

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6697453号  
(P6697453)

(45) 発行日 令和2年5月20日 (2020.5.20)

(24) 登録日 令和2年4月28日 (2020.4.28)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/519 (2006.01) A 6 1 K 31/519  
 A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 11/00 (2006.01) A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 1/00 (2006.01) A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00

1 2 1

請求項の数 22 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-523500 (P2017-523500)  
 (86) (22) 出願日 平成27年10月23日 (2015.10.23)  
 (65) 公表番号 特表2017-533221 (P2017-533221A)  
 (43) 公表日 平成29年11月9日 (2017.11.9)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/057064  
 (87) 国際公開番号 W02016/069393  
 (87) 国際公開日 平成28年5月6日 (2016.5.6)  
 審査請求日 平成30年10月16日 (2018.10.16)  
 (31) 優先権主張番号 62/199,011  
 (32) 優先日 平成27年7月30日 (2015.7.30)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/072,299  
 (32) 優先日 平成26年10月29日 (2014.10.29)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 500287639  
 ミレニアム ファーマシューティカルズ,  
 インコーポレイテッド  
 MILLENNIUM PHARMACE  
 UTICALS, INC.  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
 139, ケンブリッジ, ランズダウン  
 ストリート 40  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100181674  
 弁理士 飯田 貴敏  
 (74) 代理人 100181641  
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ユビキチン活性化酵素阻害物質及び放射線の投与

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( 3 - (トリフル  
 オロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルアミノ ) シク  
 ロペンチル ) メチルスルファメート (化合物 1 ) またはその薬学的に許容される塩を含む  
 、非小細胞肺癌、または胃癌を治療するための組成物であって、前記組成物は、そのよう  
 な治療を必要とする患者に対して、放射線と組み合わせて投与されることを特徴とする、  
 組成物。

【請求項 2】

前記放射線が粒子放射線である、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 3】

前記放射線が体外照射によって行われる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( 3 - (トリフル  
 オロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルアミノ ) シク  
 ロペンチル ) メチルスルファメート (化合物 1 ) またはその薬学的に許容される塩が、2  
 ~ 8 週間繰り返し返される各週の 1 日目及び 4 日目の各日に投与されることを特徴とする、請  
 求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( 3 - (トリフルオ

20

ロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩が、2~8週間繰り返される各週の1日目に投与されることを特徴とする、請求項1~3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩が、2~8週間繰り返される各週の1~5日目の各日に投与されることを特徴とする、請求項1~3のいずれか1項に記載の組成物。

10

【請求項7】

前記放射線が、2~8週間繰り返される各週の1~5日目の各日に行われる、請求項1~6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項8】

前記放射線が、5~8週間繰り返される各週の1~5日目のいずれか2日に行われる、請求項1~6のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項9】

((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩が、約4mg~約65mgの用量で投与されることを特徴とする、請求項1~8のいずれか1項に記載の組成物。

20

【請求項10】

((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩が、約15mg~約55mgの用量で投与されることを特徴とする、請求項1~9のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項11】

((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩が、約18mg~約43mgの用量で投与されることを特徴とする、請求項1~10のいずれか1項に記載の組成物。

30

【請求項12】

行われる放射線の総線量が、約20Gy~約80Gyである、請求項1~11のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項13】

((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩が、6~8週間繰り返される各週の1日目及び4日目の各日に投与され、かつ前記放射線が、6~8週間繰り返される各週の1~5日目の各日に行われることを特徴とする、請求項1~12のいずれか1項に記載の組成物。

40

【請求項14】

((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩が、6~8週間繰り返される各週の1日目に投与され、かつ前記放射線が、6~8週間繰り返される各週の1~5日目の各日に行われることを特徴とする、請求項1~12のいずれか1

50

項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( 3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルアミノ ) シクロペンチル ) メチルスルファメート ( 化合物 1 ) またはその薬学的に許容される塩が、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与され、かつ前記放射線が、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に行われることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( 3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルアミノ ) シクロペンチル ) メチルスルファメート ( 化合物 1 ) またはその薬学的に許容される塩が、6 ~ 8 週の期間のうちのいずれか 1 または 2 週間は投与されないことを特徴とする、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記放射線が、6 ~ 8 週の期間のうちのいずれか 1 または 2 週間は行われず、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 8】

( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( 3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルアミノ ) シクロペンチル ) メチルスルファメート ( 化合物 1 ) またはその薬学的に許容される塩と放射線装置とを備える、非小細胞肺癌または胃癌を治療するための組み合わせ物。

【請求項 1 9】

非小細胞肺癌を治療するためのものであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

胃癌を治療するためのものであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

非小細胞肺癌を治療するためのものであることを特徴とする、請求項 1 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 2】

胃癌を治療するためのものであることを特徴とする、請求項 1 8 に記載の組み合わせ物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、腫瘍学及び癌の治療のための方法に関する。具体的には、本開示は、ユビキチン活性化酵素 ( U A E ) 阻害物質を放射線と組み合わせることで投与することによる様々な癌の治療のための方法を提供する。

【背景技術】

【0002】

癌は、米国では 2 番目に多い死因であり、世界的には死亡原因の 8 分の 1 を占める ( American Cancer Society , Cancer Facts and Figures , 2014 ) 。米国癌協会 ( American Cancer Society ) は、2014 年には米国で少なくとも 1 , 665 , 540 人が新たに癌と診断されると予測しており、585 , 720 人のアメリカ人、つまり 1 日およそ 1 , 600 人が癌で亡くなることが予測される。固形腫瘍を治療するための現在利用可能なパラダイムは、化学療法、ホルモン療法、標的薬剤及び生物学的薬剤の単一の薬剤としてまたは組み合わせのいずれかでの使用など、全身治療を含み得る。これらの治療は、外科手術または放射線療法などの局所的治療と組み合わせで行われ得る。これらの抗癌パラダイムは、治療

10

20

30

40

50

的状況においてはアジュバント若しくはネオアジュバント治療として、または転移状況においては生存期間の延長のための緩和ケースとして、ならびに症状及び副作用を管理するのに役立てるために使用され得る。血液癌の場合、化学療法及び/または放射線と同様に、幹細胞移植も特定の癌においては選択肢であり得る。医学の進歩が癌生存率を改善してきたが、新規かつより効果的な治療の継続的な必要性が依然としてある。

#### 【0003】

ユビキチンは、ユビキチン様タンパク質 (Ubl) として知られる翻訳後修飾因子のファミリーの創始メンバー (founding member) である小さな76 - アミノ酸タンパク質である。Ublは、細胞分裂、細胞シグナル伝達、及び免疫反応を含む多くの生物学的プロセスを制御することにおいて重要な役割を担う。既知のヒトUbl活性化酵素 (E1として知られる) は8つある (Schulman, B. A., and J. W. Harper, 2009, Ubiquitin-like protein activation by E1 enzymes: the apex for downstream signalling pathways, Nat Rev Mol Cell Biol 10: 319 - 331)。ユビキチン及び他のUblは、UblのC末端グリシンとのアシルアデニル酸中間体の形成を触媒する特定のE1酵素によって活性化される。次いで、活性化されたUbl分子は、チオエーテル結合中間体の形成を通して、E1酵素内の触媒システイン残基へ転移される。E1-Ubl中間体及びE2酵素が相互作用して、UblがE1からE2の活性部位システインへ転移されるチオエステル交換が生じる。次いで、Ublは、標的タンパク質内のリジン側鎖のアミノ基とのイソペプチド結合形成を通して、直接的またはE3リガーゼ酵素との抱合のいずれかで、標的タンパク質に抱合される、即ち転移される。真核細胞は、約35のユビキチンE2酵素及び500超のユビキチンE3酵素を保有する。E3酵素は、特定の細胞基質タンパク質の選択的標的化を仲介するユビキチン経路の特異性因子である (Deshaies, R. J., and C. A. Joazeiro, 2009, RING domain E3 ubiquitin ligases, Annu Rev Biochem 78: 399 - 434; Lipkowitz, S., and A. M. Weissman, 2011, RINGs of good and evil: RING finger ubiquitin ligases at the crossroads of tumour suppression and oncogenesis, Nat Rev Cancer 11: 629 - 643; Rotin, D., and S. Kumar, 2009, Physiological functions of the HECT family of ubiquitin ligases, Nat Rev Mol Cell Biol 10: 398 - 409)。

#### 【0004】

ユビキチン、UAE (ユビキチン活性化酵素)、及びUBA6については2つのE1酵素が確認されている (Jin, J., et al., 2007, Dual E1 activation systems for ubiquitin differentially regulate E2 enzyme charging, Nature 447: 1135 - 1138)。UAEは、細胞内のユビキチン流束 (flux) の大部分 (>99%) を担うE1である。UAEは、UBA6と排他的に働くことで知られる唯一のE2であるUse1を除いて、およそ35のE2酵素のそれぞれに命じることが出来る (Jin et al., 2007)。UAEの阻害は、ユビキチン依存性の細胞プロセスの大部分を劇的に損なうのに十分である (Ciechanover, A., et al., 1984, Ubiquitin dependence of selective protein degradation demonstrated in the mammalian cell cycle mutant ts85, Cell 37: 57 - 66; Finley, D., A. et al., 1984, Thermolability of ubiquitin-activating enzyme from the mammalian cell cycle mutant ts85

10

20

30

40

50

, Cell 37:43-55)。

【0005】

ユビキチンにより生成される細胞シグナルは様々である。ユビキチンは、単一体として、または1つのユビキチンのC末端と第2のユビキチンの多くのリジンのうちの1つとの間のイソペプチド結合を通して生成されるポリユビキチンポリマーとして、基質に付着され得る。これらの多様な修飾が、様々な細胞シグナルへと翻訳される。例えば、リジン48結合型ポリユビキチン鎖の基質タンパク質への抱合は、26Sプロテアソームによる除去のためのタンパク質を標的とすることと主に関連付けられる。単一のユビキチン修飾、つまりモノユビキネーションは、一般的には、タンパク質の局在化及び/または機能に影響を与える。例えば、モノユビキチン化は、以下を調節し、1)ヒストン2a及び2bの機能(Chandrasekharan, M.B., et al., 2010, Histone H2B ubiquitination and beyond: Regulation of nucleosome stability, chromatin dynamics and the trans-histone H3 methylation, Epigenetics 5:460-468)、2)PTEN(Trotman, L.C., et al., 2007, 3)ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression, Cell 128:141-156)の核原形質シャトリングを制御し、4)DNA損傷の部位へのFANCD2タンパク質の局在化を促し(Gregory, R.C., et al., 2003, Regulation of the Fanc onianemia pathway by monoubiquitination, Semin Cancer Biol 13:77-82)、5)EGFRのようないくつかの細胞表面受容体の内在化及びエンドソーム/リソソームターンオーバーを促進する(Mosesson, Y., and Y. Yarden, 2006, Monoubiquitylation: a recurrent theme in membrane protein transport. Isr Med Assoc J 8:233-237)。ポリユビキチン化鎖の他の形態は、11位、29位、及び63位リジンに発生し、細胞周期、DNA修復、及びオートファジーを含む細胞の様々な役割に影響を与える(Behrends, C., and J.W. Harper, 2011, Constructing and decoding unconventional ubiquitin chains, Nat Struct Mol Biol 18:520-528; Bennett, E.J., and J.W. Harper, 2008, DNA damage: ubiquitin marks the spot, Nat Struct Mol Biol 15:20-22; Komander, D., 2009, The emerging complexity of protein ubiquitination, Biochem Soc Trans 37:937-953)。

【0006】

UAEによって開始されるユビキチン抱合は、タンパク質恒常性、細胞表面受容体トラフィック、転写因子ターンオーバー、及び細胞周期進行において重要な役割を担う。これらのプロセスの多くは癌細胞生存にとって重要であるため、腫瘍細胞が、それらの早い成長率、増加された代謝要求、及び癌遺伝子によって加速されたタンパク質ストレスの結果として、UAE阻害感受性を増加させた可能性があると考えられる。UAE阻害物質であるPYZD-4409を用いた前臨床研究は、この化合物が、白血病及び骨髄腫の両方の細胞株内で細胞死を誘発したこと、ならびに急性骨髄性白血病マウス(AMLモデル)内で抗腫瘍活性を誘発したことを実証した。(Xu, W.G., et al., 2010, The ubiquitin-activating enzyme E1 as a therapeutic target for the treatment of leukemia and multiple myeloma, Blood, 115:2251-59)。したがって、UAEは、癌の治療のためのタンパク質恒常性標的機会を与える。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 7 】

質の高い生活を維持しながら患者の寿命を延ばすために、癌の治療において薬効をもたらす療法剤の新しい組み合わせが望ましい。さらには、新しい併用療法は、一つ一つの薬剤が個別に使用される場合と比較して、増大した効果を提供し得る。これは、癌が現在利用可能な治療レジメンに対して抵抗性または耐性があり得る場合に特に当てはまる。

## 【 先行技術文献 】

## 【 非特許文献 】

## 【 0 0 0 8 】

- 【 非特許文献 1 】 American Cancer Society , Cancer Facts and Figures , 2014 10
- 【 非特許文献 2 】 Schulman , B . A . , and J . W . Harper , 2009 , Ubiquitin - like protein activation by E1 enzymes : the apex for downstream signaling pathways , Nat Rev Mol Cell Biol 10 : 319 - 331
- 【 非特許文献 3 】 Deshaies , R . J . , and C . A . Joazeiro , 2009 , RING domain E3 ubiquitin ligases , Ann Rev Biochem 78 : 399 - 434
- 【 非特許文献 4 】 Lipkowitz , S . , and A . M . Weissman , 2011 , RINGs of good and evil : RING finger ubiquitin ligases at the crossroads of tumour suppression and oncogenesis , Nat Rev Cancer 11 : 629 - 643 20
- 【 非特許文献 5 】 Rotin , D . , and S . Kumar , 2009 , Physiological functions of the HECT family of ubiquitin ligases , Nat Rev Mol Cell Biol 10 : 398 - 409
- 【 非特許文献 6 】 Jin , J . , et al . , 2007 , Dual E1 activation systems for ubiquitin differentially regulate E2 enzyme charging , Nature 447 : 1135 - 1138 30
- 【 非特許文献 7 】 Ciechanover , A . , et al . , 1984 , Ubiquitin dependence of selective protein degradation demonstrated in the mammalian cell cycle mutant ts85 , Cell 37 : 57 - 66
- 【 非特許文献 8 】 Finley , D . , A . et al . , 1984 , Thermolability of ubiquitin - activating enzyme from the mammalian cell cycle mutant ts85 , Cell 37 : 43 - 55
- 【 非特許文献 9 】 Chandrasekharan , M . B . , et al . , 2010 , Histone H2B ubiquitination and beyond : Regulation of nucleosome stability , chromatin dynamics and the trans - histone H3 methylation , Epigenetics 5 : 460 - 468 40
- 【 非特許文献 10 】 Gregory , R . C . , et al . , 2003 , Regulation of the Fanconi anemia pathway by monoubiquitination , Semin Cancer Biol 13 : 77 - 82
- 【 非特許文献 11 】 Moseson , Y . , and Y . Yarden , 2006 , Monoubiquitylation : a recurrent theme in m 50

embrane protein transport. Isr Med Assoc J 8:233-237

【非特許文献12】Behrends, C., and J. W. Harper, 2011, Constructing and decoding unconventional ubiquitin chains, Nat Struct Mol Biol 18:520-528

【非特許文献13】Bennett, E. J., and J. W. Harper, 2008, DNA damage: ubiquitin marks the spot, Nat Struct Mol Biol 15:20-22

【非特許文献14】Komander, D., 2009, The emerging complexity of protein ubiquitination, Biochem Soc Trans 37:937-953

【非特許文献15】Xu, W. G., et al., 2010, The ubiquitin-activating enzyme E1 as a therapeutic target for the treatment of leukemia and multiple myeloma, Blood, 115:2251-59

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

一態様において、本開示は、癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする対象にUAE阻害物質及び放射線を組み合わせて投与することを含む方法に関する。

【0010】

一態様において、本開示は、癌を治療する方法であって、そのような治療を必要とする患者に、((1R, 2R, 3S, 4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩及び放射線を組み合わせて投与することを含む方法に関する。

【0011】

いくつかの実施形態において、癌は固形腫瘍癌である。

【0012】

いくつかの実施形態において、癌は、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、前立腺癌、頭頸部癌、胃癌、食道癌、または胃食道接合部癌である。

【0013】

いくつかの実施形態において、癌は、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、前立腺癌、または頭頸部癌である。

【0014】

いくつかの実施形態において、癌は、胃癌、食道癌、または胃食道接合部癌である。

【0015】

いくつかの実施形態において、癌は血液癌である。

【0016】

いくつかの実施形態において、癌は、多発性骨髄腫または非ホジキンリンパ腫である。

【0017】

いくつかの実施形態において、放射線は粒子放射線である。

【0018】

いくつかの実施形態において、放射線は、体外照射によって投与される。

【0019】

いくつかの実施形態において、((1R, 2R, 3S, 4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはそ

10

20

30

40

50

の薬学的に許容される塩は、2～8週間繰り返される各週の1日目及び4日目の各日に投与される。

【0020】

いくつかの実施形態において、((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩は、2～8週間繰り返される各週の1日目に投与される。

【0021】

いくつかの実施形態において、((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩は、2～8週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。

10

【0022】

いくつかの実施形態において、放射線は、2～8週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。

【0023】

いくつかの実施形態において、放射線は、5～8週間繰り返される各週の1～5日目のうちのいずれか2日に投与される。

【0024】

いくつかの実施形態において、((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩は、約4mg～約65mgの用量で投与される。

20

【0025】

いくつかの実施形態において、((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩は、約15mg～約55mgの用量で投与される。

【0026】

いくつかの実施形態において、((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩は、約18mg～約43mgの用量で投与される。

30

【0027】

いくつかの実施形態において、投与される放射線の総線量は、約20Gy～約80Gyである。

【0028】

いくつかの実施形態において、((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩は、6～8週間繰り返される各週の1日目及び4日目の各日に投与され、かつ放射線は、6～8週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。

40

【0029】

いくつかの実施形態において、((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物1)またはその薬学的に許容される塩は、6～8週間繰り返される各週の1日目に投与され、かつ放射線は、6～8週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。

【0030】

50



いくつかの実施形態において、( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( 3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルアミノ ) シクロペンチル ) メチルスルファメート ( 化合物 1 ) またはその薬学的に許容される塩は、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与され、かつ放射線は、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態において、( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( 3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルアミノ ) シクロペンチル ) メチルスルファメート ( 化合物 1 ) またはその薬学的に許容される塩は、6 ~ 8 週の期間のうちのいずれか 1 または 2 週間は投与されない。

10

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態において、放射線は、6 ~ 8 週の期間のうちのいずれか 1 または 2 週間は投与されない。

【 0 0 3 3 】

一態様において、本開示は、癌の治療を必要とする対象における癌の治療での使用のための薬に関し、本薬は、U A E 阻害物質及び放射線を含む。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

( 項目 1 )

癌の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に対して、( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( 3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルアミノ ) シクロペンチル ) メチルスルファメート ( 化合物 1 ) またはその薬学的に許容される塩と放射線との組み合わせを投与することを含む、前記方法。

20

( 項目 2 )

前記癌が固形腫瘍である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

前記癌が、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、前立腺癌、頭頸部癌、胃癌、食道癌、または胃食道接合部癌である、項目 1 または 2 に記載の方法。

( 項目 4 )

前記癌が、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、前立腺癌、または頭頸部癌である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

( 項目 5 )

前記癌が、胃癌、食道癌、または胃食道接合部癌である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 6 )

前記癌が血液癌である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 7 )

前記癌が、多発性骨髄腫または非ホジキンリンパ腫である、項目 1 または 6 に記載の方法。

40

( 項目 8 )

前記放射線が粒子放射線である、項目 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 9 )

前記放射線が体外照射によって投与される、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 1 0 )

( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( 3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルアミノ ) シクロペンチル ) メチルスルファメート ( 化合物 1 ) またはその薬学的に許容される塩が、2 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 日目及び 4 日目の各日に投与される、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

## (項目 1 1)

((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - (3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物 1)またはその薬学的に許容される塩が、2 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 日目に投与される、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 1 2)

((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - (3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物 1)またはその薬学的に許容される塩が、2 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

## (項目 1 3)

前記放射線が、2 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 1 4)

前記放射線が、5 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目のいずれか 2 日に投与される、項目 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 1 5)

((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - (3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物 1)またはその薬学的に許容される塩が、約 4 m g ~ 約 6 5 m g の用量で投与される、項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

## (項目 1 6)

((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - (3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物 1)またはその薬学的に許容される塩が、約 1 5 m g ~ 約 5 5 m g の用量で投与される、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 1 7)

((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - (3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物 1)またはその薬学的に許容される塩が、約 1 8 m g ~ 約 4 3 m g の用量で投与される、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

## (項目 1 8)

投与される放射線の総線量が、約 2 0 G y ~ 約 8 0 G y である、項目 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 1 9)

((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - (3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物 1)またはその薬学的に許容される塩が、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 日目及び 4 日目の各日に投与され、かつ前記放射線が、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## (項目 2 0)

((1 R, 2 R, 3 S, 4 R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - (2 - (3 - (トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(化合物 1)またはその薬学的に許容される塩が、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 日目に投与され、かつ前記放射線が、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される、項目 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 2 1)

50

( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( 3 - ( トリフルオロメチルチオ ) フェニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルアミノ ) シクロペンチル ) メチルスルファメート ( 化合物 1 ) またはその薬学的に許容される塩が、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与され、かつ前記放射線が、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される、項目 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

( 項目 22 )

( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( 2 - ( 3 - ( トリフルオロメチルチオ ) フェニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルアミノ ) シクロペンチル ) メチルスルファメート ( 化合物 1 ) またはその薬学的に許容される塩が、6 ~ 8 週の期間のうちのいずれか 1 または 2 週間は投与されない、項目 19 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

( 項目 23 )

前記放射線が、6 ~ 8 週の期間のうちのいずれか 1 または 2 週間は投与されない、項目 19 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

#### 【図面の簡単な説明】

##### 【0034】

【図 1 a】図 1 a 及び 1 b は、マウスへの化合物 1 及び放射線の投与後の H N - 13 - 0014 異種移植モデルにおける時間の関数としての腫瘍体積のプロットをそれぞれ示す。

20

【図 1 b】図 1 a 及び 1 b は、マウスへの化合物 1 及び放射線の投与後の H N - 13 - 0014 異種移植モデルにおける時間の関数としての腫瘍体積のプロットをそれぞれ示す。

【図 2 a】図 2 a、2 b、及び 2 c は、マウスへの化合物 1 及び放射線の投与後の L U - 01 - 0030 異種移植モデルにおける時間の関数としての腫瘍体積のプロットをそれぞれ示す。

【図 2 b】図 2 a、2 b、及び 2 c は、マウスへの化合物 1 及び放射線の投与後の L U - 01 - 0030 異種移植モデルにおける時間の関数としての腫瘍体積のプロットをそれぞれ示す。

【図 2 c】図 2 a、2 b、及び 2 c は、マウスへの化合物 1 及び放射線の投与後の L U - 01 - 0030 異種移植モデルにおける時間の関数としての腫瘍体積のプロットをそれぞれ示す。

30

【図 3 a】図 3 a 及び 3 b は、マウスへの化合物 1 及び放射線の投与後の L U - 01 - 0266 異種移植モデルにおける時間の関数としての腫瘍体積のプロットをそれぞれ示す。

【図 3 b】図 3 a 及び 3 b は、マウスへの化合物 1 及び放射線の投与後の L U - 01 - 0266 異種移植モデルにおける時間の関数としての腫瘍体積のプロットをそれぞれ示す。

【図 4 a】図 4 a 及び 4 b は、マウスへの化合物 1 及び放射線の投与後の S T - 02 - 0004 異種移植モデルにおける時間の関数としての腫瘍体積のプロットをそれぞれ示す。

【図 4 b】図 4 a 及び 4 b は、マウスへの化合物 1 及び放射線の投与後の S T - 02 - 0004 異種移植モデルにおける時間の関数としての腫瘍体積のプロットをそれぞれ示す。

【図 5 a】図 5 a 及び 5 b は、マウスへの化合物 1 及び放射線の投与後の H N - 13 - 0007 異種移植モデルにおける時間の関数としての腫瘍体積のプロットをそれぞれ示す。

40

【図 5 b】図 5 a 及び 5 b は、マウスへの化合物 1 及び放射線の投与後の H N - 13 - 0007 異種移植モデルにおける時間の関数としての腫瘍体積のプロットをそれぞれ示す。

【図 6】化合物 1 及び放射線での治療開始後の H C T - 116 コロニーのパーセント生存率を示す。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0035】

定義及び略語。

## 【表 A】

AUC	血漿中濃度時間曲線下面積
BSA	体表面積
CR	完全奏効
MTD	最大耐量
UAE	ユビキチン活性化酵素
PR	部分奏効
BIW	週 2 回
QD	一日一回
NSCLC	非小細胞肺癌
SCLC	小細胞肺癌

10

## 【0036】

本明細書で使用される場合、「癌」という用語は、無制御若しくは調節不全の細胞増殖、減少した細胞分化、周囲の組織を侵す不適切な能力、及び/または異所での新規成長を確立する能力を特徴とする細胞障害を指す。「癌」という用語は、固形腫瘍及び血液腫瘍を含む。「癌」という用語は、皮膚、組織、器官、骨、軟骨、血液、及び脈管の疾病を包含する。「癌」という用語は、原発性癌及び転移性癌をさらに包含する。

## 【0037】

20

本明細書で使用される場合、「臨床上有効な量」とは、患者への適切な投与時に、(a) 治療されている障害若しくは疾病状態の重症度における検出可能な減少を引き起こす、(b) 疾病若しくは障害の患者の症状を緩和若しくは軽減する、または(c) 治療されている障害若しくは疾病状態の進行を遅延若しくは防止するか、さもなければ治療されている障害若しくは疾病状態を安定化するか、若しくはその安定化を延長する(例えば、癌のさらなる腫瘍成長を防止する)のに十分である治療用物質の量を意味する。

## 【0038】

1つを超える治療用物質が投与されているとき、「臨床上有効な総量」とは、たとえ任意の数の個々の治療用物質の個々の量が「臨床上有効な量」の定義を満たさなくとも、各治療用物質の個々の量の総和が、「臨床上有効な量」の定義を満たすことを意味する。例えば、10mgのAが臨床上有効な量ではなく、かつ20mgのBが臨床上有効な量ではないが、A 10mg + B 20mgの投与が、「臨床上有効な量」の定義について列挙された結果のうちの少なくとも1つをもたらす場合、A 10mg + B 20mgの総和は、「臨床上有効な総量」と見なされることになる。

30

## 【0039】

任意の形態または組成で、投与用量または臨床上有効な(総)量は、(i) BSA、例えば $\text{mg}/\text{m}^2$ として、または(ii)量、例えばmgとしてのいずれかに基づいて、患者ごとの治療用物質の量として表現され得る。

## 【0040】

本明細書で使用される場合、「患者」とは、ある疾病、障害、または病態と診断された人間、それらの症状を呈する人間、あるいはそれらに苦しめられていると考えられる人間を意味する。

40

## 【0041】

本明細書で使用される場合、「体表面積」(BSA)は、標準ノモグラム、例えば、

## 【数 1】

$$BSA (\text{m}^2) = \sqrt{\frac{\text{Ht (cm)} \times \text{Wt (kg)}}{3600}} \quad \text{または} \quad BSA = \sqrt{\frac{\text{Ht (in)} \times \text{Wt (lb)}}{3131}}$$

を使用して算出される。

## 【0042】

50

本明細書で使用される場合、「放射線」という用語は、癌治療に使用されるような電離放射線を意味する。

【0043】

本明細書で使用される場合、「include」「such as」「for example」など（ならびにそれらのバリエーション、例えば、「includes」及び「including」「examples」）という例示の用語は、別段の指定がない限り、非限定的であることが意図される。即ち、明示的に別段の記載がない限り、そのような用語は、「but not limited to」を暗示することが意図され、例えば、「including」は、含むがそれに限定されないことを意味する。

【0044】

別段の記載がない限り、本明細書に描写される構造体は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在下でのみ異なる化学物質を含むことが意味される。例えば、ジュウテリウム若しくはトリチウムによる水素原子の置換、または $^{13}\text{C}$ 若しくは $^{14}\text{C}$ 濃縮炭素による炭素原子の置換を除く、本構造体を有する化学物質は、本発明の範囲内にある。

【0045】

立体化学的配置が示されない限り、本明細書に描写される構造体は、構造体のすべての立体化学形態、即ち、各不斉中心に対してR配置及びS配置を含むことを意味する。したがって、別段の指示がない限り、本発明の化学物質の単一の立体化学異性体、ならびにエナンチオマー、ラセミ、及びジアステレオマーの混合物は、本発明の範囲内にある。化合物について立体学的配置が示されるとき、その化合物のジアステレオ異性体または鏡像体過剰率は、少なくとも99.0%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%である。

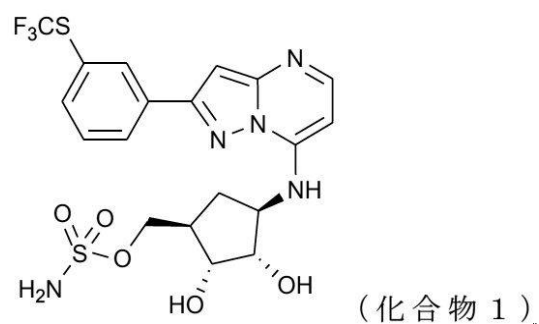
【0046】

一態様において、本開示は、UAE阻害物質またはその薬学的に許容される塩と放射線との組み合わせを患者に投与することによって、患者における癌を治療する方法に関する。

【0047】

UAE阻害物質は、特許出願公開WO2013/123169及びUS2014/0088096に開示される。一実施形態において、UAE阻害物質は、以下の構造体（化合物1）

【化1】



またはその薬学的に許容される塩を有する化合物である。化合物1は、((1R, 2R, 3S, 4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメートと命名される。

【0048】

一態様において、本開示は、化合物1またはその薬学的に許容される塩と放射線との組み合わせを患者に投与することによって、患者における癌を治療する方法に関する。

【0049】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物1と放射線との組み合わせを患者に投与することによって、患者における癌を治療する方法に関する。

## 【 0 0 5 0 】

別の態様において、本開示は、癌の治療のために放射線と組み合わせて化合物 1 または薬学的に許容される塩を使用することに関する。

## 【 0 0 5 1 】

別の態様において、本開示は、癌の治療での使用のための薬の製造において放射線と組み合わせて化合物 1 または薬学的に許容される塩を使用することに関する。

## 【 0 0 5 2 】

別の態様において、本開示は、癌の治療のための薬の製造において化合物 1 または薬学的に許容される塩を使用することに関し、ここで化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は放射線と共に投与される。

10

## 【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態において、放射線は光子放射線（ $\times$ 線及びガンマ線）である。そのような実施形態において、光子は、コバルトまたは直線加速器などの放射線源から高エネルギー光子ビームとして生成される。

## 【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態において、放射線は、粒子放射線（電子、陽子、中性子、炭素イオン、アルファ粒子、及びベータ粒子など）である。粒子放射線は、直線加速器によって産出され得る。いくつかの実施形態において、放射線は電子ビームである。いくつかの実施形態において、放射線は陽子ビームである。いくつかの実施形態において、放射線は中性子ビームである。

20

## 【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態において、放射線は体外照射によって行われる。いくつかの実施形態において、体外照射は、三次元原体放射線療法（3D-CRT）である。いくつかの実施形態において、体外照射は、強度変調放射線療法（IMRT）である。いくつかの実施形態において、体外照射は、画像誘導放射線療法（IGRT）である。いくつかの実施形態において、体外照射は、強度変調陽子線療法（IMPT）である。いくつかの実施形態において、体外照射は、定位放射線手術（SRSS）である。いくつかの実施形態において、体外照射療法は、分割定位放射線療法である。いくつかの実施形態において、体外照射は、体幹部定位放射線療法（SBRT）である。SBRTを行う機械の例は、Gamma Knife（商標登録）、X-Knife（登録商標）、CyberKnife（登録商標）、及びClinac（登録商標）である。

30

## 【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態において、放射線は、内部放射線療法（小線源療法）によって行われる。そのような実施形態において、内部放射線療法は、例えば、癌または腫瘍部位の近くに置かれた小さなペレット、シード、ワイヤ、またはチューブを使用した組織内照射である。そのような実施形態において、内部放射線療法は、例えば、体腔内に置かれる放射性物質の容器を使用した腔内照射である。

## 【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 または薬学的に許容される塩は、静脈内（IV）に投与される。化合物 1 または薬学的に許容される IV 投与に好適な薬学的組成物は、特許出願公開 WO 2013/123169 及び US 2013/0217682 に記載される。

40

## 【 0 0 5 8 】

本明細書で使用される場合、当業者によって理解されるように、化合物 1 及び放射線の「組み合わせ」での投与は、2つの薬剤の同時または逐次投与のみを指すのではなく、単一の治療周期の間における両方の化合物の投与も指す。いくつかの実施形態において、放射線は、化合物 1 の投与の前に投与され得る。いくつかの実施形態において、放射線は、化合物 1 の投与と同時に投与され得る。いくつかの実施形態において、放射線は、化合物 1 の投与の後に投与され得る。

## 【 0 0 5 9 】

50

いくつかの実施形態において、癌は固形腫瘍癌である。固形腫瘍の非限定的な例としては、膵臓癌、湿潤性膀胱癌を含む膀胱癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、胃癌、転移性乳癌を含む乳癌、アンドロゲン依存性及びアンドロゲン非依存性前立腺癌を含む前立腺癌、例えば転移性腎臓細胞癌を含む腎臓癌、例えば肝細胞癌及び肝内胆管を含む肝臓癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、扁平上皮肺癌、細気管支肺癌（BAC）、肺の腺癌、及び小細胞肺癌（SCLC）を含む肺及び気管支癌、例えば進行性の上皮性及び原発性腹膜癌を含む卵巣癌、子宮頸癌、例えば子宮体部及び子宮頸部を含む子宮癌、子宮内膜癌、食道癌、胃食道（GE）接合部癌、例えば頭頸部の扁平上皮癌、鼻咽頭癌、口腔及び咽頭を含む頭頸部癌、例えば扁平上皮皮膚癌、基底細胞皮膚癌、メルケル細胞癌、及び黒色腫を含む皮膚癌、転移性神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌癌、例えば膠腫／膠芽腫、退形成乏突起膠腫、成人多形成神経膠芽腫、及び成人未分化星細胞腫を含む脳癌、転移性神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌癌、骨癌、陰茎癌、肛門癌、ならびに軟部組織肉腫が挙げられる。

10

**【0060】**

いくつかの実施形態において、癌は、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、肺癌、胃癌、前立腺癌、精巣癌、膀胱癌、食道癌、黒色腫、軟部組織肉腫、または頭頸部癌である。いくつかの実施形態において、癌は、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、前立腺癌、頭頸部癌、胃癌、食道癌、または胃食道接合部癌である。いくつかの実施形態において、癌は、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、前立腺癌、または頭頸部癌である。いくつかの実施形態において、癌は、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、または肺癌である。いくつかの実施形態において、癌は、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、または非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態において、癌は、胃癌、食道癌、または胃食道接合部癌である。

20

**【0061】**

いくつかの実施形態において、癌は肺癌である。肺癌は、小細胞肺癌（SCLC）、扁平上皮NSCLCを含む非小細胞肺癌（NSCLC）、細気管支肺癌（BAC）、及び腺癌などの異なるサブタイプを含む。いくつかの実施形態において、癌は小細胞肺癌である。いくつかの実施形態において、癌は非小細胞肺癌である。

**【0062】**

いくつかの実施形態において、癌は乳癌である。乳癌は、ルミナルA、ルミナルB、トリプルネガティブ（基底様）、及びHER-2タイプなどの異なるサブタイプを含む。いくつかの実施形態において、癌はトリプルネガティブ乳癌である。

30

**【0063】**

いくつかの実施形態において、癌は卵巣癌である。卵巣癌は、上皮性、生殖細胞、及び性索間質性などの異なるサブタイプを含む。原発性腹膜癌は、骨盤及び腹部の内側で始まる関連癌である。いくつかの実施形態において、癌は上皮性卵巣癌である。

**【0064】**

いくつかの実施形態において、癌は前立腺癌である。前立腺癌は、アンドロゲン依存性及びアンドロゲン非依存性前立腺癌ならびに腺癌を含む。

**【0065】**

いくつかの実施形態において、癌は結腸直腸癌である。腺癌は、最も一般的な種類の結腸直腸癌である。他の結腸直腸癌は、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、及び扁平上皮癌を含み得る。いくつかの実施形態において、癌は直腸癌である。

40

**【0066】**

いくつかの実施形態において、癌は頭頸部癌である。頭頸部癌は、頭頸部領域に発生するものであり、この癌は、鼻腔、副鼻腔、口唇、口、唾液腺、咽頭、または喉頭などの区域で見られ得る。頭頸部癌の90%は、これらの領域の粘膜内壁（上皮）から生じる扁平上皮癌（SCCHN）である。

**【0067】**

いくつかの実施形態において、癌は胃癌である。腺癌は、最も一般的な種類の胃癌である。他の胃癌は、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、及びリンパ腫を含み得る。

**【0068】**

50

いくつかの実施形態において、癌は食道癌である。食道癌の最も一般的な種類は、扁平上皮癌及び腺癌である。胃食道癌は、食道が胃に接する部分で発生する関連癌である。

【0069】

いくつかの実施形態において、癌は血液癌である。血液悪性腫瘍の非限定的な例としては、急性骨髄性白血病（AML）、加速期のCML及びCMLの急性転化期（CML-BP）を含む慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ芽球性白血病（CLL）、ホジキン病（HD）、濾胞性リンパ腫及びマントル細胞リンパ腫を含む非ホジキンリンパ腫（NHL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）を含むB細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫（MM）、アミロイドーシス、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、不応性貧血（RA）、鉄芽球を伴う不応性貧血（RARS）、（過剰な芽球を伴う不応性貧血（RAEB）、及び移行期RAEB（RAEB-T）を含む骨髄異形成症候群（MDS）、ならびに真性多血症、本態性血小板血症、及び原発性または特発性骨髄線維症を含む骨髄増殖性症候群が挙げられる。

10

【0070】

いくつかの実施形態において、癌は、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、または非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、癌は、多発性骨髄腫または非ホジキンリンパ腫である。

【0071】

いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、2～8週間繰り返される週2回のスケジュールで投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、2～8週間繰り返される各週の1日目及び4日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、6～8週間繰り返される各週の1日目及び4日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、2週間繰り返される各週の1日目及び4日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、3週間繰り返される各週の1日目及び4日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、4週間繰り返される各週の1日目及び4日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、5週間繰り返される各週の1日目及び4日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、6週間繰り返される各週の1日目及び4日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、7週間繰り返される各週の1日目及び4日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、8週間繰り返される各週の1日目及び4日目の各日に投与される。

20

30

【0072】

いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、2～8週間繰り返される週1回のスケジュールで投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、2～8週間繰り返される各週の1日目に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、6～8週間繰り返される各週の1日目に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、2週間繰り返される各週の1日目に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、3週間繰り返される各週の1日目に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、4週間繰り返される各週の1日目に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、5週間繰り返される各週の1日目に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、6週間繰り返される各週の1日目に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、7週間繰り返される各週の1日目に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、8

40

50



週間繰り返される各週の1日目に投与される。

【0073】

いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、2～8週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、6～8週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、2週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、3週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、4週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、5週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、6週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、7週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、8週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。

10

【0074】

いくつかの実施形態において、投薬の各日に投与される化合物1またはその薬学的に許容される塩の量は、約4mg～約65mgである。いくつかの実施形態において、投薬の各日に投与される化合物1またはその薬学的に許容される塩の量は、約5mg～約65mgである。いくつかの実施形態において、投薬の各日に投与される化合物1またはその薬学的に許容される塩の量は、約15mg～約55mgである。いくつかの実施形態において、投薬の各日に投与される化合物1またはその薬学的に許容される塩の量は、約18mg～約43mgの間である。いくつかの実施形態において、投薬の各日に投与される化合物1またはその薬学的に許容される塩の量は、約18mg、約24mg、約30mg、約36mg、約43mg、約51mg、または約61mgである。すべての投薬量は、投与される化合物1の量を指し、いかなる薬学的に許容される塩の重量も含まない。

20

【0075】

いくつかの実施形態において、放射線は、2～8週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、6～8週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、2週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、3週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、4週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、5週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、6週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、7週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、8週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。

30

40

【0076】

いくつかの実施形態において、放射線は、5～8週間繰り返される各週の1～5日目のうちのいずれか2日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、6～8週間繰り返される各週の1～5日目のうちのいずれか2日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、5週間繰り返される各週の1～5日目のうちのいずれか2日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、6週間繰り返される各週の1～5日目のうちのいずれか2日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、7週間繰り返される各週の1～5日目のうちのいずれか2日に投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、8週間繰り返される各週の1～5日目のうちのいずれか2日に投与される。

50

## 【 0 0 7 7 】

放射線の量は、グレイ (Gy) で測定される。いくつかの実施形態において、放射線の総量は、約 20 Gy ~ 約 80 Gy である。いくつかの実施形態において、放射線の総量は、約 20 Gy ~ 約 40 Gy である。いくつかの実施形態において、放射線の総量は、約 40 ~ 約 60 Gy である。いくつかの実施形態において、放射線の総量は、約 40 ~ 約 80 Gy である。放射線量は、一般的には、分割される。いくつかの実施形態において、放射線は、1 日当たり約 1.8 Gy ~ 約 2 Gy の線量で投与される。いくつかの実施形態において、放射線は、1 日当たり約 2.67 Gy ~ 約 2.75 Gy の線量で投与される。いくつかの実施形態において、1 日当たり 1 線量が提供される。いくつかの実施形態において、放射線は、1 日当たり 1 線量超が提供され得る (多分割放射線療法)。いくつかの実施形態において、一日当たり 2 線量が提供される。いくつかの実施形態において、2 線量の間を最低 6 時間空けて、1 日当たり 2 線量が提供される。いくつかの実施形態において、1 日当たり 3 線量が提供される。

10

## 【 0 0 7 8 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 日目及び 4 日目の各日に投与され、かつ放射線は、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、6 週間繰り返される各週の 1 日目及び 4 日目の各日に投与され、かつ放射線は、6 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、7 週間繰り返される各週の 1 日目及び 4 日目の各日に投与され、かつ放射線は、7 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、8 週間繰り返される各週の 1 日目及び 4 日目の各日に投与され、かつ放射線は、8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、6 ~ 8 週間の期間のうちのいずれか 1 または 2 週間は投与されない。いくつかの実施形態において、放射線は、6 ~ 8 週間の期間のうちのいずれか 1 または 2 週間は投与されない。

20

## 【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 日目に投与され、かつ放射線は、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、6 週間繰り返される各週の 1 日目に投与され、かつ放射線は、6 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、7 週間繰り返される各週の 1 日目に投与され、かつ放射線は、7 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、8 週間繰り返される各週の 1 日目に投与され、かつ放射線は、8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、6 ~ 8 週間の期間のうちのいずれか 1 または 2 週間は投与されない。いくつかの実施形態において、放射線は、6 ~ 8 週間の期間のうちのいずれか 1 または 2 週間は投与されない。

30

40

## 【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与され、かつ放射線は、6 ~ 8 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、6 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与され、かつ放射線は、6 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩は、7 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与され、かつ放射線は、7 週間繰り返される各週の 1 ~ 5 日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物 1 またはその薬学的に許容さ

50

れる塩は、8週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与され、かつ放射線は、8週間繰り返される各週の1～5日目の各日に投与される。いくつかの実施形態において、化合物1またはその薬学的に許容される塩は、6～8週間の期間のうちのいずれか1または2週間は投与されない。いくつかの実施形態において、放射線は、6～8週間の期間のうちのいずれか1または2週間は投与されない。

#### 【0081】

治療用物質、薬学的組成物。

本明細書に記載される療法剤はいずれも、薬学的に許容される塩の形態を取り得る。いくつかの実施形態において、そのような塩は、無機または有機の酸または塩基に由来する。好適な塩の概観については、例えば、Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins (2000)を参照されたい。

10

#### 【0082】

好適な酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオナート、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩(pectinate)、過硫酸塩、3-フェニル-プロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、及びウンデカノアートが挙げられる。

20

#### 【0083】

好適な塩基付加塩の例としては、アンモニウム塩、ナトリウム及びカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミンなどの有機塩基を有する塩、ならびにアルギニン、リジン、及び同類のものなどのアミノ酸を有する塩が挙げられる。

30

#### 【0084】

例えば、Bergeは、以下のFDAに認可された市販の塩を列挙している。アニオンであるアセテート、ベシル酸塩(ベンゼンスルホン酸塩)、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム(エチレンジアミンテトラアセテート)、カンシル酸塩(樟脳スルホン酸塩)、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸(エチレンジアミンテトラアセテート)、エジシル酸塩(1,2-エタンジスルホン酸塩)、エストレート(ラウリル硫酸塩)、エシレート(エタンスルホン酸塩)、フマル酸塩、グルセプト酸塩(グルコヘプトン酸塩)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサル酸塩(グリコールアミドフェニルアルソネート)、ヘキシルレゾルシン酸塩(hexylresorcinate)、ヒドラバミン(N,N'-ジ(デヒドロアピエチル)エチレンジアミン)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化物、イセチオン酸塩(2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート(メタンスルホン酸塩)、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムケート(mucate)、ナプシル酸塩(2-ナフタレンスルホン酸塩)、硝酸塩、パモ酸塩(エンボ酸塩)、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトツク酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩(8-クロロテオフィリネート)、及びトリエチオジド、有機カチオンであるベンザチン(N,N'-ジベンジルエチレンジアミン)、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、及びプロカイン、ならびに金属カチオンであるアルミニウム、カ

40

50

ルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛。

【 0 0 8 5 】

B e r g e は、追加で、以下の F D A 非認可の市販の（アメリカ国外）塩を列挙している。アニオンであるアジピン酸塩、アルギン酸塩、アミノサリチル酸塩、アンヒドロメチレンクエン酸塩、アレコリン、アスパラギン酸塩、重硫酸塩、臭化ブチル、樟脳酸塩、ジグルコン酸塩、二臭化水素酸塩、ジコハク酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、フッ化水素、ヨウ化水素酸塩、メチレンビス（サリチル酸塩）、ナパジシル酸塩（1，5 - ナフトレンジスルホン酸塩）、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルエチルバルビツール酸塩、ピクリン酸塩、プロピオン酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、及びウンデカノアート、有機カチオンであるベネタミン（b e n e t h a m i n e）（N - ベンジルフェネチルアミン）、クレミゾール（1 - p - クロロベンジル - 2 - ピロリジン - 1' - イルメチルベンズイミダゾール）、ジエチルアミン、ピペラジン、及びトロメタミン（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）、ならびに金属カチオンであるバリウム及びビスマス。

10

【 0 0 8 6 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、レシipient対象（ヒト）に適合し、かつ活性薬剤をその薬剤の活性を終結することなく対象部位に送達するのに好適である物質を指す。担体に関係する毒性または有害作用は、もしあるとすれば、好ましくは、活性薬剤の意図される使用のリスク対効果比に見合うものである。

【 0 0 8 7 】

20

本開示の方法における使用のための薬学的組成物は、とりわけ、従来の造粒、混合、溶解、カプセル化、凍結乾燥、または乳化プロセスなどの当該技術分野において周知の方法によって製造され得る。組成物は、顆粒剤、沈殿物、若しくは微粒子、凍結乾燥された、回転乾燥された、若しくは噴霧乾燥された粉末を含む粉末、無定形粉末、錠剤、カプセル、シロップ剤、坐剤、注射、乳剤、エリキシル剤、懸濁剤、または溶液を含む、様々な形態で産生され得る。製剤は、安定剤、pH調節剤、界面活性剤、可溶化剤、生物学的利用能調節剤、及びこれらの組み合わせを含有し得る。

【 0 0 8 8 】

これらの組成物に使用され得る薬学的に許容される担体は、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩または炭酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、プロタミン硫酸塩などの、飽和植物脂肪酸、水、塩、または電解質の部分グリセリド混合物、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂を含む。

30

【 0 0 8 9 】

これらの薬学的組成物は、ヒトに対する薬学的投与のために製剤化される。そのような組成物は、経口的、非経口、吸入スプレー、局所、直腸、経鼻、口腔、経膈で、または移植リザーバーを介して投与され得る。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語は、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内、及び頭蓋内注射または注入技術を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、経口的、静脈内、または皮下に投与される。いくつかの実施形態において、組成物は、経口的に投与される。いくつかの実施形態において、組成物は、静脈内に投与される。これらの製剤は、短時間作用型、高速放出型、または長時間作用型であるように設計され得る。さらに、組成物は、全身的な方法よりもむしろ、腫瘍部位での投与（例えば注射による）など、局所的な方法で投与され得る。

40

【 0 0 9 0 】

薬学的製剤は、油、水、アルコール、及びそれらの組み合わせなどの液体を使用した液

50

体懸濁液または溶液として調製され得る。シクロデキストリンなどの可溶化剤が含まれ得る。薬学的に好適な界面活性剤、懸濁化剤、または乳化剤が、経口または非経口投与のために添加され得る。懸濁液は、ピーナッツ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、及びオリブ油などの油を含み得る。懸濁液調製物はまた、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリド、及びアセチル化脂肪酸グリセリドなどの脂肪酸のエステルを含有し得る。懸濁液製剤は、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロール、及びプロピレングリコールなどのアルコール、ポリ(エチレングリコール)などのエーテル、鉱物油及び鉱油などの石油系炭化水素、ならびに水を含み得る。

#### 【0091】

これらの薬学的組成物の無菌注射可能な形態は、水溶性または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散または湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、当該技術分野で既知の技術に従って製剤化され得る。無菌注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液として、無菌注射可能な溶液または懸濁液であり得る。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌の固定油が、溶媒または懸濁媒として慣習的に用いられる。この目的のため、合成モノ - またはジ - グリセリドを含む、任意の無刺激の固定油が用いられ得る。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射可能物の調製に有用であり、同様に、オリブ油またはひまし油などの天然の薬学的に許容される油は、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンにおいて、有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、カルボキシメチルセルロース、または乳剤及び懸濁液を含む薬学的に許容される剤形の製剤化によく使用される同様の分散剤など、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含有し得る。例えば Tween または Span といったソルビタンアルキルエステルなどの他のよく使用される界面活性剤、及び薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造によく使用される他の乳化剤または生物学的利用能エンハンサーも、製剤化の目的のために使用され得る。化合物は、ボーラス注射または継続的注入によるなど、注射による非経口投与用に製剤化され得る。注射用の単位剤形は、アンプルまたは多用量容器内にあり得る。

#### 【0092】

これらの薬学的組成物は、カプセル、錠剤、水溶性懸濁液または溶液を含む任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。水溶性懸濁液が経口使用のために要求されるとき、活性成分は、乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせられる。所望の場合、特定の甘味、香味、または着色剤も添加され得る。カプセル形態での経口投与では、有用な希釈剤は、乳糖及び乾燥コーンスターチを含む。経口使用のための錠剤の場合、よく使用される担体は、乳糖及びコーンスターチを含む。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も、一般的には添加される。コーティングは、様々な目的のため、例えば、味を消すため、溶解若しくは吸収の部位に影響を与えるため、または薬の作用を延長するために使用され得る。コーティングは、錠剤に、またはカプセル内での使用のための造粒粒子に適用され得る。

#### 【0093】

代替的に、これらの薬学的組成物は、直腸投与用の坐薬の形態で投与され得る。これらは、薬剤を、室温では固体であるが、直腸温度では液体であり、それにより直腸内で溶けて薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製され得る。そのような物質は、ココアバター、みつろう、及びポリエチレングリコールを含む。

#### 【0094】

これらの薬学的組成物はまた、特に治療の標的が、目、皮膚、または下部腸管の疾病など、局所適用により容易に到達可能な区域または器官を含むとき、局所的に投与され得る。好適な局所製剤は、これらの区域または器官のそれぞれのために容易に調製される。

#### 【0095】

下部腸管のための局所適用は、直腸坐薬製剤(上を参照されたい)または好適な浣腸製剤で達成され得る。局所的経皮パッチも使用され得る。局所適用の場合、薬学的組成物は

10

20

30

40

50

、1つ以上の担体に懸濁または溶解された有効成分を含有する好適な軟膏に製剤化され得る。本開示の化合物の局所投与のための担体は、鉱物油、液体鉱油、白色鉱油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、及び水を含む。代替的に、薬学的組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解された有効成分を含有する好適なローションまたはクリームに製剤化され得る。好適な担体は、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セツリエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水を含む。

#### 【0096】

眼用の場合、薬学的組成物は、等張のpH調節された無菌食塩水中の微粉化懸濁液として、または好ましくは、等張のpH調節された無菌食塩水中の溶液として、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤入りまたは無しのいずれかで製剤化され得る。代替的に、眼用の場合、薬学的組成物は、鉱油などの軟膏に製剤化され得る。

#### 【0097】

薬学的組成物はまた、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。そのような組成物は、医薬製剤の分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコール若しくは他の好適な保存剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フッ化炭素、及び/または他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を用いて、食塩水中の溶液として調製され得る。

#### 【0098】

本開示の方法は、UAE酵素活性の障害が、疾病細胞若しくは組織の生存及び/または拡大に害を及ぼす(例えば、細胞がUAE障害に対して感受性がある、UAE活性の障害が疾病機序を妨害する、UAE活性の減少が、疾病機序の障害物質であるタンパク質を安定化する、UAE活性の減少が、疾病機序の活性化因子であるタンパク質の障害をもたらす)疾病、障害、病態を治療することを対象とする。疾病、障害、及び病態はまた、効果的なカリン及び/またはユビキチン化活性を必要とするものを含むことが意図され、この活性は、NAE酵素活性を減らすことによって制御され得る。

#### 【0099】

いくつかの実施形態において、本開示の方法は、抗癌剤を投与することをさらに含む。本明細書で使用される場合、「抗癌剤」という用語は、癌を治療する目的のために癌を有する対象に投与される任意の薬剤を指す。さらなる抗癌剤の投与は、本開示の組み合わせと同時または順次の投与を含む。代替的に、さらなる抗癌剤は、患者に投与される本開示の組み合わせと合わせて1つの組成物にまとめられ得る。

#### 【0100】

抗癌剤の非限定的な例としては、トポイソメラーゼI障害物質(例えば、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、及びそれらの類似体または代謝物)などのDNA損傷化学療法剤、トポイソメラーゼII障害物質(例えば、エトポシド及びテニポシド)、アントラサイクリン(例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、及びイダルビシン)アルキル化剤(例えば、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、デカルバシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、マイトマイシンC、及びシクロホスファミド)、DNAインターカレータ、プレオマイシンなどのDNAインターカレータ及び遊離ラジカル発生剤、ならびにヌクレオチド模倣体(例えば、5-フルオロウラシル、カペシチビン(capécitabine)、フルダラビン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、及びヒドロキシウレア)が挙げられる。細胞複製を妨害する化学療法剤としては、ピンクリスチン、ピンブラスチン、及び関連する類似体と、サリドマイド、レナリドマイド、及び関連する類似体(例えば、CC-5013及びCC-4047)と、タンパク質チロシンキナーゼ障害物質(例えば、メシル酸イマチニブ、エルロトニブ(erlotonib)、クロズチニブ(crozotinib)、及びゲフィチニブ)と、プロテアソーム障害物質(例えば、ボルテゾミブ)と、I Bキナーゼの障害物質などのNF-B障害物質と、癌内で過剰発現したタンパク質に結合し、それにより細胞複製を

10

20

30

40

50

減少させる抗体（例えば、トラスツズマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、及びベバシズマブ）と、癌内で増加、過剰発現、または活性化されることで知られるタンパク質または酵素の他の阻害物質であり、その阻害が細胞複製を減少させる阻害物質とが挙げられる。

【 0 1 0 1 】

本開示がより完全に理解されるように、以下の実施例が説明される。これらの実施例は、例示的のみであり、本開示の範囲をいかようにも限定することは意図されない。

【実施例】

【 0 1 0 2 】

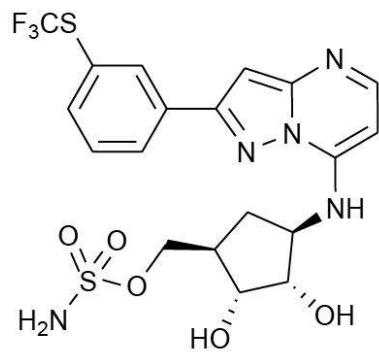
合成の方法

別の態様において、本開示は、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩を作製するためのプロセスを提供する。化合物 1 または薬学的に許容される塩の大規模生産のための好適なプロセスが本明細書に開示される。

【 0 1 0 3 】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 1

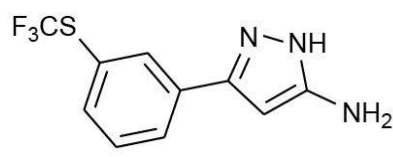
【化 2】



化合物 1

またはその薬学的に許容される塩を作製するためのプロセスを提供し、本プロセスは、  
a) 化合物 9、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を、

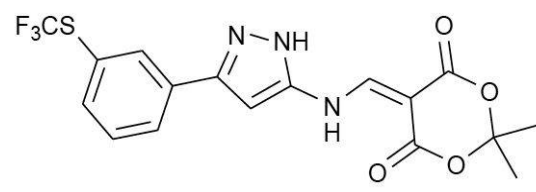
【化 3】



化合物 9、

2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン（メルドラム酸）と結合条件下で接触させて、化合物 8、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を提供するステップと、

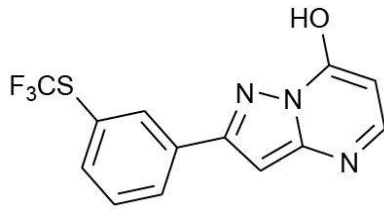
【化 4】



化合物 8

b) 化合物 8、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を、環化条件に供して、化合物 7、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を提供するステップと、

## 【化 5】

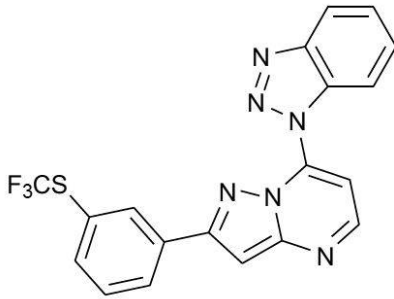


化合物 7

c) 化合物 7、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を、ベンゾトリアゾールと塩素化 / 置換条件下で接触させて、化合物 5、またはそれらの塩、複合物、溶媒和物、若しくは水和物を提供するステップと、

10

## 【化 6】

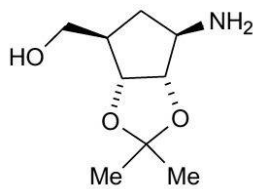


化合物 5、

20

d) 化合物 5、またはそれらの塩、複合物、溶媒和物、若しくは水和物を、化合物 6、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物と

## 【化 7】

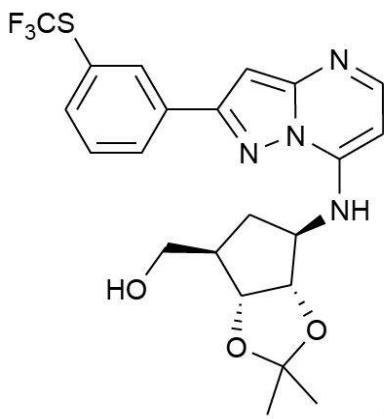


化合物 6

置換反応条件下で接触させて、化合物 3、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を提供するステップと、

30

## 【化 8】

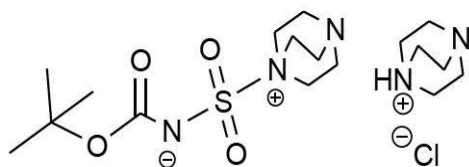


化合物 3

40

e) 化合物 3、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を、化合物 4 と

## 【化 9】



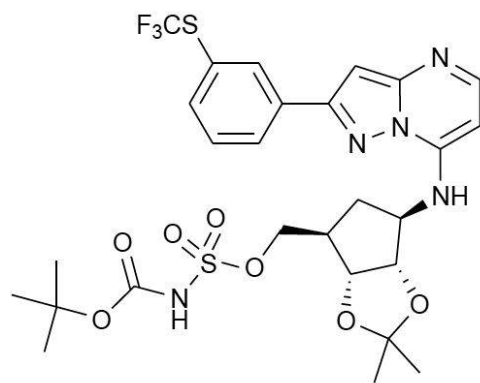
化合物 4、

50



スルファモイル化反応条件下で接触させて、化合物 2、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を提供するステップと、

【化 1 0】

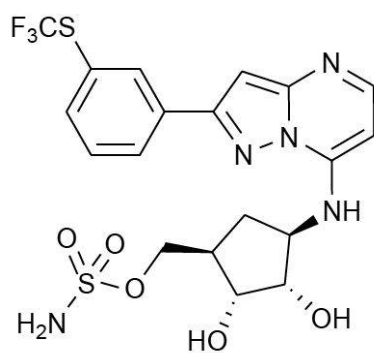


化合物 2。

10

f) 化合物 2、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を、酸とスルファモイル化条件下で接触させて、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩を提供するステップと、

【化 1 1】



化合物 1。

20

g) 化合物 1 または薬学的に許容される塩を、再結晶化条件下で任意に再結晶化させるステップと、を含む。

【0 1 0 4】

いくつかの実施形態において、本開示は、再結晶化条件を使用して化合物 1 または薬学的に許容される塩を提供するために、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩を再結晶化させるプロセスを提供する。再結晶化は、不純物を除去するために行われ得る。

【0 1 0 5】

いくつかの実施形態において、化合物 1 またはそれらの薬学的塩は、化合物 1 形態 1、つまり特許出願 WO 2 0 1 3 / 1 2 3 1 6 9 及び US 2 0 1 3 / 0 2 1 7 6 8 2 に記載される無水結晶形態である。いくつかの実施形態において、化合物 1 またはそれらの薬学的塩は、化合物 1 形態 2、つまり特許出願 WO 2 0 1 3 / 1 2 3 1 6 9 及び US 2 0 1 3 / 0 2 1 7 6 8 2 に記載される一水和物結晶形態である。

【0 1 0 6】

一実施形態において、本開示の再結晶化条件は、水性溶媒混合物を含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、アセトニトリル、エチルアセテート、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン、またはジメチルスルホキシドである。いくつかの実施形態において、溶媒はアセトニトリルである。いくつかの実施形態において、水性溶媒混合物中の水の量は、約 5 % ~ 約 7 0 % である。いくつかの実施形態において、水性溶媒混合物中の水の量は、約 4 5 % ~ 約 6 5 % である。

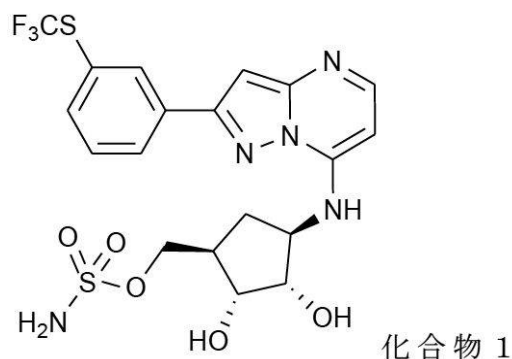
【0 1 0 7】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 1

30

40

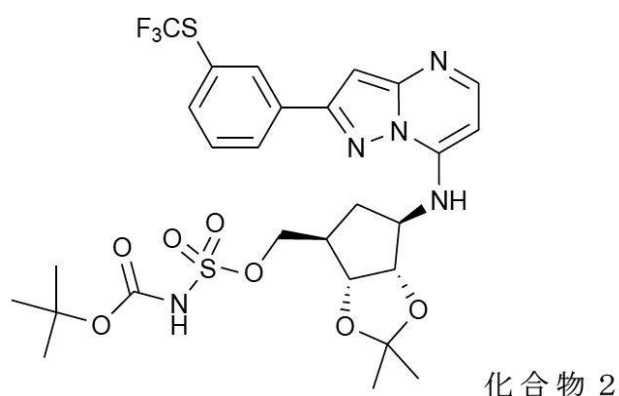
## 【化 1 2】



10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは水和物を作製するためのプロセスであって、化合物 2 またはその薬学的に許容される塩を、酸と

## 【化 1 3】



20

脱保護反応条件下で接触させて、化合物 1 またはその薬学的に許容される塩を提供することを含むプロセスを提供する。

## 【0108】

一実施形態において、本開示の脱保護反応条件は、水性酸を含む。様々な酸は、化合物 2 中の保護基を脱保護するのに好適であり得る。好適な酸の非限定的な例としては、リン酸、硫酸、トリフルオロ酢酸 (trifluoroacetic acid)、酢酸、及び塩酸が挙げられる。いくつかの実施形態において、酸はリン酸である。いくつかの実施形態において、酸は硫酸である。

30

## 【0109】

一実施形態において、脱保護温度は、約 0 ~ 約 25 である。他の実施形態において、脱保護温度は、約 0 ~ 室温である。

## 【0110】

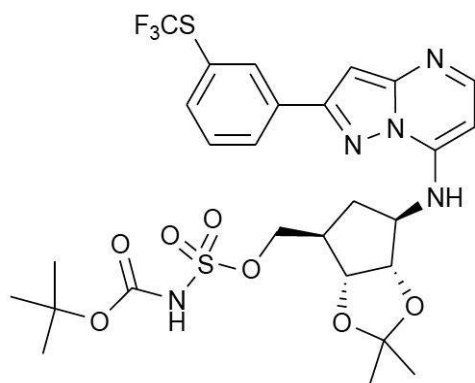
一実施形態において、脱保護反応条件は溶媒を含む。好適な溶媒の非限定的な例としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、水、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、またはそれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、溶媒はアセトニトリルである。

40

## 【0111】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 2

## 【化 1 4】

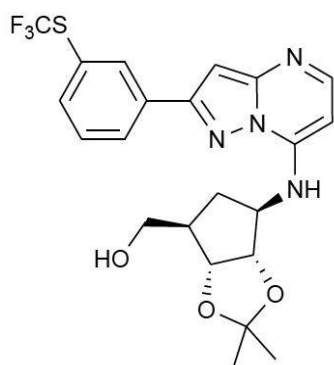


化合物 2

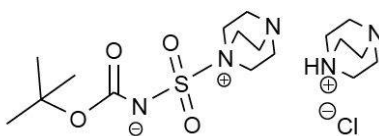
10

またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を作製するためのプロセスであって、化合物 3、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を、化合物 4 と

## 【化 1 5】



化合物 3



化合物 4

20

スルファモイル化反応条件下で接触させて、化合物 2 またはその薬学的に許容される塩を提供することを含むプロセスを提供する。

## 【0 1 1 2】

一実施形態において、本開示のスルファモイル化反応条件は、弱酸または弱塩基を含む。いくつかの実施形態において、弱酸は、p - トルエンスルホン酸ピリジニウム、トシル酸、クエン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、nosic 酸、またはmesic 酸である。いくつかの実施形態において、弱酸は、p - トルエンスルホン酸ピリジニウムである。いくつかの実施形態において、弱塩基は、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、テトラメチルピリジン、または 2 , 6 - ルチジンである。

30

## 【0 1 1 3】

化合物 4 は、Armitage, I. et al, Org. Lett. ; 2012, 14, 2626 - 2629、及びArmitage, et al, 米国特許出願公開 2009 / 0036678 に記載されるものなどの方法によって調製され得る。いくつかの実施形態において、約 1 モル当量 ~ 約 5 モル当量の化合物 4 (化合物 3 に対して) が使用される。いくつかの実施形態において、約 2 . 5 モル当量 ~ 約 3 モル当量の化合物 4 (化合物 3 に対して) が使用される。

40

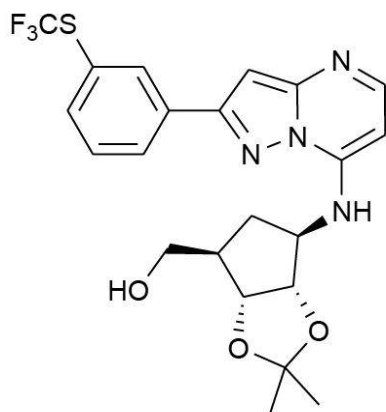
## 【0 1 1 4】

一実施形態において、本開示のスルファモイル化反応条件は溶媒を含む。好適な溶媒の非限定的な例としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、トルエン、2 - メチルテトラヒドロフラン、またはそれらの混合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、溶媒はアセトニトリルである。

## 【0 1 1 5】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 3

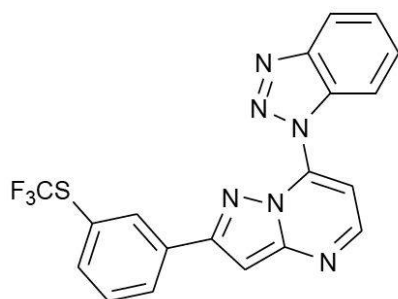
## 【化 16】



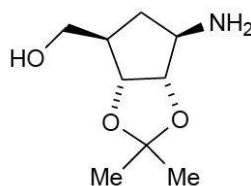
化合物 3

またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を作製するためのプロセスであって、化合物 5、またはそれらの塩、複合物、溶媒和物、若しくは水和物を、化合物 6、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物と

## 【化 17】



化合物 5



化合物 6

置換反応条件下で接触させることを含むプロセスを提供する。

## 【0116】

一実施形態において、本開示の置換反応条件は、未希釈の塩基を含む。置換反応のために未希釈で使用され得る塩基の非限定的な例としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリスプロピルアミン (triisopropylamine)、トリブチルアミン、ピリジン、及びピロリジンが挙げられる。いくつかの実施形態において、未希釈の塩基はトリエチルアミンである。

## 【0117】

一実施形態において、本開示の置換反応条件は、塩基及び溶媒を含む。いくつかの実施形態において、塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリスプロピルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、ピロリジン、トリエチレンジアミン (DABCO)、及びジアザビスクロウンデンセン (DBU) である。いくつかの実施形態において、溶媒は、イソプロパノール、エタノール、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジン、及びトルエンである。いくつかの実施形態において、塩基及び溶媒は、トリエチルアミン及びイソプロパノールである。

## 【0118】

一実施形態において、本開示の置換反応条件は、高温度を含む。いくつかの実施形態において、高温度は約 50 ~ 約 110 である。いくつかの実施形態において、高温度は約 70 ~ 約 90 である。

## 【0119】

一実施形態において、化合物 6 は塩酸塩である。化合物 6 は、科学文献で既知の方法によって調製され得る [例えば、A) Sakseena, A. K. Tetrahedron Lett, 1980, 21, 133-136. B) Hutchinson, E. J.; Taylor, B. F.; Blackburn, G. M. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1997, 1859-1860. C) Tokoro, Y. Chem.

10

20

30

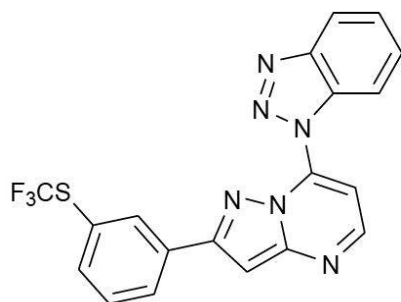
40

50

Commun, 1999, 807-809. D) Dominguez, B. M.; Cul  
lis, P. M. Tetrahedron Lett., 1999, 40, 5783-5  
786 を参照されたい]。化合物 6 塩酸塩は、Armitage, I. et al, 米国  
特許出願公開 2009/0036678 に記載されるものに類似の方法で調製され得る。

【0120】

別の実施形態において、本開示は、化合物 5、  
【化 18】



化合物 5

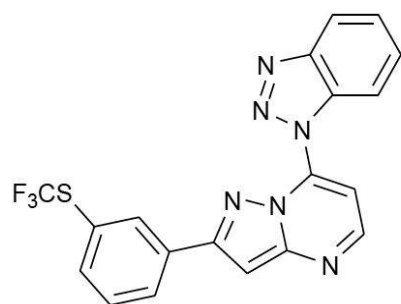
10

またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を提供する。一実施形態において、化合物  
5 は、化合物 5 - 塩酸塩 - 三級アミン複合物である。いくつかの実施形態において、三級  
アミンはトリエチルアミンである。いくつかの実施形態において、複合物中に存在する塩  
酸塩 - トリエチルアミンの量は、複合物中に存在する化合物 5 の量に基づいて約 0 % ~ 約  
200 % である。いくつかの実施形態において、複合物中に存在する塩酸塩 - トリエチル  
アミンの量は、複合物中に存在する化合物 5 の量に基づいて約 0 % ~ 約 130 % である。

20

【0121】

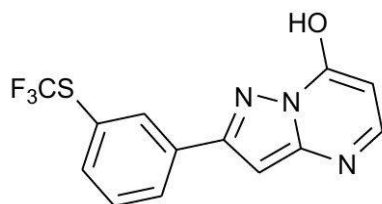
いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 5  
【化 19】



化合物 5

30

またはそれらの塩、複合物、溶媒和物、若しくは水和物を作製するためのプロセスであっ  
て、化合物 7、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を、ベンゾトリアゾールと  
【化 20】



化合物 7

40

塩素化 / 置換条件下で接触させることを含むプロセスを提供する。

【0122】

一実施形態において、本開示の塩素化 / 置換反応条件は、塩素化試薬を含む。いくつか  
の実施形態において、塩素化試薬は、塩化チオニルまたは塩化ホスホリルである。いくつ  
かの実施形態において、塩素化試薬は塩化ホスホリルである。

【0123】

一実施形態において、本開示の塩素化 / 置換反応条件は、溶媒を含む。いくつかの実施

50

形態において、溶媒は、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、トルエン、またはジクロロエタンである。いくつかの実施形態において、溶媒はアセトニトリルである。

【 0 1 2 4 】

一実施形態において、本開示の塩素化 / 置換反応条件は、塩基を含む。いくつかの実施形態において、塩基は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、またはトリプロピルアミンである。いくつかの実施形態において、塩基はトリエチルアミンである。

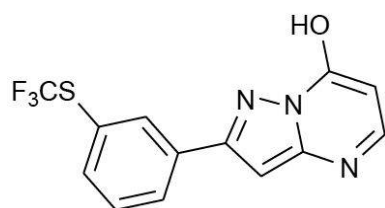
【 0 1 2 5 】

一実施形態において、本開示の塩素化 / 置換反応条件は、高温度を含む。いくつかの実施形態において、高温度は約 50 ~ 約 110 である。いくつかの実施形態において、高温度は約 70 ~ 約 90 である。

【 0 1 2 6 】

別の実施形態において、本開示は、化合物 7

【 化 2 1 】



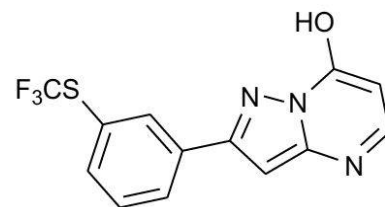
化合物 7

またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を提供する。

【 0 1 2 7 】

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 7、

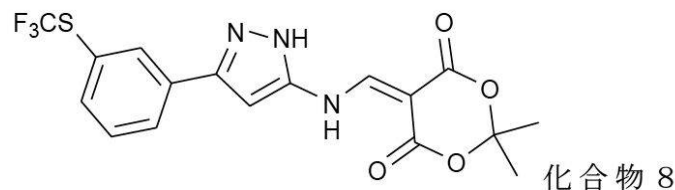
【 化 2 2 】



化合物 7

またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を作製するためのプロセスであって、化合物 8、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を

【 化 2 3 】



化合物 8

環化条件に供することを含むプロセスを提供する。

【 0 1 2 8 】

一実施形態において、本開示の環化反応条件は、溶媒を含む。好適な溶媒は、1, 2 - ジクロロベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、キヌクリジン、及び N - メチルピロリドンを含む。いくつかの実施形態において、溶媒は、ビフェニル及びジフェニルオキシドの共融混合物である伝熱流体である (DOWTHERM A)。いくつかの実施形態において、溶媒は 1, 2 - ジクロロベンゼンである。

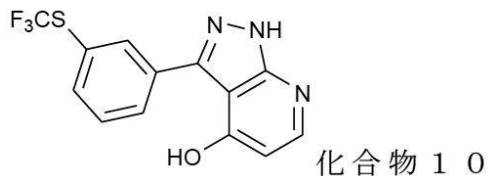
【 0 1 2 9 】

一実施形態において、本開示の環化反応条件は、高温度を含む。いくつかの実施形態において、高温度は約 140 ~ 約 180 である。いくつかの実施形態において、高温度は約 145 ~ 約 165 である。

## 【 0 1 3 0 】

一実施形態において、本開示の環化反応条件は、代替の位置異性体（化合物 1 0）の形成を防ぐ選択的環化を提供する。

## 【 化 2 4 】

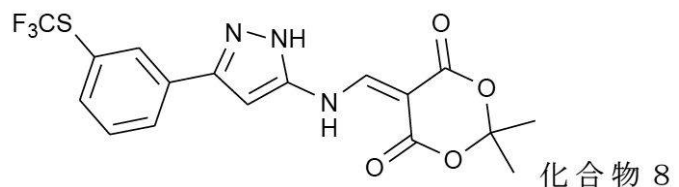


## 【 0 1 3 1 】

10

別の実施形態において、本開示は、化合物 8、

## 【 化 2 5 】



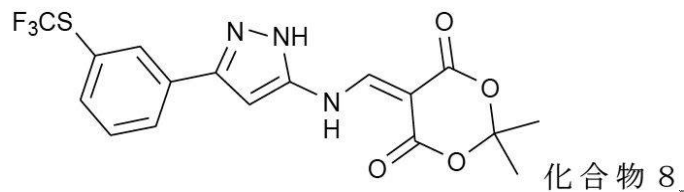
またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を提供する。

## 【 0 1 3 2 】

20

いくつかの実施形態において、本開示は、化合物 8、

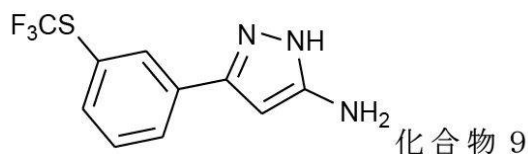
## 【 化 2 6 】



またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を作製するためのプロセスであって、化合物 9、またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン（メルドラム酸）と

30

## 【 化 2 7 】



結合反応条件下で接触させることを含むプロセスを提供する。

## 【 0 1 3 3 】

一実施形態において、本開示の結合反応条件は、溶媒を含む。好適な溶媒は、イソプロパノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、及びジクロロメタンを含む。

40

## 【 0 1 3 4 】

一実施形態において、本開示の結合反応条件は、オルトエステルを含む。いくつかの実施形態において、オルトエステルは、オルトギ酸メチルエステルまたはオルトギ酸トリエチルである。いくつかの実施形態において、オルトエステルはオルトギ酸メチルエステルである。一実施形態において、本開示の結合反応条件は、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを含む。

## 【 0 1 3 5 】

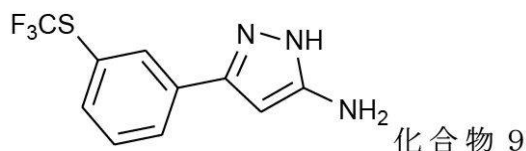
一実施形態において、結合温度は約室温～約 2 5 である。他の実施形態において、結合温度は約 7 0 ～約 9 0 である。

50

## 【0136】

別の実施形態において、本開示は、化合物9、

## 【化28】



またはそれらの塩、溶媒和物、若しくは水和物を提供する。

## 【0137】

10

本開示がより完全に理解されるように、以下の実施例が説明される。これらの実施例は、例示的のみであり、本開示の範囲をいかようにも限定することは意図されない。

## 【0138】

(実施例)

略語

## 【表B】

h	時間
min	分
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
UPLC	超圧液体クロマトグラフィー
NMR	核磁気共鳴
THF	テトラヒドロフラン

20

## 【0139】

一般的な分析方法

別段の記載のない限り、 $^1\text{H}$  NMRスペクトルは、Varian 300 MHzを使用して得た。別段の記載のない限り、HPLCは、Agilent 1100シリーズ上で得、UPLCは、Water Acuity Systemsにより得た。

## 【0140】

30

実施例1：3-{3-[(トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-アミンの合成

ステップA：3-((トリフルオロメチル)チオ)ベンゾエート

ジメチル炭酸塩(68 mL)に、3-((トリフルオロメチル)チオ)安息香酸(100 g、Beta Pharma Scientific)及び触媒量の硫酸(2.4 mL)を添加した。次いでこの混合物を5時間90 °Cに加熱した。次いで反応物を室温まで冷まし、重炭酸ナトリウム(1.0 L)でクエンチした。水層まではエチルアセテート(1.0 L)を有した。相を分離し、このプロセスをエチルアセテート(1.0 L)を使用して繰り返した。有機層を1つに合わせ、ロトバップ(rotovap)で濃縮して淡橙色の油を得た。メチル3-((トリフルオロメチル)チオ)ベンゾエート(105 g、99%)を粗で次の反応に進めた。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-d)  
ppm 3.99 (s, 3 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H)  
7.85 (d, J = 7.62 Hz, 1 H) 8.17 (dt, J = 7.69, 1.43 Hz, 1 H) 8.32 - 8.44 (m, 1 H)。

40

## 【0141】

ステップB：3-オキソ-3-(3-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)プロパンニトリル

テトラヒドロフラン(1.0 L)中のメチル3-((トリフルオロメチル)チオ)ベンゾエート(100.0 g)に、アセトニトリル(44.2 mL、847 mmol)及び1 M (THF中)カリウムtert-ブトキシド(95.01 g)を添加した。反応は、H

50



PLC分析により10分で完了した。この反応物を1M HCl(1.0L)でクエンチし、次いで(1.0L)のエチルアセテートで3回抽出した。次いで、3-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)プロパンニトリルを有する有機層を乾燥するまで濃縮した。この物質(100.0g、96.3%)を、粗でさらなる精製に進めた。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) ppm 4.12(s, 2 H) 7.51 - 7.75(m, 1 H) 7.89 - 8.01(m, 1 H) 8.01 - 8.10(m, 1 H) 8.20(s, 1 H)

#### 【0142】

ステップC: 3-{3-[ (トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-アミン

エタノール(1000.0mL)中の3-オキソ-3-{3-[ (トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル}プロパンニトリル(100.0g)に、ヒドラジン水和物(59.52mL)を添加した。この反応物を1時間100 に加熱し、その時点でHPLC分析は、反応が完了したことを示した。この反応物をロトバップ上で乾燥するまで濃縮して、茶色の油を得た。油をエチルアセテート(1.0L)中に取り入れ、水(1.0L)で抽出した。相を分離し、有機相を濃縮した。濃縮時に3-{3-[ (トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-アミンを得た(80.8g、収率=76.4%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) ppm 5.95(s, 1 H) 6.73(br s, 1 H) 7.13 - 7.34(m, 2 H) 7.42 - 7.74(m, 3 H) 7.85(s, 1 H)。

#### 【0143】

実施例2: ((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-((2-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート

ステップ1: (2, 2-ジメチル-5-(((3-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)メチレン)-1, 3-ジオキササン-4, 6-ジオン)

オルトギ酸トリメチル(2.0L)に、20 及び窒素ブランケット下で、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキササン-4, 6-ジオン(361.35g)を添加した。結果として生じた白色懸濁液は数分以内に透明になり、これを15分かけて85 に加熱した。この反応物を120分間85 に保持した。反応物を加熱及び攪拌している間、別の溶液3-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン(500.0g)を作製した。4L RBFに3-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン(500.0g)を添加し、次いでオルトギ酸トリメチル(1.4L)をこの固体に添加した。この溶液を混合して固体を溶解すると、暗褐色の溶液が生じた。3-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-アミン(オルトギ酸トリメチル中約1.8L)の溶液を、反応温度を85 に維持したまま30分かけて反応器に添加した。次いで反応物を20分間攪拌すると、溶液中に白色固体を形成した。20分後、反応物の試料採取をすると、UPLCは、3-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-アミンの2, 2-ジメチル-5-(((3-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)アミノ)メチレン)-1, 3-ジオキササン-4, 6-ジオンへの完全な変換を示した。この反応物を20分かけて20 まで冷まし、さらに20分間その温度に維持した。この時点で、高粘度の白色スラリーが形成されており、この反応物をNutscheフィルタを使用して15分かけてろ過した。反応器を1Lのエチルアセテートで洗浄し、次いでこの溶液をろ過ケーキと混合し、ろ過により除去した。ケーキを約40分間フィルタ上で乾燥させ、次いで真空オープンへ移して、完全真空で一晩(16時間)40 で加熱した。次いでこの反応物をHPLC及びNMRにより分析し、2

10

20

30

40

50

, 2 - ジメチル - 5 - ( ( ( 3 - ( 3 - ( (トリフルオロメチル) チオ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ) メチレン) - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン ( 6 3 5 . 3 g、7 9 % ) を得た。<sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) p p m 1 . 6 8 ( s , 6 H ) 7 . 0 5 ( d , J = 2 . 0 5 H z , 1 H ) 7 . 6 4 - 7 . 7 7 ( m , 2 H ) 7 . 7 7 - 8 . 0 3 ( m , 1 H ) 8 . 1 2 ( s , 1 H ) 8 . 7 2 ( d , J = 1 4 . 3 6 H z , 1 H ) 1 1 . 3 5 ( d , J = 1 4 . 6 6 H z , 1 H ) 1 3 . 4 7 ( s , 1 H ) 。

#### 【 0 1 4 4 】

ステップ 2 : 2 - ( 3 - ( (トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - オル

1, 2 - ジクロロベンゼン ( 6 . 3 L ) 中の 2, 2 - ジメチル - 5 - ( ( ( 3 - ( 3 - ( (トリフルオロメチル) チオ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ) メチレン) - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン ( 6 1 5 . 0 0 g ) の溶液を 1 0 分間周囲温度で攪拌した。次いでこの溶液を 7 5 分かけて 1 5 0 に加熱した。反応物をこの温度に 1 6 時間維持した。1 6 時間後に試料を採取し、U P L C 分析は、2, 2 - ジメチル - 5 - ( ( ( 3 - ( 3 - ( (トリフルオロメチル) チオ) フェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) アミノ) メチレン) - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオンの 2 - ( 3 - ( (トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - オルへの完全な変換を示した。反応物を 1 3 0 分かけて 2 0 まで冷ました。この時点で、高粘度の白色スラリーが形成されており、この反応物を N u t c h e フィルタを使用して 1 5 分かけてろ過した。反応器を 1 . 8 L のアセトニトリルで洗浄し、次いでこの溶液をろ過ケーキと混合し、次いで溶媒をろ過により除去した。ケーキを約 4 0 分間フィルタ上で乾燥させ、次いで真空オーブンへ移して、完全真空下で一晩 ( 1 6 時間 ) 4 0 で加熱した。次いでこの反応物を H P L C 及び NMR により分析し、2 - ( 3 - ( (トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - オル ( 3 3 1 . 2 g、7 2 % ) を得た。<sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , メタノール - d <sub>4</sub> ) p p m 6 . 5 5 ( d , J = 7 . 3 3 H z , 1 H ) 7 . 5 9 ( s , 1 H ) 8 . 4 0 - 8 . 5 2 ( m , 1 H ) 8 . 5 3 - 8 . 6 4 ( m , 1 H ) 8 . 6 9 ( d , J = 7 . 6 2 H z , 1 H ) 9 . 0 1 ( d t , J = 7 . 7 7 , 1 . 3 9 H z , 1 H ) 9 . 1 2 ( s , 1 H ) 1 3 . 3 4 ( s , 1 H ) 。

#### 【 0 1 4 5 】

ステップ 3 : 1 - ( 2 - ( 3 - ( (トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール : トリエチルアミン : 塩酸塩複合物 ( 1 : 1 . 2 5 : 1 . 2 5 モル : モル : モル )

0 のアセトニトリル ( 3 0 0 0 m L ) 及びトリエチルアミン ( 4 0 3 . 0 0 m L ) 中の 2 - ( 3 - ( (トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - オル ( 3 0 . 0 0 g )、ベンゾトリアゾール ( 2 8 7 . 0 2 g ) の溶液に、塩化ホスホリル ( 1 0 8 m L ) を窒素ブランケット下で < 1 0 を維持しながら緩徐に添加した。次いで反応物を 4 5 分かけて 8 0 まで温め、2 4 0 分間攪拌した。H P L C は、出発物質の完全な消費を示した。温度を 8 0 に維持しながらこの反応混合物にアセトニトリル ( 3 0 0 0 m L ) を添加した。次いで反応物を 8 0 分かけて 2 0 まで冷ました。次いで反応物を 1 4 時間周囲温度で攪拌した。この時点で、高粘度のスラリーが形成されており、この反応物を N u t c h e フィルタを使用して 1 5 分かけてろ過した。反応器を 9 0 0 m L のアセトニトリルで 2 回洗浄し、次いでこの溶液をろ過ケーキと混合し、次いで溶媒をろ過により除去した。ケーキを約 4 0 分間フィルタ上で乾燥させ、次いで真空オーブンへ移して、完全真空下で一晩 ( 1 6 時間 ) 4 0 で加熱した。次いで反応物を H P L C 及び NMR により分析し、1 - ( 2 - ( 3 - ( (トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3

〕トリアゾール：トリエチルアミン：塩酸塩複合物（１：１．２５：１．２５モル：モル：モル）（４３８．１ｇ、８３％）を得た。<sup>1</sup>H NMR（３００ MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）ppm １．１９（t，J = ７．３３ Hz，１２ H）３．０７（qd，J = ７．２８，４．８４ Hz，８ H）７．６０ - ７．７８（m，６ H）７．８０ - ７．８７（m，１ H）８．１５（dt，J = ７．９９，１．２８ Hz，１ H）８．２４（s，１ H）８．３３（dt，J = ８．１４，０．９２ Hz，１ H）８．８５（d，J = ４．６９ Hz，１ H）。

#### 【０１４６】

ステップ４：（（３aR，４R，６R，６aS）- ２，２-ジメチル- ６-（（２-（３-（（トリフルオロメチル）チオ）フェニル）ピラゾロ[１，５-a]ピリミジン- ７-イル）アミノ）テトラヒドロ- ３aH-シクロペンタ[d][１，３]ジオキソール- ４-イル）メタノール

反応器に１-（２-（３-（（トリフルオロメチル）チオ）フェニル）ピラゾロ[１，５-a]ピリミジン- ７-イル）- １H-ベンゾ[d][１，２，３]トリアゾール：トリエチルアミン：塩酸塩複合物（１：１．２５：１．２５モル：モル：モル）（４３０．０ｇ）及び（（３aR，４R，６R，６aS）- ６-アミノ- ２，２-ジメチルテトラヒドロ- ３aH-シクロペンタ[d][１，３]ジオキソール- ４-イル）メタノール塩酸塩（２０９．０ｇ）を添加し、次いでトリエチルアミン（２１０３ mL）を添加した。次いで反応物を窒素ブランケット下で８０ に加熱した。３６０分後、HPLC分析は、反応混合物が< １％の出発物質を含有することを示し、反応物を６０分かけて２０ まで冷ました。反応物にエチルアセテート（３．５ L）及び水（３．５ L）を添加した。１０分間攪拌した後、相を分離し、水層をエチルアセテート（３．５ L）で抽出した。有機層を１つに合わせ、濃縮して暗褐色の油を形成した。アセトニトリル（４．５ L）を添加し、この溶液を乾燥するまで濃縮して橙色の固体を得た。固体を水（４．３ L）と共に反応物へと戻し、５０ に加熱し、２０分間攪拌した。白色の固体がこの熱溶液中に形成され、それをNutchefilterを使用して１５分かけてろ過により単離した。固体を真空下で１５分間、フィルタ上で乾燥させ、次いで５０ でアセトニトリル（４．０ L）中に溶解した。この溶液を１５分間攪拌した。次いで溶液をフリット漏斗に通してろ過して加水分解固体副産物を除去し、この溶液を乾燥するまで濃縮した。固体を完全真空の真空オープン内で一晩乾燥させた（４０ 、１６時間）。次いで反応物をHPLC及びNMRにより分析して、（（３aR，４R，６R，６aS）- ２，２-ジメチル- ６-（（２-（３-（（トリフルオロメチル）チオ）フェニル）ピラゾロ[１，５-a]ピリミジン- ７-イル）アミノ）テトラヒドロ- ３aH-シクロペンタ[d][１，３]ジオキソール- ４-イル）メタノール（３４９．２ g、８８％）を得た。<sup>1</sup>H NMR（３００ MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）ppm １．２５（s，３ H）１．４７（s，３ H）１．７６ - １．９０（m，１ H）２．２５（br d，J = ３．２２ Hz，１ H）２．３３ - ２．４７（m，１ H）３．４６ - ３．６７（m，２ H）４．０８（br d，J = ５．５７ Hz，１ H）４．４８ - ４．６４（m，２ H）５．１９（t，J = ４．４０ Hz，１ H）６．２８（d，J = ５．２８ Hz，１ H）７．０６（s，１ H）７．５８ - ７．７１（m，１ H）７．７２ - ７．８０（m，１ H）８．１２ - ８．２４（m，２ H）８．３１（d，J = ７．６２ Hz，１ H）８．４２（s，１ H）。

#### 【０１４７】

ステップ５：（（３aR，４R，６R，６aS）- ２，２-ジメチル- ６-（（２-（３-（（トリフルオロメチル）チオ）フェニル）ピラゾロ[１，５-a]ピリミジン- ７-イル）アミノ）テトラヒドロ- ３aH-シクロペンタ[d][１，３]ジオキソール- ４-イル）メチルtert-ブトキシカルボニルスルファメート

（（３aR，４R，６R，６aS）- ２，２-ジメチル- ６-（（２-（３-（（トリ

10

20

30

40

50

フルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール-4-イル)メタノール(6.0g)を、2-メチルテトラヘドラフラン(60.0mL)中に溶解し、この溶液にp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(5.9g)を添加した。これが沈殿物を形成し、この白色スラリーに(4-アザ-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクト-1-イルスルホニル)(tert-ブトキシカルボニル)アザニド-1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(1:1)塩酸塩<sup>1</sup>(17.0g)を添加した。HPLCが<1%の((3aR, 4R, 6R, 6aS)-2, 2-ジメチル-6-((2-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール-4-イル)メタノール残留出発物質を示すまで(約300分)、混合物を周囲温度で撹拌した。反応物を水(60mL)でクエンチし、相を分離した。有機層にアセトニトリル(60mL)を添加し、混合物を50でロトバップを使用して約60mLまで濃縮した。混合物を室温まで冷まし、一晚撹拌した。この間、白色スラリーが形成された。白色固体を中型フリットフィルタを使用して濾過した。固体を完全真空の真空オープン内で一晚乾燥させた(40)。次いで反応物をHPLC及びNMRにより分析して、((3aR, 4R, 6R, 6aS)-2, 2-ジメチル-6-((2-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール-4-イル)メチルtert-ブトキシカルボニルスルファメート(5.03g、68%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.26 (s, 3 H) 1.42 (s, 9 H) 1.51 (s, 3 H) 2.33 - 2.48 (m, 2 H) 3.30 (br s, 1 H) 4.06 - 4.21 (m, 1 H) 4.29 (d, J = 5.28 Hz, 2 H) 4.52 (dd, J = 7.18, 5.13 Hz, 1 H) 4.76 (dd, J = 7.18, 4.54 Hz, 1 H) 6.35 (d, J = 5.57 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.63 - 7.72 (m, 1 H) 7.74 - 7.82 (m, 1 H) 8.01 (d, J = 7.92 Hz, 1 H) 8.21 (d, J = 5.28 Hz, 1 H) 8.31 (dt, J = 7.84, 1.36 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 11.92 (br s, 1 H)

#### 【0148】

ステップ6: ((1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-((2-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート

0のアセトニトリル(11mL)中の((3aR, 4R, 6R, 6aS)-2, 2-ジメチル-6-((2-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール-4-イル)メチルtert-ブトキシカルボニルスルファメート(2.0g)の溶液に、温度を10未満に維持しながらリン酸(11mL)を添加した。この混合物を周囲温度まで温め、4時間撹拌した。この時、HPLC分析は、<1%の((3aR, 4R, 6R, 6aS)-2, 2-ジメチル-6-((2-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1, 3]ジオキソール-4-イル)メチルtert-ブトキシカルボニルスルファメート出発物質または反応中間体が残留することを示した。反応物に、エチルアセテート(11mL)及び水(11mL)及び飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10mL)を滴加した。この添加が完了した後、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>をpHが6~7の間になるまで添加した。相を分離し、有機層にアセトニトリル(30mL)を添加し、混合物をロトバップ上で約16mLまで濃縮した。混合物を一晚撹拌した。この間、白色スラリーが形成された。白色固体を中型フリットフィルタを使用して濾過した。固

10

20

30

40

50

体を完全真空の真空オープン内で一晚乾燥させた(40)。次いで反応物をHPLC及びNMRにより分析して、((1R, 2R, 3S, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - ((2 - (3 - ((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル)アミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート(1.5 g、84%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 1.44 - 1.61 (m, 1 H) 2.20 - 2.42 (m, 2 H) 3.78 (q, J = 4.50 Hz, 1 H) 3.90 - 4.09 (m, 3 H) 4.09 - 4.22 (m, 1 H) 4.80 (d, J = 5.28 Hz, 1 H) 5.03 (d, J = 5.28 Hz, 1 H) 6.31 (d, J = 5.57 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.48 (s, 2 H) 7.62 - 7.72 (m, 1 H) 7.77 (d, J = 7.92 Hz, 2 H) 8.17 (d, J = 5.28 Hz, 1 H) 8.31 (dt, J = 7.70, 1.43 Hz, 1 H) 8.47 (s, 1 H)。

#### 【0149】

実施例3：((1R, 2R, 3S, 4R) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - ((2 - (3 - ((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - イル)アミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート

ステップ1：(2, 2 - ジメチル - 5 - ((3 - (3 - ((トリフルオロメチル)チオ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル)アミノ)メチレン) - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン)

20の窒素ブランケット下で、メルドラム酸(18.6 Kg)及びイソプロパノール(33 L)を100 Lガラスライニング反応器に入れた。オルトギ酸トリメチル(15.5 Kg (16.0 L))及びイソプロパノール(11 L)を添加し、混合物を40分間80に加熱し、それにより少量のメタノールを留去した(< 0.5 L)。混合物を2時間80で撹拌した。別個の160 Lガラスライニング反応器中、窒素下、20で、3 - (3 - ((トリフルオロメチル)チオ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - アミン(上記の様式で調製した)を、イソプロパノール(10.9 kg、42.0 mmol)と混合し、60分以内に80まで加熱した。100 L反応器の内容物を160 L反応器中の反応混合物内へ80で移し、それは3分後に完了した。反応混合物を30分間78で撹拌し、次いでこの反応物を60まで冷ました。HPLC分析は、反応が99.56%完了したことを示した(生成物% / (生成物% + 出発物質%))。反応混合物を100分以内に20まで冷まし、次いでこの混合物を20でさらに100分間撹拌した。次いで、懸濁液を圧力フィルタ上に移した。1.2 バール窒素で、固体をフィルタ上に収集した。ろ過ケーキをエチルアセートで4回洗浄した(各回18 L)。湿潤ケーキを、窒素/真空(200 ~ 100 mbar)の微流を使用して、フィルタ上で20で17時間乾燥させた。湿潤生成物(14.7 kg)をロータバップでおよそ24時間40 ~ 50でさらに乾燥させた。11.75 kgの粗表題化合物を得た(収率68%)。NMRスペクトルは、実施例2で上に記載したものと一致した。

#### 【0150】

ステップ2：2 - (3 - ((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 7 - オール

窒素下20で、(2, 2 - ジメチル - 5 - ((3 - (3 - ((トリフルオロメチル)チオ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル)アミノ)メチレン) - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン)を反応器に入れた。1, 2 - ジクロロベンゼン(117 L)を添加した。懸濁液を90分間147に加熱して溶液を得、次いでそれを18時間147

で撹拌した。試料採取の前に、反応物を60まで冷ました。HPLC分析は、反応が92.28%完了したことを示した(生成物% / (生成物% + 出発物質%))。混合物を147まで再度加熱し、この温度でさらに5時間撹拌した。HPLC分析は、反応が96.51%完了したことを示した(生成物% / (生成物% + 出発物質%))。次いで、混合物

を 20 で 48 時間攪拌し、次いでそれを 147 に再度加熱し、この温度で 5 時間攪拌した。試料採取の前に、反応物を 60 まで冷ました。HPLC 分析は、反応が 98.47% 完了したことを示した（生成物% / （生成物% + 出発物質%））。混合物を 146 まで再度加熱し、この温度でさらに 5 時間攪拌した。試料採取の前に、反応物を 60 まで冷ました。HPLC 分析は、反応が 99.35% 完了したことを示した（生成物% / （生成物% + 出発物質%））。反応物を 20 まで冷まし、懸濁液を圧力フィルタ内へ移した。固体を、10 時間を超える期間にわたって 1.8 ~ 3 パールの N<sub>2</sub> でフィルタ上に収集した。ろ過ケーキをアセトニトリル（17 L）で 4 回洗浄し、次いでそれをフィルタ上で、N<sub>2</sub> の微流を使用して、20 / 200 ~ 100 mbar で 18 時間乾燥させた。この物質を 50 L フラスコへ移し、50 ~ 60 / 24 ~ 14 mbar のロータバップで 2 日間乾燥させた。6.118 kg の粗表題化合物を得た（収率 70%）。NMR スペクトルは、実施例 2 で上に記載したものと一致した。

10

#### 【0151】

ステップ 3 : 1 - (2 - (3 - ((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール : トリエチルアミン : 塩酸塩複合物 (1 : 0.21 : 0.21 モル : モル : モル)

N<sub>2</sub> 下、20 で、アセトニトリル（30 L）を反応器に入れ、2 - (3 - ((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-オル（6.00 kg）及び 1H-ベンゾトリアゾール（5.83 kg）を添加した。さらなるアセトニトリル（30 L）を添加し、次いで混合物を 20 で攪拌した。攪拌は一晩続行した。トリエチルアミン（8.16 L）を 6 分かけて 20 で添加した。黄色の懸濁液を 40 分間 45 まで加熱した。150 rpm で攪拌しながら、塩化ホスホリル（4.562 kg）を 45 分間緩徐に添加した。添加を制御することにより、試薬を混合物内に直接滴下して塊の形成を防いだ。添加は発熱性であり、53 の最大温度が観察された。茶色の懸濁液を 1 時間かけて 80 まで加熱し、次いで反応混合物をこの温度で 5 時間攪拌した。内部温度を 75 ~ 80 の間に維持しながらアセトニトリル（30 L）を 20 分かけて添加した。HPLC 分析は、反応が 98.31% 完了したことを示した（生成物% / （生成物% + 出発物質%））。混合物（茶色の懸濁液）を 80 で 70 分間さらに攪拌した。HPLC 分析は、反応が 99.48% 完了したことを示した（生成物% / （生成物% + 出発物質%））。温度を 75 ~ 80 の間に維持しながらアセトニトリル（61 L）を 30 分かけて添加した。薄茶色の懸濁液を 80 で 90 分間攪拌し、次いでそれを 2.5 時間かけて 20

20

30

まで冷ました。混合物を 20 で 12 時間加熱した。混合物を圧力フィルタ内に移した。ろ過ケーキをアセトニトリル（18 L）で 2 回洗浄した。両方の洗浄ステップは、3.5 ~ 4 パールの N<sub>2</sub> で行った。これらのろ過のそれぞれは、完了までに一晩かかった。ろ過ケーキをフィルタ上で 7.5 時間乾燥させた。この物質を 50 L フラスコ内に移し、T<sub>a</sub> 40 ~ 50 / 50 ~ 11 mbar のロータバップで 3 日間乾燥させて 99.88% の乾燥質量を得た。1 - (2 - (3 - ((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール : トリエチルアミン : 塩酸塩複合物 (1 : 0.21 : 0.21 モル : モル : モル) の収量は、7.948 kg（75%）であった。NMR スペクトルは、実施例 2 で上に記載したものと一致した。

40

#### 【0152】

ステップ 4 : ((3aR, 4R, 6R, 6aS) - 2, 2 - ジメチル - 6 - ((2 - (3 - ((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-3aH-シクロペンタ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)メタノール

N<sub>2</sub> 下、160 L グラスライニング反応器中、1 - (2 - (3 - ((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール（21%）塩酸塩（7.86 kg）を有するトリエチルアミン（21%）化合物を 20 でトリエチルアミン（23.3 L）中に溶解した。（（

50

3 a R , 4 R , 6 R , 6 a S ) - 6 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルテトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル)メタノール塩酸塩 ( 4 . 4 9 k g )、続いてトリエチルアミン ( 2 3 L ) を添加した。反応混合物を 1 時間かけて 8 0 まで加熱し、次いで混合物を 8 0 で 8 時間撹拌した。次いで混合物を 2 0 まで冷ました。H P L C 分析は、反応が 9 9 . 9 7 % 完了したことを示した ( 生成物 % / ( 生成物 % + 出発物質 % ) )。次いで、水 ( 6 6 L ) を 2 0 ~ 2 5 で 3 0 分かけて添加し ( 発熱性 )、それにより茶色の懸濁液を得た。混合物を 6 0 、 1 5 0 ~ 9 5 m b a r で、4 2 L 溶媒が留去するまで濃縮した。懸濁液を 5 0 に加熱し、固体を 9 0 L 圧力フィルタ ( 1 . 2 バールの N<sub>2</sub> ) 上で収集し、これには 4 0 分かかった。このプロセスの間、フィルタ上の物質を能動的に加熱することはなかった。反応器中の残留固体を 1 5 L の母液で洗い流した。湿潤ろ過ケーキを反応器中に戻した。水 ( 6 4 L ) を添加した。混合物を 3 0 分かけて 5 0 まで加熱した。洗浄した固体を 9 0 L 圧力フィルタ上に収集した。ろ過ケーキ中の残留母液を 5 0 分間 1 . 2 バールの N<sub>2</sub> で押し出した ( 反応器を洗い流すために 5 0 L の母液を使用した )。ろ過ケーキを、2 0 で N<sub>2</sub> / 真空の微流を適用して、圧力フィルタ上で 1 3 . 5 時間乾燥させ、1 0 . 2 4 7 k g の粗 ( ( 3 a R , 4 R , 6 R , 6 a S ) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - ( ( 2 - ( 3 - ( (トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) メタノール) を得た。湿潤ろ過ケーキを分離した。湿潤ろ過ケーキを反応器内へ充填した。アセトニトリル ( 6 5 L )、続いて活性炭 ( 6 . 5 9 k g ) を添加した。混合物を 3 0 分間 5 0 に加熱し、5 0 で 2 時間撹拌した。それと同時に、調節のためにアセトニトリル ( 2 0 L ) を使用してセライト ( 4 . 2 5 k g ) の床を 9 0 L 圧力フィルタ内に調製した。床を 5 0 で加熱した。黒色の懸濁液をフィルタ上に移し、2 バールでセライトプラグに押し通した。ろ液を耐熱チューブ及び 0 . 4 5 μ m インラインフィルタを介して 2 0 0 L 撹拌槽へ移した。この動作は完了に 1 8 分を要した。洗浄のため、反応器中で 5 0 まで温められ、温めたるろ過ケーキ上に移し、2 バールで押し通したアセトニトリル ( 5 0 L )。再び、ろ液を耐熱チューブ及び 0 . 4 5 μ m インラインフィルタを介して 2 0 0 L 撹拌槽に移した。この動作は完了に 1 0 分を要した。反応器を洗浄して付着した炭を除去した ( N a C l / アセトンを使用した研磨洗浄 )。撹拌槽中のろ液を反応器に移し、6 3 L が留去するまで 5 0 / 1 2 0 m b a r で濃縮した。十分に撹拌しながら ( 3 0 0 r p m ) 及び 5 0 、水 ( 1 1 0 L ) を 2 時間かけて緩徐に添加した。淡黄色の懸濁液が形成された。濃縮物を 3 時間 2 0 まで冷まし、次いでこの温度で 1 3 時間撹拌した。ろ液を押し出すために 1 . 2 バールの N<sub>2</sub> を使用して、固体を 5 0 L フィルタ上に収集した。ろ過ケーキを水 ( 1 8 L ) で 2 回洗浄し、次いで N<sub>2</sub> の微流を使用して、フィルタ上で 2 4 時間 2 0 0 ~ 1 0 0 m b a r で乾燥させた。4 . 5 6 3 k g の表題化合物を収率 5 5 % で得た。N M R スペクトルは、実施例 2 で上に記載したものと一致した。

#### 【 0 1 5 3 】

ステップ 5 : ( ( 3 a R , 4 R , 6 R , 6 a S ) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - ( ( 2 - ( 3 - ( (トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) メチル t e r t - ブトキシカルボニルスルファメート

N<sub>2</sub> 下、2 0 で、( ( 3 a R , 4 R , 6 R , 6 a S ) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - ( ( 2 - ( 3 - ( (トリフルオロメチル) チオ) フェニル) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル) メタノール ( 4 . 0 1 9 k g ) を、1 6 0 L グラスライニング反応器に入れ、次いで 2 - メチル - テトラヒドロフラン ( 4 0 L ) を添加した。混合物を 1 5 0 r p m で 2 0 で 3 0 分間撹拌し、それにより透明溶液が形成された。K F 測定を行うと、含水率が 0 . 0 3 6 % H<sub>2</sub>O であることを示した。この溶液を 2 0 で一晩撹拌した。翌朝、P P T S ( 2 . 2 k g ) を反応器内へ充填した。2 0 で、( 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクト - 1 - イルスルホニル ) ( t e r t - ブトキシカルボニ

ル) アザニド - 1, 4 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタン ( 1 : 1 ) 塩酸塩 ( 1 0 . 2 k g ) を添加した。不均一混合物の撹拌は 1 3 0 r p m で開始した。反応物を 2 0 0 r p m で 2 0 で 1 時間、次いで増加した速度 2 5 0 r p m でさらに 1 時間撹拌した。H P L C 分析は、変換が 8 7 . 3 % であることを示した。反応生成量を 3 0 0 r p m で 2 0 で 2 時間撹拌した。H P L C 分析は、変換が 9 5 . 6 % であることを示した。反応生成量を 3 0 0 r p m で 2 0 で 2 時間撹拌した。H P L C 分析は、変換が 9 7 . 7 % であることを示した。Na H C O <sub>3</sub> 3 . 7 % ( 4 0 L ) を 2 0 で混合物に添加し、反応物を 3 0 0 r p m で 1 0 分間撹拌した。反応混合物からの固体の大部分は溶液となった。反応器の上部に付着した残留物質を溶解するため、二重層混合物を底からの N<sub>2</sub> 流によって短時間撹拌した。層が分離され、それは 1 3 分後に完了した。水層を排出すると、有機層が反応器内に残った。有機層は茶色の溶液であり、水層は無色不透明であった。水層の pH は、およそ 8 であった ( pH スティック )。Na H C O <sub>3</sub> 3 . 7 % ( 4 0 L ) を 2 0 で混合物に添加し、それを 3 0 0 r p m で 1 0 分間撹拌した。層が分離され、それは 2 7 分後に完了した。水層を排出すると、有機層が反応器内に残った。有機層は茶色の溶液であり、水層は無色不透明であった。水層の pH は、およそ 8 ~ 9 であり ( pH スティック )、有機層の pH は、およそ 8 であった ( pH スティック、湿潤 )。有機層内の生成物を供給槽に移し、一時的に ( およそ 3 0 分 ) 2 0 で保管した。2 - メチルテトラヒドロフラン ( 3 0 L ) 及び H<sub>2</sub>O ( 2 0 L ) の混合物を使用して、反応器を任意に洗浄した。有機層を反応器に入れ、- 2 0 で 1 4 . 5 時間保管した。1 5 0 r p m で撹拌しながら、有機層 ( 懸濁液 ) をアセトニトリル ( 1 6 L ) 及び水 ( 1 5 L ) で希釈し、5 まで温めた。5 で、酢酸 ( 0 . 1 7 2 k g ) を 5 分かけて pH 6 まで添加すると、薄茶色の溶液である混合物が生じた。 ( ( 3 a R , 4 R , 6 R , 6 a S ) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - ( ( 2 - ( 3 - ( ( トリフルオロメチル ) チオ ) フェニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) アミノ ) テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) メチル t e r t - ブトキシカルボニルスルファメート ( 2 . 0 g ; 上の実施例 2、ステップ 5 に記載されるものと同様の様式で調製された ) をシードとして添加した。5 で、酢酸 ( 0 . 5 1 5 k g ) を 1 5 分かけて pH 4 ~ 5 まで添加すると、懸濁液が形成された。供給槽を水 ( 1 . 6 L ) で洗い流した。混合物を 5 で 9 0 r p m で 1 . 5 時間撹拌し、次いでそれを 5 0 L フィルタに移し、1 . 2 パールの N<sub>2</sub> でわずかに 4 分ろ過した。ろ過ケーキを冷たいアセトニトリル ( 8 L、0 ~ 5 ) で 4 回洗浄し、次いでそれをフィルタ上で、N<sub>2</sub> の微流を使用して、2 0 、2 0 0 m b a r で、8 時間乾燥させた。表題化合物の収量は 3 . 5 9 4 k g ( 6 2 % ) であった。NMR スペクトルは、実施例 2 で上に記載したものと一致した。

#### 【 0 1 5 4 】

ステップ 6 : ( ( 1 R , 2 R , 3 S , 4 R ) - 2 , 3 - ジヒドロキシ - 4 - ( ( 2 - ( 3 - ( ( トリフルオロメチル ) チオ ) フェニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) アミノ ) シクロペンチル ) メチルスルファメート化合物 1

3 . 5 3 8 k g の ( ( 3 a R , 4 R , 6 R , 6 a S ) - 2 , 2 - ジメチル - 6 - ( ( 2 - ( 3 - ( ( トリフルオロメチル ) チオ ) フェニル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) アミノ ) テトラヒドロ - 3 a H - シクロペンタ [ d ] [ 1 , 3 ] ジオキソール - 4 - イル ) メチル t e r t - ブトキシカルボニルスルファメートを、1 3 . 5 k g のアセトニトリル中に懸濁させ、5 まで冷ました。この混合物に 2 7 . 3 k g の H<sub>3</sub>P O<sub>4</sub> を 1 時間 5 0 分かけて添加した。反応物を 5 0 分かけて 2 0 まで温め、次いで 8 時間 2 2 で撹拌した。H P L C 分析は、反応物が 9 9 . 6 9 % 完了したことを示した。第 1 の部分 ( 反応混合物の 5 0 % ) に 8 . 9 k g の水及び 7 . 9 5 k g のエチルアセテートを添加した。次いで、4 8 L の飽和炭酸ナトリウムで pH を 6 . 5 に調節した。7 . 7 k g のエチルアセテートを添加すると、相が分離した。第 2 の部分 ( 反応混合物の 5 0 % ) に 8 . 9 k g の水及び 7 . 9 5 k g のエチルアセテートを添加した。次いで、4 8 L の飽和炭酸ナトリウムで pH を 6 . 1 5 に調節した。7 . 7 k g のエチルアセテートを添加すると、相が分離した。有機相を容器内に 1 つに合わせて ( 1 . 8 k g のエチルアセテートで



洗い流した)、17.8 kgの水で洗浄した。相が分離し、17.8 kgの水及び0.237 kgのNaClを添加すると、相が分離した。17.8 kgの水及び0.237 kgのNaClでの洗浄の繰り返しを追加すると、相が分離した。次いで有機層を1つに合わせると、混合物の温度は40 に上昇し、圧力は300~142 mbarまで減少した。27 Lの液体を4時間かけて留去した。次いで、31.7 kgのアセトニトリルを溶液に添加すると、混合物の温度は38 に上昇し、圧力は320~153 mbarまで減少した。26 Lの液体を3時間かけて留去した。次いで、31.7 kgのアセトニトリルを溶液に添加すると、混合物の温度は37 に上昇し、圧力は320~153 mbarまで減少した。34 Lの液体を2時間かけて留去した。懸濁液を50 で1時間攪拌し、次いで3時間かけて20~25 まで冷ました。反応物を一晩攪拌し、生成物をろ過し、8.9 kgのアセトニトリルで2回洗浄した。ケーキを20 (33 mbar)、次いで40~45 (1 mbar)で2時間乾燥させて、2.08 kg(75.8%)の表題化合物を得た。2.066 kgの((1R, 2R, 3S, 4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-((2-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)シクロペンチル)メチルスルファメートを、9.76 kgのアセトニトリル及び4.12 kgの水と一緒に反応器内に充填し、溶解するまで56 の温度で1時間10分加熱した。溶液を研磨ろ過し、フィルタをアセトニトリル3.16 kg及び1.37 kgの水で洗い流した。結果として生じた溶液に、反応温度を52~55 の間に維持しながら、11.0 kgの水を45分かけて添加した。0.009 kgの((1R, 2R, 3S, 4R)-2,3-ジヒドロキシ-4-((2-(3-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)シクロペンチル)メチルスルファメートをシードとして添加した(上の実施例2、ステップ5に記載されるものと同様の様式で調製した)。懸濁液は、10分の攪拌後に目に見えた。溶液に、反応温度を50~55 の間に維持しながら、9.62 kgの水を3時間かけて添加した。次いで、懸濁液を3時間かけて20 まで冷まし、22~23 で12時間攪拌した。次いで、懸濁液をろ過し、13.7 kgの水で2回洗浄した。生成物を40 で乾燥させた。1.605 kgの表題化合物を収率78%で得た。NMRスペクトルは、実施例2で上に記載したもの一致した。

【0155】

実施例4：インビボ腫瘍効果モデル

HN-13-0014異種移植モデルは、ヒト頭頸部原発腫瘍モデルである。およそ生後9週間のメスのBALB/cヌード(Shanghai Sino-British SIPPR/BK Laboratory Animal Co., LTD.)マウスに対して、およそ30 mm<sup>3</sup>のHN-13-0014腫瘍片を右歯面に皮下移植した。平均腫瘍体積がおよそ162 mm<sup>3</sup>に達したとき、本動物を10つの治療群(n=8/群)に無作為に分けた。

【0156】

LU-01-0030異種移植モデルは、ヒト原発非小細胞肺癌モデルである。LU-01-0030モデルを用いた第1の研究では、生後およそ9週間のメスのBALB/cヌード(Shanghai Sino-British SIPPR/BK Laboratory Animal Co., LTD.)マウスに対して、およそ30 mm<sup>3</sup>のLU-01-0030腫瘍片を右歯面に皮下移植した。平均腫瘍体積がおよそ159 mm<sup>3</sup>に達したとき、本動物を10つの治療群(n=8/群)に無作為に分けた。

【0157】

LU-01-0030異種移植モデルを用いた第2の研究では、生後6~8週間のメスのBALB/cヌード(Shanghai Sino-British SIPPR/BK Laboratory Animal Co., LTD.)マウスに対して、およそ20~30 mm<sup>3</sup>のLU-01-0030腫瘍片を右歯面に皮下移植した。平均腫瘍体積がおよそ182 mm<sup>3</sup>に達したとき、本動物を6つの治療群(n=8/群)に無作為に分けた。

## 【0158】

LU-01-0266 異種移植モデルは、ヒト原発非小細胞肺腫瘍モデルである。およそ生後9週間のメスのBALB/cヌード(Shanghai Sino-British SIPPR/BK Laboratory Animal Co., LTD.)マウスに対して、およそ30mm<sup>3</sup>のLU-01-0266腫瘍片を右歯面に皮下移植した。平均腫瘍体積がおよそ173mm<sup>3</sup>に達したとき、本動物を10つの治療群(n=8/群)に無作為に分けた。

## 【0159】

ST-02-0004 異種移植モデルは、ヒト原発胃癌モデルである。およそ生後9週間のメスのBALB/cヌード(Shanghai Sino-British SIPPR/BK Laboratory Animal Co., LTD.)マウスに対して、およそ30mm<sup>3</sup>のST-02-0004腫瘍片を右歯面に皮下移植した。平均腫瘍体積がおよそ162mm<sup>3</sup>に達した時、本動物を6つの治療群(n=8/群)に無作為に分けた。

## 【0160】

HN-13-0007 異種移植モデルは、ヒト原発頭頸部肺癌モデルである。およそ生後9週間のメスのBALB/cヌード(Shanghai Sino-British SIPPR/BK Laboratory Animal Co., LTD.)マウスに対して、およそ30mm<sup>3</sup>のHN-13-0007腫瘍片を右歯面に皮下移植した。平均腫瘍体積がおよそ130mm<sup>3</sup>に達したとき、本動物を10つの治療群(n=8/群)に無作為に分けた。

## 【0161】

## 検査薬

検査薬は、以下に概説されるように投与された。

## 【0162】

化合物1[(1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート]を、滅菌水中の10%HPbCDに製剤化し、HN-13-0014及びLU-01-0030(第1の研究)モデルに、3週間BIW(週2回のスケジュール、月曜日及び木曜日、即ち、0、3、7、10、14、17日目)で静脈内に投与した。化合物1製剤は、毎週調製し、暗所に室温で保管した。

## 【0163】

化合物1[(1R, 2R, 3S, 4R)-2, 3-ジヒドロキシ-4-(2-(3-(トリフルオロメチルチオ)フェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロペンチル)メチルスルファメート]を、滅菌水中の10%HPbCDに製剤化し、LU-01-0266及びHN-13-0007モデルにおいては0、3、7、10、14、17日目、ならびにST-02-0004モデルにおいて、及びLU-01-0030モデルを用いた第2の研究においては0、3、8、11、15、18日目に静脈内に投与した。化合物1製剤は、毎週調製し、暗所に室温で保管した。

## 【0164】

ビーム集束された放射線を、HN-13-0014及びLU-01-0030(第1の研究)モデルにおいて、0、1、7、及び8日目、若しくは0、3、7、及び10日目に投薬される1または2Grayのいずれかを使用して照射した。Rad Source RS-2000X線照射器を療法に使用した(Rad Source)。放射線の前に、80mg/kgで1.0%ペントバルビタールナトリウムを使用した腹腔内注射により動物に麻酔をかけた(販売元: Sigma)。集束された放射線を各マウスに1Gy/分で適用した。

## 【0165】

ビーム集束された放射線を、LU-01-0266及びHN-13-0007モデルにおいて、0、1、7、及び8日目、または0、3、7、及び10日目に投薬される2Gr

10

20

30

40

50

ayを使用して照射した。ST-02-0004モデルにおいては、2 Grayの放射線を0、1、3、及び8日目に照射した。Rad Source RS-2000X線照射器を療法に使用した(Rad Source)。放射線の前に、80 mg/kgで1.0%ペントバルビタールナトリウムを使用した腹腔内注射により動物に麻酔をかけた(販売元:Sigma)。集束された放射線を各マウスに1 Gy/分で適用した。

#### 【0166】

ビーム集束された放射線を、LU-01-0030モデルのための第2の研究において、0日目に投薬される4 Grayを使用して照射した。

#### 【0167】

腫瘍測定:

腫瘍は、ノギスを使用して週に2回測定した。腫瘍体積は、以下の式を使用して算出した。 $(0.5 \times [\text{長さ} \times \text{幅}^2])$  治療群及び投薬/治療スケジュールを以下の表1a、2a、3a、4a、及び5aに示す。腫瘍サイズ及び体重は、研究が継続している間、およそ週に2回測定する。マウスは、腫瘍体積がおよそ1000 mm<sup>3</sup>に達したときに安楽死させた。いくつかの研究においては、投薬期間後に腫瘍成長を継続して監視した。表1a、2a、3a、4a、及び5aには、HN-13-0014(21日目)、LU-01-0030(21日目)、第2のLU-01-0030研究(20日目)、LU-01-0266(20日目)、ST-02-0004(21日目)、及びHN-13-0007(24日目)についてそれぞれ腫瘍体積が示される。平均腫瘍体積は、選択した研究の選択した群について時間の関数として報告される。

#### 【0168】

皮下異種移植モデルにおける腫瘍成長の組み合わせ効果の統計的分析

以下の表に指定されるように、0日目から20日目、21日目、または24日目までの測定が分析される。すべての腫瘍体積は、 $\log_{10}$  形質転換前に1の値がそれらに追加される。各動物について、0日目の $\log$ 腫瘍体積を、後続日の $\log$ 腫瘍体積から差し引く。時間に対するこの差異は、台形公式を使用して各動物について曲線下面積(AUC)を算出するために使用される。治療群の動物が早期に研究から取り除かれる場合において、最後に観察された腫瘍値が、すべての後続時点で繰り返される。薬剤AとBとの組み合わせの相乗効果スコアは、

$$100 * (\text{平均}(AUC_{AB}) - \text{平均}(AUC_A) - \text{平均}(AUC_B) + \text{平均}(AUC_{ct1})) / \text{平均}(AUC_{ct1}) \quad 30$$

と定義され、式中、 $AUC_{AB}$ 、 $AUC_A$ 、 $AUC_B$ 、及び $AUC_{ct1}$ は、それぞれ組み合わせ群、A群、B群、及び対照群の動物のAUC値である。相乗効果スコアの標準誤差は、動物間のAUC値におけるばらつきを基に計算される。両側t検定を使用して相乗効果スコアがゼロから著しく異なるかどうかを判定する。P値が0.05を上回る場合、その組み合わせは相加的であると見なされる。P値が0.05を下回り、かつ相乗効果スコアがゼロ未満の場合、その組み合わせは相乗的と見なされる。P値が0.05を下回り、かつ相乗効果スコアがゼロを超えるが、組み合わせの平均AUCが2つの単一薬剤治療間の最低平均AUCよりも低い場合、その組み合わせは準相加的である。P値が0.05を下回り、かつ相乗効果スコアがゼロを超え、かつ組み合わせの平均AUCが単一薬剤治療のうちの少なくとも1つの平均AUCよりも大きい場合、その組み合わせは拮抗的である。

#### 【0169】

結果

上の一般的な方法で記載されるように実施されたマウス異種移植モデルを、放射線と組み合わせられる化合物1のインビボでの組み合わせ効果を査定するために使用した。各研究の詳細は、下の表1a、2a、3a、4a、及び5aに示される。結果は、上記の統計分析を使用して分析し、組み合わせの分類は、下の表1b、2b、3b、4b、及び5bに示される。

#### 【0170】

10

20

30

40

50

## HN - 13 - 0014 異種移植モデル

HN - 13 - 0014 モデルでは、単一の薬剤化合物 1 ( 3 週間、6 . 25 及び 15 mg / kg B I W で I V ) または放射線 ( 研究 0、1、7、8 日目、または 0、3、7、10 日目に 2 Gy ) の投薬が、ピヒクル対照と比較してわずかな抗腫瘍活性を生み出した。化合物 1 を 2 Gy 放射線と組み合わせることが、相加的組み合わせ効果を生み出した。本研究のすべての治療群は表 1 a に示される。この組み合わせの組み合わせ分類は表 1 b に示される。治療期間中の腫瘍成長曲線が示される ( 図 1 a 及び 1 b )。研究群治療群 1、2、3、4、6、及び 8 の平均腫瘍成長曲線は図 1 a に示され、治療群 1、2、3、5、7、及び 9 は図 1 b に示される。図 1 a 及び 1 b に示されるエラーバーは、平均 ( S E M ) の標準誤差を示す。

10

表 1 a : HN - 13 - 0014 異種移植モデルにおける放射線と化合物 1 との組み合わせ

【表 1 a - 1】

研 究 群	治療	投薬計画	経路	2 1 日 目 の 腫 瘍 体 積	2 1 日 目 の S E M 腫 瘍 体 積	群 内 の マ ウ ス の 数 ( 2 1 日 目 の 数 )
1	1 0 % H P b C D	B I W × 3	I V	6 6 4 . 3	3 2 8 . 7	8
2	2 G y 放射線	D 0 , 1 , 7 , 8	ビーム	4 2 8 . 8	1 6 3 . 3	8
3	2 G y 放射線	D 0 , 3 , 7 , 1 0	ビーム	4 2 2 . 1	2 3 2 . 3	8
4	1 5 m g / k g 化 合 物 1	B I W × 3	I V	5 3 9 . 9	2 0 2 . 7	8
5	6 . 2 5 m g / k g 化 合物 1	B I W × 3	I V	5 7 5 . 9	2 0 9 . 9	8
6	1 5 m g / k g 化 合 物 1、2 G y 放 射線	B I W × 3 , D 0 , 1 , 7 , 8	I V、ビ ーム	3 7 2 . 4	1 0 5 . 4	8
7	6 . 2 5 m g / k g 化 合物 1、 2 G y 放射線	B I W × 3 , D 0 , 1 , 7 , 8	I V、ビ ーム	3 9 2 . 7	1 9 1	8
8	1 5 m g / k g 化 合 物 1、2 G y 放 射線	B I W × 3 , D 0 , 3 , 7 , 1 0	I V、ビ ーム	3 5 6 . 2	1 6 1 . 9	8

10

20

30

40

【表 1 a - 2】

9	6.25 mg / kg 化 合物 1、 2 Gy 放射線	BIW× 3, D0, 3, 7, 10	IV、ビ ーム	381. 9	129. 6	8
10	1 Gy 放射線	D0, 3, 7, 10	ビーム	530. 9	230. 8	8

10

表 1 b : HN - 13 - 0014 異種移植モデルにおける放射線及び化合物 1 のインビボ組み合わせの分類

【表 1 b】

研究群	相乗効果スコア	SEM	P 値	分類
15 mg / kg 化合物 1 + 2 Gy 放射線 D0, 1, 7, 8	7.9	12.2	0.527	相加
15 mg / kg 化合物 1 + 2 Gy 放射線 D0, 3, 7, 10	3.2	13.4	0.817	相加
6.25 mg / kg 化合物 1 + 2 Gy 放射線 D0, 1, 7, 8	8.6	10.6	0.434	相加
6.25 mg / kg 化合物 1 + 2 Gy 放射線 D0, 3, 7, 10	7.7	8.6	0.379	相加

20

30

【0171】

LU - 01 - 0030 異種移植モデル

LU - 01 - 0030 モデルを使用した第 1 の研究では、6.25 mg / kg 化合物 1 を単一の薬剤として投与することは、ビヒクル対照と比較して、抗腫瘍活性をもたらさなかった。15 mg / kg で単一の薬剤化合物 1 または放射線（研究 0、1、7、8 日目または 0、3、7、10 日目に 2 Gy）を投与することが腫瘍停滞を生み出した。化合物 1 を 2 Gy 放射線と組み合わせることが、相加的 相乗的組み合わせ効果を生み出した。本研究のすべての研究群は表 2 a に示される。この組み合わせの組み合わせ効果は表 2 b に示される。治療期間中の腫瘍成長曲線が示される（図 2 a、2 b、及び 2 c）。研究群治療群 1、3、4、及び 8 の平均腫瘍成長曲線は図 2 a に示され、治療群 1、2、3、4、6、及び 8 は図 2 b に示され、治療群 1、2、3、5、7、及び 9 は図 2 c に示される。図 2 a、2 b、及び 2 c に示されるエラーバーは、標準誤差測定（SEM）を示す。

40

表 2 a : LU - 01 - 0030 異種移植モデルにおける放射線と化合物 1 との組み合わせ

【表 2 a - 1】

研究群	治療	投薬計画	経路	21日目の腫瘍体積	21日目のSEM腫瘍体積	群内のマウスの数 (21日目の数)
1	10% HPb CD	BIW× 3	IV	572. 3	163. 1	8
2	2 Gy 放射線	D0, 1, 7, 8	ビーム	111. 2	102. 8	8
3	2 Gy 放射線	D0, 3, 7, 10	ビーム	112. 4	52.4	8
4	15 mg / kg 化合物1	BIW× 3	IV	151. 3	99.4	8
5	6.25 mg / kg 化合物1	BIW× 3	IV	555. 7	160. 5	8
6	15 mg / kg 化合物1、2 Gy 放射線	BIW× 3, D0, 1, 7, 8	IV、ビーム	2.3	6.4	8
7	6.25 mg / kg 化合物1、 2 Gy 放射線	BIW× 3, D0, 1, 7, 8	IV、ビーム	101. 9	114. 9	8
8	15 mg / kg 化合物1、2 Gy 放射線	BIW× 3, D0, 3, 7, 10	IV、ビーム	2.8	7.8	8

10

20

30

40

【表 2 a - 2】

9	6. 2 5 m g / k g 化 合物 1、 2 G y 放射線	B I W × 3, D 0, 3, 7, 1 0	I V、ビ ーム	1 0 6 . 3	8 3 . 3	8
1 0	1 G y 放射線	D 0, 3, 7, 1 0	ビーム	2 8 3 . 1	6 0 . 3	8

10

表 2 b : L U - 0 1 - 0 0 3 0 異種移植モデルにおける放射線及び化合物 1 のインビボ組み合わせの分類

【表 2 b】

治療	相乗効果スコ ア	S E M	P 値	分類
1 5 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射線 D 0, 1, 7, 8	- 1 3 9 . 6	4 0	0 . 0 0 4	相乗
1 5 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射線 D 0, 3, 7, 1 0	- 1 6 5 . 9	3 7 . 5	0 . 0 0 1	相乗
6 . 2 5 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射 線 D 0, 1, 7, 8	5 . 4	2 4 . 7	0 . 8 3 0	相加
6 . 2 5 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射 線 D 0, 3, 7, 1 0	- 2 2 . 2	2 3 . 2	0 . 3 5 6	相加

20

30

40

【 0 1 7 2】

モデルを使用した第 2 の L U - 0 1 - 0 0 3 0 研究では、化合物 1 を 4 G y 放射線と組み合わせることが相加的組み合わせ効果を生み出した。第 2 の L U - 0 1 - 0 0 3 0 研究のすべての研究群は表 2 c に示される。この組み合わせの組み合わせ効果は表 2 d に示される。

表 2 c : 第 2 の L U - 0 1 - 0 0 3 0 異種移植研究における放射線と化合物 1 との組み合わせ



【表 2 c】

研 究 群	治療	投薬計画	経路	20日目の 腫瘍体 積	20日目のSEM 腫瘍体積	群内のマ ウスの数 (20日 目の数)
1	10% HPb CD	D0, 3, 8, 11, 15, 18	IV	947. 2	116.3	8
2	4 Gy 放射線	D0	ビーム	251. 5	39.0	8
3	15 mg / kg 化 合物 1	D0, 3, 8, 11, 15, 18	IV	67.8	25.7	8
4	6.25 mg / kg 化 合物 1	D0, 3, 8, 11, 15, 18	IV	648. 9	121.0	8
5	15 mg / kg 化 合物 1、4 Gy 放 射線	D0, 3, 8, 11, 15, 1 8 ; D0	IV、ビ ーム	2.04	2.1	8
6	6.25 mg / kg 化 合物 1、 4 Gy 放射線	D0, 3, 8, 11, 15, 1 8 ; D0	IV、ビ ーム	83.8	36.5	8

10

20

30

表 2 d : 第 2 の LU - 01 - 0030 異種移植研究における放射線及び化合物 1 のインビ  
ボ組み合わせの分類

【表 2 d】

治療	相乗効果スコア	S E M	P 値	分類
1 5 m g / k g 化合物 1 + 4 G y 放射線 D 0	- 1 0 . 3	3 7 . 2	0 . 7 8 6	相加
6 . 2 5 m g / k g 化合物 1 + 4 G y 放射 線 D 0	- 7 4 . 5	3 3 . 3	0 . 0 5 2	相加

10

## 【 0 1 7 3 】

## L U - 0 1 - 0 2 6 6 異種移植モデル

L U - 0 1 - 0 2 6 6 モデルでは、化合物 1 ( 3 週間、0、3、7、10、14、17 日目に 6 . 2 5 及び 1 5 m g / k g B I W で I V ) の投薬は、ビヒクル対照と比較して弱い抗腫瘍活性を生み出した。放射線 ( 研究 0、1、7、8 日目、または 0、3、7、10 日目に 2 G y ) の投薬は、ビヒクル対照と比較して強い抗腫瘍活性を生み出した。化合物 1 を 2 G y 放射線と組み合わせることが、相加的組み合わせ効果を生み出した。本研究のすべての治療群は表 3 a に示される。この組み合わせの組み合わせ分類は表 3 b に示される。平均腫瘍成長曲線は図 3 a 及び 3 b に示される。治療期間中の腫瘍成長曲線が示される。研究群治療群 1、2、3、4、6、及び 8 は図 3 a に示され、治療群 1、2 3、5、7、及び 9 は図 3 b に示される。図 3 a 及び 3 b に示されるエラーバーは、平均 ( S E M ) の標準誤差を示す。

20

表 3 a : L U - 0 1 - 0 2 6 6 異種移植モデルにおける放射線と化合物 1 との組み合わせ

【表 3 a - 1】

研 究 群	治療	投薬計画	経路	20日 目の腫 瘍体積	20日目 のSEM 腫瘍体積	群内のマ ウスの数 (20日 目の数)
1	10 % HPb CD	BIW×3 =D0, 3, 7, 10, 1 4, 17	IV	125 5.6	545	8
2	2 Gy 放射線	D0, 1, 7, 8	ビーム	195. 8	76.9	8
3	2 Gy 放射線	D0, 3, 7, 10	ビーム	187. 5	100. 5	8
4	15 mg / k g 化合 物1	BIW×3 =D0, 3, 7, 10, 1 4, 17	IV	779	263. 7	8
5	6.25 mg / k g 化合 物1	BIW×3 =D0, 3, 7, 10, 1 4, 17	IV	100 4.5	440. 9	8
6	15 mg / k g 化合 物1、  2 Gy 放射線	BIW×3 =D0, 3, 7, 10, 1 4, 17  D0, 1, 7, 8	IV  ビーム	  77.4	  42.3	8
7	6.25 mg / k g 化合 物1、  2 Gy 放射線	BIW×3 =D0, 3, 7, 10, 1 4, 17  D0, 1, 7, 8	IV  ビーム	  181. 6	  69.8	8
8	15 mg / k g 化合 物1、  2 Gy 放射線	BIW×3 =D0, 3, 7, 10, 1 4, 17  D0, 3, 7, 10	IV  ビーム	  174. 9	  102. 8	8

10

20

30

40

【表 3 a - 2】

9	6. 25 m g / k g 化 合物 1、  2 G y 放射線	B I W × 3 = D 0, 3, 7, 10, 1 4, 17  D 0, 3, 7, 10	I V  ビーム			8
				2 1 3. 4	1 3 9. 9	

10

表 3 b : 20 日目までの L U - 0 1 - 0 2 6 6 異種移植モデルにおける放射線及び化合物 1 のインビボ組み合わせの分類

【表 3 b】

研究群	相乗効果スコア	S E M	P 値	分類
15 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射線 D 0, 1, 7, 8	- 2 5	1 4	0 . 0 9 6	相加
15 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射線 D 0, 3, 7, 10	1 2	1 3	0 . 3 6 9	相加
6. 25 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射線 D 0, 1, 7, 8	1 4	1 4	0 . 3 5 1	相加
6. 25 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射線 D 0, 3, 7, 1 0	1 5	1 3	0 . 2 6 8	相加

20

30

【0174】

S T - 0 2 - 0 0 0 4 異種移植モデル

S T - 0 2 - 0 0 0 4 モデルでは、化合物 1 ( 3 週間、0、3、8、11、15、及び 18 日目に 6. 25 及び 15 m g / k g で I V ) の投薬は、ビヒクル対照と比較して著しい抗腫瘍活性をもたらさなかった。放射線 ( 0、1、3、8 日目に 2 G y ) の投薬は、ビヒクル対照と比較して強い腫瘍成長阻害を生み出した。6. 25 m g / k g の化合物 1 と 2 G y の放射線を組み合わせることが、相加的組み合わせ効果を生み出した。対照的に、15 m g / k g の化合物 1 と 2 G y の放射線を組み合わせることは、相乗的組み合わせ効果を生み出した。本研究のすべての研究群は表 4 a に示される。この組み合わせの組み合わせ効果は表 4 b に示される。治療期間中の腫瘍成長曲線が示される ( 図 4 a 及び 4 b ) 。研究群治療群 1、2、4、及び 6 は図 4 a に示され、治療群 1、2、3、及び 5 は図 4 b に示される。図 4 a 及び 4 b に示されるエラーバーは、平均 ( S E M ) の標準誤差を示す。

40

表 4 a : S T - 0 2 - 0 0 0 4 異種移植モデルにおける放射線と化合物 1 との組み合わせ

50

【表 4 a - 1】

研究群	治療	投薬計画	経路	21日目の腫瘍体積	21日目のSEM腫瘍体積	群内のマウスの数 (21日目の数)
1	10% H PbCD	BIW× 3 = D 0, 3, 8, 1 1, 1 5, 18	IV	660. 8	65.4	8
2	2 Gy 放射線	D0, 1, 3, 8	ビーム	272. 1	34.6	8
3	6.25 mg / kg 化合物 1	BIW× 3 = D 0, 3, 8, 1 1, 1 5, 18	IV	697. 1	201. 0	8
4	15 mg / kg 化合物 1	BIW× 3 = D 0, 3, 8, 1 1, 1 5, 18	IV	755. 2	107. 9	8
5	6.25 mg / kg 化合物 1、  2 Gy 放射線	BIW× 3 = D 0, 3, 8, 1 1, 1 5, 18  D0, 1, 3, 8	IV  ビーム	266. 8	37.9	8

10

20

30

40

【表 4 a - 2】

6	1 5 m g ／ k g 化 合物 1、  2 G y 放 射線	B I W × 3 = D 0, 3, 8, 1 1, 1 5, 1 8  D 0, 1, 3, 8	I V  ビ ー ム	1 7 8 . 2	2 7 . 6	8
---	--	---	---------------------	--------------	---------	---

10

表 4 b : 2 1 日目までの S T - 0 2 - 0 0 0 4 異種移植モデルにおける放射線及び化合物 1 のインビボ組み合わせの分類

【表 4 b】

治療	相乗効果スコア	S E M	P 値	分類
1 5 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射線 D 0, 1, 3, 8	- 4 9	1 7	0 . 0 1	相乗
6 . 2 5 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射線 D 0, 1, 3, 8	1 0	2 3	0 . 6 5 9	相加

20

【 0 1 7 5】

H N - 1 3 - 0 0 0 7 異種移植モデル

30

H N - 1 3 - 0 0 0 7 モデルでは、化合物 1 ( 3 週間、0、3、7、1 0、1 4、1 7 日目に 6 . 2 5 m g / k g で I V ) の投薬は、ビヒクル対照と比較して抗腫瘍活性をもたらさなかった。1 5 m g / k g の単一の薬剤化合物 1 または放射線 ( 研究 0、1、7、8 日目、または 0、3、7、1 0 日目に 2 G y ) の投薬は、極小の腫瘍成長阻害を生み出した。化合物 1 を 2 G y 放射線と組み合わせることが、相加的組み合わせ効果を生み出した。本研究のすべての研究群は表 5 a に示される。この組み合わせの組み合わせ効果は表 5 b に示される。治療期間中の平均腫瘍成長曲線が示される ( 図 5 a 及び 5 b )。研究群治療群 1、2、3、4、6、及び 8 は図 5 a に示され、治療群 1、2、3、5、7、及び 9 は図 5 b に示される。図 5 a 及び 5 b に示されるエラーバーは、平均 ( S E M ) の標準誤差を示す。

40

表 5 a : H N - 1 3 - 0 0 0 7 異種移植モデルにおける放射線と化合物 1 との組み合わせ

【表 5 a - 1】

研 究 群	治療	投薬計画	経路	24日目の 腫瘍体積	24日目の SEM腫瘍 体積	群内のマウ スの数(2 4日目の 数)
1	10% H P b C D	B I W × 3 = D 0, 3, 7, 10, 14, 1 7	I V	424.4	247	8
2	2 Gy 放 射線	D 0, 1, 7, 8	ビーム	309.9	148.8	8
3	2 Gy 放 射線	D 0, 3, 7, 10	ビーム	345.2	161.2	8
4	15 mg / kg 化 合物 1	B I W × 3 = D 0, 3, 7, 10, 14, 1 7	I V	362.1	151.3	8
5	6.25 mg / k g 化合物 1	B I W × 3 = D 0, 3, 7, 10, 14, 1 7	I V	442.4	153.4	8
6	15 mg / kg 化 合物 1、  2 Gy 放 射線	B I W × 3 = D 0, 3, 7, 10, 14, 1 7  D 0, 1, 7, 8	I V  ビーム	358.3	126.5	8

10

20

30

40

【表 5 a - 2】

7	6 . 2 5 m g / k g 化合物 1、  2 G y 放 射線	B I W × 3 = D 0 , 3 , 7 , 1 0 , 1 4 , 1 7  D 0 , 1 , 7 , 8	I V  ビーム			8
				3 1 8 . 8	1 1 2 . 6	
8	1 5 m g / k g 化 合物 1、  2 G y 放 射線	B I W × 3 = D 0 , 3 , 7 , 1 0 , 1 4 , 1 7  D 0 , 3 , 7 , 1 0	I V  ビーム			8
				2 9 9 . 7	2 0 9 . 5	
9	6 . 2 5 m g / k g 化合物 1、  2 G y 放 射線	B I W × 3 = D 0 , 3 , 7 , 1 0 , 1 4 , 1 7  D 0 , 3 , 7 , 1 0	I V  ビーム			8
				3 4 0	1 9 0 . 4	

表 5 b : 2 4 日目までの H N - 1 3 - 0 0 0 7 異種移植モデルにおける放射線及び化合物  
1 のインビボ組み合わせの分類



【表 5 b】

治療	相乗効果スコア	S E M	P 値	分類
1 5 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射線 D 0, 1, 7, 8	2 4	2 6	0. 3 5 5	相加
1 5 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射線 D 0, 3, 7, 1 0	- 1 3	2 3	0. 5 8 4	相加
6. 2 5 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射線 D 0, 1, 7, 8	- 2 0	2 1	0. 3 5 4	相加
6. 2 5 m g / k g 化合物 1 + 2 G y 放射線 D 0, 3, 7, 1 0	- 2 4	2 2	0. 2 8 7	相加

10

20

## 【 0 1 7 6 】

## 実施例 5 : インビトロコロニー形成アッセイ

一般的方法 : H C T - 1 1 6 細胞を、1 0 % ウシ胎仔血清を補充したマッコイ 5 A 培地中で増殖させた。細胞を 1 2 ウェルプレート上に播種した ( 2 0 0 / ウェル )。翌日、細胞を化合物 1 ( 培地中 ) の濃度増大で処理し、2 時間後に 0、2、または 4 グレイで照射した。さらに 6 時間後、培地を、化合物 1 あり及びなし ( ウォッシュアウト条件 ) で、置き換える。1 0 日後、コロニーの数を数えて記録する。使用されるラジエータは X 線照射器 ( M B R - 1 5 2 0 R - 3 , H i t a c h i P o w e r S o l u t i o n s C o . , L t d . ) である。

30

## 【 0 1 7 7 】

## 結果 :

治療開始から 1 0 日目、ウェルごとの H C T - 1 1 6 コロニーの数を、G e l C o u n t ( 商標 ) ( O x f o r d O p t r o n i x L t d . ) を使用して数え、生データ結果を表 6 に示す。ウェルごとの H C T - 1 1 6 コロニーの数は、治療を制御するために正規化し、このデータを生存率 % として図 6 に表す。

表 6 : ウェルごとに数えた H C T - 1 1 6 コロニーの数

【表 6】

ウォッシュ アウト	放射線 (グレイ)	化合物 1 (nM)	コロニーの数／ウェル		
なし	0	0	4 4	3 4	3 2
なし	0	3 0	0	0	0
なし	0	1 0 0	0	0	0
なし	0	3 0 0	0	0	0
なし	2	0	1 6	2 0	3 3
なし	2	3 0	0	0	0
なし	2	1 0 0	0	0	0
なし	2	3 0 0	0	0	0
なし	4	0	1 1	1 5	8
なし	4	3 0	0	0	0
なし	4	1 0 0	0	0	0
なし	4	3 0 0	0	0	0
あり	0	0	3 4	2 9	2 5
あり	0	3 0	2 0	2 6	2 0
あり	0	1 0 0	1	1	0
あり	0	3 0 0	0	0	0
あり	2	0	2 0	1 4	1 5
あり	2	3 0	3	7	6
あり	2	1 0 0	0	0	0
あり	2	3 0 0	0	0	0
あり	4	0	1 3	6	1 0
あり	4	3 0	1	1	4
あり	4	1 0 0	0	1	0
あり	4	3 0 0	0	0	0

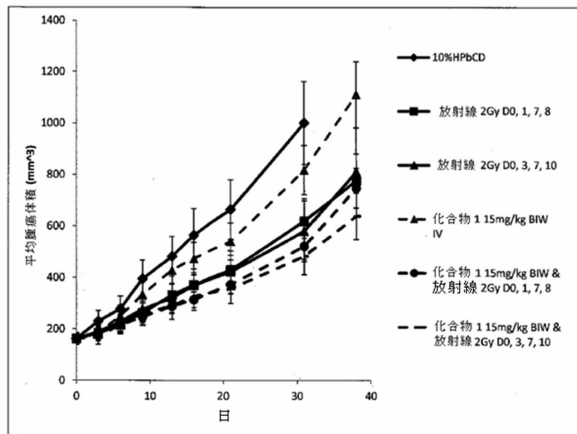
10

20

30

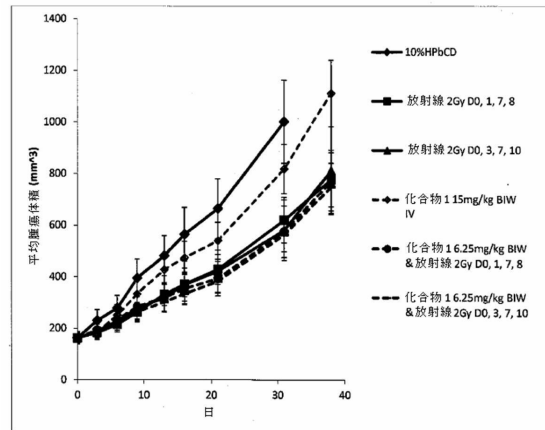
【図 1 a】

HN-13-0014異種移植モデルにおける15mg/kgの化合物1及び放射線の抗腫瘍活性



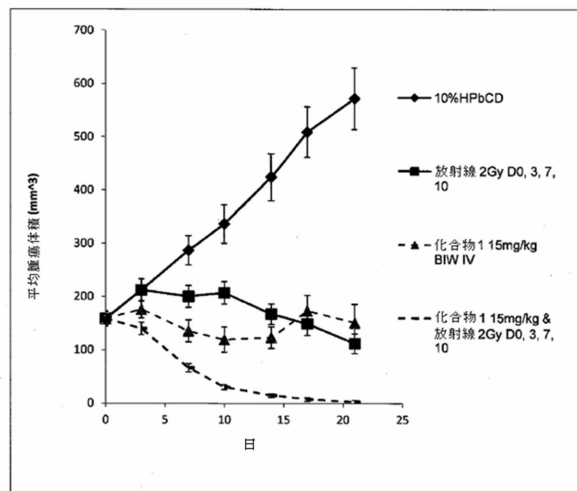
【図 1 b】

HN-13-0014異種移植モデルにおける6.25mg/kgの化合物1及び放射線の抗腫瘍活性



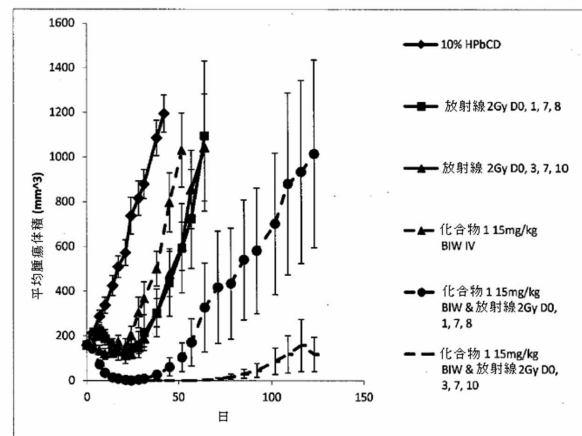
【図 2 a】

LU-01-0030異種移植モデルを使用した第1の研究における15mg/kgの化合物1及び放射線の抗腫瘍活性



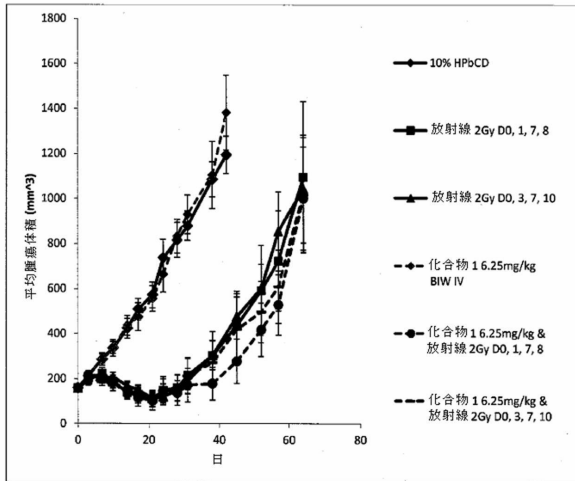
【図 2 b】

LU-01-0030異種移植モデルを使用した第1の研究における15mg/kgの化合物1及び放射線の抗腫瘍活性



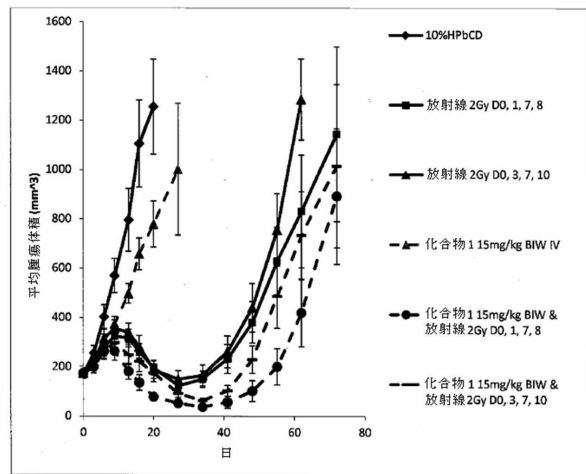
【図 2 c】

第1の研究のLU-01-0030異種移植モデルにおける6.25mg/kgの化合物1及び放射線の抗腫瘍活性



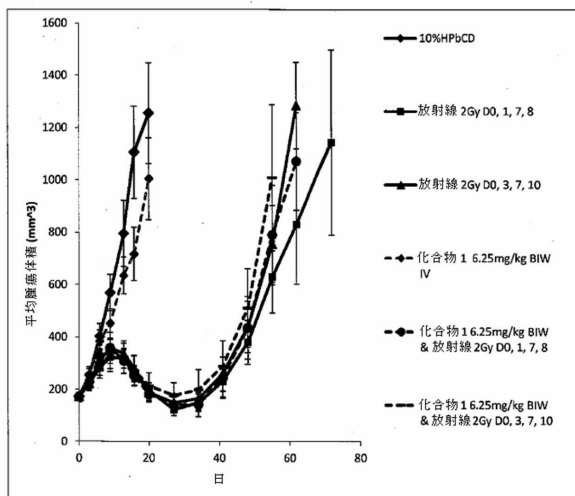
【図 3 a】

LU-01-0266異種移植モデルにおける15mg/kgの化合物1及び放射線の抗腫瘍活性



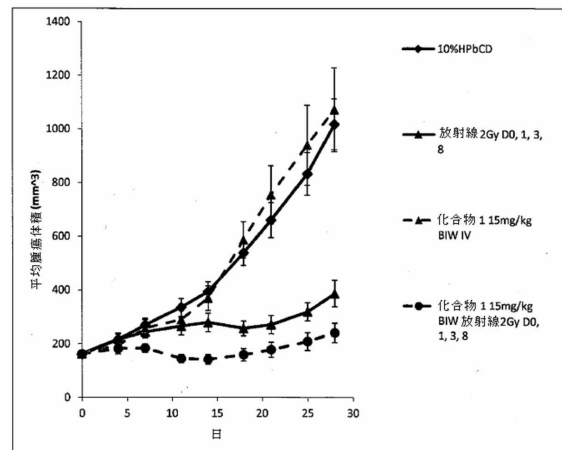
【図 3 b】

LU-01-0266異種移植モデルにおける6.25mg/kgの化合物1及び放射線の抗腫瘍活性



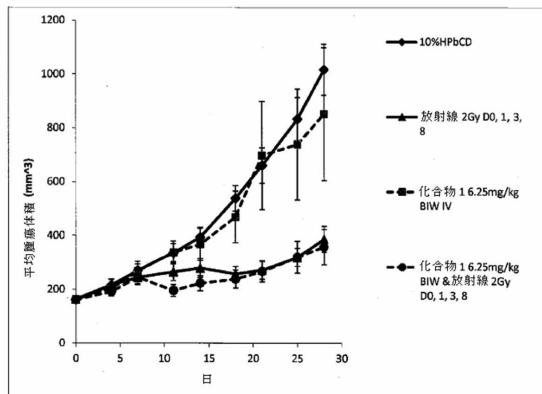
【図 4 a】

ST-02-0004異種移植モデルにおける15mg/kgの化合物1及び放射線の抗腫瘍活性



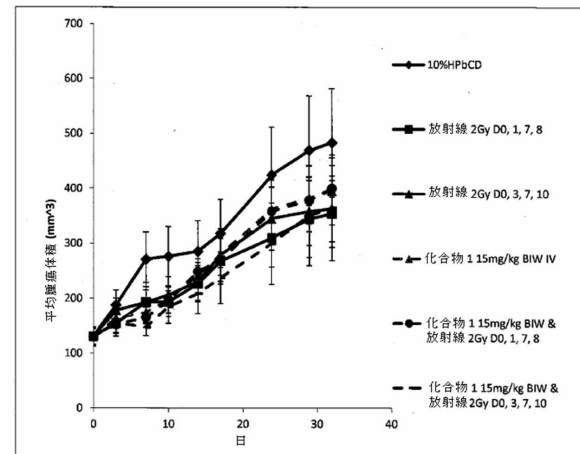
【図 4 b】

ST-02-0004 異種移植モデルにおける 6.25 mg/kg の化合物 1 及び放射線の抗腫瘍活性



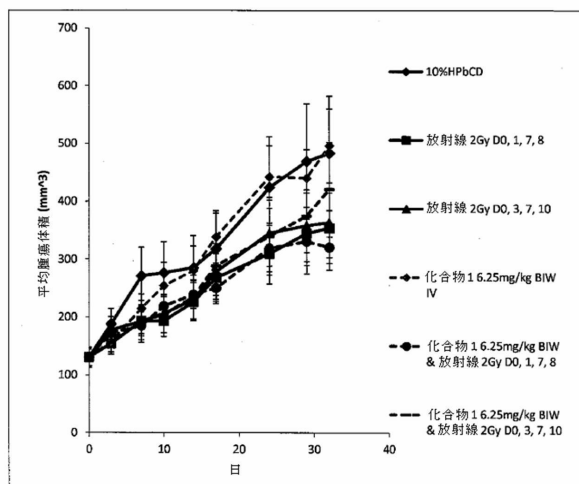
【図 5 a】

HN-13-0007 異種移植モデルにおける 15 mg/kg の化合物 1 及び放射線の抗腫瘍活性



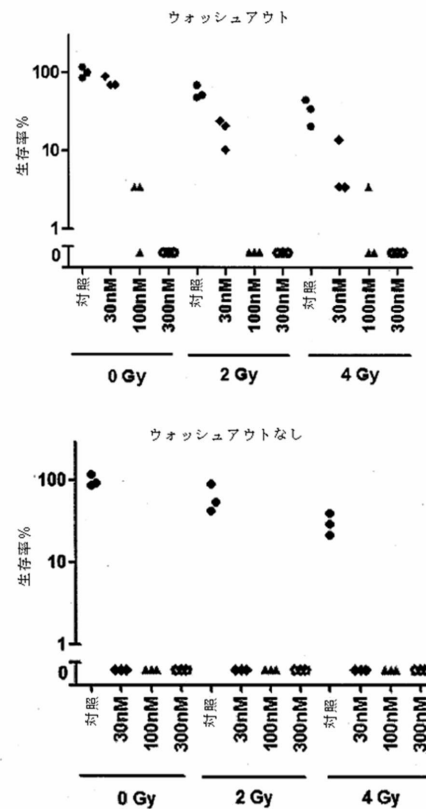
【図 5 b】

HN-13-0007 異種移植モデルにおける 6.25 mg/kg の化合物 1 及び放射線の抗腫瘍活性



【図 6】

化合物 1 及び放射線での治療開始後の HCT-116 コロニーのパーセント生存率



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 N 5/00 (2006.01) A 6 1 N 5/00  
 A 6 1 N 5/10 (2006.01) A 6 1 N 5/10 H

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ベンス, ニール

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 0 2, ベルモント, リンドハースト アベニュー  
2 2 4

(72)発明者 ハイヤー, マーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 9 0 7, スワンプスコット, メリーマウント ドラ  
イブ 1 0

(72)発明者 ミルホレン, マイケル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 0 3 5, フォックスボロ, レオナルド テラス 4

(72)発明者 サムノトラ, ヴィヴェック

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 4 2, コンコード, ハイランド ストリート 4  
0

(72)発明者 サンティリャーナ ソト, セルジオ ルイス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 0, レキシントン, ラコニア ストリート 1  
1 7

(72)発明者 サパル, ダーシャン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 8, モールデン, マグノリア ストリート 5  
1 ビー

審査官 古閑 一実

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 2 1 7 6 8 2 ( U S , A 1 )

杏林医会誌, 2 0 1 3 年 9 月, Vol.44, No.3, p.167-169

環境省「放射線による健康影響等に関する統一的な基礎資料(平成 2 6 年度版)」, 2 0 1 4 年  
3 月 3 1 日, 第 1 章放射線の基礎知識と健康影響 p.14

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 N 5 / 0 0 - 5 / 1 0

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )