剤、脱メチル化剤、アントラサイクリン、シチジンの類似体及び細胞毒性薬からなる群から選ばれる請求項 12 ~ 14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

脱メチル化剤が、デシタビンである請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

H D A C 阻害剤が、ボリノスタッフ又はパノビノスタッフである請求項 15 に記載の方

50

法。

【請求項 18】

mTOR 阻害剤が、エベロリムスである請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

グルココルチコイドが、デキサメタゾンである請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

細胞毒性薬が、シタラビン又はメトトレキサートからなる群から選ばれる請求項 15 に記載の方法。

【請求項 21】

シチジンの類似体が、アザシチジンである請求項 15 に記載の方法。

10

【請求項 22】

アントラサイクリンが、ダウノルビシンである請求項 15 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2013年11月27日に出願された米国仮出願シリアル番号 61/909,702、2014年6月13日に出願された米国仮出願シリアル番号 62/012,128、及び2014年11月17日に出願された米国仮出願シリアル番号 62/080,804 の利益を主張し、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

(発明の分野)

本開示は、固体分散体の形態で提供され得る、向上した溶解度及び生物学的利用能を有するチエノトリアゾロジアゼピン化合物を用いる白血病の治療方法を記載する。

【背景技術】

【0003】

本明細書の下記に記載される式(1)の化合物は、BRD2、BRD3 及び BRD4 を含む BET (bromodomains and extraterminal) タンパク質として知られるタンデムプロモドメイン (BRD) を含有する転写制御因子ファミリーに対するアセチル化ヒストン H4 の結合を阻害することが示された。米国特許出願公開 2010/0286127 A1 号 (その全体が参照により本明細書に組み込まれる) を参照。BET タンパク質は、増殖及び分化のエピジェネティックな主要な制御因子として出現し、また、脂質異常症又は脂肪生成の不適切な調節、高い炎症性プロファイル及び心血管疾患及び 2 型糖尿病のリスク、及び関節リウマチ及び全身性エリテマトーデスのような自己免疫疾患に対する感受性の増大の傾向に関連している。これは、Denis, G.V. により「癌、肥満症、2 型糖尿病及び炎症におけるプロモドメイン共活性化因子」 Discov Med 2010; 10: 489-499 (その全体が参照により本明細書に組み込まれる) で報告されている。従って、式(II)の化合物は、様々な癌、心血管疾患、2 型糖尿病及び自己免疫障害 (例えば、関節リウマチ及び全身性エリテマトーデス) の治療に有用であり得る。

30

【0004】

本明細書の下記に記載される式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、一般的な投与及びガレヌス組成物の調製が非常にとりわけ困難である。それは、特に、薬物の生物学的利用能の特定の問題及び患者間及び患者内の用量反応の違いの特定の問題を含む。チエノトリアゾロジアゼピンのほぼ水に溶けない性質から、従来にない剤形の開発が必要とされている。

40

50

【0005】

これまでに、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物を、担体アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド共重合体(オイドラギット RS, ローム社製)を用いて製剤化して、炎症性腸疾患(例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病)の治療のために腸管下部で優先的に医薬成分を放出する経口製剤が提供可能であることが明らかとなった。これは、米国特許出願公開20090012064 A1号(その全体が参照により本明細書に組み込まれる。)で報告されている。動物実験を含む様々な実験によって、炎症性腸疾患に対しては、病変における式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の放出及び炎症性病変に対するその直接的な作用が、胃腸管からの循環への式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の吸収と比較して、より重要であることが明らかとなった。しかしながら、多くの他の疾患状態に対しては、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の胃腸管から循環への高い吸収が必要である。従って、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の胃腸管から循環への高い吸収を実現できる式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の製剤に対する要求がある。

10

【0006】

BRD2、BRD3、BRD4及びBRDTタンパク質を含むBETファミリープロモドメインは、特異的な遺伝子転写阻害剤の開発のためのドラッグブル標的となっている。したがって、単剤として又は白血病を含む様々な病状の治療のための他の薬剤と組み合わせて、新規経口BET-BRD阻害剤に対する緊急の必要性が存在する。

20

【発明の概要】

【0007】

ある実施形態では、本開示は、本明細書に記載の組成物を用いる白血病の治疗方法を提供する。

【0008】

ある実施形態では、本開示は、セクションIIII、IV、V、VI及びVIIに記載の組成物に従う固体分散体を含む医薬上許容される量の組成物を、このような治療を必要とする患者に投与することを含む哺乳動物における白血病の治疗方法を提供する。ある実施形態では、白血病は、急性白血病及び慢性白血病からなる群から選ばれる。ある実施形態では、白血病は、独立して、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)(又は骨髓芽球性)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、及び慢性骨髓性白血病(CML)からなる群から選ばれる。他の実施形態では、白血病は、独立して、急性骨髓性白血病、慢性急性骨髓性白血病及び急性リンパ球性白血病からなる群から選ばれる。

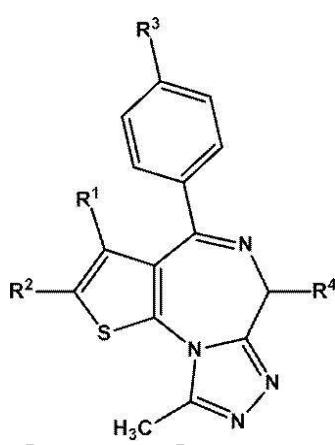
30

【0009】

ある実施形態では、本発明に従う白血病の治疗方法は、有効量の式(1)：

【0010】

【化1】



40

【0011】

[式中、Xは、ハロゲンであり、R¹は、C₁-C₄アルキルであり、R²は、C₁-C₄アルキルであり、aは、1~4の整数であり、R³は、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄

50

⁴ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、置換基を有していてもよいフェニル、又は置換基を有していてもよいヘテロアリールである。】

に従う化合物、その医薬上許容される塩又はその水和物；及び医薬上許容されるポリマーを投与することを含む。あるこの実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物を含む固体分散体として製剤化される。

【0012】

ある実施形態では、本発明に従う白血病の治療方法は、このような治療を必要とする患者に、本発明に基づく有効量の化合物、組成物を投与することを含む。ここで、少なくとも1つの式(1)の化合物は、少なくとも1つの他の治療剤との組み合わせで投与される。ここで、式(1)の化合物又はその医薬上許容される塩及び少なくとも1つの他の治療剤は、同時に又は順次投与される。実施形態において、1つの他の治療剤は、エピジェネティックモジュレーター、グルココルチコイド、m-TOR阻害剤、HDAC阻害剤、脱メチル化剤、アントラサイクリン、シチジンの類似体及び細胞毒性薬からなる群から選ばれる。一つのこの実施形態では、脱メチル化剤は、デシタビンである。他のこの実施形態では、HDAC阻害剤は、ボリノスタッフ又はパノビノスタッフである。他のこの実施形態では、mTOR阻害剤は、エベロリムスである。他のこの実施形態では、グルココルチコイドは、デキサメタゾンである。他のこの実施形態では、細胞毒性薬は、シタラビン又はメトレキサートからなる群から選ばれる。他のこの実施形態では、シチジンの類似体は、アザシチジンである。他のこの実施形態では、アントラサイクリンは、ダウノルビシンである。

10

20

30

【0013】

ある実施形態では、式(1)は、(i)(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド又はその二水和物、(ii)メチル(S)-{4-(3'-シアノビフェニル-4-イル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート、(iii)メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-(4-フェニルアミノフェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアズ-オロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート；及び(iv)メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-(3-フェニルプロピオニルアミノ)フェニル}-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテートからなる群から選ばれる。一つのこの実施形態では、式(1)は(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,-4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドである。

40

【0014】

いくつかの実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネットである。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット(HPMCAS)に対して1:3ないし1:1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、約130ないし約140の範囲内でガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す。いくつかのこの実施形態では、少なくとも1か月間40で相対湿度75%に曝露した後のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度は、このような曝露前の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度の少なくとも90%である。

50

【0015】

他の実施形態では、医薬上許容されるポリマーはPVPである。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、PVPに対して1:3ないし1:1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、約175ないし約185の範囲内でガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す。

50

いくつかのこのような実施形態では、少なくとも 1 か月間 40 で相対湿度 75 % に曝露した後のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物の濃度は、このような曝露前の非晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物の濃度の少なくとも 90 % である。

【0016】

他の実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥により得られる。

【0017】

他の実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末 X 線回折パターンを示す。

【0018】

さらに他の実施形態では、固体分散体は、同等な量の式(1)の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物を含む静脈投与された対照組成物により提供される対応する AUC 値の少なくとも 0.5 倍の曲線下面積(AUC)値を提供する。 10

【0019】

なおさらに他の実施形態では、固体分散体は、5.0 ないし 7.0 の pH の対照 in vitro 試験培地におけるポリマーを伴わない式(1)の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物の濃度の少なくとも 5 倍の、5.0 ないし 7.0 の pH の水性 in vitro 試験培地における非晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物の濃度を提供する。

【0020】

さらに他の実施形態では、1.0 ないし 2.0 の pH を有する水性 in vitro 試験培地における固体分散体に対する非晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物の濃度は、5.0 ないし 7.0 の pH を有する in vitro 試験培地におけるポリマーを伴わない式(1)の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物の濃度よりも少なくとも 50 % 高い。 20

【0021】

ある実施形態では、非晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物の濃度は、式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物の固体分散体、及びヒプロメロースフタレート及びアクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリドコポリマーからなる群から選ばれる医薬上許容されるポリマーに対する式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物の濃度と比較して少なくとも 50 % 高い(各固体分散体は、1.0 ないし 2.0 の pH を有する水性 in vitro 試験培地に置いた。)。 30

【0022】

ある実施形態では、式(1)の非晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物の濃度は、式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物の固体分散体、及びヒプロメロースフタレート及びアクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリドコポリマーからなる群から選ばれる医薬上許容されるポリマーに対する式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物の濃度と比較して少なくとも 50 % 高い(各固体分散体は、1.0 ないし 2.0 の pH を有する水性 in vitro 試験培地に置いた。)。

【図面の簡単な説明】

【0023】

本発明のチエノトリニアゾロジアゼピン製剤を含む医薬組成物及び本発明の方法の実施形態の上述の要約及び以下の詳細な説明は、代表的な実施形態の添付図面と併せて読むことによりよく理解されるであろう。しかしながら、本発明が、図示された厳密な配置及び手段に限定されるものではないということを理解されたい。 40

【0024】

用語 O T X 0 1 5 は明細書及び図面を通して化合物(1-1)と同義である。

図面において：

【0025】

【図 1A】図 1A は、25 % の化合物(1-1)及びオイドラギット L 100-55 を含む固体分散体を含む比較製剤の溶解プロファイルを説明する； 50

【図 1 B】図 1 B は、50% の化合物 (1-1) 及びオイドラギット L 100-55 を含む固体分散体を含む比較製剤の溶解プロファイルを説明する；

【図 1 C】図 1 C は、25% の化合物 (1-1) 及びポリビニルピロリドン (PVP) を含む固体分散体を含む実施例製剤の溶解プロファイルを説明する；

【図 1 D】図 1 D は、50% の化合物 (1-1) 及び PVP を含む固体分散体を含む実施例製剤の溶解プロファイルを説明する；

【図 1 E】図 1 E は、25% の化合物 (1-1) 及び PVP-酢酸ビニル (PVP-V A) を含む固体分散体を含む実施例製剤の溶解プロファイルを説明する；

【図 1 F】図 1 F は、50% の化合物 (1-1) 及び PVP-V A を含む固体分散体を含む実施例製剤の溶解プロファイルを説明する；

【図 1 G】図 1 G は、25% の化合物 (1-1) 及びヒプロメロースアセテートスクシナート (HPMCA S-M) を含む固体分散体を含む実施例製剤の溶解プロファイルを説明する；

【図 1 H】図 1 H は、50% の化合物 (1-1) 及び HPMCA S-M を含む固体分散体を含む実施例製剤の溶解プロファイルを説明する；

【図 1 I】図 1 I は、25% の化合物 (1-1) 及びヒプロメロースフタレート (HPM C P-H P 55) を含む固体分散体を含む実施例製剤の溶解プロファイルを説明する；

【図 1 J】図 1 J は、50% の化合物 (1-1) 及び HMC P-H P 55 を含む固体分散体を含む実施例製剤の溶解プロファイルを説明する；

【図 2 A】図 2 A は、25% の化合物 (1-1) 及び PVP の固体分散体を含む実施例製剤の in vivo スクリーニングの結果を説明する；

【図 2 B】図 2 B は、25% の化合物 (1-1) 及び HPMCA S-M の固体分散体を含む実施例製剤の in vivo スクリーニングの結果を説明する；

【図 2 C】図 2 C は、50% の化合物 (1-1) 及び HPMCA S-M の固体分散体を含む実施例製剤の in vivo スクリーニングの結果を説明する；

【図 3】図 3 は、化合物 (1-1) の固体分散体の粉末 X 線回析プロファイルを説明する；

【図 4 A】図 4 A は、周囲条件下で平衡化させた 25% の化合物 (1-1) 及び PVP の固体分散体の改良型示差走査熱量計のトレースを説明する；

【図 4 B】図 4 B は、周囲条件下で平衡化させた 25% の化合物 (1-1) 及び HPMC A S-M の固体分散体の改良型示差走査熱量計のトレースを説明する；

【図 4 C】図 4 C は、周囲条件下で平衡化させた 50% の化合物 (1-1) 及び HPMC A S-M の固体分散体の改良型示差走査熱量計のトレースを説明する；

【図 5】図 5 は、25% の化合物 (1-1) 及び PVP 又は HMPCA S-M の固体分散体、及び 50% の化合物 (1-1) 及び HPMCA S-MG の固体分散体についてのガラス転移温度 (Tg) の相対湿度 (RH) に対するプロットを説明する；

【図 6】図 6 は、75% の相対湿度下で平衡化させた 25% の化合物 (1-1) 及び PVP の固体分散体の改良型示差走査熱量計のトレースを説明する；

【図 7】図 7 は、1 mg / kg 静脈内投与 (黒四角) 後、及び 25% の化合物 (1-1) : PVP (白丸)、25% の化合物 (1-1) : HPMCA S-MG (白三角)、及び 50% の化合物 (1-1) : HPMCA S-MG (白逆三角) としての 3 mg / kg 経口投与後の化合物 (1-1) の血漿濃度の時間に対する曲線を説明する；挿入図は、片対数目盛に対してプロットされた同じデータを示す；

【図 8】図 8 は、25% の化合物 (1-1) : PVP (白丸)、25% の化合物 (1-1) : HPMCA S-MG (白三角) 及び 50% の化合物 (1-1) : HPMCA S-MG (白逆三角) としての 3 mg / kg 経口投与後の化合物 (1-1) の血漿濃度の時間に対する曲線を説明する。挿入図は、片対数目盛に対してプロットされた同じデータを示す；

【図 9】図 9 は、HPMCA S-MG 中の化合物 (1-1) の固体分散体の安定性試験のゼロ時間における粉末 X 線回析プロファイルを説明する；

【図 10】図 10 は、40 及び相対湿度 75% での 1 か月後における HPMCA S-M

10

20

30

40

50

G 中の化合物(1-1)の固体分散体の粉末X線回析プロファイルを説明する；

【図11】図11は、40及び相対湿度75%での2か月後におけるHPMCA S-M

G中の化合物(1-1)の固体分散体の粉末X線回析プロファイルを説明する；

【図12】図12は、40及び相対湿度75%での3か月後におけるHPMCA S-M

G中の化合物(1-1)の固体分散体の粉末X線回析プロファイルを説明する；

【図13A】図13Aは、化合物(1-1)及び様々な化合物の同時の組み合わせで処理したHL60、U937、Jurkat及びK562細胞株についての48時間のコンビネーションインデックス値を説明する；

【図13B】図13Bは、アザシチジン及び化合物(1-1)の同時の組み合わせで48時間処理したHL60、U937、Jurkat及びK562細胞株についてのコンビネーションインデックス値を説明する；

【図13C】図13Cは、パノビノスタット及び化合物(1-1)の同時の組み合わせで48時間処理したHL60、U937、Jurkat及びK562細胞株についてのコンビネーションインデックス値を説明する；

【図14A】図14Aは、アザシチジンを48時間、続いて化合物(1-1)を48時間の連続的な組み合わせで処理したHL60、U937、Jurkat及びK562細胞株についてのコンビネーションインデックス値を説明する；

【図14B】図14Bは、アザシチジンを72時間、続いて化合物(1-1)を48時間の連続的な組み合わせで処理したHL60、U937、Jurkat及びK562細胞株についてのコンビネーションインデックス値を説明する；

【図14C】図14Cは、アザシチジンを48時間、続いて化合物(1-1)を24時間の連続的な組み合わせで処理したHL60、U937、Jurkat及びK562細胞株についてのコンビネーションインデックス値を説明する；

【図14D】図14Dは、アザシチジンを48時間、続いて化合物(1-1)を24時間の連続的な組み合わせで処理したHL60、U937、Jurkat及びK562細胞株についてのコンビネーションインデックス値のサマリーを説明する；

【図15A】図15Aは、パノビノスタットを48時間、続いて化合物(1-1)を48時間の連続的な組み合わせで処理したHL60、U937、Jurkat及びK562細胞株についてのコンビネーションインデックス値を説明する；

【図15B】図15Bは、パノビノスタットを72時間、続いて化合物(1-1)を24時間の連続的な組み合わせで処理したHL60、U937、Jurkat及びK562細胞株についてのコンビネーションインデックス値を説明する。

【図15C】図15Cは、パノビノスタットを72時間、続いて化合物(1-1)を48時間の連続的な組み合わせで処理したHL60、U937、Jurkat及びK562細胞株についてのコンビネーションインデックス値を説明する。

【図15D】図15Dは、パノビノスタットを72時間、続いて化合物(1-1)を24時間の連続的な組み合わせで処理したHL60、U937、Jurkat及びK562細胞株についてのコンビネーションインデックス値のサマリーを説明する；

【図16A】図16Aは、化合物(1-1)及びアザシチジン又はパノビノスタットの同時の組み合わせで24時間処理したHL60細胞株についてのsubG1の細胞の割合を説明する；

【図16B】図16Bは、化合物(1-1)及びアザシチジン又はパノビノスタットの同時の組み合わせで24時間処理したK562細胞株についてのsubG1の細胞の割合を説明する；

【図17A】図17Aは、化合物(1-1)及びアザシチジン又はパノビノスタットの同時の組み合わせで24時間処理したHL60細胞株についてのcMYC、切断カスパーゼ3、切断PARP、p21及び - アクチンのウエスタンプロットプロファイルを説明す

10

20

30

40

50

る；

【図17B】図17Bは、化合物(1-1)及びアザシチジン又はパノビノスタットの同時の組み合わせで24時間処理したJurrkat細胞株についてのcMYC、切断カスパーゼ3、切断PARP、p21及び-アクチンのウエスタンプロットプロファイルを説明する；

【図17C】図17Cは、化合物(1-1)及びアザシチジン又はパノビノスタットの同時の組み合わせで24時間処理したU937細胞株についてのcMYC、切断カスパーゼ3、切断PARP、p21及び-アクチンのウエスタンプロットプロファイルを説明する；及び

【図17D】図17Dは、化合物(1-1)及びアザシチジン又はパノビノスタットの同時の組み合わせで24時間処理したK562細胞株についてのcMYC、切断カスパーゼ3、切断PARP、p21及び-アクチンのウエスタンプロットプロファイルを説明する。

10

【発明の詳細な説明】

【0026】

本主題は、以下において、代表的な実施形態が示される添付の図面及び実施例を参照することによって、直ちにより十分に開示されるであろう。しかしながら、本主題は異なる形式で実施可能であり、本明細書に明記される実施形態に限定されると解釈されるべきではない。むしろ、これらの実施形態は、開示し、当業者が実施可能とするために提供される。別段の定めがない限り、本明細書で用いられている全ての技術用語及び科学用語は、主題が属する技術分野の当業者に一般的に理解されるものと同様の意味を有する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許及びその他の参考文献は、それらの全体が参考により組み込まれる。

20

【0027】

(I. 定義)

本明細書で用いられる用語「アルキル基」とは、直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素を言う。

【0028】

用語「置換されたアルキル基」とは、炭化水素骨格の水素又は1以上の炭素において置換した1個以上の置換基を有するアルキル部分を言う。

30

【0029】

用語「アルケニル基」が単独で或いは置換基群の一部として用いられるかどうかにかかわらず、例えば、「C₁₋₄アルケニル(アリール)」とは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する分枝鎖又は直鎖の一価の部分不飽和炭化水素基を言う。そのような二重結合は、元のアルキル分子の隣接した2個の炭素原子それぞれから1個の水素原子を除去することにより誘導される。その基は、1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することにより誘導される。原子は、二重結合の周りをcis(Z)又はtrans(E)配座の何れによっても配置していてもよい。代表的なアルケニル基としては、エテニル、プロペニル、アリル(2-プロペニル)、ブテニル等が挙げられるが、これらに限定されない。実施例は、C₁₋₄アルケニル基又はC₂₋₄アルケニル基を含む。

40

【0030】

用語「C(j-k)」(j及びkは指定された炭素原子の数を示す整数である)とは、全部でjないし k個の炭素原子を含む、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基又はシクロアルキル基、或いは、アルキルが接頭語語幹に付く基のアルキル部分を言う。例えば、C(1-4)は、1、2、3又は4個の炭素原子を含む基を示す。

【0031】

本明細書で用いられる用語「ハロ」又は「ハロゲン」はF、Cl、Br、又はIを言う。

【0032】

用語「医薬上許容される塩」は、当該技術分野で認識されているものであって、化合物

50

の比較的無毒性の無機及び有機の酸付加塩、又は無機又は有機の塩基付加塩を言う。例えば、本発明の組成物に含まれるものが挙げられる。

【0033】

本明細書で用いられる用語「固体分散体」とは、少なくとも2つの異なる成分、一般的に親水性の担体及び疎水性の薬剤（活性成分）からなる固体生成物の群を言う。

【0034】

用語「キラル」は、当該技術分野で認識されているものであって、鏡像の相手と重ね合わせることができない性質を有する分子を言う。その一方で、用語「アキラル」とは、それらの鏡像の相手と重ね合わせができる分子を言う。「プロキラル分子」は、特定のプロセスでキラル分子になる能力を有する分子である。

10

【0035】

記号「

【0036】

【化2】

【0037】

」は、単結合であっても、二重結合であっても、或いは三重結合であってもよい結合を示すために用いられる。

20

【0038】

本明細書で用いられる用語「エナンチオマー」及びエナンチオマーを示す構造式は、その光学異性体を含まない「純粋な」エナンチオマー、及びエナンチオマーが鏡像体過剰率（例えば、少なくとも10%、25%、50%、75%、90%、95%、98%又は99%の鏡像体過剰率）で存在しているエナンチオマーとその光学異性体の混合物を含むことを意味する。

【0039】

用語「立体異性体」は、本明細書で用いられる場合に、全ての幾何異性体、エナンチオマー又はジアステレオマーからなる。本発明は、これらの化合物及びその混合物の様々な立体異性体を包含する。また、開示された化合物の配座異性体及び回転異性体も考慮される。

30

【0040】

本明細書で用いられる用語「立体選択的合成」は、单一の反応物質が、新たな立体中心が形成され或いは予め存在するものを変換する間に不均等な立体異性体の混合物を形成する化学反応或いは酵素反応を示し、それは、当技術分野でよく知られている。立体選択的合成は、エナンチオ選択的変換及びジアステレオ選択的変換の両方を包含する。例えば、Carreira, E. M. and Kvaerno, L., Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009を参照のこと。

【0041】

用語「噴霧乾燥」とは、供給された懸濁液又は溶液を噴霧化して小さな液滴にし、蒸発に強い促進力（例えば、高温乾燥ガス又は部分真空又はその組み合わせ）を備えた処理装置室内の混合物から急速に溶媒を除去することを含むプロセスを言う。

40

【0042】

本明細書で用いられる用語「治療有効量」とは、その量のチエノトリアゾロジアゼピン又は他の薬学的に活性な薬剤を受け入れていない対応する患者と比較して、疾患、障害又は副作用の、改善処置、治癒、予防又は向上、或いは疾患又は障害の進行の減速をもたらす、本発明のチエノトリアゾロジアゼピン又は任意の他の薬学的に活性な薬剤の任意の量を言う。

【0043】

用語「約」は+/-10%を意味する。

50

【0044】

本出願及び後述する特許請求の範囲を通じて、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、語句「含む（comprise）」又は「含む（comprises）」又は「含む（comprising）」のような変形は、定められた完全体の段階又は完全体若しくは段階の集合を包含することを意味すると理解されるべきであるが、いかなる他の完全体若しくは工程又は完全体若しくは工程の集合も排除されることを意味すると理解するべきではない。

【0045】

今回、本明細書の以下に記載の式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物が、医薬上許容されるポリマーと共に固体分散体として製剤化し、胃腸管から循環への医薬成分を高吸収で提供する経口製剤を提供することができる見出された。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒプロメロースアセテートスクシネート（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート又はHPMCA Sともいう）である。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ポリビニルピロリドン（PVP）である。
10

【0046】

いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCA S）としては、9%アセチル/11%スクシノイルを有するMグレード（例、5 μmの平均粒径を有するHPMCA S（即ち、HPMCA S - MF、微粉末グレード）又は1 mmの平均粒径を有するHPMCA S（即ち、HPMCA S - MG、顆粒グレード）、12%アセチル/6%スクシノイルを有するHグレード（例、5 μmの平均粒径を有するHPMCA S（即ち、HPMCA S - HF、微粉末グレード）又は1 mmの平均粒径を有するHPMCA S（即ち、HPMCA S - HG、顆粒グレード））、及び8%アセチル/15%スクシノイルを有するLグレード（例、5 μmの平均粒径を有するHPMCA S（即ち、HPMCA S - LF、微粉末グレード）又は1 mmの平均粒径を有するHPMCA S（即ち、HPMCA S - LG、顆粒グレード））が挙げられ得る。
20

【0047】

いくつかの実施形態では、ポリビニルピロリドンは、約2,500の分子量（Ko11idon（登録商標）12PF、2,000ないし3,000の範囲の量平均分子量）、約9,000の分子量（Ko11idon（登録商標）17PF、7,000ないし11,000の範囲の量平均分子量）、約25,000の分子量（Ko11idon（登録商標）25、28,000ないし34,000の範囲の量平均分子量）、約50,000の分子量（Ko11idon（登録商標）30、44,000ないし54,000の範囲の量平均分子量）、及び約1,250,000の分子量（Ko11idon（登録商標）90又はKo11idon（登録商標）90F、1,000,000ないし1,500,000の範囲の量平均分子量）を有していてもよい。
30

【0048】

(I I . 治療方法)

ある実施形態では、本開示は、セクションI I I 、I V 、V 、VI 及びVII に記載の組成物に従う医薬上許容される量の固体分散体を含む組成物をそのような治療を必要とする患者に投与することを含む哺乳動物における白血病の治療方法を提供する。
40

【0049】

ある実施形態では、白血病は、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）（又は骨髓芽球性）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、及び慢性骨髓性白血病（CML）からなる群から選ばれる。

【0050】

ある実施形態では、本発明に従う白血病の治療方法は、そのような治療を必要とする患者に有効量の式(1)に従う化合物又はその医薬上許容される塩を、少なくとも1つの他の治療剤と組み合わせて投与することを含む。ここで、式(1)の化合物又はその医薬上許容される塩及び少なくとも1つの他の治療剤は、同時に又は順次投与する。ある実施形
50

態では、式(1)に従う化合物及び他の治療剤は、同時に又は順次を投与することができる。いくつかの実施形態では、組み合わせが、相乗効果を生み出す。ある実施形態では、他の治療剤は、独立して、エピジェネティックモジュレーター、グルココルチコイド、m-TOR阻害剤、HDAC阻害剤、脱メチル化剤、アントラサイクリン、シチジンの類似体及び細胞毒性薬からなる群から選ばれる。一つのこの実施形態では、脱メチル化剤は、デシタビンである。他のこの実施形態では、HDAC阻害剤は、ボリノスタッフ又はパノビノスタッフである。他のこの実施形態では、mTOR阻害剤は、エベロリムスである。他のこの実施形態では、グルココルチコイドは、デキサメタゾンである。他のこの実施形態では、細胞毒性薬は、シタラビン又はメトトレキサートからなる群から選ばれる。他のこの実施形態では、シチジンの類似体は、アザシチジンである。他のこの実施形態では、アントラサイクリンは、ダウノルビシンである

10

【0051】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のセクションIIII、IV、V及びVIに記載の組成物の何れかに従う、医薬上許容される量の固体分散体を含む組成物を、必要とする患者に投与することを含む哺乳動物における急性骨髓性白血病の治疗方法を提供する。

20

【0052】

急性骨髓性白血病には、骨髓が異常な骨髓芽球、赤血球、又は血小板を產生する血液及び骨髓の癌が含まれる。急性骨髓性白血病としては、世界保健機関により分類された急性骨髓性白血病のサブクラス並びにFrench-American-British(FAB)共同グループにより分類された急性骨髓性白血病のサブクラスが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、急性骨髓性白血病は、混合血統白血病(MLL)融合陽性、ポストJAK2変異真性多血症(post-JAK2 mutated polycythemia vera)、又はポスト骨髓異形成症候群(post-myelodysplastic syndrome)であり得る。いくつかの実施形態では、急性骨髓性白血病は、急性好塩基球性白血病、急性汎骨髓症(骨髓線維症を伴うもの)、又は骨髓性肉腫であり得る。いくつかの実施形態では、急性骨髓性白血病は、急性骨髓芽球性白血病(最小限の分化)、急性骨髓芽球性白血病(成熟を伴わない)、急性骨髓芽球性白血病(顆粒球成熟を伴う)、急性前骨髓球性白血病、急性骨髓単球性白血病、骨髓を伴う骨髓単球性好酸球増加症、急性单芽球性白血病、急性单球性白血病、急性赤白血病、又は急性巨核芽球性白血病である。いくつかの実施形態では、急性骨髓性白血病は、再発性遺伝子異常を伴う急性骨髓性白血病、多系統異形成を伴う急性骨髓性白血病、又は治療関連急性骨髓性白血病である。再発性遺伝子異常を伴うAMLとしては、t(8;21)(q22;q22)を伴うAML、inv(16)(p13q22)又はt(16;16)(p13;q22)を伴うAML、t(15;17)(q22;q12)を伴うAML、及び11q23異常を伴うAMLが挙げられるが、これらに限定されない。治療関連AMLとしては、アルキル化剤関連AML及びトポイソメラーゼII阻害剤関連AMLが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0053】

ある実施形態では、本発明に従う急性骨髓性白血病の治疗方法は、そのような治療を必要とする患者に、有効量の式(1)に従う化合物又はその医薬上許容される塩を、少なくとも1つの他の治療剤と組み合わせて投与することを含む。ここで、式(1)の化合物又はその医薬上許容される塩及び少なくとも1つの他の治療剤は、同時に又は順次投与する。ある実施形態では、式(1)に従う化合物及び他の治療剤は、同時に又は順次投与することができる。いくつかの実施形態では、組み合わせは、相乗効果をもたらす。ある実施形態では、他の治療剤は、独立して、エピジェネティックモジュレーター、グルココルチコイド、m-TOR阻害剤、HDAC阻害剤、脱メチル化剤、アントラサイクリン、シチジンの類似体及び細胞毒性薬からなる群から選ばれる。一つのこの実施形態では、脱メチル化剤は、デシタビンである。他のこの実施形態では、HDAC阻害剤は、

40

50

ボリノスタッフ又はパノビノスタッフである。他のこの実施形態では、mT0R阻害剤は、エベロリムスである。他のこの実施形態では、グルココルチコイドは、デキサメタゾンである。他のこの実施形態では、細胞毒性薬は、シタラビン又はメトトレキサートからなる群から選ばれる。他のこの実施形態では、シチジンの類似体は、アザシチジンである。他のこの実施形態では、アントラサイクリンは、ダウノルビシンである。

【0054】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のセクションIII、IV、V及びVIに記載の組成物の何れかに従う医薬上許容される量の固体分散体を含む組成物を、必要とする患者に投与することを含む哺乳動物における慢性急性骨髄性白血病の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、慢性急性骨髄性白血病は、慢性期であり得る。他の実施形態では、慢性急性骨髄性白血病は、加速期であり得る。さらに他の実施形態では、慢性急性骨髄性白血病は、急性転化期であり得る。

10

【0055】

ある実施形態では、本発明に従う慢性急性骨髄性白血病の治療方法は、有効量の式(1)に従う化合物又はその医薬上許容される塩を、そのような治療を必要とする患者に、少なくとも1つの他の治療剤と組み合わせて投与することを含む。ここで、式(1)の化合物又はその医薬上許容される塩及び少なくとも1つの他の治療剤は、同時に又は順次投与される。ある実施形態では、式(1)に従う化合物及び他の治療剤は、同時に又は順次投与され得る。いくつかの実施形態では、組み合わせは、相乗効果を生み出す。ある実施形態では、他の治療剤は、独立して、エピジェネティックモジュレーター、グルココルチコイド、m-T0R阻害剤、HDAC阻害剤、脱メチル化剤、アントラサイクリン、シチジンの類似体及び細胞毒性薬からなる群から選ばれる。一つのこの実施形態では、脱メチル化剤は、デシタビンである。他のこの実施形態では、HDAC阻害剤は、ボリノスタッフ又はパノビノスタッフである。他のこの実施形態では、mT0R阻害剤は、エベロリムスである。他のこの実施形態では、グルココルチコイドは、デキサメタゾンである。他のこの実施形態では、細胞毒性薬は、シタラビン又はメトトレキサートからなる群から選ばれる。他のこの実施形態では、シチジンの類似体は、アザシチジンである。他のこの実施形態では、アントラサイクリンは、ダウノルビシンである。

20

【0056】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のセクションIII、IV、V及びVIに記載の組成物の何れかに従う医薬上許容される量の固体分散体を含む組成物を、必要とする患者に投与することを含む、哺乳動物における急性リンパ芽球性白血病の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、急性リンパ芽球性白血病は、ALL-L1に分類され得る。他の実施形態では、急性リンパ芽球性白血病は、ALL-L2に分類され得る。さらに他の実施形態では、急性リンパ芽球性白血病は、ALL-L3に分類され得る。いくつかの実施形態では、急性リンパ芽球性白血病は、前駆B急性リンパ芽球性白血病又はプレB細胞に分類され得る。他の実施形態では、急性リンパ芽球性白血病は、前駆T急性リンパ芽球性白血病又はプレT細胞に分類され得る。いくつかの実施形態では、前駆B急性リンパ芽球性白血病は、細胞遺伝学的サブタイプt(12;21)(p12,q22)TEL/AML-1;t(1;19)(q23;p13)PBX/E2A;t(9;22)(q34;q11)ABL/BCR;又はT(V,11)(V;q23)V/MLLを有し得る。いくつかの実施形態では、急性リンパ芽球性白血病は、バーキット白血病である。いくつかの実施形態では、急性リンパ芽球性白血病は、急性混合型白血病である。

30

【0057】

ある実施形態では、本発明に従う急性リンパ芽球性白血病の治療方法は、そのような治療を必要とする患者に、有効量の式(1)に従う化合物又はその医薬上許容される塩を、少なくとも1つの他の治療剤と組み合わせて投与することを含む。ここで、式(1)の化

40

50

合物又はその医薬上許容される塩及び少なくとも1つの他の治療剤は、同時に又は順次投与される。ある実施形態では、式(1)に従う化合物及び他の治療剤は、同時に又は順次投与され得る。いくつかの実施形態では、組み合わせは、相乗効果を生み出す。ある実施形態では、他の治療剤は、独立して、エピジェネティックモジュレーター、グルココルチコイド、m-TOR阻害剤、HDAC阻害剤、脱メチル化剤、アントラサイクリン、シチジンの類似体及び細胞毒性薬からなる群から選ばれる。一つのこのような実施形態では、脱メチル化剤は、デシタビンである。他のこのような実施形態では、HDAC阻害剤は、ボリノstattt又はパノビノstatttである。他のこの実施形態では、mTOR阻害剤は、エベロリムスである。他のこの実施形態では、グルココルチコイドは、デキサメタゾンである。他のこの実施形態では、細胞毒性薬は、シタラビン又はメトトレキサートからなる群から選ばれる。他のこの実施形態では、シチジンの類似体は、アザシチジンである。他のこの実施形態では、アントラサイクリンは、ダウノルビシンである。

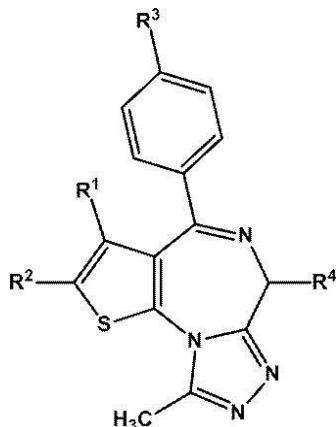
10

【0058】

いくつかの実施形態では、急性骨髓性白血病、慢性急性骨髓性白血病、又は急性リンパ芽球性白血病の治疗方法は、式(1)：

【0059】

【化3】



20

【0060】

30

[式中、R₁は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、R₂は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、R₃は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル；-NR₅-(-CH₂)_m-R₆(式中、R₅は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、mは、0～4の整数であり、R₆は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)；又は-NR₇-CO-(-CH₂)_n-R₈(式中、R₇は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、nは、0～2の整数であり、R₈は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)であり、R₄は、-(CH₂)_a-CO-NH-R₉(式中、aは、1～4の整数であり、R₉は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)又は-(CH₂)_b-COOR₁₀(式中、bは、1～4の整数であり、R₁₀は、1～4の炭素数を有するアルキルである。)である。]のチエノトリアゾロジアゼピン化合物(その任意の塩、その異性体、そのエナンチオマー、そのラセミ化合物、その水和物、その溶媒和物、その代謝物、及びその多形体を含む)を使用する。

40

【0061】

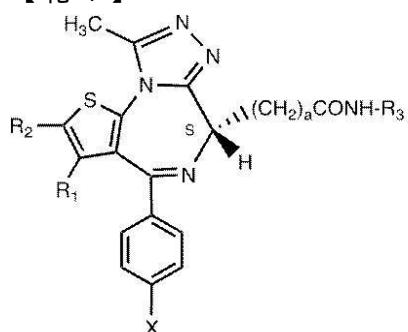
50

いくつかの実施形態では、式(1)は式(1A)、その医薬上許容される塩又はその水

和物；及び医薬上許容されるポリマーから選ばれる：

【0062】

【化4】



式(1A)

10

【0063】

[式中、Xはハロゲンであり、R¹はC₁-C₄アルキルであり、R²はC₁-C₄アルキルであり、aは1~4の整数であり、R³はC₁-C₄アルキル、C₁-C₄ヒドロキシアルキル、C₁-C₄アルコキシ、置換基を有していてもよいフェニル、又は置換基を有していてもよいヘテロアリールである。]。一つのこのような実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物を含む固体分散体として製剤化される。

20

【0064】

本発明において、「治療」又は「治療する」とは、例えば、AML、CML、若しくはALL、又は症状を緩和すること、AML、CML、若しくはALL、又は症状の発病を予防すること、或いはAML、CML、又はALLの発症前の状態を回復することを目指して、AML、CML、又はALLを患っているか、或いはAML、CML、又はALLを発症するリスクがあると医師に診断された人（患者）に、本発明の活性成分の投与することの働き又は作用をいう。

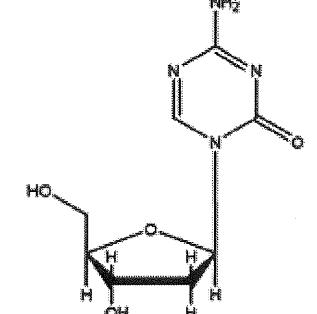
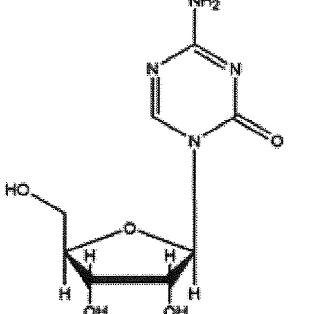
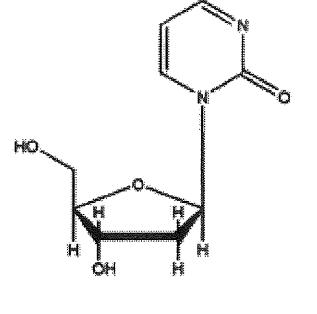
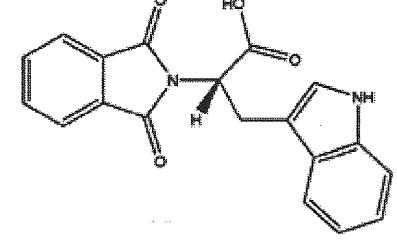
30

【0065】

例えば、本発明の方法における式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物と組み合わせて使用するための脱メチル化剤としては、下記の表Aにリストされた化合物が挙げられる。

【0066】

【表A-1】

阻害剤名	阻害剤情報	文献引用
デシタビン(5-アザ-2'-デオキシシチジン) 		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506
5-アザシチジン 		Experientia 1964; 20:202-3; Cell 1980; 20:85-93; J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506
ゼブラリン 		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506
RG108 		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506

【0067】

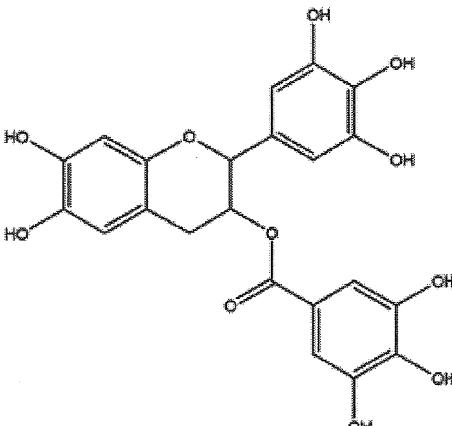
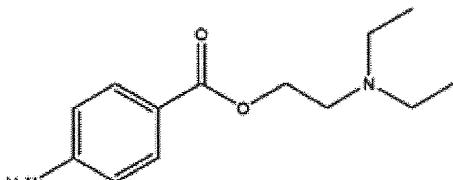
10

20

30

40

【表 A - 2】

阻害剤名	阻害剤情報	文献引用
エピガロカテキン-3-ガレート(EGCG) 		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506
プロカイン 		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506

10

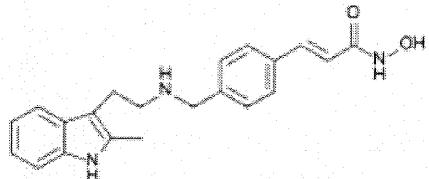
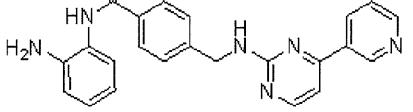
20

【0068】

例えば、本発明の方法における式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンと組み合わせて使用するためのヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤としては、下記の表BでリストされたHDAC阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0069】

【表 B - 1】

阻害剤名	阻害剤情報	文献引用
ボリノスタッフ (SAHA、MK0683)	ボリノスタッフ (サブエロイルアニリドヒドロキサミン酸、S A H A、Z o l i n z a) は、～10nMのIC50を有するHDAC阻害剤である。	Nature, 2011, 471(7337):235-9; Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; J Exp Med, 2012, 209(1):35-50.
エンチノスタッフ (MS-275,SNDX-275)	MS-275は、0. 51 μM及び1. 7 μMのIC50をそれぞれ有するHDAC1及びHDAC3のHDAC阻害剤である。	Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(49):19629-34; Circ Res, 2012, 110(5):739-48.
パノビノスタッフ (LBH589、NVP-LBH589)	L B H 5 8 9 (パノビノスタッフ) は、M O L T - 4 及びR e h 細胞においてそれぞれ5nM及び20nMのIC50を有する新規広域HDAC阻害剤である。 	Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; Blood, 2012, 119(6):1450-8; Acta Neuropathol, 2011, 122(5):637-50
トリコスタチンA (TSA)	トリコスタチンA (T S A) は、～1. 8 nMのIC50を有するHDAC阻害剤である。	Plant J, 2013, 74(5), 815-828; Epigenetics, 2012, 7(10), 1161-1172.
モセチノスタッフ (MGCD0103、MG0103)	M G C D 0 1 0 3 (モセチノスタッフ) は、0. 15 μM、0. 29 μM及び1. 66 μMのIC50をそれぞれ有するHDAC1、HDAC2及びHDAC3に対する強力なHDAC阻害剤である。 	Nat Struct Mol Biol, 2013, 20(3):317-25; Circ Res, 2012, 110(5):739-48; Oncogene, 2011, 30(27), 3062-3072.
ベリノスタッフ (PXD101)	ベリノスタッフ (P X D 1 0 1) は、H e L a 細胞抽出液で27nMのIC50を有する新規HDAC阻害剤である。	Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; Breast Cancer Res Treat, 2011, 131(3), 777-789; PLoS One, 2011, 6(2), e17138.

10

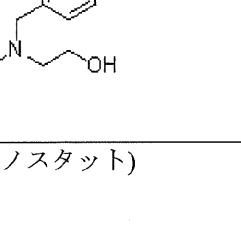
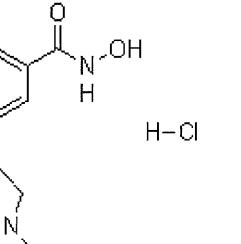
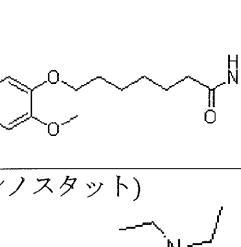
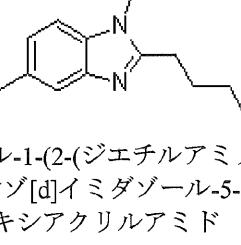
20

30

40

【0070】

【表 B - 2】

阻害剤名	阻害剤情報	文献引用
MC1568	MC 1 5 6 8 は、 2 2 0 nM の I C 5 0 を有する選択的 H D A C 阻害剤である。	Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(34):E2284-93; Oncogene, 2013, ; J Biol Chem, 2011, 286(27), 23842-23851.
LAQ824 (NVP-LAQ824, ダシノstatt)	 LAQ 8 2 4 (N V P - L A Q 8 2 4) は、 3 2 n M の I C 5 0 を有する新規 H D A C 阻害剤である。	Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; Diabetologia, 2012, 55(9):2421-31; Mol Pain, 2010, 6, 51.
ITF2357 (ギビノstatt)	I T F 2 3 5 7 (ギビノstatt) は、 7 . 5 – 1 6 n M の I C 5 0 を有する H D A C の強力な阻害剤である。	J Neurosci, 2013, 33(17), 7535-7547.
ツバスタチン A HCl	 ツバスタチン A は、 1 5 n M の I C 5 0 を有する強力な H D A C 6 阻害剤である。	
CUDC-101	 C U D C - 1 0 1 は、 4 . 4 n M 、 2 . 4 n M 、 及び 1 5 . 7 n M の I C 5 0 をそれぞれ有する H D A C 、 E G F R 及び H E R 2 を標的とする強力なマルチターゲット阻害剤である。	
SB939 (プラシノstatt)	 S B 9 3 9 は、 4 0 – 1 4 0 n M の I C 5 0 を有する強力な H D A C 阻害剤である。	Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(7), 3849-3856

10

20

30

40

【 0 0 7 1 】

【表B-3】

阻害剤名	阻害剤情報	文献引用
ドロキシノstatt 4-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-N-ヒドロキシブタノアミド	ドロキシノstatt (CMH、5809354) は、16.9 μM、2.47 μM及び1.46 μMのIC50をそれぞれ有するHDAC3、HDAC6及びHDAC8の選択的阻害剤である。	Nat Struct Mol Biol, 2013, 20(3):317-25
JNJ-26481585(キシノstatt) N-ヒドロキシ-2-(4-(((1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)ペリジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボキサミド	JNJ-26481585(キシノstatt)は、0.11 nM、0.33 nM、0.64 nM、0.46 nM及び0.37 nMのIC50をそれぞれ有するHDAC1、HDAC2、HDAC4、HDAC10及びHDAC11に対するHDAC阻害剤である。	
PCI-24781(CRA-024781)	PCI-24781(CRA-024781)は、7 nM、19 nM、8.2 nM、17 nM、280 nM、24 nMのKiをそれぞれ有するHDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC6、HDAC8及びHDAC10を標的とする新規広域HDAC阻害剤である。	PLoS One, 2013, 8(5), e65369; Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265.
ロミデプシン(FK228、デプシペプチド)	ロミデプシン(FK228、FR901228、デプシペプチド、NSC630176)は、36 nM及び47 nMのIC50をそれぞれ有する強力なHDAC1及びHDAC2阻害剤である。 (1S, 4S, 7Z, 10S, 16E, 21R)-7-エチリデン-4, 21-ビス(1メチルエチル)-2-オキサ-12, 13-ジチア-5, 8, 20, 23-テトラアザビシクロ[8.7.6]トリコス-16エン-3, 6, 9, 19, 22-ペンタオン	J Neurosci, 2013, 33(17):7535-7547; Br J Haematol, 2013.
AR-42(OSU-HDAC42) (S)-N-ヒドロキシ-4-(3-メチル-2-フェニルブタノアミド)ベンズアミド	AR-42(HDAC-42、OSU-HDAC42)は、30 nMのIC50を有するpan-HDAC阻害剤である。	

10

20

30

40

【0072】

【表B-4】

阻害剤名	阻害剤情報	文献引用
バルプロ酸ナトリウム塩(ナトリウムバルプロエート)	バルプロ酸ナトリウム塩(ナトリウムバルプロエート)は、0.4 mMのIC ₅₀ を有するHDAC阻害剤である。また、GABA-Aトランジアミナーゼ又はコハク酸セミアルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害する。	J Neurosci, 2013, 33(17), 7535-7547.
PCI-34051	PCI-34051は、10 nMのIC ₅₀ を有する強力な特異的HDAC8阻害剤である。	10
CI994(タセジナリン)	CI994(タセジナリン)は、0.57 μMのIC ₅₀ を有するHDAC1を阻害する抗癌薬剤である。 	
M344	M344は、100 nMのIC ₅₀ を有する強力なHDAC阻害剤である。	20
PI3K/HDAC阻害剤I	PI3K/HDAC阻害剤Iは、19 nM、1.7 nM、5 nM、1.8 nM及び2.8 nMのIC ₅₀ をそれぞれ有するPI3Kα、HDAC1、HDAC2、HDAC3及びHDAC10に対するPI3K・HDAC二重阻害剤である。	
ロシリノスタッフ(ACY-1215)	ロシリノスタッフ(ACY-1215)は、5 nMのIC ₅₀ を有する選択的HDAC6阻害剤である。 	30
アピシジン(OSI-2040)	アピシジンは、0.7 nMのIC ₅₀ を有する強力なHDAC阻害剤である。 (3S, 6S, 9S, 15aR)-9-((R)-sec-ブチル)-6-((1-メトキシ-1H-インドール-2-イル)メチル)-3-(6-オキソオクチル)デカヒドロ-1H-ピリド[1, 2-a][1, 4, 7, 10]テトラアザシクロドデシン-1, 4, 7, 10(12H)-テトラオオン 	40
スクリプタイド	スクリプタイドは、HDACの阻害剤である。	

【0073】

【表 B - 5】

阻害剤名	阻害剤情報	文献引用
<p>ツバスタチンA</p> <p>N-ヒドロキシ-4-((2-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-5(2H)-イル)メチル)ベンズアミド 塩酸塩</p>	<p>ツバスタチンAは、15 nMのIC50を有するHDAC6の強力な選択的阻害剤である。</p>	J Biol Chem, 2013, 288(20), 14400-7.
<p>ナトリウムフェニルブチレート</p>	<p>ナトリウムフェニルブチレートは、HDAC活性を調節してクロマチン構造を変化させることにより作用する転写制御因子である。</p>	
<p>レスミノstatt (RAS2410)</p>	<p>(E)-3-((1-((4-(((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)スルホニル)-1H-ピロール-3-イル)-N-ヒドロキシアクリルアミド</p>	20

【0074】

例えば、哺乳動物を標的とする、本発明の方法における式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンと組み合わせて使用するためのラパマイシン(mTOR)阻害剤としては、下記の表CにリストされたmTOR阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

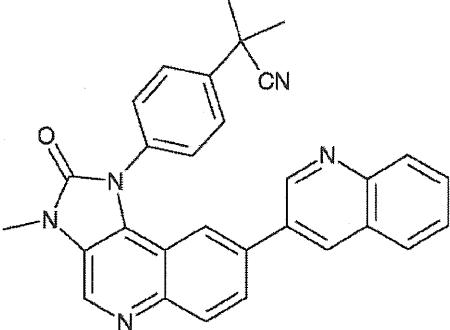
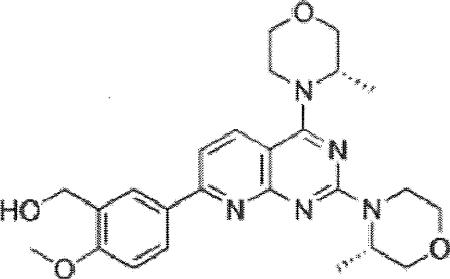
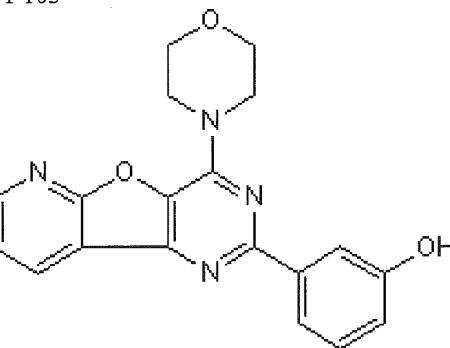
【0075】

10

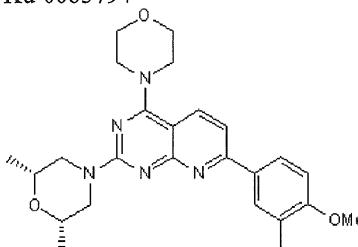
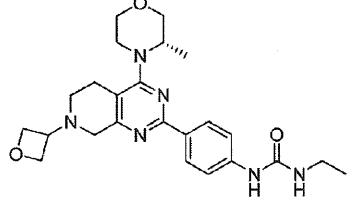
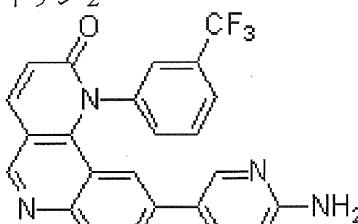
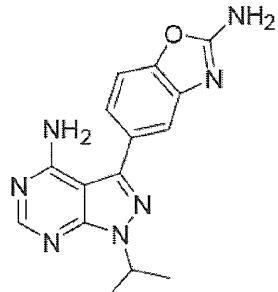
20

30

【表 C - 1】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
1	BEZ235 (NVP-BEZ235) 	B E Z 2 3 5 (N V P – B E Z 2 3 5) は、それぞれ 4 nM、5 nM、7 nM 及び 75 nM の I C 5 0 を有する p 1 1 0 α、p 1 1 0 γ、p 1 1 0 δ 及び p 1 1 0 β の ATP 競争的 PI 3 K・mTOR 二重阻害剤である。また、21 nM の I C 5 0 で ATR を阻害する。	Nature, 2012, 487(7408):505-9; Blood, 2011, 118(14), 3911-3921; Cancer Res, 2011, 71(15), 5067-5074. 10
2	エペロリムス (RAD001)	エペロリムス (R A D 0 0 1) は、1. 6 – 2. 4 nM の I C 5 0 を有する FKBP12 の mTOR 阻害剤である。	Cell, 2012, 149(3):656-70;; Cancer Cell, 2012, 21(2), 155-167; Clin Cancer Res, 2013, 19(3):598-609.
3	ラパマイシン (シロリムス、AY22989、NSC226080)	ラパマイシン (シロリムス、A Y – 2 2 9 8 9、W Y – 0 9 0 2 1 7) は、~0. 1 nM の I C 5 0 を有する特異的 mTOR 阻害剤である。	Cancer Cell, 2011, 19(6), 792-804;; Cancer Res, 2013, ;Cell Res, 2012, 22(6):1003-21. 20
4	AZD8055 	A Z D 8 0 5 5 は、0. 8 nM の I C 5 0 を有する新規の mTOR の ATP 競争的阻害剤である。	Autophagy, 2012, Am J Transplant, 2013, ;Biochem Pharmacol, 2012, 83(9), 1183-1194 30
5	PI-103  3-[4-(4-モルホリニルピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]フェノール	P I – 1 0 3 は、それぞれ 2 nM、8 nM、20 nM、26 nM、48 nM、83 nM、88 nM 及び 150 nM の I C 5 0 を有する、DNA-PK、p 1 1 0 α、mTORC1、PI3KC2β、p 1 1 0 δ、mTORC2、p 1 1 0 β 及び p 1 1 0 γ の強力な ATP 競争的 PI 3 K 阻害剤である。	Leukemia, 2013, 27(3):650-60; Leukemia, 2012, 26(5):927-33; Biochem Pharmacol, 2012, 83(9), 1183-1194. 40

【表 C - 2】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
6	テムシロリムス (CCI-779、NSC-683864)	テムシロリムス (CCI-779、トーリセル)は、1.76 μMのIC50を有する特異的mTOR阻害剤である。	Autophagy, 2011, 7(2), 176-187;Tuberc Respir Dis (Seoul), 2012, 72(4), 343-351;PLoS One, 2013, 8(5):e62104.
7	KU-0063794  rel-5-[2-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-ホルホリニル]-4-(4-モルホリニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシベンゼンメタノール	KU-0063794は、~10 nMのIC50を有する、mTORC1及びmTORC2の両方に対する強力な高特異的mTOR阻害剤である。	Cell Stem Cell, 2012, 10(2):210-7;Circ Res, 2010, 107(10), 1265-1274;J Immunol, 2013, 190(7), 3246-55.
8	GDC-0349 	GDC-0349は、3.8 nMのKiを有するmTORの強力な選択的ATP競争的阻害剤である。	20
9	トリン2  9-(6-アミノ-3-ピリジニル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ベンゾ[h]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	トリン2は、0.25 nMのIC50を有する非常に強力な選択的mTOR阻害剤である。また、それぞれ28 nM、35 nM及び118 nMのEC50でATM/ATR/DNA-PKに対する強力な細胞活性を示す。	30
10	INK 128 (MLN-0128) 	INK 128は、1 nMのIC50を有する強力な選択的mTOR阻害剤である。	40

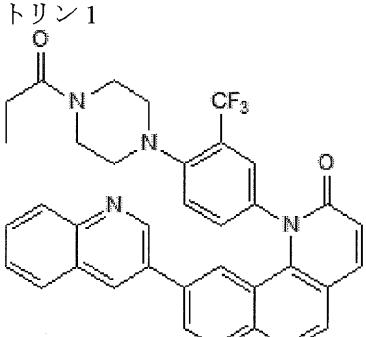
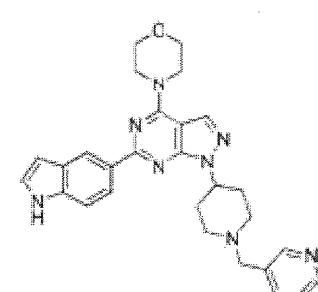
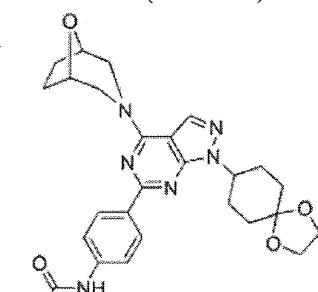
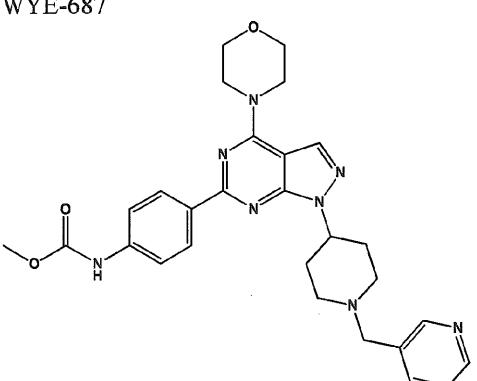
【0077】

【表 C - 3】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
11	AZD2014	A Z D 2 0 1 4 は、潜在的抗腫瘍活性を有する新規のm T O R C 1・m T O R C 2二重阻害剤である。	10
12	NVP-BGT226(BGT226)	N V P - B G T 2 2 6 は、1 nMのI C 5 0 を有する新規のP I 3 K / m T O R二重阻害剤である。	
13	PF-04691502	P F - 0 4 6 9 1 5 0 2 は、1. 8 nM / 2. 1 n M / 1. 6 n M / 1. 9 n M及び1 6 n MのK i を有するA T P競争的P I 3 K (α / β / δ / γ) / m T O R選択的阻害剤である。また、7. 5 n M / 3. 8 n MのI C 5 0 でT 3 0 8 / S 4 7 3に対するAktリン酸化を阻害する。	20
14	CH5132799	C H 5 1 3 2 7 9 9 は、1 4 n MのI C 5 0 を有し、特にP I 3 K α に対して強力な阻害活性を示す。また、1. 6 μ MのI C 5 0 でm T O Rを阻害する。	30
15	GDC-0980 (RG7422)	G D C - 0 9 8 0 (R G 7 4 2 2) は、5 n M、2 7 n M、7 n M及び1 4 n MのI C 5 0 を有するP I 3 K α 、P I 3 K β 、P I 3 K δ 及びP I 3 K γ の強力な選択的阻害剤である。また、1 7 n MのK i を有するm T O R阻害剤である。	40

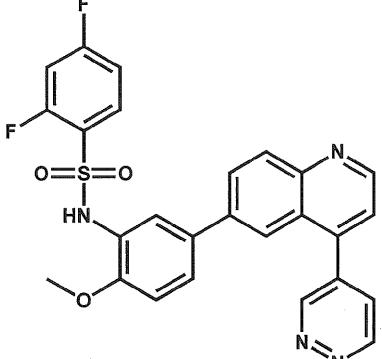
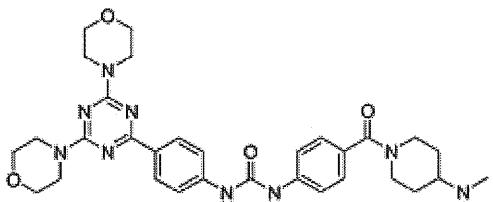
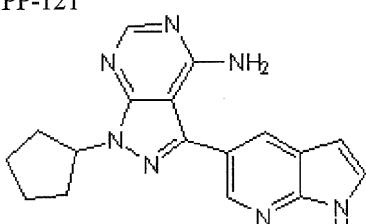
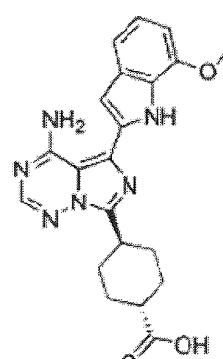
【0078】

【表 C - 4】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
16	トリン1  1-[4-[4-(1-オキソプロピル)-1-ピペラジニル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-(3-キノリニル)-ベンゾ[h]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	トリン1は、2~10 nMのIC50を有するmTORの強力な阻害剤である。	10
17	WAY-600 	WAY-600は、9 nMのIC50を有するmTORの強力なATP競争的選択的阻害剤である。	20
18	WYE-125132(WYE-132) 	WYE-125132は、0.19 nMのIC50を有する非常に強力なATP競争的且つ特異的mTOR阻害剤である。	30
19	WYE-687 	WYE-687は、7 nMのIC50を有するmTORのATP競争的且つ選択的阻害剤である。	40

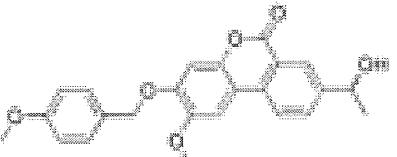
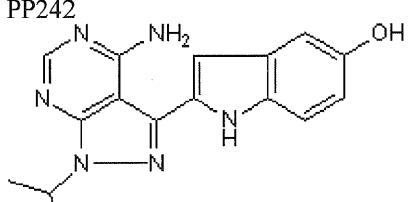
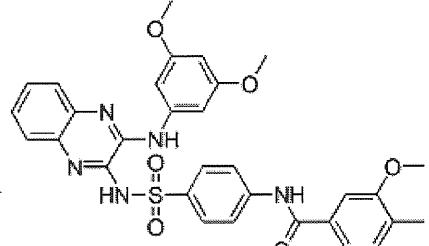
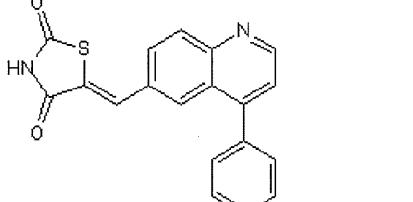
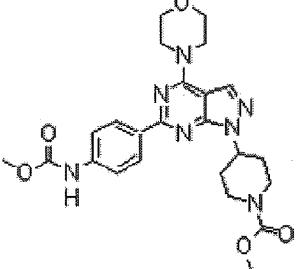
【0079】

【表 C - 5】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
20	GSK2126458(GSK458) 	G S K 2 1 2 6 4 5 8 は、それぞれ 0. 0 1 9 n M、 0. 1 3 n M、 0. 0 2 4 n M、 0. 0 6 n M、 0. 1 8 n M 及び 0. 3 n M の K i を有する p 1 1 0 α、 p 1 1 0 β、 p 1 1 0 γ、 p 1 1 0 δ、 m T O R C 1 及び m T O R C 2 の高選択的で且つ強力な阻害剤である。	10
21	PF-05212384 (PKI-587) 	P K I - 5 8 7 は、それぞれ 0. 4 n M、 5. 4 n M 及び 1. 6 n M の I C 5 0 を有する P I 3 K α、 P I 3 K γ 及び m T O R の非常に強力な二重阻害剤である。	20
22	PP-121  1-シクロペンチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン	P P - 1 2 1 は、それぞれ 2 n M、 8 n M、 1 0 n M、 1 2 n M、 1 4 n M 及び 1 8 n M の I C 5 0 を有する P D G F R、 H c k、 m T O R、 V E G F R 2、 S r c 及び A b 1 のマルチターゲット阻害剤である。また、 6 0 n M の I C 5 0 で D N A - P K を阻害する。	30
23	OSI-027(ASP4786) 	O S I - 0 2 7 は、それぞれ 2 2 n M 及び 6 5 n M の I C 5 0 を有する m T O R C 1 及び m T O R C 2 の選択的で且つ強力な二重阻害剤である。	40 Exp Eye Res, 2013, 113C, 9-18

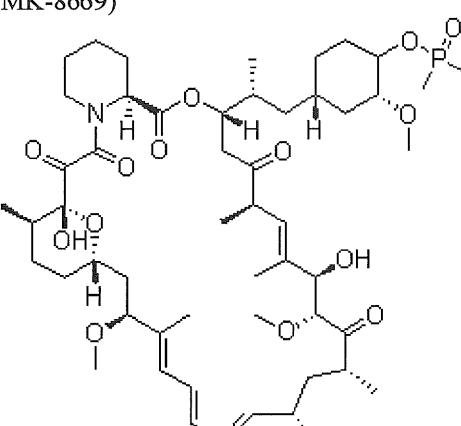
【0080】

【表 C - 6】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
24	Palomid 529(P529) 	Palomid 529は、mTORC1複合体及びmTORC2複合体両方を阻害し、pAkt S473、pGSK3β S9及びpS6のリン酸化を抑えるが、pMAPK或いはpAkt T308のどちらのリン酸化も抑えない。第1相。	10
25	PP242  2-[4-アミノ-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1H-インドール-5-オール	PP242は、8nMのIC50を有する選択的mTOR阻害剤である。	Autophagy, 2012, 8(6), 903-914 20
26	XL765(SAR245409) 	XL765は、それぞれ157nM、39nM、113nM、9nM及び43nMのIC50を有するmTOR、p110α、p110β、p110γ及びp110δに対するmTOR/PI3k二重阻害剤である。	Endocrinology, 2013, 154(3):1247-59 30
27	GSK1059615  5-[[4-(4-ピリジニル)-6-キノリニル]メチレン]-2,4-チアゾリデンジオン	GSK1059615は、それぞれ0.4nM、0.6nM、2nM、5nM及び12nMのIC50を有するPI3Kα、PI3Kβ、PI3Kδ、PI3Kγ及びmTORの新規の二重阻害剤である。	Nature, 2012, 486(7404), 532-536 40
28	WYE-354 	WYE-354は、5nMのIC50を有するmTORの強力な特異的ATP競争的阻害剤である。	Mol Cancer Res, 2012, 10(6), 821-833.

【0081】

【表 C - 7】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
29	デフォロリムス(リダフォロリムス、MK-8669)	<p>デフォロリムス(リダフォロリムス；A P 2 3 5 7 3 ; MK-8 6 6 9 ; 4 2 - (ジメチルホスフィナート) ラパマイシン；リダフォロリムス)は、0. 2 nMの I C 5 0 を有する選択的m T O R阻害剤である。</p> 	Mol Genet Meta, 2010, 100(4), 309-315.

10

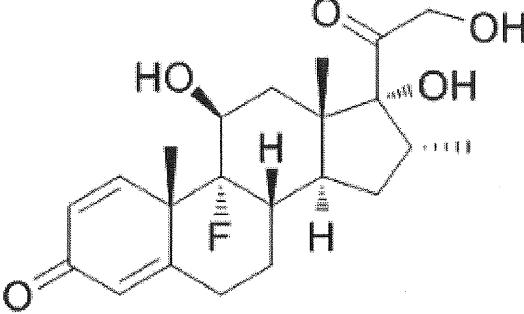
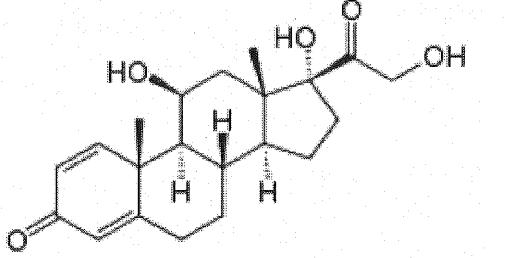
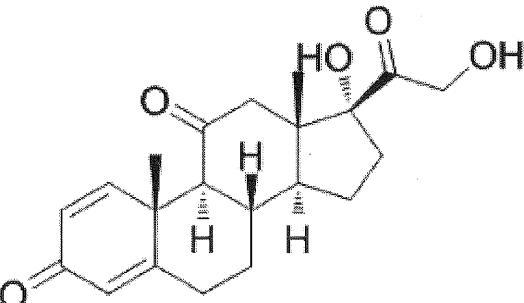
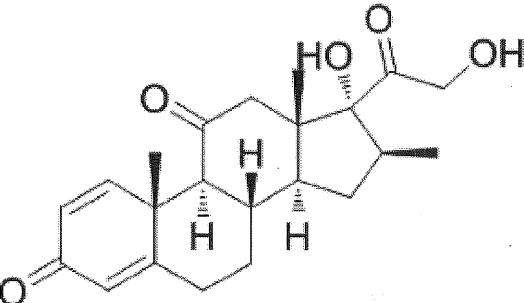
20

【0082】

本発明の方法における、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンと組み合わせて用いるための適切なグルココルチコイドとしては、下記の表Dにリストされたグルココルチコイドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0083】

【表 D - 1】

番号	グルココルチコイド名	グルココルチコイド構造
1	デキサメタゾン	
2	プレドニゾロン	
3	プレドニゾン	
	メプレドニゾン	

【0084】

10

20

30

40

【表 D - 2】

番号	グルココルチコイド名	グルココルチコイド構造
4	メチルプレドニゾロン	The chemical structure shows a steroid nucleus with a 17-hydroxyl group, a 21-hydroxyl group, and a methyl group at position 16. There is also a ketone group at position 3.
5	ベタメタゾン	The chemical structure shows a steroid nucleus with a 17-hydroxyl group, a 21-hydroxyl group, and a fluorine atom at position 9. There is also a ketone group at position 3.
6	トリアムシノロン	The chemical structure shows a steroid nucleus with a 17-hydroxyl group, a 21-hydroxyl group, and a carboxylic acid group at position 11. There is also a ketone group at position 3.
7	フルドロコルチゾン	The chemical structure shows a steroid nucleus with a 17-hydroxyl group, a 21-hydroxyl group, and a hydroxyl group at position 11. There is also a ketone group at position 3.

【0085】

【表 D - 3】

番号	グルココルチコイド名	グルココルチコイド構造
8	ベクラメタゾン	

10

【0086】

本発明の方法における式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンと組み合わせて使用するための適切な従来の細胞毒性薬としては、下記の表Eにリストされた細胞毒性薬が挙げられるが、これらに限定されない。

【0087】

【表E】

ダウノルビシン	
シタラビン	
メトレキサート	

20

30

40

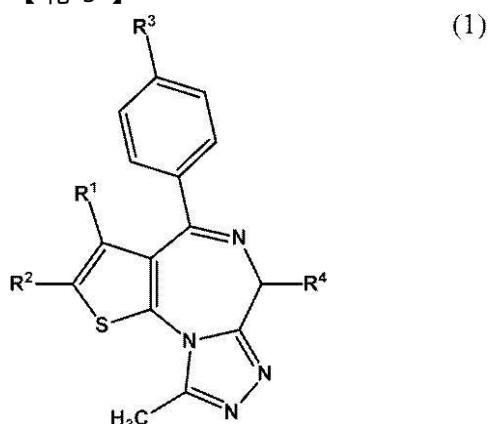
【0088】

(III. チエノトリアゾロジアゼピン化合物)

ある実施形態では、本発明の製剤で用いられるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、式(1)：

【0089】

【化5】



【0090】

[式中、R¹は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、R²は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシリル基で置換されていてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、R³は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル；-NR⁵-(-CH₂)_m-R⁶（式中、R⁵は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、mは、0～4の整数であり、R⁶は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）；又は-NR⁷-CO-(-CH₂)_n-R⁸（式中、R⁷は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、nは、0～2の整数であり、R⁸は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）であり、R⁴は、-(CH₂)_a-CO-NH-R⁹（式中、aは、1～4の整数であり、R⁹は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシリアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシリル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）又は-(CH₂)_b-COOR¹⁰（式中、bは、1～4の整数であり、R¹⁰は、1～4の炭素数を有するアルキルである。）である。]

で表され、その任意の塩、その異性体、そのエナンチオマー、そのラセミ化合物、その水和物、その溶媒和物、その代謝物及びその多形体を含む。

【0091】

ある実施形態では、適切なアルキル基としては、1個の炭素原子から4個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖のアルキル基が挙げられる。ある実施形態では、適切なアルキル基としては、1個の炭素原子から3個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖のアルキル基が挙げられる。ある実施形態では、適切なアルキル基としては、1個の炭素原子から2個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖のアルキル基が挙げられる。ある実施形態では、代表的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、代表的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル及び2-メチル-2-プロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0092】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼビン化合物の医薬上許容される塩、溶媒和物（水和物を含む）及び同位体標識体を提供する。ある実施形態では、チエノトリアゾロジアゼビン化合物の医薬上許容される塩としては、無機酸類と形成する酸付加塩が挙げられる。ある実施形態では、チエノトリアゾロジアゼビンの医薬上許容される無機酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸の塩が挙げられる。ある実施形態では、チエノトリアゾロジアゼビン化合物の医薬上許容される塩としては、有機酸類と形成する酸付加塩が挙げられる。ある実施形態では、チエノトリアゾロジアゼビンの医薬上許容される有機酸付加

塩としては、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、マレイン酸、コハク酸、カンファースルホン酸、イソチオン酸、粘液酸、ゲンチジン酸、イソニコチン酸、サッカリニ酸、グルクロン酸、フロ酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンポン酸(パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸、ステアリン酸、スルファニル酸、アルギン酸、ガラクトロン酸及びアリールスルホン酸(例えばベンゼンスルホン酸及び4-メチルベンゼンスルホン酸)の塩が挙げられる。

【0093】

本発明は、1以上の原子が、同じ原子番号を有するが、天然に通常見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられた本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の医薬上許容される同位体標識体を提供する。チエノトリアゾロジアゼピン化合物に含まれる適切な同位体の例としては、水素の同位体(例、²H及び³H)、炭素の同位体(例、¹¹C、¹³C及び¹⁴C)、塩素の同位体(例、³⁶Cl)、フッ素の同位体(例、¹⁸F)、ヨウ素の同位体(例、¹²³I及び¹²⁵I)、窒素の同位体(例、¹³N及び¹⁵N)、酸素の同位体(例、¹⁵O、¹⁷O及び¹⁸O)、及び硫黄の同位体(例、³⁵S)が挙げられる。チエノトリアゾロジアゼピン化合物の同位体標識体は、一般的に、当業者に知られた従来の技術により調製することができます。

【0094】

式(1)の化合物の特定の同位体標識体(例えば、放射性同位体を組み込んだもの)は、薬剤及び/又は基質組織内分布研究に有用である。このために、放射性同位体の三重水素(³H)及び炭素14(¹⁴C)が、その組み込みの容易性及び迅速な検出手段の観点から特に有用である。重水素(²H)のようなより重い同位体での置き換えは、より大きな代謝安定性からの特定の治療の利点(例えば、増大したin vivo半減期又は低減した必要用量)をもたらし得る。従って、ある状況下で好まれ得る。¹¹C、¹⁸F、¹⁵O、及び¹³Nのような陽電子放射同位体での置き換えは、基質受容体占有率を試験するための陽電子放射断層撮影法(PET)研究で使用することができる。

【0095】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、医薬上許容される溶媒との溶媒和物並びに非溶媒和物として存在し得る。溶媒和物が、溶質(この場合は、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物)及び溶媒により形成する可変化学量論の複合体であることは、当業者により理解されるであろう。このような溶媒は、好ましくは、溶質(チエノトリアゾロジアゼピン化合物)の生物活性を妨げない。溶媒和物形成のための適切な溶媒の例としては、水、メタノール、ジメチルスルホキシド、エタノール及び酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。適切に用いられる溶媒は医薬上許容される溶媒である。適切に用いられる溶媒は水である。ある実施形態では、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の医薬上許容される溶媒和物としては、エタノール溶媒和物、イソプロパノール溶媒和物、ジオキソラン溶媒和物、テトラヒドロフラン溶媒和物、ジメチルスルホキシド溶媒和物、tert-ブタノール溶媒和物、2-ブタノール溶媒和物、ジオキソラン溶媒和物、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン('DMPU')溶媒和物、1,3-ジメチルイミダゾリジノン('DMI')溶媒和物、及び1,3-ジメチルイミダゾリジノン('DMP')溶媒和物、又はそれらの混合物が挙げられる。

【0096】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、1以上のキラル中心及び/又は二重結合を含んでいてもよい。従って、幾何異性体、エナンチオマー又はジアステレオマーとして存在し得る。チエノトリアゾロジアゼピン化合物のエナンチオマー及びジアステレオマーは、各立体中心(時としてキラル中心ともいう)に対して'R'又は'S'記述子を割り当て、各炭素-炭素二重結合(幾何異性体を指定す

10

20

30

40

50

るもの)に対してE又はZ記述子を割り当てるカーン・インゴルド・プレローグ規則に従って指定することができる。それにより、分子全体の配置を、その系統名に記述子を含ませることにより一意的に特定することができる。

【0097】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、等量の左回り及び右回りのエナンチオマーのキラル分子を含む、ラセミ混合物、又はラセミ化合物として存在してもよい。このようなラセミ混合物を、d e x t r o 及び l e v o 異性体の等量(1:1)混合物を示す接頭辞(±)-又はd l -により示してもよい。また、接頭辞r a c - (又はr a c e m -)又は記号R S及びS Rを、ラセミ混合物を指定するために用いてもよい。

10

【0098】

また、炭素-炭素二重結合の周りの置換基の配置、又はシクロアルキル又は複素環の周りの置換基の配置から生じる幾何異性体は、本発明の化合物において存在し得る。いくつかの実施形態では、記号

【0099】

【化6】

【0100】

を、単結合、二重結合又は三重結合であり得る結合を示すために使用してもよい。炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、「Z」又は「E」配置であるとして指定される。ここで、用語「Z」及び「E」は、I U P A C 基準に従って使用される。特に定めのない限り、二重結合を示す構造は、「E」及び「Z」異性体の両方を包含する。別 の方法では、炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、「c i s」又は「t r a n s」として言及することができる。ここで、「c i s」は、二重結合の同じ側における置換基を示し、「t r a n s」は、二重結合の反対側における置換基を示す。また、炭素環の周りの置換基の配置は、「c i s」又は「t r a n s」として指定することができる。用語「c i s」は、環平面の同じ側の置換基を示し、用語「t r a n s」は、環平面の反対側の置換基を示す。置換基が環平面の同じ側及び反対側両方に配置される化合物の混合物は、「c i s / t r a n s」又は「Z / E」を指定する。

20

【0101】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、単結晶形又は多結晶形又は多形体で存在し得る。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、その非晶質形態を含む。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、その単一の多形体を含む。他の実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、その多形体の混合物を含む。他の実施形態では、化合物は、結晶形である。

30

【0102】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、單一エナンチオマーとして或いは鏡像異性的に豊富な形態で存在し得る。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、80%を超える鏡像体過剰率で存在する。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、90%を超える鏡像体過剰率で存在する。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、98%を超える鏡像体過剰率で存在する。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、99%を超える鏡像体過剰率で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、及び少なくとも99%の鏡像体過剰率からなる群から選ばれる鏡像体過剰率で存在する。

40

【0103】

50

1対のエナンチオマーについては、エナンチオマー E 2 に対するエナンチオマー E 1 の鏡像体過剰率 (e e) は、以下の方程式 eq. (1) を用いて計算することができる：

【 0 1 0 4 】

【 数 1 】

$$E1 \text{ の鏡像体過剰率\%} = \frac{(E1 - E2) \times 100\%}{(E1 + E2)} \quad \text{eq. (1)}$$

【 0 1 0 5 】

E 1 と E 2 の相対量は、キラル高速液体クロマトグラフィー (H P L C) 、核磁気共鳴 (N M R) 又は任意の他の適切な方法により決定することができる。いくつかの実施形態では、エナンチオマー化合物の純度は、とりわけ副生成物及び / 又は未反応物又は試薬を含み得る他の物質の量に対するエナンチオマー E 1 及び E 2 の量について言及してもよい。

【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態では、式 (1) のチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、以下の表 A にリストされたチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) ~ (1 - 1 8) が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 1 0 7 】

表 A の化合物 (1 - 1) は、本明細書において O T X - 0 1 5 、 O T X 0 1 5 又は Y 8 0 3 としても言及され得る。

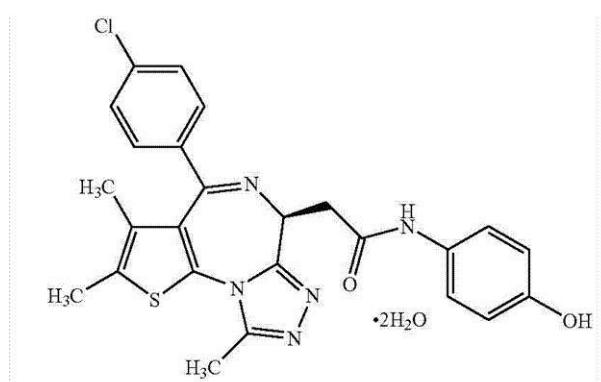
【 0 1 0 8 】

表 A : 本明細書に記載の製剤で使用され得る代表的な化合物 :

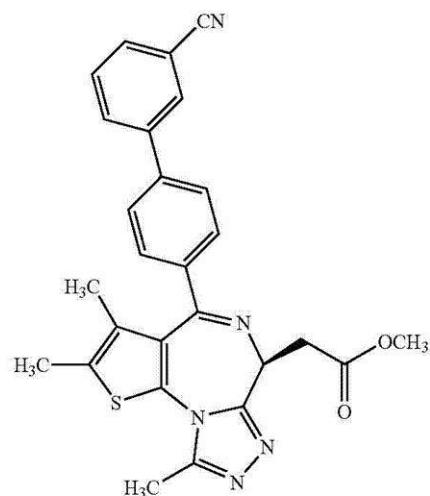
【 0 1 0 9 】

【表A - 3】

(1-1)

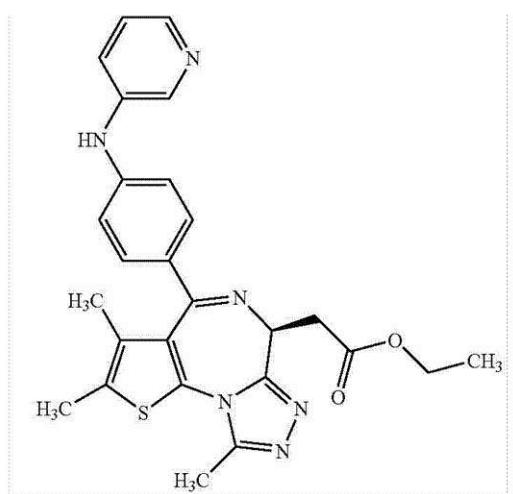


(1-2)

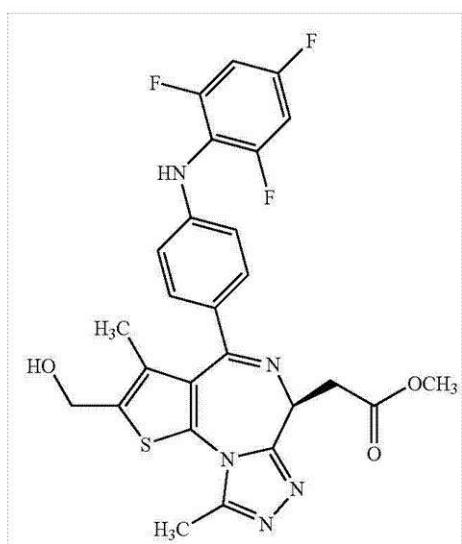


10

(1-3)



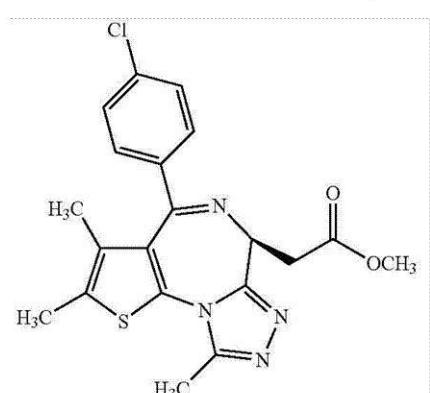
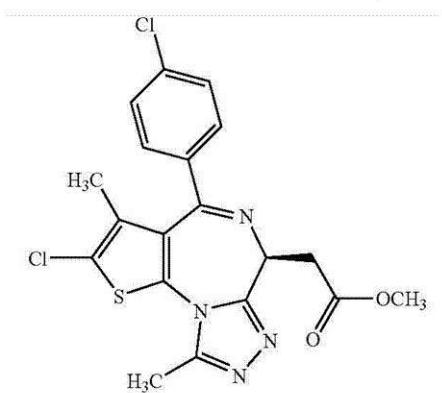
(1-4)



20

30

(1-5)

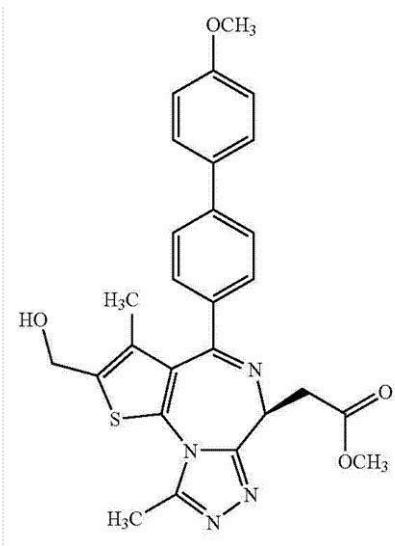


40

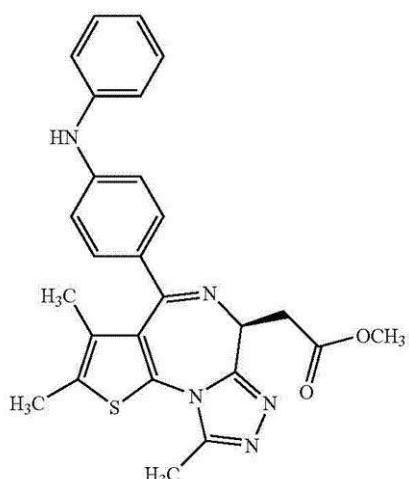
【0 1 1 0】

【表A - 4】

(1-7)

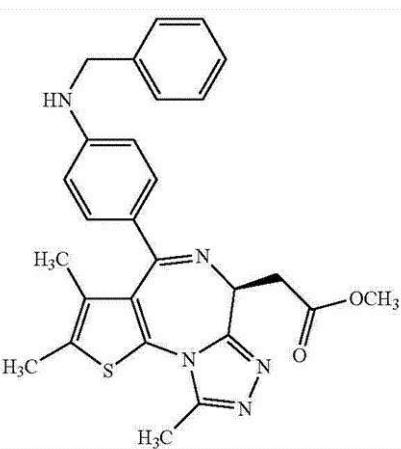


(1-8)

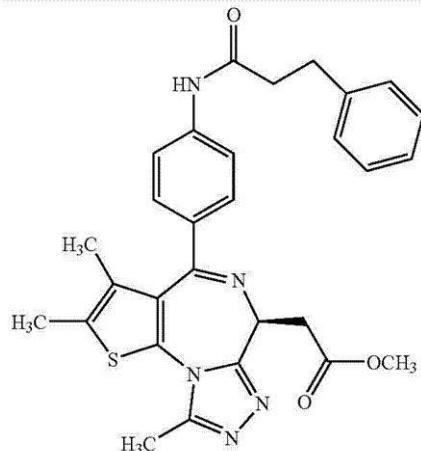


10

(1-9)



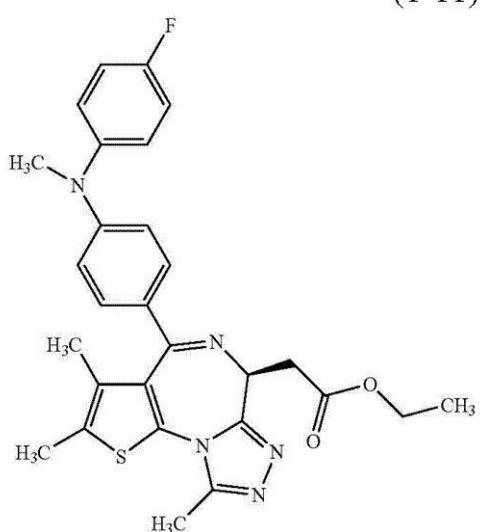
(1-10)



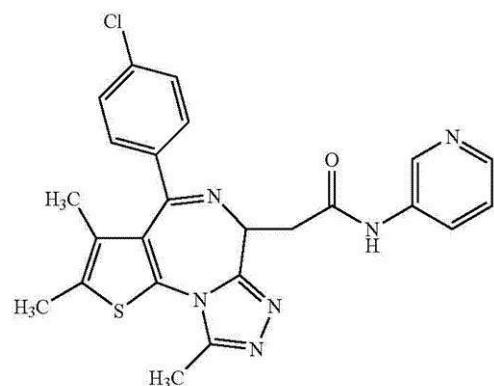
20

30

(1-11)



(1-12)

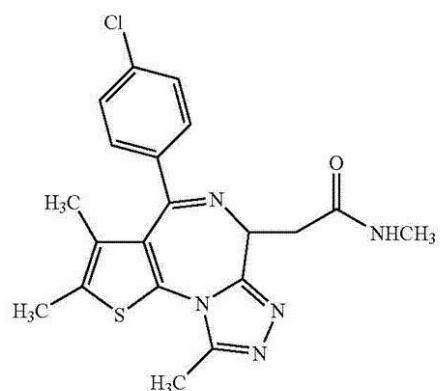


40

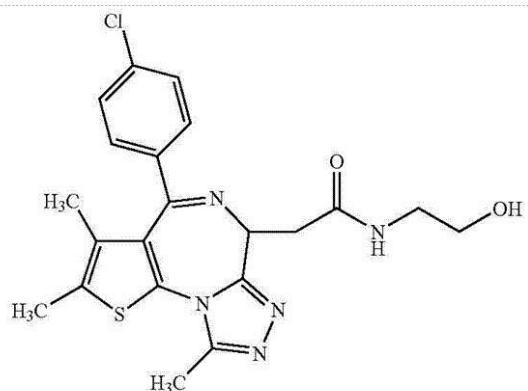
【0 1 1 1】

【表A-5】

(1-13)

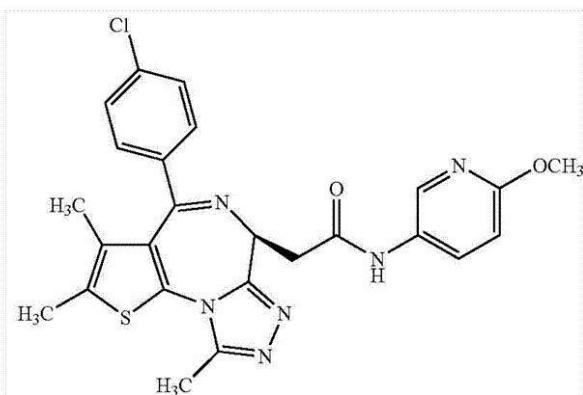
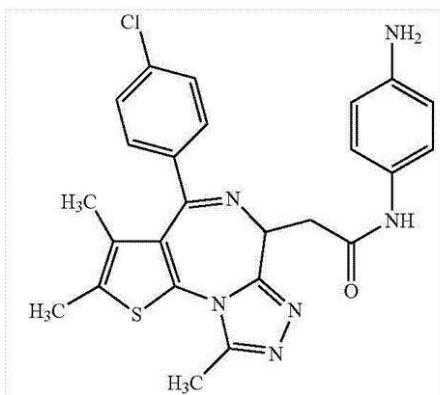


(1-14)



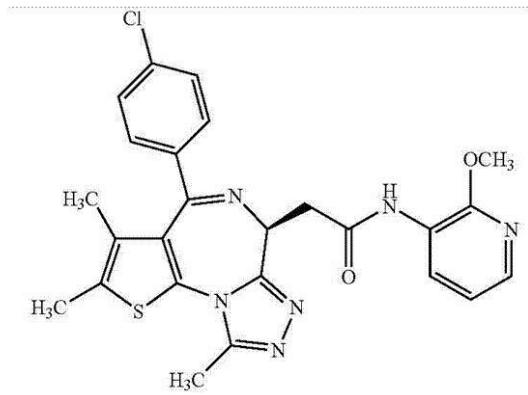
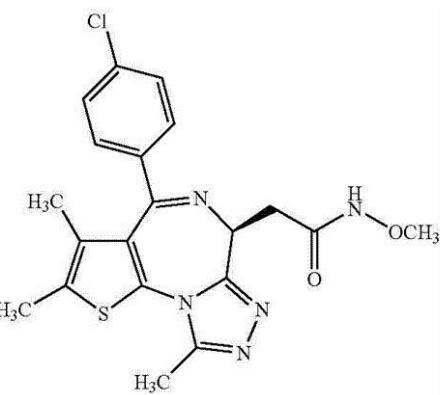
10

(1-15)



20

(1-17)



30

【0112】

40

いくつかの実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物としては、(i)(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド又はその二水和物、(ii)メチル(S)-{4-(3'-シアノビフェニル-4-イル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート、(iii)メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-(4-フェニルアミノフェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアズ-オロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート；及び(iv)メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-(3-フェニルプロピオニルアミ

50

ノ)フェニル] - 6H - チエノ[3, 2-f] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] [1, 4]ジアゼピン-6-イル}アセテートが挙げられる。

【0113】

いくつかの実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物としては、(5)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,-4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドが挙げられる。

【0114】

(IV. 製剤)

式(1)の化合物は、一般的な投与及びガレヌス組成物の調製が非常にとりわけ困難である。特に、薬物の生物学的利用能の特定の問題及び患者間及び患者内の用量反応の違いの特定の問題を含む。化合物のほぼ水に溶けない性質から従来にない剤形の開発が必要とされている。

【0115】

これまでに、式(1)の化合物を、担体アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド共重合体(オイドラギット RS, ローム社製)を用いて固体分散体として製剤化して、炎症性腸疾患(例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病)の治療のために腸管下部で優先的に医薬成分を放出する経口製剤が提供できることが明らかとなった(米国特許出願20090012064 A1(2009年1月8日公開))。動物実験を含む様々な実験により、炎症性腸疾患において、病変における薬剤の放出及び炎症性病変に対するその直接的な作用が、胃腸管から循環への薬剤の吸収と比較してより重要であることが明らかとなった。

【0116】

今回、意外なことに、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、その医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー異性体及びその同位体標識体は、医薬上許容されるポリマーと共に、固体分散体として製剤化して、炎症性腸疾患以外の疾患の治療のための胃腸管から循環への医薬成分の高吸収をもたらす経口製剤を提供することができるということが明らかとなった。イヌ及びヒト両方の研究によって、これらの固体分散体は、これまでに炎症性腸疾患の治療のために開発されたオイドラギット固体分散体製剤と比較して、経口生物学的利用能が高いことが確認された。

【0117】

固体分散体は、難水溶性薬剤の経口生物学的利用能を向上させる方策である。

【0118】

本明細書で用いられる用語「固体分散体」とは、少なくとも2つの異なる成分である一般的な親水性担体及び疎水性薬剤の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物を含む固体生成物の一群を言う。分散体中の薬剤の分子配置に基づいて、6つの異なる形態の固体分散体に区分することができる。一般的に、固体分散体は、単純共融混合物、固体溶液、ガラス溶液及び懸濁液、並びに結晶質担体中の非晶質沈殿物として分類される。さらに、特定の組み合わせとしては、例えば、同一試料内で、ある分子がクラスターとして存在する一方で、ある分子が分子として分散しているような組み合わせがあり得る。

【0119】

ある実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、非晶質粒子(クラスター)内で分子として分散していてよい。他の実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、結晶質粒子として分散していてよい。ある実施形態では、担体が結晶質であってよい。他の実施形態では、担体が非晶質であってよい。

【0120】

ある実施形態では、本発明は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分

10

20

30

40

50

散体を含む医薬組成物を提供する。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒプロメロースアセテートスクシナート(ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート又はH P M C A Sとも言う)である。ある実施形態では、分散体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(H P M C A S)に対して1:3ないし1:1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(T g)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のT gは、130ないし140の範囲内である。他のこの実施形態では、単一のT gは、約135である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。いくつかの実施形態において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(H P M C A S)としては、9%アセチル/11%スクシノイルを有するMグレード(例、5 μmの平均粒径を有するH P M C A S(即ち、H P M C A S - M F, 微粉末グレード)、又は1mmの平均粒径を有するH P M C A S(即ち、H P M C A S - M G, 頸粒グレード))、12%アセチル/6%スクシノイルを有するHグレード(例、5 μmの平均粒径を有するH P M C A S(即ち、H P M C A S - H F, 微粉末グレード)、又は1mmの平均粒径を有するH P M C A S(即ち、H P M C A S - H G, 頸粒グレード))、及び8%アセチル/15%スクシノイルを有するLグレード(例、5 μmの平均粒径を有するH P M C A S(即ち、H P M C A S - L F, 微粉末グレード)、又は1mmの平均粒径を有するH P M C A S(即ち、H P M C A S - L G, 頸粒グレード))が挙げられ得る。

【0121】

ある実施形態では、本発明は、医薬上許容されるポリマー中、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体の固体分散体を含む医薬組成物を提供する。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ポリビニルピロリドン(ポビドン又はP V Pとも言う)である。ある実施形態では、分散体は、P V Pに対して1:3ないし1:1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(T g)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のT gは、175ないし約185の範囲内である。他のこの実施形態では、単一のT gは、約179である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。いくつかの実施形態では、ポリビニルピロリドンは、約2,500の分子量(K o l l i d o n(登録商標)12 P F, 2,000~3,000の範囲の量平均分子量)、約9,000の分子量(K o l l i d o n(登録商標)17 P F, 7,000~11,000の範囲の量平均分子量)、約25,000の分子量(K o l l i d o n(登録商標)25,28,000~34,000の範囲の量平均分子量)、約50,000の分子量(K o l l i d o n(登録商標)30,44,000~54,000の範囲の量平均分子量)、及び約1,250

10

20

30

40

50

, 000 の分子量 (Kolidon (登録商標) 90 又は Kolidon (登録商標) 90F, 1,000,000 ~ 1,500,000 の範囲の量平均分子量) を有してもよい。

【0122】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、非晶質型の式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒプロメロースアセテートスクシナートである。ある実施形態では、式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物のヒプロメロースアセテートスクシナートに対する重量比は1:3から1:1の範囲内である。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリニアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリニアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、130から140の範囲内である。他のこの実施形態では、単一のTgは、約135である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式(1)の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

10

20

20

30

40

【0123】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、非晶質型の式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ポリビニルピロリドンである。ある実施形態では、式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物のポリビニルピロリドンに対する重量比は、1:3から1:1の範囲内である。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリニアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリニアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、175から約185の範囲内である。他のこの実施形態では、単一のTgは、約179である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式(1)の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

【0124】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、結晶質型の式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒプロメロースアセテートスクシナートである。ある実施形態では、式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物のヒプロメロースアセテートスクシナートに対する重量比は1:3から1:1の範囲内である。

【0125】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、結晶質型の式(1)のチエノトリニアゾロジ

50

アゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物（水和物を含む）、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはポリビニルピロリドンである。ある実施形態では、式（1）のチエノトリアゾロジアゼピン化合物のポリビニルピロリドンに対する重量比は、1：3から1：1の範囲内である。

【0126】

いくつかの実施形態では、固体分散体を含む医薬組成物は、噴霧乾燥により調製される。

【0127】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、式（1）のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物（水和物を含む）、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体及び薬学的に許容されるポリマーの噴霧乾燥した固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒプロメロースアセテートスクシナートである。ある実施形態では、化合物（1）のヒプロメロースアセテートスクシナートに対する重量比は、1：3から1：1の範囲内である。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度（Tg）の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、130から140の範囲内である。他のこののような実施形態では、単一のTgは、約135である。いくつかのこののような実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式（1）の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式（1）の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

【0128】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、式（1）のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物（水和物を含む）、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体及び医薬上許容されるポリマーの噴霧乾燥した固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはポリビニルピロリドンである。ある実施形態では、化合物（1）のポリビニルピロリドンに対する重量比は1：3から1：1の範囲内である。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度（Tg）の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、175から185の範囲内である。他のこののような実施形態では、単一のTgは、約179である。いくつかのこののような実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式（1）の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式（1）の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

【0129】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、非晶質型の式（1）のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物（水和物を含む）、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体、及び医薬上許容されるポリマーの噴霧乾燥した固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒプロメロースアセテートスクシナートである。ある実施形態では、式（1）

10

20

30

40

50

) のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物のヒプロメロースアセテートスクシナートに対する重量比は、1 : 3 から 1 : 1 の範囲内である。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリニアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリニアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度 (Tg) の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一の Tg は、130 から 140 の範囲内である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、75 % の相対湿度、40 で少なくとも 1 か月間曝露された。他のこの実施形態では、単一の Tg は、約 135 である。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式 (1) の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末 X 線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式 (1) の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物に関連する 2 シータの 21 ° 近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

10

20

30

40

【0130】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、非晶質型の式 (1) のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物（水和物を含む）、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体、及び医薬上許容されるポリマーの噴霧乾燥した固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ポリビニルピロリドンである。ある実施形態では、式 (1) のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物のポリビニルピロリドンに対する重量比は、1 : 3 から 1 : 1 の範囲内である。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリニアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリニアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度 (Tg) の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一の Tg は、175 から 185 の範囲内である。他のこの実施形態では、単一の Tg は、約 179 である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、75 % の相対湿度、40 で少なくとも 1 か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式 (1) の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末 X 線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式 (1) の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物に関連する 2 シータの 21 ° 近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

30

40

【0131】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、結晶質型の式 (1) のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物（水和物を含む）、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体、及び医薬上許容されるポリマーの噴霧乾燥した固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒプロメロースアセテートスクシナートである。ある実施形態では、式 (1) のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物のヒプロメロースアセテートスクシナートに対する重量比は、1 : 3 から 1 : 1 の範囲内である。

40

【0132】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、結晶質型の式 (1) のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物（水和物を含む）、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体、及び医薬上許容されるポリマーの噴霧乾燥した固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ポリビニルピロリドンである。ある実施形態では、式 (1) のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物のポリビニルピロリドンに対する重量比は、1 : 3 から 1 : 1 の範囲内である。

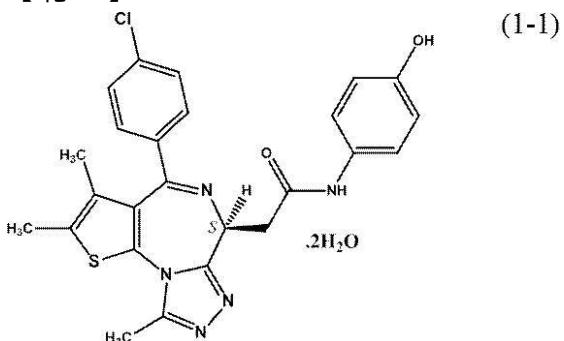
50

【0133】

ある好ましい実施形態において、本発明は、化合物 (1 - 1) :

【0134】

【化7】



10

【0135】

の2-[(6S)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノール[3,2-f]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド二水和物又は医薬上許容される塩、溶媒和物（水和物を含む）、ラセミ化合物、エナンチオマー、異性体、又は同位体標識体、及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む医薬組成物を提供する。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはHPMCA-Sである。ある実施形態では、分散体は、1:3ないし1:1の重量比で化合物（1-1）及びHPMCA-Sを有する。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。ある実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥される。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度（Tg）の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、单一のTgは、130から140の範囲内である。他のこのような実施形態では、单一のTgは、約135である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物（1-1）に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物（1-1）に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

20

【0136】

他の実施形態では、医薬組成物は、化合物（1-1）又は医薬上許容される塩、溶媒和物（水和物を含む）、ラセミ化合物、エナンチオマー、異性体、又は同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはPVPである。ある実施形態では、分散体が、1:3~1:1の重量比で化合物（1-1）及びPVPを有する。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。ある実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥される。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度（Tg）の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、单一のTgは、175から185の範囲内である。他のこの実施形態では、单一のTgは、約179である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物（1-1）に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物（1-1）に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

30

【0137】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、非晶質型のチエノトリアゾロジアゼピン化合物（1-1）又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物（水和物を含む）、そのラセ

40

50

ミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはH P M C A Sである。ある実施形態では、分散体は、1：3ないし1：1の重量比で化合物(1-1)及びH P M C A Sを有する。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。ある実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥される。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(T_g)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一の T_g は、130から140の範囲内である。他のこの実施形態では、単一の T_g は、約135である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

【0138】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、非晶質型のチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはP V Pである。ある実施形態では、分散体は、1：3ないし1：1の重量比で化合物(1-1)及びP V Pを有する。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。ある実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥される。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(T_g)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一の T_g は、175ないし185の範囲内である。他のこの実施形態では、単一の T_g は、約189である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

【0139】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、結晶質型のチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、H P M C A Sである。ある実施形態では、分散体は、1：3ないし1：1の重量比で化合物(1-1)及びH P M C A Sを有する。ある実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥される。

【0140】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、結晶質型のチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはP V Pである。ある実施形態では、分散体は、1：3ないし1：1の重量比で化合物(1-1)及びP V Pを有する。ある実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥される。

【0141】

本明細書に記載の本発明の固体分散体は、経口投与の際に特に有利な性質を示す。固体

10

20

30

40

50

分散体の有利な性質の例としては、動物又はヒトにおける標準的な生物学的利用能試験で投与された場合の、一定の高いレベルの生物学的利用能が挙げられるが、これに限定されない。本発明の固体分散体としては、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物及びポリマー及び添加剤を含む固体分散体が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の薬剤の水及び殆どの水性媒体に対する溶解度がわずかであることから、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物を添加剤と単に混合するだけでは成し遂げられない、血流中への式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の吸収を達成することができる。式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の生物学的利用能は、さまざまな *in vitro* 及び / 又は *in vivo* 研究を用いて測定され得る。*in vivo* 研究は、例えば、ラット、イヌ又はヒトを用いて行ってもよい。

10

20

30

40

50

【0142】

生物学的利用能は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の血清濃度又は血漿濃度を、縦座標(Y軸)に、横座標(X軸)の時間に対してプロットすることにより得られる曲線下面積(AUC)値によって測定してもよい。次いで、固体分散体の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)のAUC値を、ポリマーを伴わない当量濃度の式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)のAUC値と比較する。いくつかの実施形態では、固体分散体は、イヌに経口投与した場合に、等量の式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物を含む対照組成物をイヌに静脈投与することによって提供される対応するAUC値の少なくとも0.4倍、0.5倍、0.6倍、0.8倍、1.0倍から選ばれる曲線下面積(AUC)値を提供する。

【0143】

生物学的利用能は、胃の環境及び腸の環境のpH値を模した *in vitro* 試験により測定してもよい。測定は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の固体分散体を、1.0~2.0の範囲のpHを有する水性の *in vitro* 試験培地に分散させ、次いで、pHを、対照 *in vitro* 試験培地中で5.0及び7.0の範囲のpHに調整することにより行ってもよい。式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度は、pH調整に続く最初の二時間はいつでも測定してもよい。いくつかの実施形態では、固体分散体は、5.0~7.0の範囲のpHの水性 *in vitro* 試験培地中で、ポリマーを伴わない式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度に比べて、少なくとも5倍濃い濃度、少なくとも6倍濃い濃度、少なくとも7倍濃い濃度、少なくとも8倍濃い濃度、少なくとも9倍濃い濃度、又は少なくとも10倍濃い濃度から選ばれる、式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度を提供する。

【0144】

他の実施形態では、1.0~2.0のpHを有する水性 *in vitro* 試験培地中に置かれた固体分散体の式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度は、ポリマーを伴わない式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度と比べて少なくとも40%、少なくとも50%高く、少なくとも60%、少なくとも70%；少なくとも80%である。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体のポリマーはHPMCASである。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体のポリマーは、PVPである。

【0145】

他の実施形態では、固体分散体の式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、及びヒプロメロースフタレート及びアクリル酸エチル・メタ

クリル酸メチル - トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド共重合体からなる群から選ばれる医薬上許容されるポリマーの固体分散体の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度と比べて、それぞれの固体分散体を1.0~2.0のpHを有する水性in vitro試験培地に置いた場合に、少なくとも40%、少なくとも50%高く、少なくとも60%、少なくとも70%；少なくとも80%である。いくつかのこののような実施形態では、固体分散体のポリマーは、HPMCA/Sである。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体のポリマーは、PVPである。

【0146】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の固体分散体は、湿度及び温度に長時間曝された場合に、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の再結晶化に対して安定性を示す。ある実施形態では、非晶質のままである式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度は、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%及び少なくとも99%から選ばれる。

10

【0147】

(V. 剤形)

本発明の固体分散体で用いることができる適切な剤形としては、カプセル剤、錠剤、ミニ錠剤、ビーズ剤、ビードレット剤、ペレット剤、顆粒剤、粒剤及び散剤が挙げられるが、これらに限定されない。適切な剤形はコーティングされていてもよく、例えば、腸溶コーティングでコーティングされていてもよい。適切なコーティング剤には、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリメチルアクリル酸コポリマー又はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(HPMCA/S)が含まれてもよいが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、例えば、同一試料において、本発明のチエノトリアゾロジアゼピンのある分子は、クラスターとして存在してよい一方で、ある分子は、担体と共に分子として分散しているような特定の組み合わせがなされ得る。

20

【0148】

いくつかの実施形態では、本発明の固体分散体は、錠剤、カプレット剤又はカプセル剤として製剤化されてもよい。1つのいくつかの実施形態では、本発明の固体分散体は、ミニ錠剤又は口腔内に流し込む顆粒剤、又は構成用経口散剤として製剤化してもよい。いくつかの実施形態では、本発明の固体分散体は、他の賦形剤(例、再結晶/沈殿阻害ポリマー、矯味成分等)と組み合わせて適切な希釈剤中で分散させ、すぐに使える懸濁製剤を得ることができる。いくつかの実施形態では、本発明の固体分散体は、小児治療のために製剤化してもよい。

30

【0149】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、経口投与として製剤化される。ある実施形態では、医薬組成物は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体；及びポリマー担体を含む、本明細書に記載の様々な実施形態に従う固体分散体を含む。ある実施形態では、さらに、医薬組成物は、1以上の添加剤(例えは崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、結合剤及びフィラー)を含む。

40

【0150】

医薬組成物で用いるための適切な医薬上許容される滑沢剤及び医薬上許容される流動促進剤の例としては、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、デンプン、タルク、三塩基性リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリエチレングリコール、粉末セルロース、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸、水素化ひまし油、モノステアリン酸グリセリル及びフル酸ステアリルナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0151】

医薬組成物で用いるための適切な医薬上許容される結合剤の例としては、デンプン；セルロース及びその誘導体、例えば、微結晶性セルロース（例、F M C の A V I C E L P H）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及びヒドロキシルプロピルメチルセルロース（H P M C、例、ダウ・ケミカル製のM E T H O C E L）；スクロース、デキストロース、コーンシロップ；多糖類；及びゼラチンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0152】

医薬組成物で用いられる適切な医薬上許容されるフィラー及び医薬上許容される希釈剤の例としては、粉砂糖、圧縮糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース（M C C）、粉末セルロース、ソルビトール、スクロース及びタルクが挙げられるが、これらに限定されない。10

【0153】

いくつかの実施形態では、賦形剤は医薬組成物において1つ以上の機能を果たしてもよい。例えば、フィラー又は結合剤は、崩壊剤、流動促進剤、抗被着剤、滑沢剤、甘味料等であってもよい。

【0154】

いくつかの実施形態では、本発明の医薬組成物は、さらに、酸化防止剤（例、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシルアニソール（B H A）、ブチル化ヒドロキシルエン（B H T）、-トコフェロール、没食子酸プロピル及びフマル酸）、抗菌剤、酵素阻害剤、安定剤（例、マロン酸）及び／又は保存剤のような添加剤又は成分を含んでいてもよい。20

【0155】

一般的に、本発明の医薬組成物は、任意の適切な固形剤に製剤化してもよい。いくつかの実施形態では、本発明の固体分散体は、投与のために、例えば、カプセル剤又は錠剤のような単位剤形、又は顆粒剤又は粒剤又は散剤のような複粒子系で調合される。

【0156】

ある実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載の固体分散体の様々な実施形態に従う、式（1）のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート（H P M C A S）の固体分散体を含み、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体において非晶質であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート（H P M C A S）に対して1：3ないし1：1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有し；45～50重量%のラクトース水和物；35～40重量%の微結晶性セルロース；4～6重量%のクロスカルメロースナトリウム；0.8～1.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；及び0.8～1.5重量%のステアリン酸マグネシウムを有する。30

【0157】

（V I . 用量）

ある実施形態では、本発明は、任意の適切な固形剤に製剤化されていてもよい医薬組成物を提供する。ある実施形態では、本発明に従う医薬組成物は、約10m g～約100m gの範囲の用量である本明細書に記載の式（1）のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を含む。ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、約10m g～約100m g、約10m g～約90m g、約10m g～約80m g、約10m g～約70m g、約10m g～約60m g、約10m g～約50m g、約10m g～約40m g、約10m g～約30m g、及び約10m g～約20m gからなる群から選ばれる用量である本明細書に記載の式（1）のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を含む。ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、約10m g、約50m g、約75m g、約100m gからなる群から選ばれる用量の本明細書に記載の式（1）のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を含む。

【0158】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、週一回、六日ごとに一日一回、五日ごとに40

10

20

30

40

50

一日一回、四日ごとに一日一回、三日ごとに一日一回、一日おきに一日一回、一日一回、一日二回、一日三回、一日四回及び一日五回からなる群から選ばれる剤形で、約1mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約4mg、約5mg、約7.5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg及び約150mgからなる群から選ばれる用量である本明細書に記載の式(I)のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を、それを必要とする被験体に投与することを含む。他の実施形態では、上述の用量又は剤形のいずれかは、一定期間ごとに減少し、又は一定期間ごとに増加する。

10

【0159】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、週一回、六日ごとに一日一回、五日ごとに一日一回、四日ごとに一日一回、三日ごとに一日一回、一日おきに一日一回、一日一回、一日二回、一日三回、一日四回及び一日五回からなる群から選ばれる剤形で、約1mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約4mg、約5mg、約7.5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg及び約150mgからなる群から選ばれる用量である、化合物(1-1)、(1-2)、(1-3)、(1-4)、(1-5)、(1-6)、(1-7)、(1-8)、(1-9)、(1-10)、(1-11)、(1-12)、(1-13)、(1-14)、(1-15)、(1-16)、(1-17)及び(1-18)からなる群から選ばれるチエノトリアゾロジアゼピンを、それを必要とする対象に投与することを含む。他の実施形態では、上述の用量又は剤形の何れかは、一定期間ごとに減少し、又は一定期間ごとに増加する。

20

【0160】

このような単位剤形は、個々の治療目的、治療段階等に応じて一日1ないし5回投与することが好適である。ある実施形態では、剤形は、少なくとも二日間続けて少なくとも一日一回それを必要とする被験体に投与してもよい。ある実施形態では、剤形は、一日おきに少なくとも一日一回それを必要とする被験体に投与してもよい。ある実施形態では、剤形は、それを必要とする被験体に、少なくとも週ごとに投与してもよいし、均等及び/又は不均等な用量に分割して投与してもよい。ある実施形態では、剤形は、週ごとに、三日おきに及び/又は週に6回としてそれを必要とする被験体に投与してもよい。ある実施形態では、剤形は、一日おき、三日ごと、四日ごと、五日ごと、六日ごと及び/又は週ごとに分割された用量を、それを必要とする被験体に投与してもよい。ある実施形態では、剤形は、月ごとに2以上に均等に又は不均等に分割した用量を、それを必要とする被験体に投与してもよい。

30

【0161】

例えば、カプセル剤、錠剤、ミニ錠剤、ビーズ剤、ビードレット剤、ペレット剤、顆粒剤、粒剤又は散剤で用いられる剤形はコーティングされていてもよく、例えば、腸溶コーティングでコーティングされていてもよい。適切なコーティング剤には、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリメチルアクリル酸共重合体又はヒドロキシルプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(HPMCAS)が含まれてもよいが、これらに限定されない。

40

【0162】

(VII. プロセス)

本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、遊離塩基として存在してもよく、又は酸付加塩として存在してもよく、それらは、米国特許出願公開番号2010/0286127号(その全体が参照により本明細書に又は本出願に組み込まれる)に記

50

載の手順に従って得ることができる。本発明のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の個々のエナンチオマー及びジアステレオマーは、不斉中心又は立体中心を含む市販の出発原料からの合成により、或いはラセミ混合物を調製し、続いて当業者によく知られている方法で分割することにより調製することができる。これらの分割法は、(1)エナンチオマー混合物のキラル補助基への結合、再結晶又はクロマトグラフィーによる得られたジアステレオマー混合物の分離、及び光学的に純粋な生成物の補助基からの遊離、(2)光学活性分割剤を用いる塩形成、(3)キラル液体クロマトグラフカラムでの光学鏡像異性体混合物の直接的分離、又は(4)立体選択化学又は酵素試薬を使用した速度論的分割により例示される。ラセミ混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー又はキラル溶媒中での化合物の結晶化のような周知の方法によりそれらの成分エナンチオマーに分割することもできる。

10

【0163】

必要に応じて、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物の特定のエナンチオマーは、不斉合成により、或いはキラル補助基での誘導（ここでは、得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断し、純粋な所望のエナンチオマーを提供する）により調製してもよい。別 の方法としては、分子が、塩基性官能基（例えばアミノ）、又は酸性官能基（例えばカルボキシル）を含む場合、ジアステレオマー塩を、適切な光学活性酸又は塩基と形成し、続いて、ジアステレオマーを分割し、そして、当技術分野でよく知られた分別結晶化又はクロマトグラフの手段で形成し、それに続いて純粋なエナンチオマーを回収する。当技術分野でよく知られた様々な方法を用いて、通常約80%を超える鏡像体過剰率で式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物を調製することができる。有利には、好ましい鏡像体過剰率は、80%を超え、好ましくは90%を超え、より好ましくは95%を超え、及び最も好ましくは99%以上である。

20

【0164】

本発明の固体分散体は、融解及び溶媒蒸発を含む多くの方法で調製することができる。また、本発明の固体分散体は、Chiou WL, Riegelman S:「Pharmaceutical applications of solid dispersion systems」, J. Pharm. Sci. 1971; 60: 1281-1302; Serajuddin ATM:「Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs」, J. Pharm. Sci. 1999; 88: 1058-1066; Leuner C, Dressman J:「Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions」, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2000; 50: 47-60; and Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P:「Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs」, Drug Discovery Today 2007; 12: 1068-1075（全て、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載の手順に従って調製することができる。

30

【0165】

ある実施形態では、本発明の固体分散体は、融解プロセスにより調製される。ある実施形態では、融解プロセスは、担体と共に1以上の様々な実施形態の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンを融解することを含む。ある実施形態では、融解プロセスは、融解した本発明の化合物及び担体を冷却することを含む。ある実施形態では、融解プロセスは、融解した化合物及び担体の粉碎を含む。ある実施形態では、融解した本発明の化合物及び担体を粉碎して、冷却工程が続く。

40

【0166】

50

式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン又は医薬上許容される塩、その溶媒和物、その水和物、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体と、担体が不適合であるいくつかの実施形態では、界面活性剤を融解工程間に加えて、加熱混合物中で二液相又は懸濁液の形成を妨げてもよい。いくつかの実施形態では、1以上の様々な実施形態の式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピンを、融解状態で薬剤及び担体両方を使用する代わりに、予め融解した担体中に懸濁し、それにより、プロセスの温度を低下させる。ある実施形態では、融解した薬剤及び担体の混合物は、氷浴攪拌により冷却される。ある実施形態では、融解した薬剤及び担体の混合物を、スプレー冷却(別の方法では、スプレー凝固)により冷却及び固化する。

【0167】

10

ある実施形態では、融解した薬剤及び担体の混合物を、周囲温度の又は冷却した低温空気を通して、融解物を冷却チャンバーにスプレーすることにより融解物から粒子を形成することによって冷却及び固化する。ある実施形態では、融解した薬剤及び担体の混合物を、適切な流動床処理装置で融解分散体の噴霧化及び再固化により冷却及び固化する。ある実施形態では、融解した薬剤及び担体の混合物を、加熱可能な高剪断ミキサーでの溶融造粒により冷却及び固化する。

【0168】

20

いくつかの実施形態では、ホットステージ押し出し又は溶融凝集を、薬剤の融解限界を防ぐために使用してもよい。ホットステージ押し出しは、予め溶融温度で短時間混合した薬剤及び担体の高い回転速度での押し出しからなる；得られた生成物は、室温で冷却後回収し、粉碎する。

【0169】

30

ある実施形態では、1以上の様々な実施形態の式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピンを、低い処理温度で処理し、任意の熱的に不安定な化合物の分解を防ぐ。ある実施形態では、低い処理温度は、二酸化炭素のような一時的な可塑剤を用いるホットステージ押し出しと結びつけることにより達成される。ある実施形態では、融解凝集が、従来の高剪断ミキサー又は回転処理装置における本発明に従う固体分散体の調製で使用される。ある実施形態では、加熱した賦形剤に本発明に従うチエノトリニアゾロジアゼピン化合物を含む溶融担体を加えることにより、本発明に従う固体分散体を調製する。ある実施形態では、本発明に従うチエノトリニアゾロジアゼピン及び1以上の賦形剤の加熱混合物に溶融担体を加えることにより、本発明に従う固体分散体を調製する。ある実施形態では、本発明に従うチエノトリニアゾロジアゼピン化合物、担体及び1以上の賦形剤の混合物を、担体の融解範囲内又はそれを超える温度に加熱することにより、本発明に従う固体分散体を調製する。

【0170】

40

いくつかの実施形態では、式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピンの製剤に関する1以上の様々な実施形態は、溶媒エバボレーション法により調製される。ある実施形態では、溶媒エバボレーション法は、揮発性溶媒中に式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物、担体を溶解し、次いでその揮発性溶媒を留去させることを含む。ある実施形態では、揮発性溶媒は、1以上の賦形剤であってもよい。ある実施形態では、1以上の賦形剤としては、固着防止剤、不活性フィラー、界面活性剤、湿潤剤、pH調整剤及び添加剤が挙げられるが、これらに限定されない。ある実施形態では、賦形剤は、揮発性溶媒中に、溶解してもよいし、或いは懸濁状態又は膨潤状態にしてもよい。

【0171】

ある実施形態では、本発明に従う固体分散体の調製には、揮発性溶媒中に懸濁した1以上の賦形剤を乾燥せることが含まれる。ある実施形態では、乾燥には、真空乾燥、低温での揮発性溶媒の低速留去、ロータリーエバボレーターの使用、噴霧乾燥、噴霧造粒、凍結乾燥、又は超臨界流体の使用が含まれる。

【0172】

50

ある実施形態では、式(1)に従うチエノトリニアゾロジアゼピン組成物の製剤の噴霧乾燥調製は、小滴に組成物の懸濁液又は溶液を噴霧して、続いて、製剤から溶媒を迅速除去

することを含むことが用いられる。ある実施形態では、本発明に従う製剤の調製は、溶媒中の組成物の溶液又は懸濁液を、適切な化学的に及び／又は物理的に不活性なフィラー（例えば、ラクトース又はマンニトール）に噴霧する噴霧造粒が含まれる。ある実施形態では、組成物の溶液又は懸濁液の噴霧造粒は、二方向ノズル又は三方向ノズルを介して達成される。

【0173】

いくつかの実施形態では、本発明に従う固体分散体の調製には、超臨界流体の使用が含まれる。用語「超臨界流体」とは、その臨界温度及び臨界圧力以上の単一の流体相として存在する物質をいう。ある実施形態では、本発明に従う製剤の調製には、超臨界二酸化炭素流体の使用が含まれる。ある実施形態では、超臨界流体技術を使用する本発明に従う製剤の調製は、一般的な溶媒に式（1）に従うチエノトリアゾロジアゼピン化合物及び担体を溶解し、二酸化炭素と共にノズルを通して粒子形成容器に同時に導入し、溶液を噴霧し、溶媒を超臨界流体により素早く抽出し、それにより、容器の壁上の固体分散体粒子の沈殿物を得ることを含む。

10

【0174】

いくつかの実施形態では、本発明に従う固体分散体の調製は、共沈殿物法の使用を含む。ある実施形態では、式（1）に従うチエノトリアゾロジアゼピン組成物及び担体溶液に溶媒を滴下せずに、持続的に攪拌する。ある実施形態では、溶媒を添加しない間に、式（1）に従うチエノトリアゾロジアゼピン組成物及び担体を共沈殿し、マイクロ粒子を形成する。ある実施形態では、得られたマイクロ粒子をろ過し、乾燥し、所望の固体分散体を得る。

20

【0175】

混合する式（1）の化合物及びポリマー担体の割合は、式（1）の化合物の生物学的利用能を向上させることができる限り特に限定されず、ポリマーの種類に応じて異なる。

【0176】

本発明は、以下の非限定的な実施例で説明される。

【0177】

（VII. 実施例）

本発明は、以下の非限定的な実施例で説明される。

【0178】

30

実施例1：化合物（1-1）の固体分散体のin vitroスクリーニング

10種の固体分散体は、化合物（1-1）、並びにヒプロメロースアセテートスクシナート（H P M C A S - M ）、ヒプロメロースフタレート（H P M C P - H P 5 5 ）、ポリビニルピロリドン（P V P ）、P V P - 酢酸ビニル（P V P - V A ）、及びオイドラギットL 1 0 0 - 5 5 を含む5種のポリマーのうち1種を用い、各ポリマーに対して25%及び50%両方の化合物（1-1）を加えて調製した。固体分散体は、噴霧乾燥し、続いて低温コンベクションオーブン内で二次乾燥することを用いる溶媒エバボレーション法により調製された。それぞれの固体分散体のパフォーマンスは、薬剤の総量と、長時間溶液中に存在するフリーの薬剤の量の両方で測定する非沈降溶解パフォーマンス試験によって評価した。非沈降溶解が選択されたのは、低い溶解性の化合物のin vivo条件を最もよく表現するためである。この試験は、in vivo条件を模倣して、分散体を試験培地に導入してからおよそ30ないし40分後の胃のpH（0.1N NaCl, pH 1.0）から腸内のpH（Fa F S S I F , pH 6.5）への分散体の「胃の移動」を含む[Fa F S S I F は絶食状態の腸内を模した溶液（F a s t e d S t a t e S i m u l a t e d I n t e s t i n a l F l u i d ）であり、3mMタウロコール酸ナトリウム、0.75mMレシチン、0.174g NaOHペレット、1.977g NaH₂PO₄·H₂O、3.093g NaCl及び精製水500mLからなる]。溶解した薬剤の量は、高速液体クロマトグラフィー（H P L C ）法及びアジレント1100シリーズH P L C を用いて定量化した。製剤の溶解プロファイル（図1A-1J）は、同じ溶媒中の製剤化していない化合物と比較して全ての分散体候補中の薬剤の溶解度が大き

40

50

く増加したことを示した。固体分散体の中で、PVPにおける25%化合物(1-1)、HPMCA S - Mにおける25%化合物(1-1)、及びHPMCA S - Mにおける50%化合物(1-1)の分散体は、腸内のpHで放出されたフリーの薬剤のレベルが高まつたという知見に基づけば、製剤化されていない化合物に比べて高い経口吸収をもたらす。

【0179】

実施例2：化合物(1-1)の固体分散体のin vivoスクリーニング

化合物(1-1)の固体分散体、即ち、PVPにおける25%化合物(1-1)、HPMCA S - MGにおける25%化合物(1-1)、及びHPMCA S - Mにおける50%化合物(1-1)の分散体を、in vivo研究のためにより大きなスケールで調製した。それぞれの製剤を、実施例1に記載のin vitro溶解試験で評価した。これらの分散体が非晶質であること及び均質であること両方を確認するために、それぞれの分散体を、粉末X線回析(PXRD)及び変調示差走査熱量計(mDSC)で評価した。X線回折計はBruker D-2 Phaserであった。さらに、それぞれの分散体のガラス転移温度(Tg)に対する水の影響を理解するために、予め設定相対湿度(即ち、25%、50%及び75%RH)で少なくとも18時間平衡化した試料についてmDSCを実行した(水は、固体分散体に対して可塑剤として作用することができ、活性化合物又はポリマーによる系の吸湿性は、これらの系による水の取り込み量に影響し得る。)。

【0180】

非沈降溶解の結果(図2A～2C)は、実施例1における分散体で見られるものに匹敵した。PXRD結果(図3)は、分散体の何れでも結晶質の化合物の存在を示さず、mDSC結果(図4A～4C)は、それぞれの分散体について単一のガラス転移温度(Tg)であり、それぞれ分散体が均質であることを示した。それぞれについて、Tg及び相対湿度の間で逆相関が観察された(図5)。とりわけ、75%RHで平衡化したPVP固体分散体における25%化合物(1-1)については、2つのTgが存在し、相分離が生じていることを示した。また、この分散体は、75%RHでの溶融を示し、RHの平衡化時に結晶化が起きることを示唆した(図6)。この発見は、PVP分散体における25%化合物(1-1)が、HPMCA S - M分散体より不安定であってもよいことを示唆する。

【0181】

3種の分散体の生物学的利用能を評価するために、雄のビーグル犬のグループ(グループ毎に3頭)に、3mg/kgの用量の化合物(1-1)の固体分散体の水性懸濁液を経口強制投与し、或いは水：エタノール：ポリエチレングリコール(P EG)400(60:20:20)に1mg/kgの用量の化合物(1-1)を溶解して橈側皮静脈に静脈内ボーラスとして投与した。血液試料を、静脈内投与の0(投与前)、5、15及び30分後、並びに1、2、4、8、12及び24時間後に、経口強制投与の0(投与前)、15及び30分後、並びに1、2、4、8、12及び24時間後に各動物の頸静脈から回収した。それぞれ試料に存在する化合物(1-1)の量を、定量下限0.5ng/mLの適切なLC-MS/MS法を用いて検出した。血漿濃度時間曲線下面積(AUC)は、末端排出相を無限に外挿することなく最終の測定可能濃度までの直線台形公式の使用により決定した。排出半減期(t_{1/2})は、対数の濃度時間曲線の末端直線部分の最小二乗回帰分析により計算した。最大血漿濃度(C_{max})及びC_{max}に対する時間(t_{max})を、血漿濃度データから直接得た。経口生物学的利用能(F)を、経口投与後の投与標準化AUCを静脈投与後の投与標準化AUCで割って計算し、百分率(%)として報告した。下記表1でまとめた結果から、PVPにおける25%化合物(1-1)、HPMCA S - Mにおける25%化合物(1-1)、並びにHPMCA S - Mにおける50%化合物(1-1)の固体分散体のそれぞれ58%、49%及び74%の平均経口生物学的利用能が得られた。

【0182】

表1：イヌへの経口(po)投与及び静脈内(iv)投与後の化合物(1-1)の薬物動態パラメーター(値は3頭のイヌからの平均である)

【0183】

10

20

30

40

50

【表1】

化合物(1-1)製剤	用量 &経路	C _{max} (ng/L)	t _{max} (hr)	AUC (ng·min/mL)	t _{1/2} (hr)	F (%)
水:エタノール:PEG400 (60:20:20)中の溶液	1 mg/kg IV	769	0.083	53,312	1.5	----
25%化合物(1-1)/PVP の 固体分散体の水性懸濁液	3 mg/kg PO	487	1.0	93,271	1.6	58
25%化合物(1-1)/HPMCAS-M の 固体分散体の水性懸濁液	3 mg/kg PO	228	0.5	78,595	2.0	49
50%化合物(1-1)/HPMCAS-M の 固体分散体の水性懸濁液	3 mg/kg PO	371	1.0	118,174	1.5	74

10

20

30

40

50

【0184】

A U C : 血漿濃度時間曲線下面積 ; C_{m a x} : 最大血漿濃度 ; F : 生物学的利用能 ; H P M C A S : ヒプロメロースアセテートナトリウム ; I V : 静脈内 ; P E G : ポリエチレングリコン ; P O ; p e r o s 、 経口 ; P V P : ポリビニルピロリドン ; t_{m a x} : C_{m a x} の時間 ; t_{1/2} : 血漿排出半減期

【0185】

実施例3：化合物(1-1)の固体分散体を含むカプセルの調製及び臨床使用

10 mg 力価のゼラチンカプセルを、血液系悪性腫瘍を患う患者における初期臨床研究のために調製した。実施例1及び2に記載された化合物(1-1)の固体分散体の i n v i t r o 及び i n v i v o 試験の結果に基づいて、H P M C A S - M における 50 % 化合物(1-1)の固体分散体が、カプセル開発のために選択された。サイズ3のゼラチンハードカプセル中で 190 mg の充填量を目標にカプセル開発を開始した。これは、この構造が、医薬組成物を維持させることができる一方で、より大きなサイズのカプセルを充填することで潜在的にカプセル力価を増加させることができるためである。経験に基づき、異なる量の崩壊剤を伴い且つ湿潤剤を伴って及び伴わずに、4種のカプセル製剤を設計した。全ての4種の製剤で同様の崩壊試験及び溶解試験の結果を示したため、最も単純な製剤（湿潤剤及び最小崩壊剤を伴わないもの）が、製造の観点から選択された。製造プロセスの開発及びスケールアップの研究が行われ、固体分散体の噴霧乾燥プロセス及び乾燥後の時間；混合パラメーター；目的の嵩密度のおよそ 0.60 g / c c を達成するための混合物の乾式圧縮造粒及び製粉；及びカプセルの充填条件を確認した。

【0186】

結晶質の化合物(1-1)及びポリマーのヒプロメロースアセテートスクシネット(H P M C A S - M)を、アセトンに溶解し、噴霧乾燥し、装填する 50 % 化合物(1-1)を含む固体分散体中間体(S D I)顆粒剤を製造した。S D I は、非晶質を示す P X R D 分析、及び均質を示す M D S C 分析（即ち、周囲条件下で单一の T g ）により示された。H P M C A S - M 固体分散体(1000 g)における 50 % 化合物(1-1)、及び賦形剤（微結晶性セルロースフィラー結合剤(4428 g)、クロスカルメロースナトリウム崩壊剤(636 g)、コロイド状二酸化ケイ素分散剤/滑沢剤(156 g)、ステアリン酸マグネシウム分散剤/滑沢剤(156 g)及びラクトース一水和物フィラー(5364 g)を含む）が、段階的に V - ブレンダーで配合された。次いで、混合物を、圧縮し、顆粒化し、およそ 0.6 g / m L の嵩密度を得た。混合物を、自動充填機を用いてサイズ3のゼラチンハードカプセル（目的の充填量：190 mg ）に分配し、出来上がったカプセルを、カプセル研磨機を用いて研磨した。

【0187】

薬物動態評価を、H P M C A S における 50 % 化合物(1-1)の固体分散体を含む 10 mg のカプセルを経口投与した後に行い、結果を、化合物(1-1)のオイドラギット固体分散体を含む 4 × 10 mg のカプセルを健康なボランティアに経口投与した後に行わ

れた薬物動態評価と比較した。

【0188】

2種の医薬組成物の比較を下記の表2A及び2Bに示す。オイドラギット製剤は、以前に、2009年1月8日公開の米国特許出願2009/0012064A1の実施例5に記載されていた。その出願には、水及びエタノールの混合液中で、式(A)のチエノトリアゾロジアゼピン、及びアンモニオメタクリレート共重合体type B(オイドラギットRS)、メタクリル酸共重合体type C(オイドラギットL100-55)、タルク及びケイ酸アルミニ酸マグネシウムを含むコーティング賦形剤を溶解すること及び/又は分散することにより、オイドラギット固体分散体製剤を調製することが記載されていた。次いでこの不均質混合物を、遠心流動床造粒機を用いて、微結晶性セルロース球(Nonpareil 1101, Freud)に塗布し、顆粒剤を製造し、サイズ2のヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルに分配した。

10

【0189】

両方の臨床研究において、化合物(1-1)の血液レベルを、有効なLC-MS/MS法を用いて決定し、薬物動態分析を、カプセル投与後24時間にわたる様々な時点で測定した化合物(1-1)の血漿濃度に基づいて行った。以下の表3にまとめた結果は、HPMCAS-M固体分散体製剤が、ヒトにおいて、AUCに基づくオイドラギット固体分散体製剤よりも3倍以上高い生物学的利用能を有することを示した(924*4/1140, 投与された用量の差に対して調整)。さらに、観察された T_{max} に基づけば、HPMCAS製剤は、オイドラギット製剤と比較してより急速に吸収する(1時間の T_{max} に対して4~6時間)。HPMCAS-Mの固体分散体製剤を用いた全身曝露における顕著な改善は予想外であった。

20

【0190】

表2A：臨床使用のための化合物(1-1)の固体分散体カプセル

化合物(1-1)の50%HPMCASの固体分散体を含む医薬組成物：10mg力値，サイズ3のゼラチンハードカプセル

【0191】

【表2A】

成分	機能	カプセル含有量	
		mg	重量%
式(II)の化合物	活性剤	10.0*	5.56
ヒプロメロースアセテートスクシナート(HPMCAS-M)	固体分散体の担体	10.0	5.56
ラクトース水和物	フライ	85.0	47.22
微結晶性セルロース	フライ結合剤	70.0	38.89
クロスカルメロースナトリウム	崩壊剤	10.0	5.56
コロイド状二酸化ケイ素	分散剤/滑沢剤	2.5	1.39
ステアリン酸マグネシウム	分散剤/滑沢剤		
		合計	190.0
			100.0

30

【0192】

表2B：化合物(1-1)のオイドラギットL100-55固体分散体を含む医薬組成物：10mg力値，サイズ2のゼラチンハードカプセル

【0193】

40

【表2B】

成分	機能	カプセル内容量	
		mg	重量%
化合物(1-1)	活性剤	10.0*	3.8
コア：			
微結晶性セルロース球 (ノンパレル 101,フロイント社)	ビヒクル	100.0	38.5
化合物/ポリマー層：			
アンモニオメタクリレート共重合体, typeB(NF.欧洲薬局方) (オイドラギット RS, エボニック)	コーティング剤	10.8	4.2
メタクリル酸共重合体,type C(NF)/ メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体(1:1)type A(欧洲薬局方) (オイドラギット L100-55, エボニック)	コーティング剤	25.2	9.7
タルク	コーティング剤	88.2	33.9
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム (ノイシリン,富士化学)	コーティング剤	20.0	7.7
クエン酸トリエチル	可塑剤	5.0	1.9
二酸化ケイ素	流動化剤	0.8	0.3
		260.0	100.0

* 無水物として

10

20

30

【0194】

表3：ヒトに対する化合物（1-1）の固体分散体の経口投与後の薬物動態パラメーター

【0195】

【表3】

化合物(1-1)製剤	# 患者	用量及び経路	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
オイドラギット固体分散体 製剤	7	40mg PO	83	4~6	1140
50%HMPCAS-M 固体分散体 製剤	7	10mg PO	286	1	925

【0196】

A U C_{0 - 2 4 h} : 24時間にわたるOTX015血漿濃度対時間曲線下面積C_{m a x} : 血漿中の最大濃度

h r : 時間

H P M C A S : ヒプロメロースアセテートスクシナート

m L : ミリリッター

n g : ナノグラム

P O : p e r o s , 経口

T_{m a x} : C_{m a x} の時間

【0197】

実施例4. ラットにおける経口曝露

化合物（1-1）の固体分散体の3製剤の経口生物学的利用能をラットで決定した。選択された3種の分散体は、PVPにおける化合物（1-1）の25%分散体、HPMCA-S-MGにおける化合物（1-1）の25%分散体、及びHPMCAS-MGにおける化合物（1-1）の50%分散体である。研究に用いた動物は、トゥルク大学（フィンランド）の中央動物実験室から入手した特定の病原体を有さない（SPF）Hsd:Sprague Dawley Ratであった。ラットは、もともとHarlan（オランダ）から購入された。ラットは10週齢の雌だった。12匹のラットが研究に用いられた。動

40

50

物を、ポリカーボネート製の Makrolon II ケージに入れた（1ケージあたり3匹の動物）。動物室の温度は 21 ± 3 であり、動物室の相対湿度は $55 \pm 15\%$ であり、動物室の照明は人工的であり、12時間明暗期間のサイクルとした（18：00時と06：00時の間の暗期）。Aspen chip（Tapvei Oy, エストニア）を寝床として使用し、寝床を少なくとも週一回交換した。食事及び水を動物に投与する前に供給したが、投与後はじめの2時間で除去した。

【0198】

PVPにおける化合物（1-1）の25%分散体、HPMCAS-MGにおける化合物（1-1）の25%分散体、及びHPMCAS-MGにおける化合物（1-1）の50%分散体を含む経口投与液剤は、適切な量を用いた分散体を入れた容器に予め計算された量の滅菌注射用水を加えて調製し、化合物（1-1）を0.75mg/mLの濃度とした。経口投与液剤は、各投与の20秒前に渦流混合した。0.25mg/mLの化合物（1-1）を含む静脈内投与用の投与溶液は、4mLの平均分子量400Da（PEG400）のポリエチレングリコール、4mLのエタノール（96%純度）及び12mLの滅菌注射用水を含む混合物に5mgの化合物（1-1）を溶解することにより調製した。PVPにおける化合物（1-1）の25%分散体を含む投与溶液を、水の添加後30分以内に使用した。HPMCAS-MGにおける化合物（1-1）の25%分散体、及びHPMCAS-MGにおける化合物（1-1）の50%分散体を含む投与溶液を、水の添加後60分以内に使用した。4mL/kgの用量容積を用いて、静脈内投与のための1mg/kg及び経口投与のための3mg/kgの化合物（1-1）の用量レベルを得た。用量設定を表4に示す。

10

20

30

40

【0199】

表4. ラットの経口曝露研究のための投与設定

【0200】

【表4】

ラット	重量	用量(mL)	試験項目	経路
1	236.5	0.95	化合物(1-1)	静脈内
2	221	0.88	化合物(1-1)	静脈内
3	237.5	0.95	化合物(1-1)	静脈内
4	255.5	1.02	PVPにおける化合物(1-1)の25%分散体	経口
5	224.2	0.90	PVPにおける化合物(1-1)の25%分散体	経口
6	219.2	0.88	PVPにおける化合物(1-1)の25%分散体	経口
7	251.6	1.01	HPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の25%分散体	経口
8	240.4	0.96	HPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の25%分散体	経口
9	238	0.95	HPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の25%分散体	経口
10	226.6	0.91	HPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の50%分散体	経口
11	228.4	0.91	HPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の50%分散体	経口
12	228.5	0.91	HPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の50%分散体	経口

【0201】

投与後0.25、0.5、1、2、4、8、12及び24時間の時点で、5μLのエチ

50

レンジアミン四酢酸(EDTA)溶液を含むエッペンドルフチューブに、およそ50μLの血液試料を採取した。それぞれの試料を前述の時点から5分以内の時間幅で採取した。分析のために、それぞれの試料から、20μLの血漿を得、ドライアイスの温度で保存した。化合物(1-1)の各試料の濃度分析を、定量下限0.5ng/mLの有効な液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析(LC-MS/MS)法を用いて行った。

【0202】

薬物動態パラメーターを、標準的なノンコンパートメント法を用いて Phoenix WinNonlin software package (version 6.2.1, ファーサイト社, 米国カリフォルニア州)で計算した。排出相半減期($t_{1/2}$)を、濃度時間対数曲線の末端の線形部の最小二乗回帰分析により計算した。血漿濃度時間曲線下面積(AUC)を、最終測定可能濃度までの線形台形公式を用い、その後、無限に末端排出相の外挿を用いて決定した。化合物がコンパートメント又は全身に滞留している時間の平均量を示す平均滞留時間(MRT)を、薬剤濃度プロファイルを無限に外挿することにより計算した。最大血漿濃度(C_{max})及び C_{max} に対する時間(t_{max})を血漿濃度データから直接導いた。試験的な経口生物学的利用能(F)を、経口投与後の用量標準化AUCを静脈内投与後の用量標準化AUCで割って計算し(即ち、 $F = (AUC(\text{経口}) / Dose(\text{経口})) / (AUC(\text{静脈内}) / Dose(\text{静脈内}))$)、百分率(%)として報告する。

10

【0203】

薬物動態パラメーターを表5に示す。時間プロットに対する血漿濃度を図7及び8に示す。

20

【0204】

表5. 経口投与及び静脈内投与後の化合物(1-1)の薬物動態パラメーター。値は三匹の動物の平均である。

【0205】

【表5】

化合物	パラメーター	1 mg/kg 静脈内	3 mg/kg 経口	F(%)
化合物(1-1) 水:エタノール:PEG 400 (60:20:20)	AUC (min*ng/ml) C_{max} (ng/ml) T_{max} (hr) $t_{1/2}$ (hr) 8.5 CI/F (ml/min/kg) MRT (hr)	74698 730 0.25 8.5 13.4 7.4		
PVPにおける化合物(1-1)の25%分散体	AUC (min*ng/ml) C_{max} (ng/ml) T_{max} (hr) $t_{1/2}$ (hr) 8.5 CI/F (ml/min/kg) MRT (hr)		39920 77.9 1 13.8 75.2 18.0	18
HPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の25%分散体	AUC (min*ng/ml) C_{max} (ng/ml) T_{max} (hr) $t_{1/2}$ (hr) 8.5 CI/F (ml/min/kg) MRT (hr)		35306 48.3 0.5 11.0 85.0 17.1	16
HPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の50%分散体	AUC (min*ng/ml) C_{max} (ng/ml) T_{max} (hr) $t_{1/2}$ (hr) 8.5 CI/F (ml/min/kg) MRT (hr)		40238 67.0 2 9.5 74.6 12.8	18

【0206】

30

実施例5. 噴霧乾燥分散体の調製

化合物(1-1)の噴霧乾燥分散体を、5種の選択されたポリマー(HPMCAS-MG(信越化学株式会社)、HPMCP-HP55(信越化学株式会社)、PVP(ISP、アシュランド社の一部門)、PVP-VA(BASF社)、及びオイドラギットL100-55(エボニックインダストリーズAG))を用いて調製した。全ての噴霧乾燥溶液を、各ポリマーに対して25重量%及び50重量%で調製した。全ての溶液は、エタノール中で調製したPVP溶液を除いて、アセトン中で調製した。それぞれの溶液において、1.0gの固体(ポリマー及び化合物(1-1))を10gの溶媒中で調製した。溶液を1.5mmノズル及びBuchi B-295, P-002濃縮装置を備えたBuchi B-290, PE-024スプレードライヤーを用いて噴霧乾燥した。スプレードライヤーのノズル圧力を80psiに設定し、目標吹出温度を40℃に設定し、チラー温度を-20℃に設定し、ポンプ速度を100%に設定し、アスピレーターを100%に設定した。噴霧乾燥後、固体分散体を回収し、低温コンベクションオーブン内で終夜乾燥し、残留溶媒を除去した。

40

【0207】

実施例6：湿度及び温度に対する安定性

【0208】

【表 6】

試験	手順	判定基準	T=0(初期)	T=1ヶ月 (40°C/75%RHで保管)		T=2ヶ月 (40°C/75%RHで保管)		T=3ヶ月 (40°C/75%RHで保管)		
				試験データ/Ref: 06Aug2012/02-41-2 白色粉末	試験データ/Ref: 24Sep2012/02-41-59 白色粉末	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-37-106 白色粉末	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-37-105 白色粉末	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 白色粉末	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 白色粉末	
外観 AM-0002	白色からオフ白色 粉末	試験データ/Ref: 06Aug2012/02-41-2 白色粉末	試験データ/Ref: 25Jul2012/02-37-21 白色粉末	試験データ/Ref: 25Sep2012/02-4110 白色粉末	試験データ/Ref: 26Sep2012/02-41-64 白色粉末	試験データ/Ref: 26Sep2012/02-41-64 白色粉末	試験データ/Ref: 26Sep2012/02-41-64 白色粉末	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 白色粉末	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 白色粉末	
有効性(HPLC) AM-0028	45.0-55.0 wt%	試験データ/Ref: 25Jul2012/02-37-50.0 RRT	試験データ/Ref: 25Jul2012/02-34-49.4 RRT	試験データ/Ref: 26Sep2012/02-37-49.4 RRT	試験データ/Ref: 26Sep2012/02-37-49.8 RRT	試験データ/Ref: 26Sep2012/02-37-49.8 RRT	試験データ/Ref: 26Sep2012/02-37-49.2 RRT	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 RRT	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 RRT	
単独の関連物質 (HPLC) AM-0029	報告結果	報告可能な関連物質なし	報告可能な関連物質なし	報告可能な関連物質なし	報告可能な関連物質なし	報告可能な関連物質なし	報告可能な関連物質なし	報告可能な関連物質なし	報告可能な関連物質なし	
総関連物質(HPLC) AM-0029	報告結果	試験データ/Ref: 25Jul2012/02-34-49 41-64 報告可能な関連物質なし	試験データ/Ref: 25Jul2012/02-34-49 41-64 報告可能な関連物質なし	試験データ/Ref: 27Sep2012/02-37-99 37-99 報告可能な関連物質なし	試験データ/Ref: 27Sep2012/02-37-99 37-99 報告可能な関連物質なし	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-37-105 105 報告可能な関連物質なし	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-37-105 105 報告可能な関連物質なし	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 105 報告可能な関連物質なし	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 105 報告可能な関連物質なし	
含水量(KF) AM-0030 USP<921>	報告結果(wt%)	試験データ/Ref: 02Aug2012/02-41-1 1.52 非晶質型ヒー一致	試験データ/Ref: 24Jul2012/02-24-131 1.52 非晶質型ヒー一致	試験データ/Ref: 01Oct2012/02-24-131 2.53 非晶質型ヒー一致	試験データ/Ref: 01Oct2012/02-24-131 2.53 非晶質型ヒー一致	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-37-107 2.70 非晶質型ヒー一致	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-37-107 2.70 非晶質型ヒー一致	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-37-116 110 非晶質型ヒー一致	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-37-116 110 非晶質型ヒー一致	
粉末X線回折(XRPD) USP<941>	非晶質型ヒー一致 図9参照	試験データ/Ref: 24Jul2012/02-24-131 1.52 非晶質型ヒー一致 図9参照	試験データ/Ref: 24Jul2012/02-24-131 1.52 非晶質型ヒー一致 図9参照	試験データ/Ref: 01Oct2012/02-24-131 2.53 非晶質型ヒー一致 図9参照	試験データ/Ref: 01Oct2012/02-24-131 2.53 非晶質型ヒー一致 図9参照	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-37-107 2.70 非晶質型ヒー一致 図10参照	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-37-107 2.70 非晶質型ヒー一致 図10参照	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-37-120 110 非晶質型ヒー一致 図11参照	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-37-120 110 非晶質型ヒー一致 図11参照	
変調示差走査熱量 計(mDSC) USP<891> (n = 2 反復)	報告单独及び平均 ガラス転移温度 (T _g , °C)	試験データ/Ref: 24Jul2012/02-24-130 反復 1 = 134.30 °C, 反復 2 = 134.23 °C, 反復 3 = 135.28 °C, 平均 = 134.60 °C	試験データ/Ref: 26Sep2012/02-37-98 反復 1 = 134.65 °C, 反復 2 = 134.43 °C, 平均 = 134.54 °C	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-108 反復 1 = 135.35 °C, 反復 2 = 134.93 °C, 平均 = 135.14 °C	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-108 反復 1 = 135.35 °C, 反復 2 = 134.93 °C, 平均 = 135.14 °C	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-37-121 反復 1 = 134.36 °C, 反復 2 = 137.16 °C, 平均 = 135.76 °C	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-37-121 反復 1 = 134.36 °C, 反復 2 = 137.16 °C, 平均 = 135.76 °C	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-37-121 反復 1 = 134.36 °C, 反復 2 = 137.16 °C, 平均 = 135.76 °C	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-37-121 反復 1 = 134.36 °C, 反復 2 = 137.16 °C, 平均 = 135.76 °C	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-37-121 反復 1 = 134.36 °C, 反復 2 = 137.16 °C, 平均 = 135.76 °C

【0209】

HPM CAS - MGにおける化合物(1-1)の噴霧乾燥分散体を、高温で水分に曝すことにより安定性を評価した。相対湿度に応じたガラス転移温度(Tg)を、1、2及び3ヶ月間において75%相対湿度、40℃で決定した。噴霧乾燥分散体は、量産品の包装を模してHDPE製のボトルに入れたLDPE製の袋の中で保管した。結果を表6にまとめる。ゼロ時間でTgは134℃であり、1ヶ月でTgは134℃であり、2ヶ月でTgは135℃であり、3ヶ月でTgは134℃であった。それぞれの測定で単一の変曲点のみが観察された。また、各試料でX線回析パターンを得た。図9は、安定性試験のゼロ時間でのHPM CAS - MGにおける化合物(1-1)の固体分散体の粉末X線回析プロファイルを説明する。図10、11及び12は、相対湿度75%、40℃で曝露してから1か月後、2か月後、3か月後それぞれでのHPM CAS - MGにおける化合物(1-1)の固体分散体の粉末X線回析プロファイルを説明する。そのパターンは、化合物(1-1)に関連するいかなる回折線も示さなかった。

10

【0210】

実施例7：ヒト白血病細胞株における単剤及び標準的な化学療法剤との組み合わせとしての化合物(1-1)のin vitro評価

(物質及び方法)

急性及び慢性急性骨髓性白血病(AML、即ち、HL-60及びU-937；CML、即ち、K-562及びNALM-1)及び急性リンパ芽球性白血病(ALL、即ち、Jurkat、CCR-F-CEM、MOLT-3及び-4)の両方由来の8つの樹立ヒト細胞株を、増加する用量の化合物(1-1)で処理した。MTTアッセイを、72時間曝露後に行なった。タンパク質レベルを、市販の抗体を用いてウエスタンプロットで分析した。RNAを、Qiagen RNAEasyを用いて抽出し、RT-PCRを、StepOnePlusリアルタイムPCRシステムでFast SYBR Greenを用いて行なった。併用効果を、4つの細胞株(HL60、U937、Jurkat及びK562)で評価した；化合物(1-1)を、ダウノルビシン、アザシチジン、デキサメタゾン、シタラビン又はメトトレキサートと共に投与した。48時間のコンビネーションインデックス(CI)を、CalcuSynソフトウェアを用いる中央値効果プロット分析により測定し、細胞株のうちのCI値の中央値及び範囲として表した(Chou & Talalay分析)。CI<1は相乗効果を示し、CI=1は相加効果を示し、CI>1は拮抗効果を示す。

20

【0211】

(結果)

単剤の化合物(1-1)の抗増殖効果を、AML、ALL及びCML細胞株のパネルで評価した。GI50値は、HL60、U937及びJurkatにおいて72時間曝露した後、230ないし384nMであった。一方、残りのGI50は1,000nMであった。化合物(1-1)感受性及び耐性細胞の両方が、同様のBRD4/3/2、c-MYC、BCL-2、p21及びサイクリンD1タンパク質の基礎発現量を示した。感受性細胞株において、化合物(1-1)は、アポトーシスを誘導することなく時間依存的にG1での細胞周期停止をもたらした。同様に、cMYCのmRNA量及びタンパク質レベルは、500nMの化合物(1-1)での処理の6時間後72時間までダウンレギュレートされた。Jurkat細胞において、化合物(1-1)は、タンパク質レベルを変化させることなくBRD2及びBRD4のmRNA量のアップレギュレーションを誘導した。その一方で、化合物(1-1)耐性細胞株K562は、4時間及び24時間曝露後に減少したレベルのc-MYCのRNAを示した。一方、cMYCタンパク質レベルは、処理の72時間後でさえ一定であった。相乗作用が、化合物(1-1)感受性及び耐性細胞株においてダウノルビシンを用いて観察された(CI=0.8；0.4-0.9)。化合物(1-1)のアザシチジン又はシタラビンとの組み合わせは、個々の薬剤の何れかに対するJurkat及びK562株の一次抵抗に反して、相乗的(それぞれ、CI=0.6；0.6

30

40

50

- 0 . 7 及び C I = 0 . 8 ; 0 . 4 - 0 . 9) であった。メトトレキサート、デキサメタゾン及びパノビノスタット(広域 HDAC 阻害剤)は、4つの細胞株のうち3つで化合物(1-1)と共に相乗効果をもたらした(C I = 0 . 5 ; 0 . 2 - 0 . 9 ; C I = 0 . 3 ; 0 . 1 - 0 . 7 及び C I = 0 . 6 ; 0 . 5 - 0 . 7)。

【0212】

実施例8：ヒト白血病細胞株での単剤及び標準的な化学療法剤との組み合わせとしての化合物(1-1)のin vitro評価

急性(HL60、U937)、慢性(K562)骨髄性白血病、及び急性リンパ芽球性白血病(Jurkat)に由来する4つの樹立ヒト細胞株を、増加する用量の化合物(1-1)で処理した。MTTアッセイを、72時間の暴露後に行った。G I₅₀及びE max値を、Prism5.00を用いてS字状用量反応の方程式で計算した。結果は、3回行った少なくとも3つの独立した実験の平均±95%CIである。G I₅₀値 < 500nMを伴う細胞株は、化合物(1-1)感受性であるとみなされた。タンパク質レベルを、市販の抗体を用いるウエスタンプロットにより分析した。細胞周期分析及びアポトーシス誘導については、細胞を、PI又はアネキシンVそれぞれで染色し、FACScanフローサイトメーターを用いて分析した。RT-PCRを、StepOnePlusリアルタイムPCRシステムでFast SYBR Green Master Mixを用いて行った。細胞周期、アポトーシス誘導及びqRT-PCR結果は、Anova次いでダネット多重比較検定を用いる少なくとも3つの独立した実験の平均±SD(対照細胞(0.1%DMSO)に対して* p < 0.05、** p < 0.001及び*** p < 0.0001)である。化合物(1-1)組み合わせ研究を、増加する用量の化合物(1-1)単独で或いはエピジェネティックモジュレーター、ステロイド、m-TOR阻害剤及び標準的な細胞毒性薬のようないくつかの従来の抗白血病剤との組み合わせに48時間曝した細胞株で行い、Chou & Talalay法を用いて評価した。連続組み合わせスキームについては、細胞株を48又は72時間アザシチジン又はパノビノスタットに曝し、薬剤を含まない培地で洗浄し、次いで化合物(1-1)で24又は48時間処理した。コンビネーションインデックス(CI)を、CalcuSynソフトウェアを用いて中央値効果プロット分析により測定した。CI < 1は相乗作用を示し、CI = 1は相加効果を示し、CI > 1は拮抗効果を示す。結果は、3回行った4つの独立した実験の中央値及び範囲を示す。

【0213】

一般的に化合物(1-1)は、G1期での細胞周期停止の同時の発症を伴うサブマイクロモーラー範囲で、白血病細胞株においてin vitro抗増殖効果を示す。化合物(1-1)は、臨床開発計画の有望なステップとしての併用療法をサポートする標準的な抗白血病薬のin vitro抗増殖効果を増強する。図13に示されるように、化合物(1-1)は、様々な癌遺伝子突然変異を有する3つの化合物(1-1)感受性細胞株(HL60、U937及びJurkat)及び1つの耐性株(K562)においてin vivoで達成可能な濃度で抗増殖効果を誘導した。図14では、化合物(1-1)は、500nMの化合物(1-1)への48時間の曝露後の化合物(1-1)感受性白血病細胞でアポトーシスのわずかな誘導を伴う細胞周期G0/G1期の細胞の割合が増加した。

【0214】

図15Aないし図15Fでは、化合物(1-1)は、化合物(1-1)感受性細胞株においてc-MYCのmRNA量及びタンパク質レベルの急速且つ持続したダウンレギュレーションを誘導した。図16Aないし16Gでは、化合物(1-1)の抗増殖活性が、BRD2/3/4、c-MYC、BCL2又はP21のmRNA又はタンパク質発現の基礎量に直接関係しないことを示す。図17A及び17Bでは、化合物(1-1)が、OTX015感受性及び耐性白血病細胞株の両方において、脱メチル化剤、HDAC及びmTOR阻害剤、グルココルチコイド、及び従来の細胞毒性薬との同時の組み合わせの強力な相乗効果をもたらすことを示す。

【0215】

10

20

30

40

50

その広い発明の概念から逸脱することなく上記に示され且つ記載された代表的な実施形態で、変更がなされてもよいということが当業者によって理解されるであろう。従って、本発明は、示され且つ記載された代表的な実施形態に限定されるものではなく、特許請求の範囲によって定義された本発明の精神及び範囲内で変更を網羅することを意図していると理解される。例えば、代表的な実施形態の具体的な特徴は、特許請求の範囲に係る発明の一部であってもよいし、或いは一部でなくともよく、開示された実施形態の特徴を組み合わせてもよい。具体的に本明細書に記載されていない限り、用語「a」、「an」と及び「the」は、1つの要素に限定されるものではなく、その代わりに、「少なくとも1つ」を意味するものとして解釈されるべきである。

【0216】

10

本発明の図及び詳細な説明の少なくとも一部は、本発明の明確な理解に関連する要素に焦点を合わせるために簡略化され、その一方で、明確にするため、当業者が発明の一部を含んでいてもよいと理解するであろう他の要素が除外されていると理解される。しかしながら、これらの要素が当技術分野でよく知られていること、そして、本発明をより理解することを必ずしも容易にしないことを理由として、そのような要素の説明は本明細書で提供されない。

【0217】

20

さらに、方法が本明細書に記載された工程の特定の順序に依存しないという範囲のために、工程の特定の順序が特許請求の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本発明に方法に関する請求項は、記載の順序のこれらの工程の実施に限定するべきではなく、当業者は、工程を変えることができ、本発明の精神及び範囲に留まると容易に理解することができる。

【図1AB】

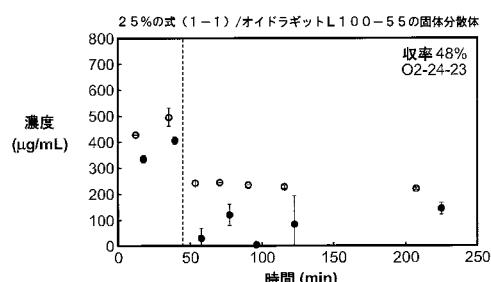


図1A

【図1CD】

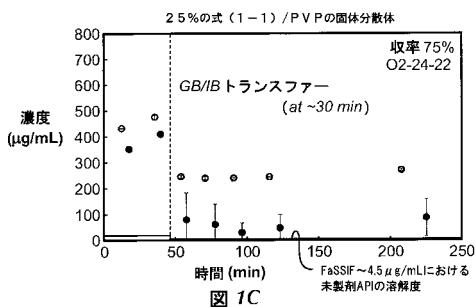


図1C

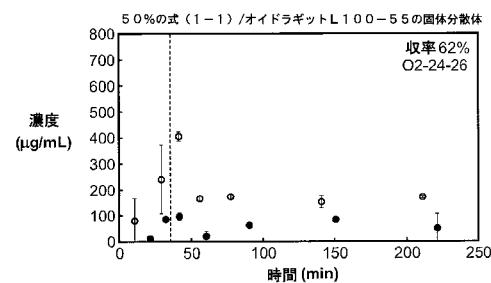


図1B

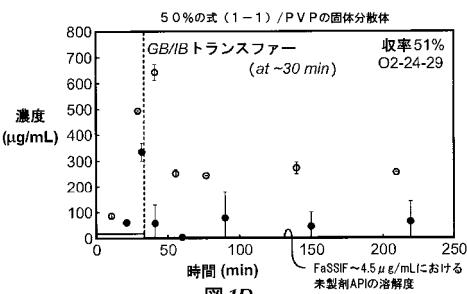


図1D

【図 1 E F】

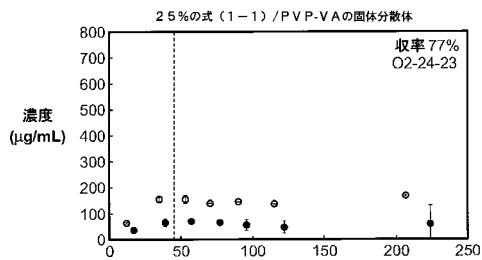


図 1E

【図 1 G H】

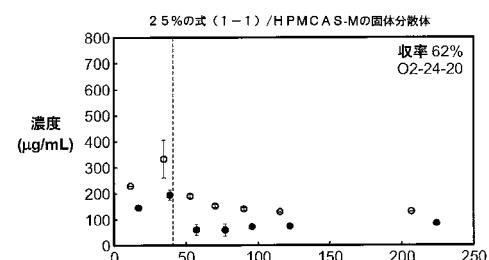


図 1G

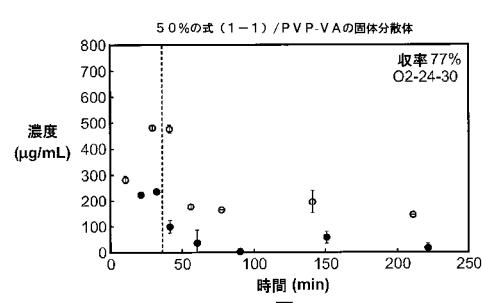


図 1F

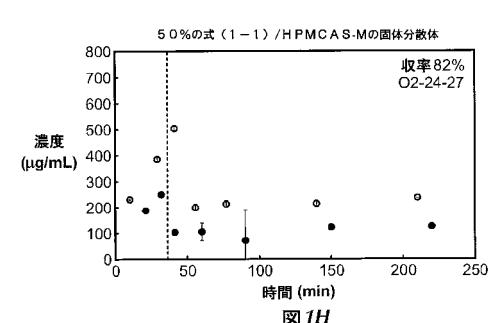


図 1H

【図 1 I J】

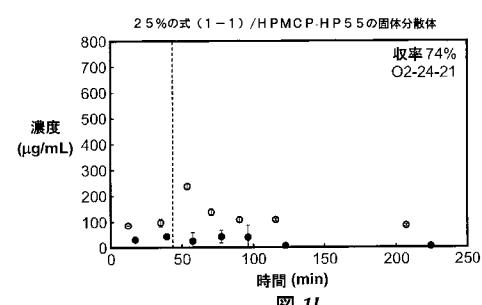


図 1I

【図 2 A B】

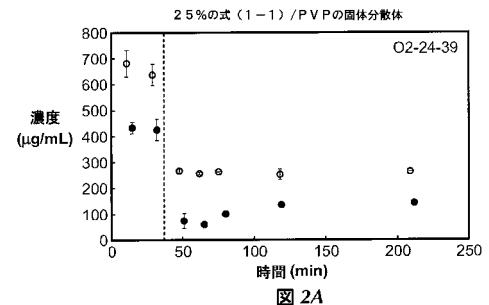


図 2A

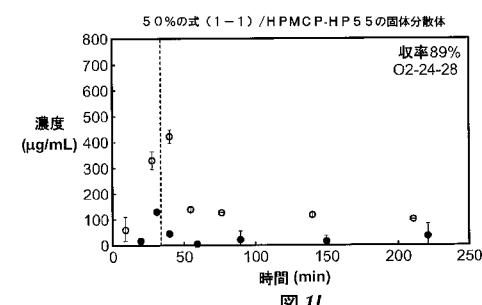


図 1J

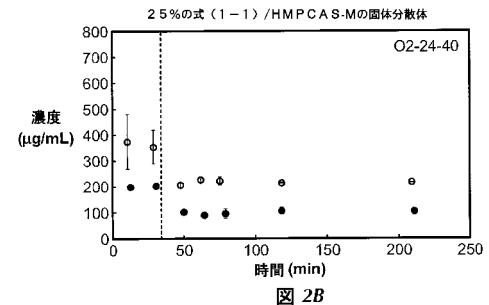
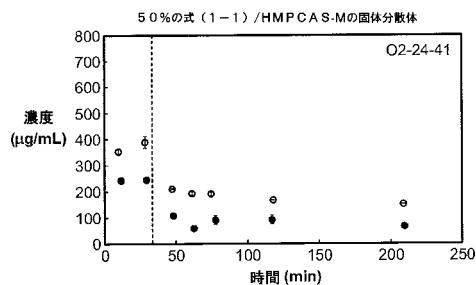
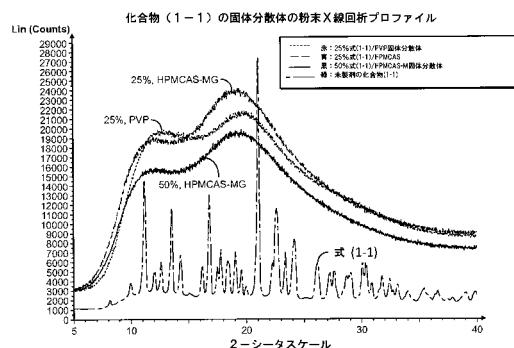


図 2B

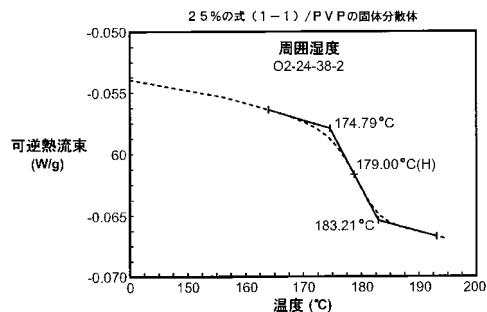
【図2 C】



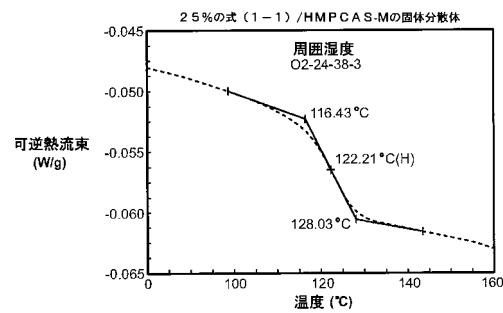
【図3】



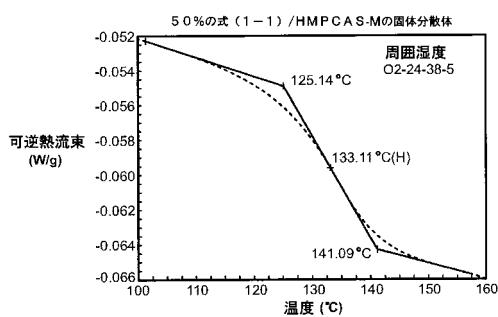
【図4 A】



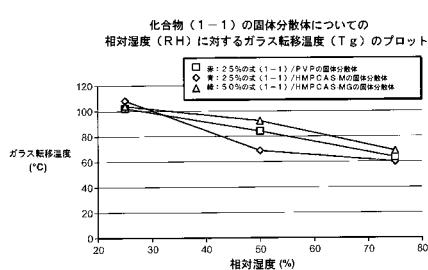
【図4 B】



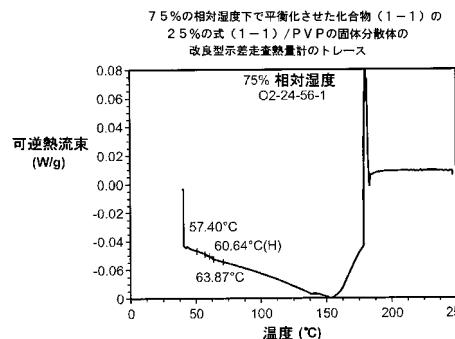
【図4 C】



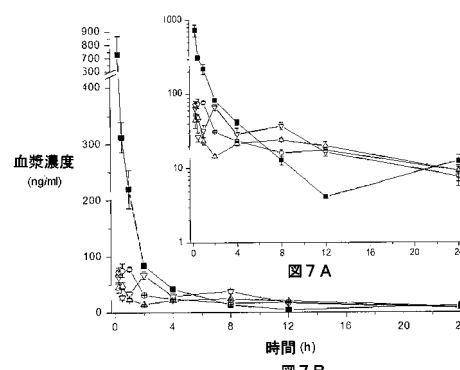
【図5】



【図6】



【図7】



【図8】

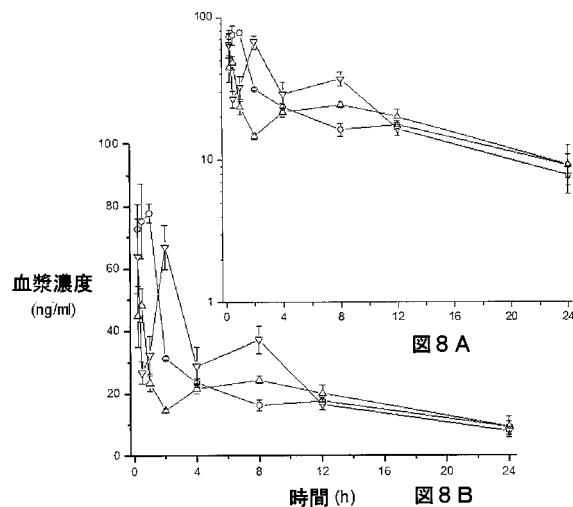
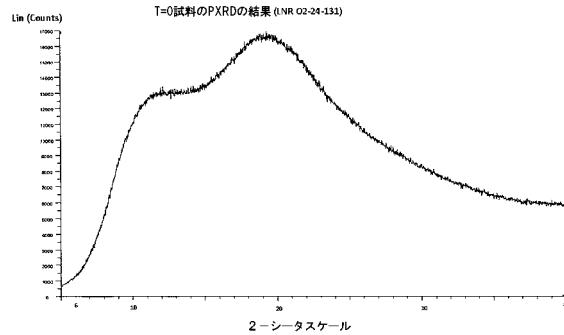


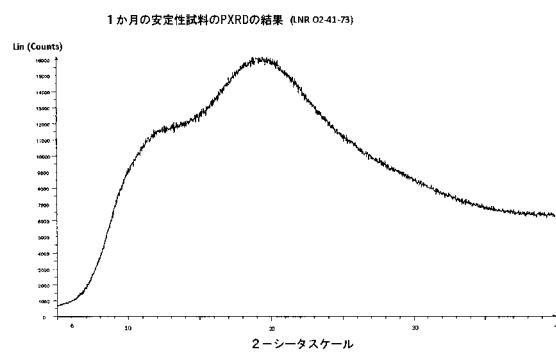
図8A

図8B

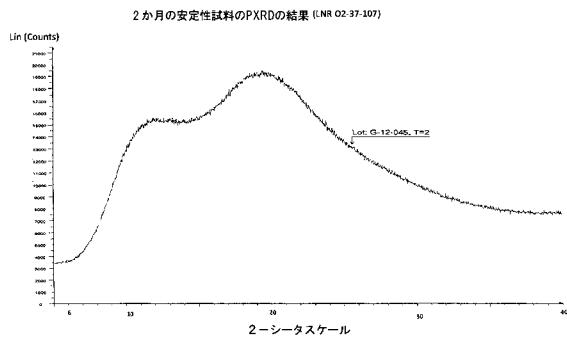
【図9】



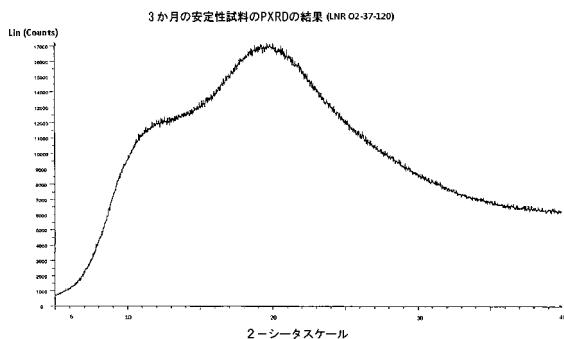
【図10】



【図11】



【図12】



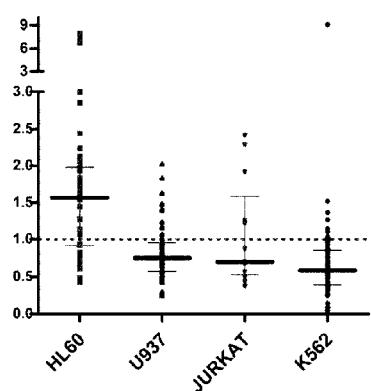
【図13A】

薬剤	CI値	OTX015感受性細胞株			OTX015耐性細胞株
		HL60	U937	Jurkat	K562
デシタビン		0.5 最小値 最大値	0.9 0.91 0.77	0.5 0.4 0.3	0.3 0.3 0.4
シタラビン		0.9 最小値 最大値	1.0 0.1 1.7	0.7 0.5 1.8	1.4 0.2 7.8
ダウノルビシン		0.9 最小値 最大値	0.8 0.4 2.8	0.9 0.3 3.2	0.4 0.1 1.7
メトレキサート		0.1 最小値 最大値	0.3 0.1 2.4	0.2 0.0 1.8	0.4 0.0 6.1
デキサメタゾン		0.3 最小値 最大値	1.9 0.1 9.3	0.2 0.0 2.0	0.7 0.3 2.6
エペロリムス		0.8 最小値 最大値	2.0 0.2 6.2	0.7 0.1 5.7	0.6 0.1 3.3
アザシチジン		1.6 最小値 最大値	0.8 0.4 8.0	0.7 0.4 2.4	0.6 0.1 9.1
パノビノstatt		0.7 最小値 最大値	1.3 0.2 6.5	0.5 0.2 0.8	0.5 0.1 2.7

同時の組み合わせ48時間

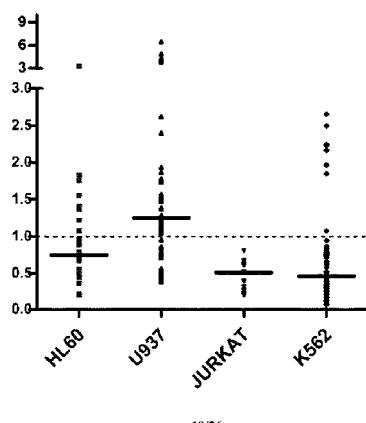
【図 1 3 B】

アザシチジン+OTX015 48時間



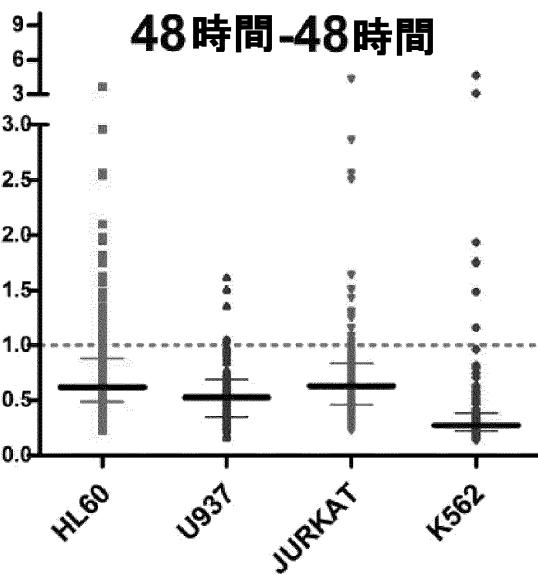
【図 1 3 C】

パノビノスタット+OTX015 48時間



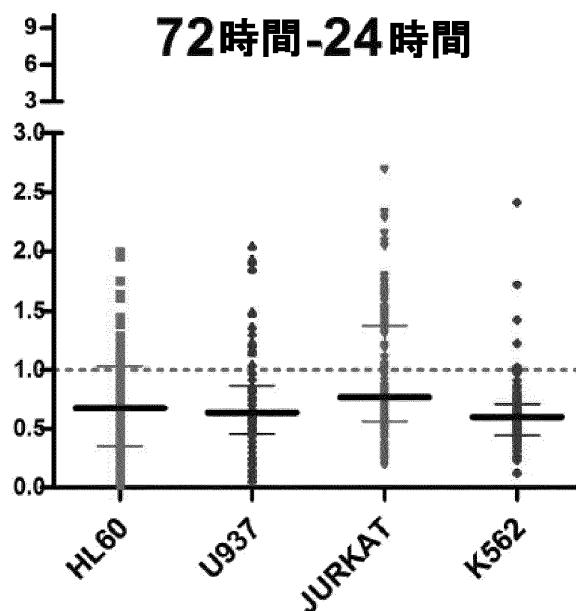
【図 1 4 A】

アザシチジン統いて化合物(1-1)



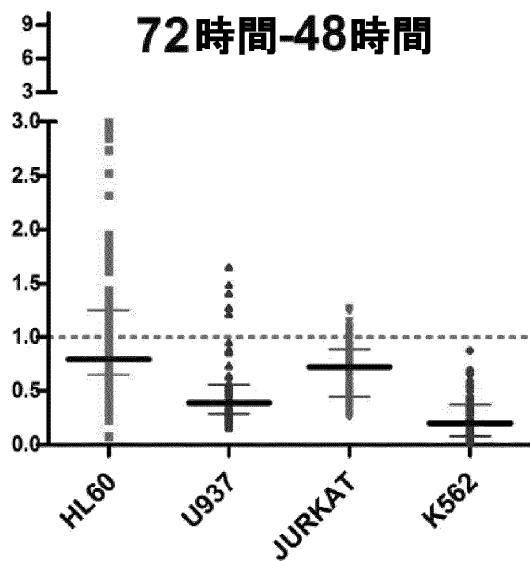
【図 1 4 B】

アザシチジン統いて化合物(1-1)



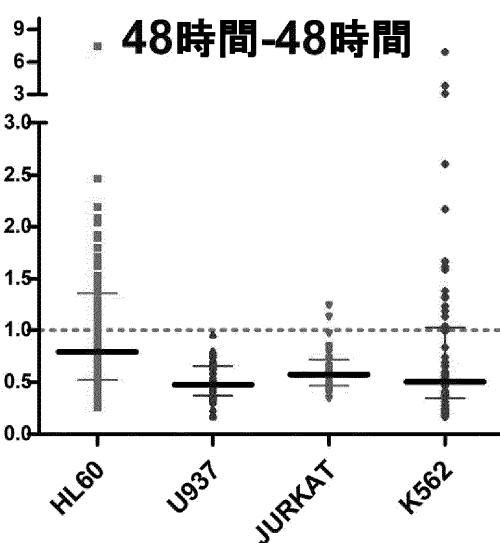
【図 1 4 C】

アザシチジン続いて化合物 (1-1)



【図 1 5 A】

パノビノスタット続いて化合物 (1-1)



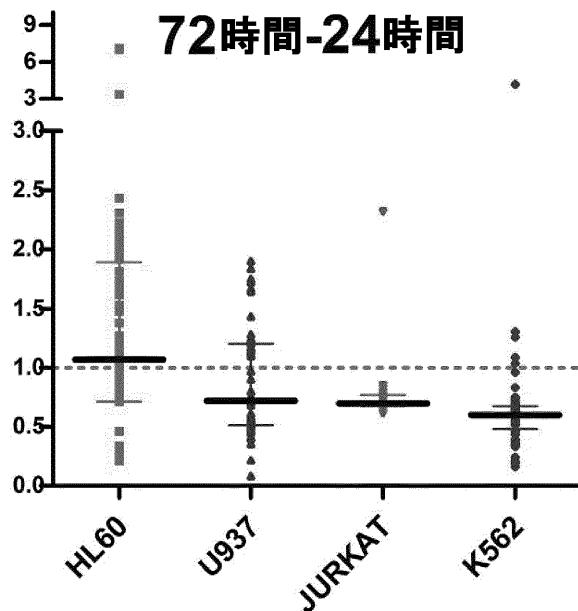
【図 1 4 D】

アザシチジン続いて化合物 (1-1)

スケジュール	CI 値	HL60	U937	Jurkat	K562
Aza 48時間	中央値 最小値 最大値	0.6 0.2 3.7	0.5 0.2 1.6	0.6 0.2 4.4	0.3 0.1 4.6
-OTX015 48時間	中央値 最小値 最大値	0.7 0.02 2.0	0.6 0.06 2.0	0.8 0.2 2.7	0.6 0.1 2.4
Aza 72時間	中央値 最小値 最大値	0.8 0.1 3.0	0.4 0.2 1.7	0.7 0.3 1.3	0.2 0.01 0.9
-OTX015 24時間	中央値 最小値 最大値	0.7 0.02 2.0	0.6 0.06 2.0	0.8 0.2 2.7	0.6 0.1 2.4
Aza 72時間 -OTX015 48時間	中央値 最小値 最大値	0.8 0.1 3.0	0.4 0.2 1.7	0.7 0.3 1.3	0.2 0.01 0.9

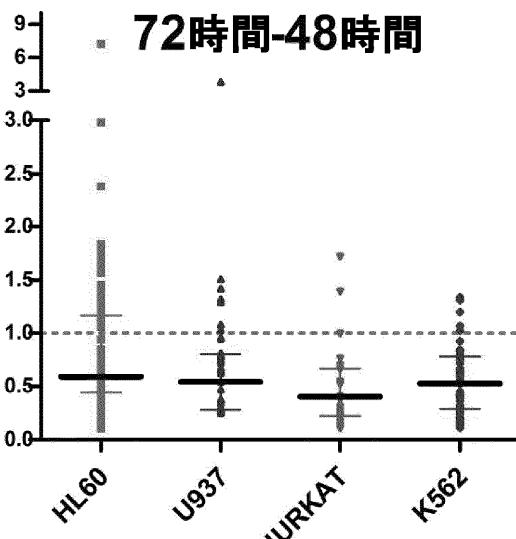
【図 1 5 B】

パノビノスタット続いて化合物 (1-1)



【図 1 5 C】

パノビノスタット続いて化合物 (1-1)



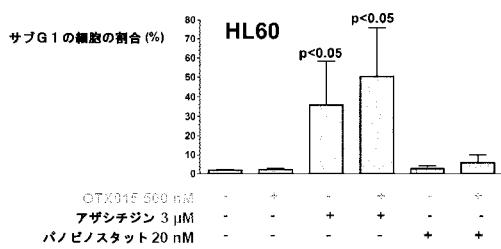
【図 15 D】

パノビノstatt続いて化合物(1-1)

スケジュール	CI 総	HL60	U937	Jurkat	K562
Pano 48時間		0.8 最小値 最大値	0.5 0.2 1.0	0.6 0.3 1.2	0.5 0.2 0.9
-OTX015 48時間		7.4			
Pano 72時間		1.1 最小値 最大値	0.7 0.1 1.9	0.7 0.6 2.3	0.6 0.2 4.2
-OTX015 24時間					
Pano 72時間		0.6 中央値 最小値 最大値	0.5 0.2 3.8	0.4 0.1 1.7	0.5 0.1 1.3
-OTX015 48時間		7.2			

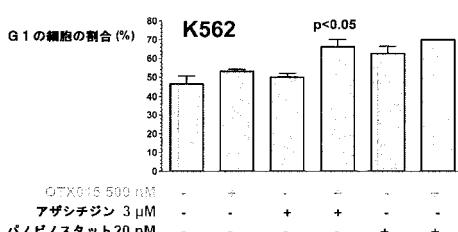
【図 16 A】

アザシチジンまたはパノビノstattとのOTX015の24時間同時曝露



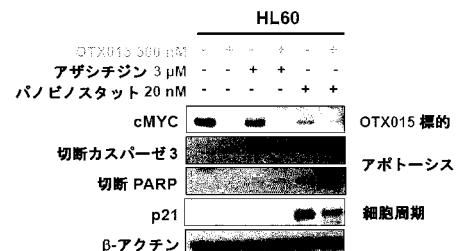
【図 16 B】

アザシチジンまたはパノビノstattとのOTX015の24時間同時曝露



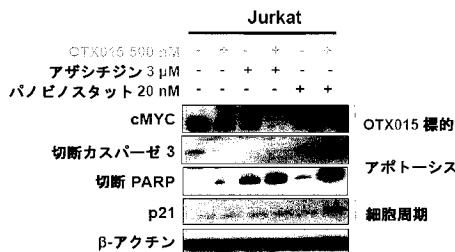
【図 17 A】

アザシチジンまたはパノビノstattとのOTX015の24時間同時曝露



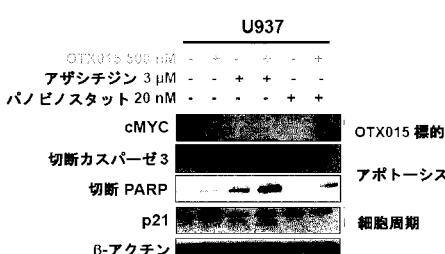
【図 17 B】

アザシチジンまたはパノビノstattとのOTX015の24時間同時曝露

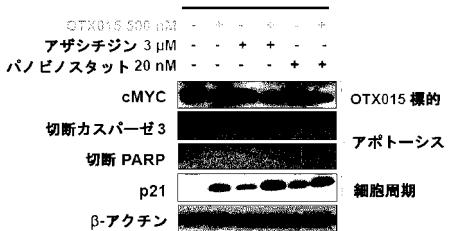


【図 17 C】

U937



K562



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT																		
				International application No PCT/EP2014/075709														
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/551 A61K9/14 A61K9/16 A61K47/02 A61K47/32 A61K9/10 A61K47/38 A61K9/48 A61P35/02 A61K45/06 A61K31/436 A61K31/167 A61K31/4045 A61K31/519 A61K31/573 <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>																		
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> A61K																		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>																		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data																		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>EP 2 239 264 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP [JP]) 13 October 2010 (2010-10-13) cited in the application</td> <td>1-5, 12-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>abstract; example 1; compound 118 paragraphs [0038] - [0039] sentence 2, paragraph 43 sentence 56, paragraph 44 paragraph [0042]</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>----- WO 2013/030150 A1 (BAYER IP GMBH [DE]; SCHMEES NORBERT [DE]; KUHNKE JOACHIM [DE]; HAENDLE) 7 March 2013 (2013-03-07) abstract; claims 1-14,18-19 page 6, line 1 - page 7, line 23 page 19, lines 4-12 page 19, line 28 - page 20, line 33 page 24, lines 1-6</td> <td>1-3, 12-16, 19-21 1-21</td> </tr> <tr> <td></td> <td>----- -/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	EP 2 239 264 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP [JP]) 13 October 2010 (2010-10-13) cited in the application	1-5, 12-14	Y	abstract; example 1; compound 118 paragraphs [0038] - [0039] sentence 2, paragraph 43 sentence 56, paragraph 44 paragraph [0042]	1-21	X	----- WO 2013/030150 A1 (BAYER IP GMBH [DE]; SCHMEES NORBERT [DE]; KUHNKE JOACHIM [DE]; HAENDLE) 7 March 2013 (2013-03-07) abstract; claims 1-14,18-19 page 6, line 1 - page 7, line 23 page 19, lines 4-12 page 19, line 28 - page 20, line 33 page 24, lines 1-6	1-3, 12-16, 19-21 1-21		----- -/-			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																
X	EP 2 239 264 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP [JP]) 13 October 2010 (2010-10-13) cited in the application	1-5, 12-14																
Y	abstract; example 1; compound 118 paragraphs [0038] - [0039] sentence 2, paragraph 43 sentence 56, paragraph 44 paragraph [0042]	1-21																
X	----- WO 2013/030150 A1 (BAYER IP GMBH [DE]; SCHMEES NORBERT [DE]; KUHNKE JOACHIM [DE]; HAENDLE) 7 March 2013 (2013-03-07) abstract; claims 1-14,18-19 page 6, line 1 - page 7, line 23 page 19, lines 4-12 page 19, line 28 - page 20, line 33 page 24, lines 1-6	1-3, 12-16, 19-21 1-21																
	----- -/-																	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.			<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.															
<small>* Special categories of cited documents :</small>																		
<small>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</small>																		
<small>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</small>																		
<small>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</small>																		
<small>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</small>																		
<small>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</small>																		
<small>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</small>																		
<small>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</small>																		
<small>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</small>																		
<small>Date of the actual completion of the international search</small> 22 January 2015		<small>Date of mailing of the international search report</small> 30/01/2015																
<small>Name and mailing address of the ISA/</small> European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		<small>Authorized officer</small> Madalinska, K																

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/075709

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/143660 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; BRADNER JAMES ELLIOTT [US]; ZUBER JO) 17 November 2011 (2011-11-17) abstract; claims 1-22; tables on pages 99-106; compounds jq8, jq13, jq33, jq35 page 82, line 10 - page 88, last line Formula III page 42, last paragraph - page 72, paragraph first -----	1-3, 12-15
Y	WO 2011/143669 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; BRADNER JAMES ELLIOTT [US]; QI JUN ()) 17 November 2011 (2011-11-17) abstract; claims 23-54, 87-94; example 10; table C; compounds jq8, jq13, jq33, jq35 page 12, lines 11-12 page 21, line 13 page 50, line 3 - page 65, line 8 page 99, line 15 - page 105, line 2 page 105, lines 5-20 -----	1-21
X	WO 2011/143669 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; BRADNER JAMES ELLIOTT [US]; QI JUN ()) 17 November 2011 (2011-11-17) abstract; claims 23-54, 87-94; example 10; table C; compounds jq8, jq13, jq33, jq35 page 12, lines 11-12 page 21, line 13 page 50, line 3 - page 65, line 8 page 99, line 15 - page 105, line 2 page 105, lines 5-20 -----	1-3, 12-15
Y	EP 1 297 836 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]) 2 April 2003 (2003-04-02) cited in the application abstract; claims 1-16; examples 1,4 paragraphs [0007] - [0008], [0010], [0020], [0031] -----	1-16
Y	WO 2012/140436 A1 (CYCLACEL LTD [GB]; CHIAO JUDY [US]) 18 October 2012 (2012-10-18) abstract; claims 1-27; examples -----	12-16
Y	SILVERMAN L ET AL: "P131 Phase I trial of the combination of the epigenetic modulators vorinostat and azacitidine (azaC) in patients with the myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). An update from the NY Cancer Consortium", LEUKEMIA RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 33, 1 May 2009 (2009-05-01), pages S135-S136, XP026088642, ISSN: 0145-2126, DOI: 10.1016/S0145-2126(09)70212-7 [retrieved on 2009-04-30] abstract -----	12-15, 17,20
Y	WO 2008/070011 A2 (NOVARTIS AG [CH]; ATADJA PETER WISDOM [US]) 12 June 2008 (2008-06-12) abstract; example 1 -----	12-15, 17,20
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/075709

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CRAZZOLARA R ET AL: "Potentiating effects of RAD001 (Everolimus) on vincristine therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 113, no. 14, 2 April 2009 (2009-04-02), pages 3297-3306, XP002697766, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/BLOOD-2008-02-137752 [retrieved on 2009-02-04] abstract	12-15,18
Y	----- WO 2006/020618 A1 (INEX PHARMACEUTICALS CORP [CA]; THOMAS DEBORAH A [US]) 23 February 2006 (2006-02-23) abstract; claims 1-24; example 2	12-15,18
Y	----- US 2007/010466 A1 (SIKIC BRANIMIR [US] ET AL) 11 January 2007 (2007-01-11) abstract; claims 1-10	12-15, 19,21
Y	----- MILANO G ET AL: "CSF drug levels for children with acute lymphoblastic leukemia treated by 5 g/m ² methotrexate", EUROPEAN JOURNAL OF CANCER AND CLINICAL ONCOLOGY, PERGAMON PRESS LTD, vol. 26, no. 4, 1 April 1990 (1990-04-01), pages 492-495, XP026204190, ISSN: 0277-5379, DOI: 10.1016/0277-5379(90)90023-M [retrieved on 1990-04-01] abstract page 492, paragraph Introduction	12-15,19
X,P	----- WO 2014/001356 A1 (ONCOETHIX SA [CH]) 3 January 2014 (2014-01-03) abstract; compounds 1-11 paragraphs [0024], [0028] - [0032]	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2014/075709

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2239264	A1	13-10-2010	CA 2710740 A1 CN 101910182 A EP 2239264 A1 JP 5478262 B2 KR 20100112596 A US 2010286127 A1 US 2013261109 A1 WO 2009084693 A1	09-07-2009 08-12-2010 13-10-2010 23-04-2014 19-10-2010 11-11-2010 03-10-2013 09-07-2009
WO 2013030150	A1	07-03-2013	AR 087754 A1 CA 2846692 A1 CN 103827120 A DE 102011082013 A1 EP 2751114 A1 JP 2014525421 A TW 201313725 A US 2014213575 A1 UY 34308 A WO 2013030150 A1	16-04-2014 07-03-2013 28-05-2014 07-03-2013 09-07-2014 29-09-2014 01-04-2013 31-07-2014 05-04-2013 07-03-2013
WO 2011143660	A2	17-11-2011	AU 2011252799 A1 CA 2799403 A1 CN 103154246 A EP 2569434 A2 JP 2013533213 A US 2014011862 A1 WO 2011143660 A2	10-01-2013 17-11-2011 12-06-2013 20-03-2013 22-08-2013 09-01-2014 17-11-2011
WO 2011143669	A2	17-11-2011	AU 2011252808 A1 CA 2799420 A1 CN 103037865 A EP 2571503 A2 KR 20130113944 A US 2013184264 A1 WO 2011143669 A2	10-01-2013 17-11-2011 10-04-2013 27-03-2013 16-10-2013 18-07-2013 17-11-2011
EP 1297836	A1	02-04-2003	AU 6430301 A CA 2412776 A1 EP 1297836 A1 JP 4875277 B2 KR 20030010724 A US 2003130268 A1 US 2009012064 A1 US 2012202798 A1 WO 0195912 A1	24-12-2001 20-12-2001 02-04-2003 15-02-2012 05-02-2003 10-07-2003 08-01-2009 09-08-2012 20-12-2001
WO 2012140436	A1	18-10-2012	EP 2696878 A1 JP 2014510780 A US 2014094428 A1 WO 2012140436 A1	19-02-2014 01-05-2014 03-04-2014 18-10-2012
WO 2008070011	A2	12-06-2008	AR 064072 A1 AU 2007328281 A1 BR P10719746 A2 CA 2670741 A1 CL 2007003467 A1 CN 101553223 A EC SP099483 A	11-03-2009 12-06-2008 10-12-2013 12-06-2008 11-07-2008 07-10-2009 28-08-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2014/075709

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 2099451 A2	16-09-2009
		GT 200900148 A	02-08-2011
		JP 2010511702 A	15-04-2010
		JP 2014097992 A	29-05-2014
		KR 20090087115 A	14-08-2009
		MA 30982 B1	01-12-2009
		MY 148893 A	14-06-2013
		PE 13032008 A1	28-10-2008
		RU 2009125439 A	20-01-2011
		TW 200831075 A	01-08-2008
		US 2010069318 A1	18-03-2010
		WO 2008070011 A2	12-06-2008
		ZA 200903041 A	31-03-2010
<hr/>			
WO 2006020618 A1	23-02-2006	AT 545408 T	15-03-2012
		AU 2005272946 A1	23-02-2006
		CA 2576222 A1	23-02-2006
		DK 1781255 T3	29-05-2012
		EP 1781255 A1	09-05-2007
		ES 2382337 T3	07-06-2012
		HK 1108825 A1	16-11-2012
		JP 5199666 B2	15-05-2013
		JP 2008509911 A	03-04-2008
		PT 1781255 E	21-05-2012
		US 2009028933 A1	29-01-2009
		US 2012164211 A1	28-06-2012
		WO 2006020618 A1	23-02-2006
<hr/>			
US 2007010466 A1	11-01-2007	CN 101252933 A	27-08-2008
		US 2007010465 A1	11-01-2007
		US 2007010466 A1	11-01-2007
		US 2007010478 A1	11-01-2007
<hr/>			
WO 2014001356 A1	03-01-2014	US 2014018353 A1	16-01-2014
		WO 2014001356 A1	03-01-2014
<hr/>			

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K	31/7068
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K	31/704
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K	31/436
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K	31/167
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 リベイロ、マリア、イー・

フランス国、エフ - 9 2 1 1 0 クリシー、リュ アンリ バルビュス 9 7

(72)発明者 レイモンド、エリック

フランス国、エフ - 9 4 8 8 0 ノワゾー、リュ モーリス ラヴェル 6

F ターム(参考) 4C076 AA54 BB01 CC27 DD29 DD41 DD67 EE31 EE32 EE47 FF06

FF34

4C084 AA19 MA02 MA05 NA05 NA14 ZB272 ZC752

4C086 AA01 AA02 BC13 CB09 CB22 CB30 DA10 EA05 EA16 EA17

MA01 MA02 MA04 MA05 NA05 NA14 ZB27 ZC75

4C206 AA01 AA02 GA31 MA01 MA02 MA04 MA05 NA05 NA14 ZB27

ZC75

【要約の続き】

炭素数を有するアルキルであり、R³は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されてもよいフェニル；-NR⁵- (CH₂)_m-R⁶（式中、R⁵は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、mは、0～4の整数であり、R⁶は、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。）；又は-NR⁷-CO-(CH₂)_n-R⁸（式中、R⁷は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、nは、0～2の整数であり、R⁸は、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。）であり、R⁴は、-(CH₂)_a-CO-NH-R⁹（式中、aは、1～4の整数であり、R⁹は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。）又は-(CH₂)_b-COOR₁₀（式中、bは、1～4の整数であり、R¹⁰は、1～4の炭素数を有するアルキルである。）である。】。

【選択図】 図1