

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-550035

(P2023-550035A)

(43)公表日 令和5年11月30日(2023.11.30)

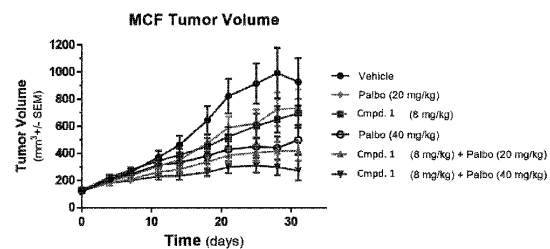
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/336 (2006.01)	A 6 1 K	31/336	4 C 0 5 0	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	4 C 0 6 3	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 6 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 7 2
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08		4 C 0 7 6
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全168頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-528148(P2023-528148)	(71)出願人	515280399	シンデブルックス、インコーポレイティド アメリカ合衆国、マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ワン ブロー ドウェイ, フォーティーンズ フロア	
(86)(22)出願日	令和3年11月10日(2021.11.10)				
(85)翻訳文提出日	令和5年7月7日(2023.7.7)				
(86)国際出願番号	PCT/US2021/058775				
(87)国際公開番号	WO2022/103834			100099759 弁理士 青木 篤	
(87)国際公開日	令和4年5月19日(2022.5.19)				
(31)優先権主張番号	63/112,217	(74)代理人	100123582		
(32)優先日	令和2年11月11日(2020.11.11)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100117019	弁理士 三橋 真二 弁理士 渡辺 陽一 弁理士 中島 勝	
(31)優先権主張番号	63/166,060				
(32)優先日	令和3年3月25日(2021.3.25)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100138210	最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 がん治療におけるM E T A P 2 阻害剤及びC D K 4 / 6 阻害剤の組み合わせ

(57)【要約】

本開示は、がんの治療及び予防のためのM e t A P 2 阻害剤及びC D K 4 / 6 阻害剤の組み合わせに関する。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんの治療に使用するための、少なくとも 1 つの M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも 1 つの C D K 4 / 6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせ。

【請求項 2】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 つの M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 つの C D K 4 / 6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む、方法。

10

【請求項 3】

がんを治療する方法において使用するための M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩であって、前記方法が少なくとも 1 つの C D K 4 / 6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩の投与をさらに含む、前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

がんを治療する方法において使用するための C D K 4 / 6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩であって、前記方法が少なくとも 1 つの M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩の投与をさらに含む、前記 C D K 4 / 6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び前記少なくとも 1 つの C D K 4 / 6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、同時に、又は時間的に近接して投与される、請求項 1 に記載の使用のための組み合わせ、請求項 2 に記載の方法、請求項 3 に記載の使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は請求項 4 に記載の使用のための C D K 4 / 6 阻害剤。

【請求項 6】

少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 つの M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 つの C D K 4 / 6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

30

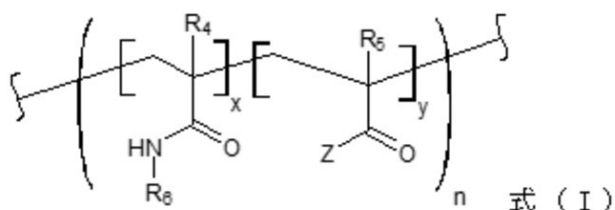
【請求項 7】

少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 つの M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 つの C D K 4 / 6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む、キット。

【請求項 8】

前記 M e t A P 2 阻害剤が、式 (I) :

【化 1】



40

によって表される化合物

[式中、独立して各々の場合に、

R₄ が、H 又は C₁ - C₆ アルキルであり、

R₅ が、H 又は C₁ - C₆ アルキルであり、

R₆ が、C₂ - C₆ ヒドロキシアルキルであり、

50

Z が、 $-NH-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-L$ 又は $NH-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-Q-X-Y-C(O)-W$ であり、

AA_1 が、グリシン、アラニン、又は $H_2N(CH_2)_mCO_2H$ であり、m が、2、3、4、又は5であり、

AA_2 が、結合、又はアラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、若しくはチロシンであり、

AA_3 が、結合、又はアラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、若しくはチロシンであり、

AA_4 が、結合、又はアラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、若しくはチロシンであり、

AA_5 が、結合、又はグリシン、バリン、チロシン、トリプトファン、フェニルアラニン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、若しくはアスパラギンであり、

AA_6 が、結合、又はアラニン、アスパラギン、シトルリン、グルタミン、グリシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、若しくは $H_2N(CH_2)_mCO_2H$ であり、m が、2、3、4、又は5であり、

L が、 $-OH$ 、 $-O$ -スクシンイミド、 $-O$ -スルホスクシンイミド、アルコキシ、アリーロキシ、アシルオキシ、アロイルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリーロキシカルボニルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_2-C_6$ ヒドロキシアルキル)、ハロゲン化物、又はペルフルオロアルキルオキシであり、

Q が、NR、O、又はSであり、

X が、 $M-(C(R)_2)_p-M-J-M-(C(R)_2)_p-M-V$ であり、

M が、結合又はC(O)であり、

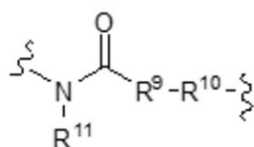
J が、結合、又は $((CH_2)_qQ)_r$ 、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、NR、O、若しくはSであり、

Y が、NR、O、又はSであり、

R が、H 又はアルキルであり、

V が、結合又は

【化2】



であり、

R_9 が、アルキル、アリール、アラルキル、若しくは結合であるか、又は R_9 が、Y と一緒になって複素環を形成し、

R_{10} が、アミド又は結合であり、

R_{11} が、H 又はアルキルであり、

W が、Me t AP 2 阻害剤部分又はアルキルであり、

x が、1～約450の範囲内であり、

y が、1～約30の範囲内であり、

n が、1 ～ 約 100 の範囲内であり、
 p が、0 ～ 20 であり、
 q が、2 又は 3 であり、
 r が、1、2、3、4、5、又は 6 である]

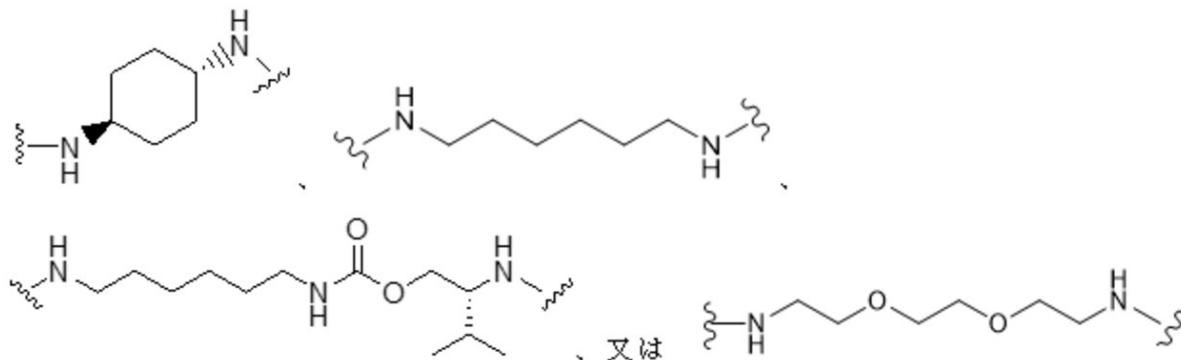
又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、類似体、若しくは誘導体である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のための M e t A P 2 阻害剤、使用のための C D K 4 / 6 阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項 9】

－Q－X－Y が、

【化 3】

10



20

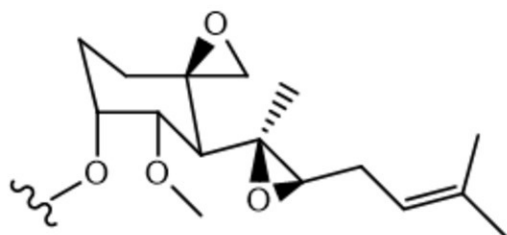
である、請求項 8 に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のための M e t A P 2 阻害剤、使用のための C D K 4 / 6 阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項 10】

W が、

【化 4】

30



である、請求項 8 に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のための M e t A P 2 阻害剤、使用のための C D K 4 / 6 阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項 11】

前記 M e t A P 2 阻害剤が、

40

10

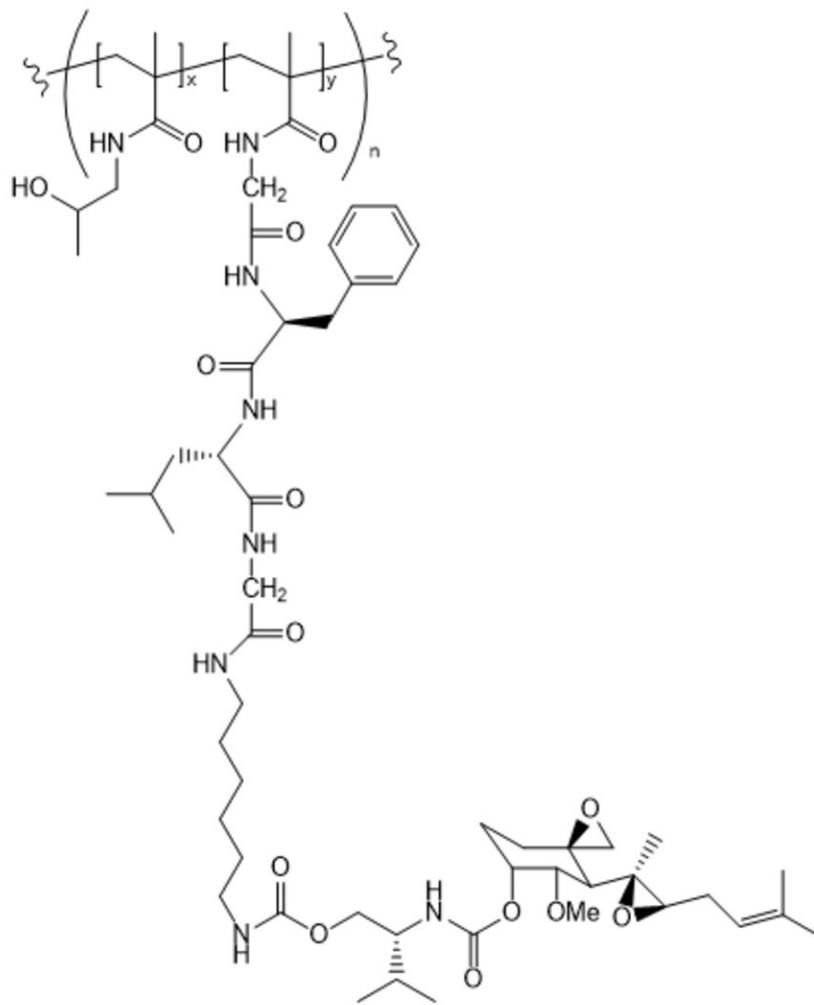


又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、類似体、若しくは誘導体である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、使用のための CDK4 / 6 阻害剤、医薬組成物、又はキット。

30

40

【化 6】



(化合物 2)、

又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、類似体、若しくは誘導体である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、使用のための CDK4/6 阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項 13】

前記 MetAP2 阻害剤が、

10

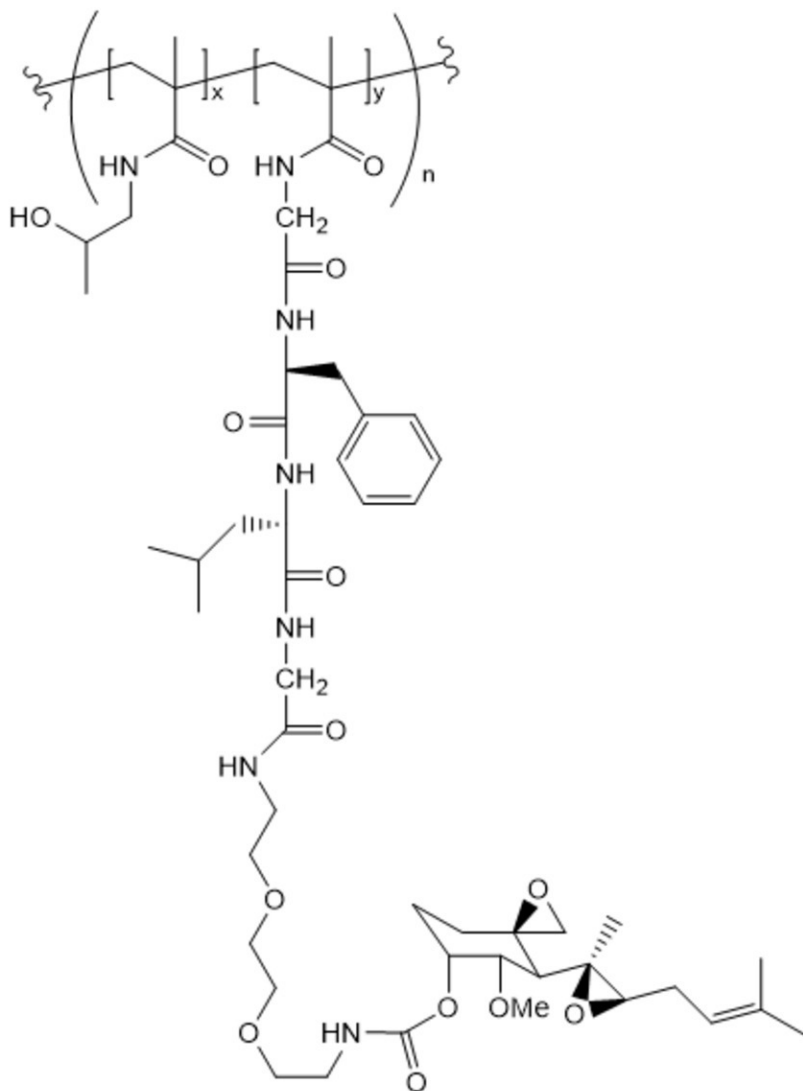
20

30

40

50

【化 7】



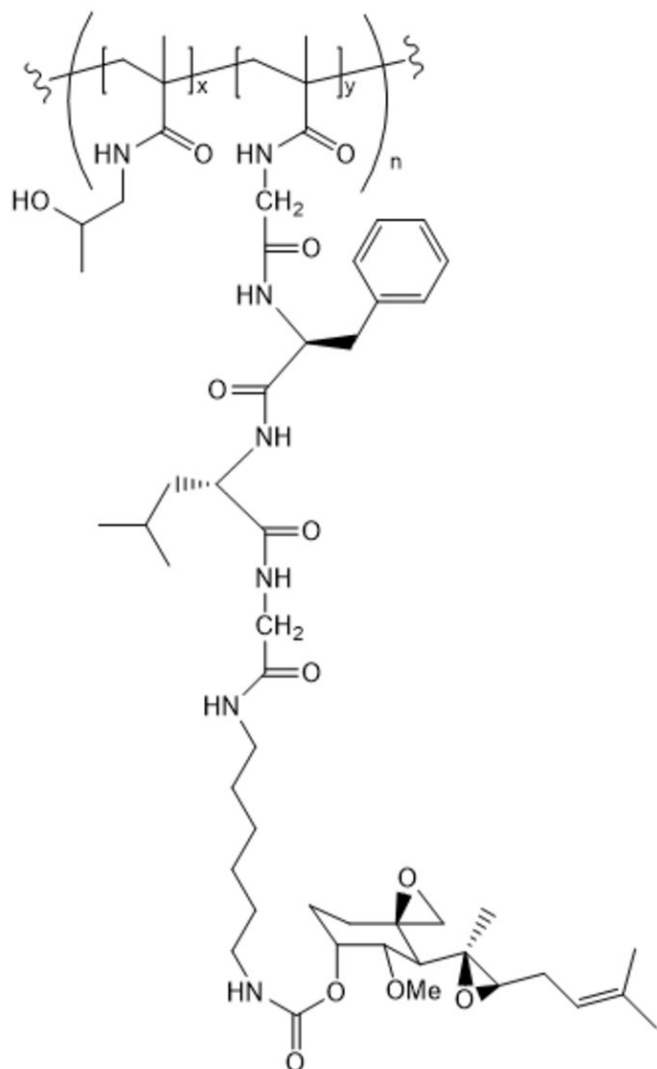
(化合物 3)、

又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、類似体、若しくは誘導体である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、使用のための CDK4/6 阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項 14】

前記 MetAP2 阻害剤が、

【化 8】



(化合物 4)、

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、若しくはエステルである、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、使用のための CDK4/6 阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項 15】

x が、1～約 450 の範囲内であり、y が、1～約 30 の範囲内であり、n が、1～約 100 の範囲内である、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、使用のための CDK4/6 阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項 16】

y に対する x の比が、約 30：1～約 3：1 の範囲内にある、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、使用のための CDK4/6 阻害剤、医薬組成物、又はキット。

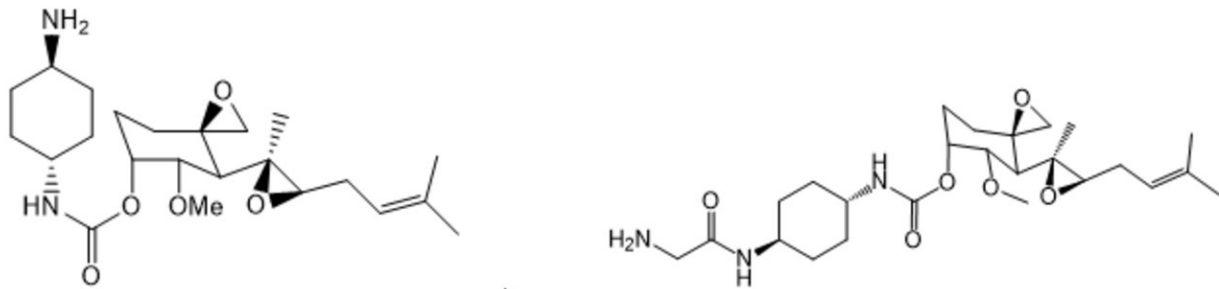
【請求項 17】

y に対する x の比が、約 11：1 である、請求項 13 に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、使用のための CDK4/6 阻害剤、医薬組成物、又はキット。

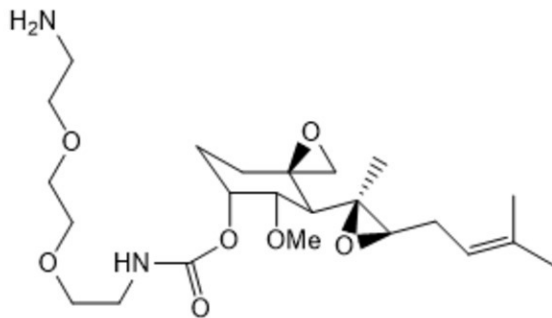
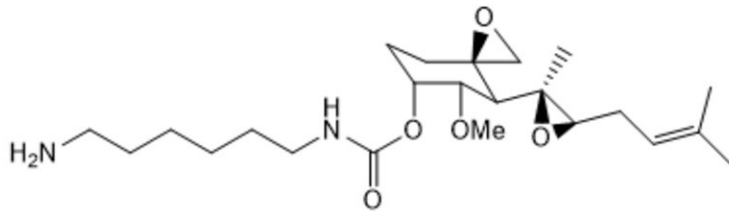
【請求項 18】

前記 MetAP2 阻害剤が、

【化 9】

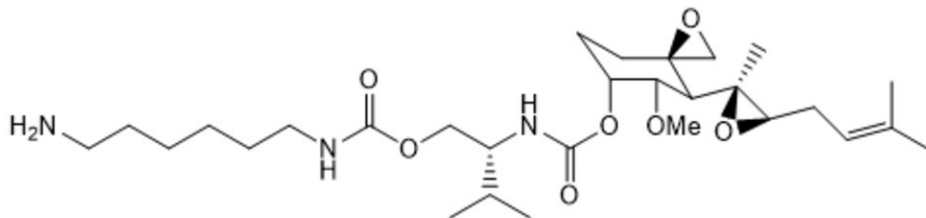


10



20

、又は



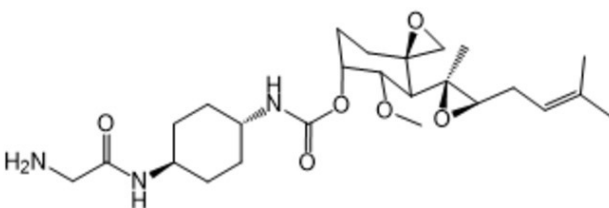
30

である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、使用のための CDK4 / 6 阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項 19】

前記 MetAP2 阻害剤が、

【化 10】



40

である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、使用のための CDK4 / 6 阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項 20】

前記 CDK4 / 6 阻害剤が、パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブ、トリラ

50

シクリブ、SHR-6390、FCN-437c、レロシクリブ、ミルシクリブ、PF-06873600、XZP-3287、ゾティラシクリブ、BEBT-209、BPI-16350、CS-3002、ファドラシクリブ、HS-10342、ON-123300、PF-06842874、TQ-05510、BPI-1178、JS-101、NUV-422、AU-294、CCT-68127、ETH-155008、HEC-80797、JRP-890、JS-104、NEOS-518、PF-07104091、PF-07220060、RMC-4550、SRX-3177、VS-2370、VS-2370、又はその薬学的に許容される塩から選択される、請求項1～19のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のためのMetAP2阻害剤、使用のためのCDK4／6阻害剤、医薬組成物、又はキット。

10

【請求項21】

前記CDK4／6阻害剤が、パルボシクリブ又はその薬学的に許容される塩である、請求項1～20のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のためのMetAP2阻害剤、使用のためのCDK4／6阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項22】

前記CDK4／6阻害剤が、アベマシクリブ又はその薬学的に許容される塩である、請求項1～21のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のためのMetAP2阻害剤、使用のためのCDK4／6阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項23】

前記CDK4／6阻害剤が、リボシクリブ又はその薬学的に許容される塩である、請求項1～22のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のためのMetAP2阻害剤、使用のためのCDK4／6阻害剤、医薬組成物、又はキット。

20

【請求項24】

前記MetAP2阻害剤が、皮下注射による投与用である、請求項1～23のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のためのMetAP2阻害剤、使用のためのCDK4／6阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項25】

前記CDK4／6阻害剤が、経口投与用である、請求項1～24のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のためのMetAP2阻害剤、使用のためのCDK4／6阻害剤、医薬組成物、又はキット。

30

【請求項26】

前記がんが、癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、白血病、脳腫瘍、乳がん、血液がん、骨がん、肺がん、皮膚がん、肝臓がん、卵巣がん、膀胱がん、腎臓がん、腎臓がん、胃がん、甲状腺がん、膵臓がん、食道がん、前立腺がん、子宮頸がん、子宮がん、胃がん、軟部組織がん、喉頭がん、小腸がん、精巣がん、肛門がん、外陰がん、関節がん、口腔がん、咽頭がん、又は結腸直腸がんである、請求項1～25のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のためのMetAP2阻害剤、使用のためのCDK4／6阻害剤、医薬組成物、又はキット。

【請求項27】

前記がんが、乳がんである、請求項1～26のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のためのMetAP2阻害剤、使用のためのCDK4／6阻害剤。

40

【請求項28】

前記乳がんが、HR＋HER2－乳がん又はER＋乳がんである、請求項1～27のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ、方法、使用のためのMetAP2阻害剤、使用のためのCDK4／6阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本出願は、2020年11月11日に出願された米国仮出願第63／112，217号

50

及び2021年3月25日に出願された米国仮出願第63／166,060号についての優先権及び利益を主張する。前述の各特許出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

本明細書ではCDK4／6阻害剤と称される、サイクリン依存性キナーゼCDK4及びCDK6の阻害剤は、乳がん、例えば、転移性、ホルモン受容体（HR）陽性、ヒト上皮成長因子2（HER2）陰性（HR＋HER2－）乳がんの治療に使用される。連邦医薬品局（FDA）によってがん治療薬として承認された最初のCDK4／6阻害剤であるパルボシクリブなどのこのクラスの薬剤及び他のCDK4／6阻害剤（アベマシクリブ、リボシクリブなど）に対する治療抵抗性が、CDK2、サイクリンD及びEの上方制御、オートファジーの増加を含む多くの要因、Aktタンパク質、エストロゲン受容体の変化、及び他の作用機序を介して媒介されることが報告されている。さらに、パルボシクリブ又は他のCDK4／6阻害剤を服用したときの全生存期間（OS）の改善は、現時点ではまだ限定的にしか実証されていないが、それは、大多数の患者でこれらの薬剤に対する耐性が現れ、最終的には疾患の進行がもたれているからである。CDK4／6耐性の別の提案されたメディエーターは、細胞が加速度的に複製されることを可能とする、タンパク質の細胞内リサイクル（オートファジー）の増加を介するものである。したがって、当該技術分野では、治療抵抗性を減弱させ、CDK4／6阻害剤の有効性を高める組成物及び方法が必要とされている。本開示は、がんの治療のためのMetAP2阻害剤及びCDK4／6阻害剤の組み合わせを提供する。

10

20

【発明の概要】

【0003】

本開示は、がんの治療に使用するための、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む組み合わせを提供する。

【0004】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0005】

本開示は、がんを治療する方法において使用するためのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩であって、該方法が、少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の投与をさらに含む、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0006】

本開示は、がんを治療する方法において使用するためのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩であって、該方法が、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩の投与をさらに含む、CDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

40

【0007】

いくつかの態様では、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、同時に又は時間的に近接して投与される。

【0008】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法を提供する。

50

【0009】

本開示は、がんの治療のための医薬の製造に使用するための、少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせた少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを提供する。

【0010】

本開示は、がんの治療に使用するための、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを提供する。

【0011】

本開示は、少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせ治療薬を提供する。

10

【0012】

本開示は、少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。

【0013】

本開示は、少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む、キットを提供する。

20

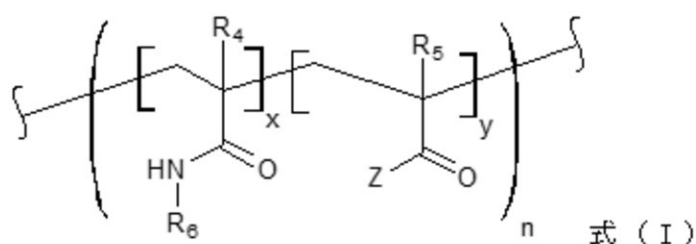
【0014】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、それを必要とする対象に、少なくとも1つの治療有効量の請求項4に記載の組み合わせ治療薬、請求項5に記載の医薬組成物、又は請求項6に記載のキットを投与する、方法を提供する。

【0015】

MetAP2阻害剤は、式(I)：

【化1】



30

によって表される化合物

[式中、独立して各々の場合に、

R₄が、H又はC₁～C₆アルキルであり、

R₅が、H又はC₁～C₆アルキルであり、

40

R₆が、C₂～C₆ヒドロキシアルキルであり、

Zが、-NH-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-C(O)-L又はNH-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-C(O)-Q-X-Y-C(O)-Wであり、

AA₁が、グリシン、アラニン、又はH₂N(CH₂)_mCO₂Hであり、mが、2、3、4、又は5であり、

AA₂が、結合、又はアラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、若しくはチロシンであり、

50

A A₃ が、結合、又はアラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、若しくはチロシンであり、

A A₄ が、結合、又はアラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、若しくはチロシンであり、

A A₅ が、結合、又はグリシン、バリン、チロシン、トリプトファン、フェニルアラニン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、若しくはアスパラギンであり、

A A₆ が、結合、又はアラニン、アスパラギン、シトルリン、グルタミン、グリシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、若しくは $H_2N(CH_2)_mCO_2H$ であり、m が、2、3、4、又は5であり、

L が、-OH、-O-スクシンイミド、-O-スルホスクシンイミド、アルコキシ、アリアルコキシ、アシルコキシ、アロイルコキシ、アルコキシカルボニルコキシ、アリアルコキシカルボニルコキシ、-NH₂、-NH(C₂~C₆ヒドロキシアルキル)、ハロゲン化物、又はペルフルオロアルキルコキシであり、

Q が、NR、O、又はSであり、

X が、 $M-(C(R)_2)_p-M-J-M-(C(R)_2)_p-M-V$ であり、

M が、結合又はC(O)であり、

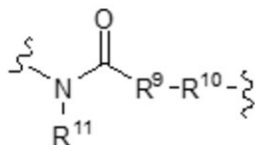
J が、結合、又は $((CH_2)_qQ)_r$ 、C₅~C₈シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、NR、O、若しくはSであり、

Y が、NR、O、又はSであり、

R が、H又はアルキルであり、

V が、結合又は

【化2】



であり、

R₉ が、アルキル、アリアル、アラルキル、若しくは結合であるか、又はR₉ が、Yと一緒になって複素環を形成し、

R₁₀ が、アミド又は結合であり、

R₁₁ が、H又はアルキルであり、

W が、Me t A P 2 阻害剤部分又はアルキルであり、

x が、1~約450の範囲内であり、

y が、1~約30の範囲内であり、

n が、1~約100の範囲内であり、

p が、0~20であり、

q が、2又は3であり、

r が、1、2、3、4、5、又は6である】

又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、類似体、若しくは誘導体であり得る。

【0016】

Me t A P 2 阻害剤は、

10

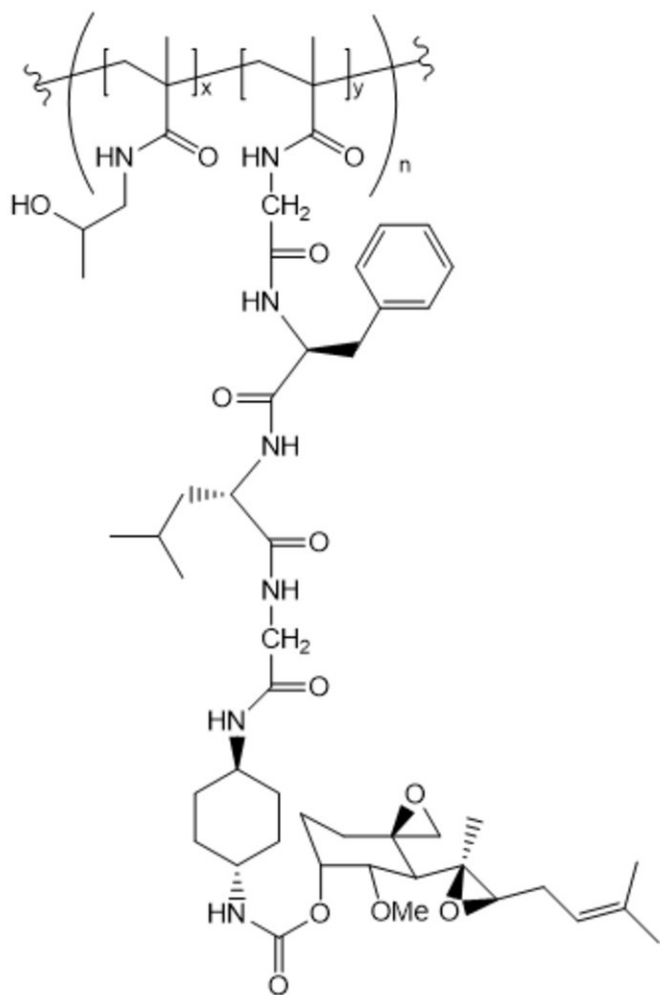
20

30

40

50

【化 3】



(化合物 1) 、

又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、類似体、若しくは誘導体であり得る。

【 0 0 1 7 】

MetAP2 阻害剤は、

10

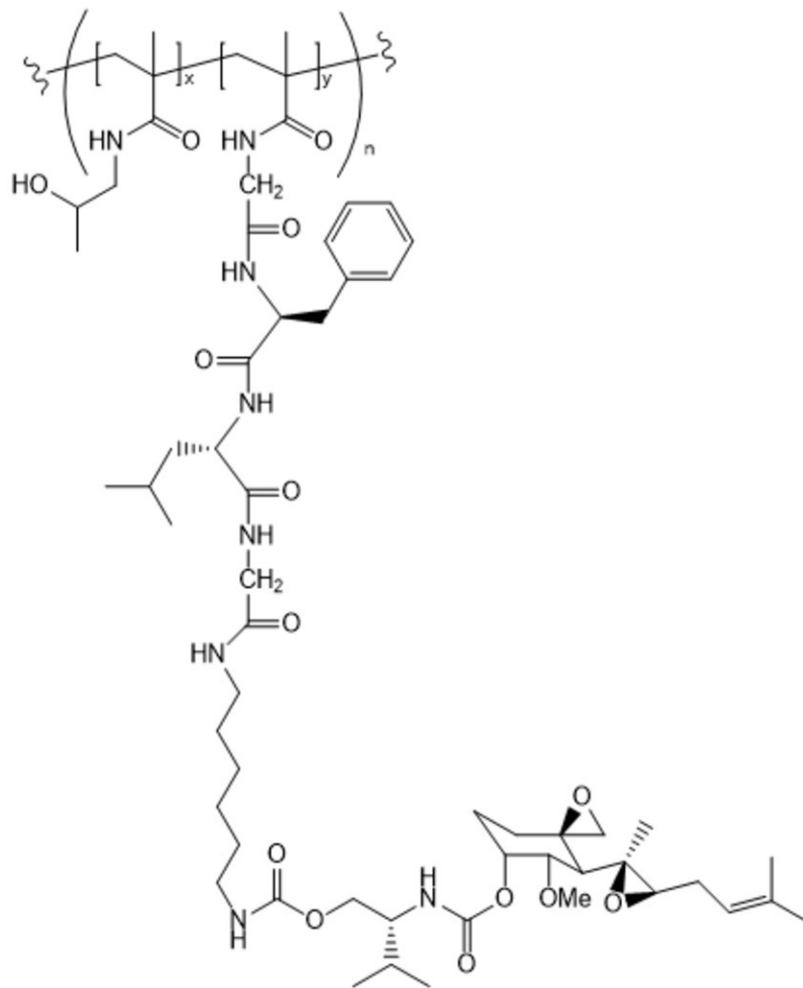
20

30

40

50

【化 4】



又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、類似体、若しくは誘導体であり得る。

【0018】

MetAP2 阻害剤は、

10

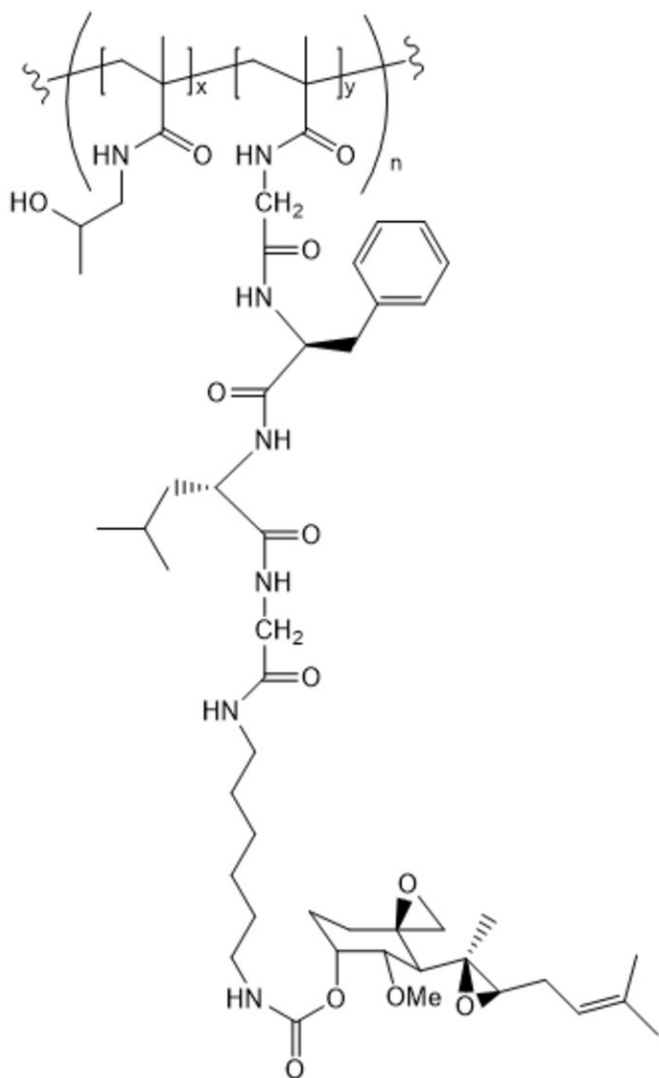
20

30

40

50

【化 6】



(化合物 4)、

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、若しくはエステルであり得る。

【0020】

いくつかの実施形態では、Xは、1～約450の範囲内であり得る。いくつかの実施形態では、Yは、1～約30の範囲内であり得る。いくつかの実施形態では、nは、1～約100の範囲内であり得る。

【0021】

いくつかの実施形態では、MetAP2阻害剤は、

10

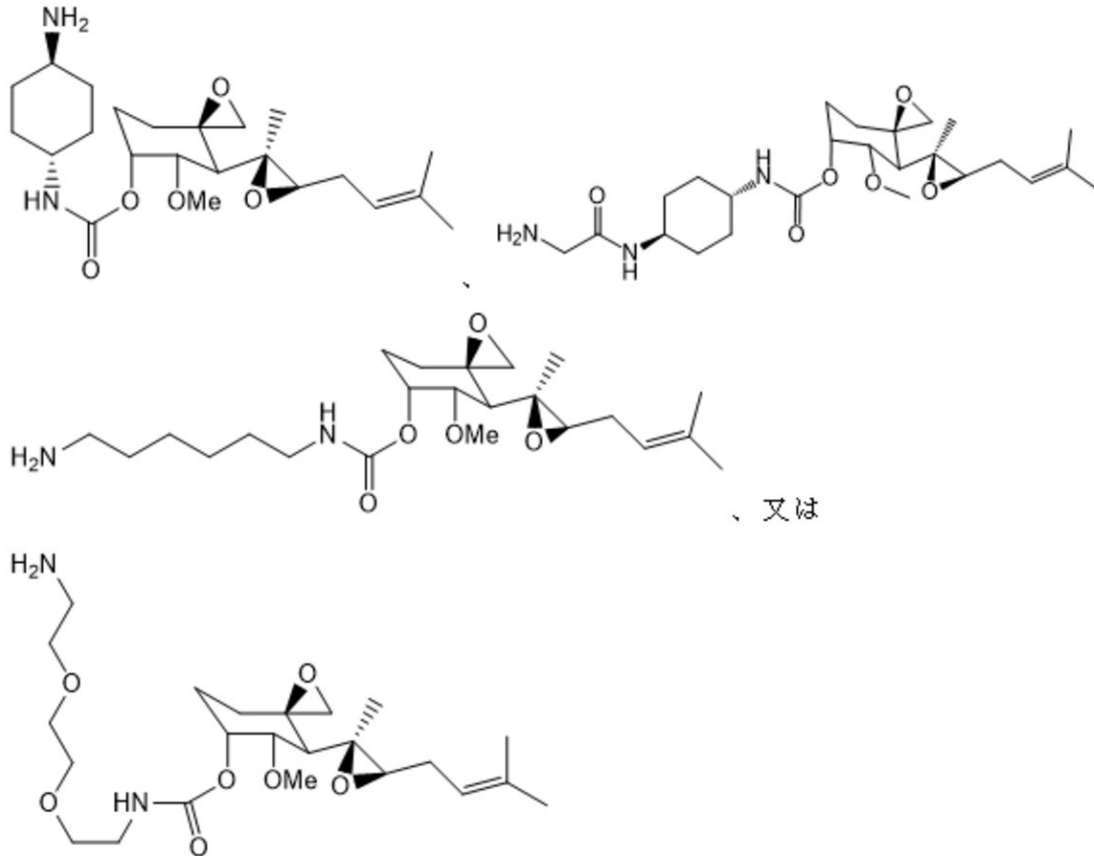
20

30

40

50

【化 7】



10

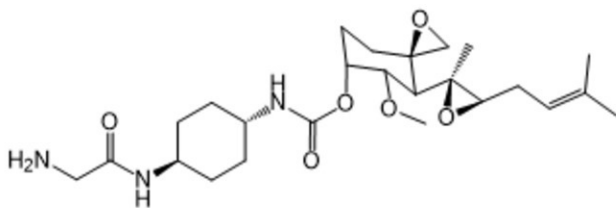
20

であり得る。

【0022】

いくつかの実施形態では、MetAP2阻害剤は、

【化 8】



30

であり得る。

【0023】

いくつかの実施形態では、 R_4 は、メチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R_5 は、メチルであり得る。いくつかの実施形態では、 R_6 は、2-ヒドロキシプロピルであり得る。

40

【0024】

いくつかの実施形態では、 Z は、 $-NH-AA_6-C(O)-Q-X-Y-C(O)-W$ であり得る。いくつかの実施形態では、 AA_6 は、グリシンであり得る。

【0025】

いくつかの実施形態では、 Z は、 $-NH-AA_5-AA_6-C(O)-Q-X-Y-C(O)-W$ であり得る。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、ロイシンであり得、 AA_6 は、グリシンであり得る。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、バリンであり得、 AA_6 は、グリシンであり得る。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、フェニルアラニンであり

50

得、 AA_6 は、グリシンであり得る。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、グリシンであり得、 AA_6 は、グリシンであり得る。

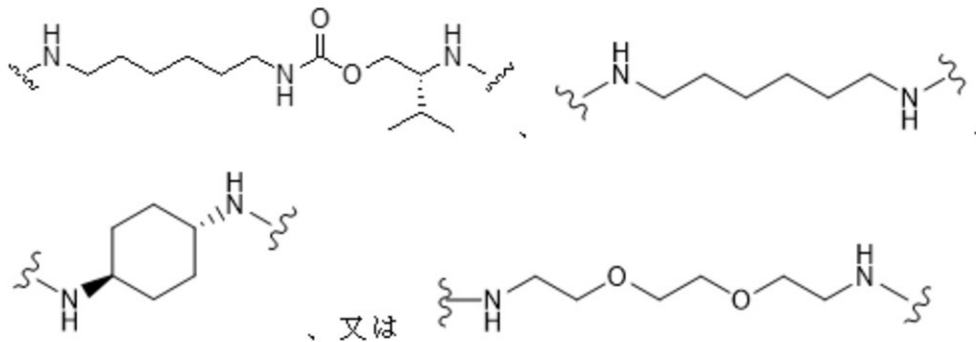
【0026】

いくつかの実施形態では、 Z は、 $-NH-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-Q-X-Y-C(O)-W$ であり得る。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、ロイシンであり得、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり得る。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、バリンであり得、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり得る。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、フェニルアラニンであり得、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり得る。いくつかの実施形態では、 AA_3 は、グリシンであり得、 AA_4 は、フェニルアラニンであり得、 AA_5 は、ロイシンであり得、 AA_6 は、グリシンであり得る。いくつかの実施形態では、 AA_3 、 AA_4 、 AA_5 、及び AA_6 の各々は、グリシンであり得る。

10

【0027】

いくつかの実施形態では、 $-Q-X-Y$ は、
【化9】

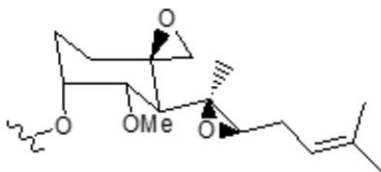


20

であり得る。

【0028】

いくつかの実施形態では、 W は、
【化10】



であり得る。

【0029】

いくつかの実施形態では、 y に対する x の比は、約30:1～約3:1の範囲内であり得る。いくつかの実施形態では、 y に対する x の比は、約11:1であり得る。

40

【0030】

CDK4/6阻害剤は、パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ、SHR-6390、FCN-437c、レロシクリブ、ミルシクリブ、PF-06873600、XZP-3287、ゾティラシクリブ、BEBT-209、BPI-16350、CS-3002、ファドラシクリブ、HS-10342、ON-123300、PF-06842874、TQ-05510、BPI-1178、JS-101、NUV-422、AU-294、CCT-68127、ETH-155008、HEC-80797、JRP-890、JS-104、NEOS-518、PF-07104091、PF-07220060、RMC-4550、SRX-3177、VS-2370、VS-

50

2370、又はその薬学的に許容される塩から選択される。CDK4／6阻害剤は、パルボシクリブ又はその薬学的に許容される塩であり得る。CDK4／6阻害剤は、アベマシクリブ又はその薬学的に許容される塩であり得る。CDK4／6阻害剤は、リボシクリブ又はその薬学的に許容される塩であり得る。

【0031】

MetAP2阻害剤は、皮下注射により投与することができる。CDK4／6阻害剤は、経口投与用であり得る。

【0032】

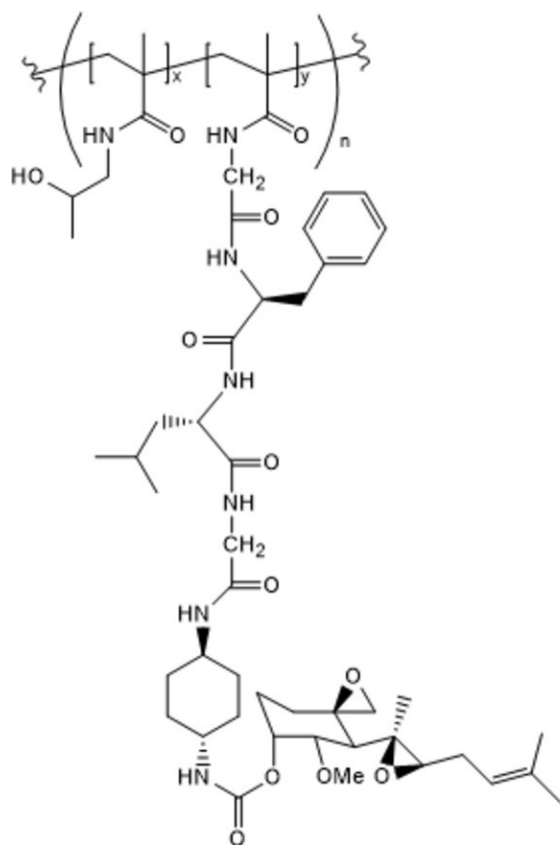
がんは、癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、白血病、脳がん、乳がん、血液がん、骨がん、肺がん、皮膚がん、肝臓がん、卵巣がん、膀胱がん、腎がん、腎臓がん、胃がん (gastric cancer)、甲状腺がん、膵臓がん、食道がん、前立腺がん、子宮頸がん、子宮がん、胃がん (stomach cancer)、軟部組織がん、喉頭がん、小腸がん、精巣がん、肛門がん、外陰がん、関節がん、口腔がん、咽頭がん、又は結腸直腸がんであり得る。がんは、乳がんであり得る。乳がんは、HR+HER2-乳がんであり得る。

10

【0033】

本開示は、乳がんの治療を必要とする対象において乳がんを治療する方法であって、a) 少なくとも1つの治療有効量の化合物1：

【化11】



20

(化合物1)、

30

40

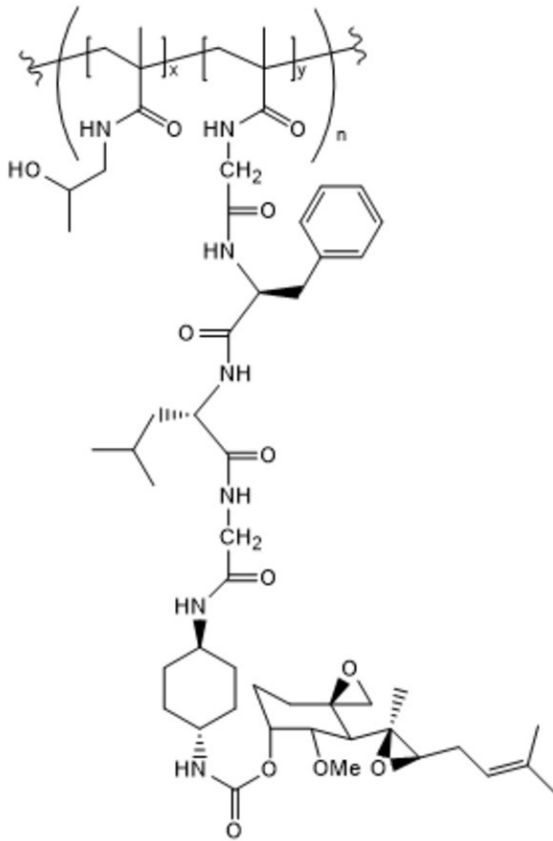
又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、類似体、若しくは誘導体（式中、xは、1～約450の範囲内であり、yは、1～約30の範囲内であり、nは、1～約100の範囲内である）、及びb) 少なくとも1つの治療有効量のパルボシクリブ又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0034】

本開示は、乳がんの治療を必要とする対象において乳がんを治療する方法であって、a) 少なくとも1つの治療有効量の化合物1：

50

【化 1 2】



10

20

又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、代謝産物、類似体、若しくは誘導体（式中、 x は、1～約450の範囲内であり、 y は、1～約30の範囲内であり、 n は、1～約100の範囲内である）、及びb) 少なくとも1つの治療有効量のリボシクリブ又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0035】

上記の態様のいずれか又は本明細書に記載の任意の他の態様は、任意の他の態様と組み合わせることができる。

【0036】

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書では、文脈上明らかに別途指示しない限り、単数形には複数形も含まれ、例として、「a」、「an」、及び「the」という用語は単数又は複数であると理解され、「又は」という用語は包含的であると理解される。例として、「要素 (an element)」は、1つ以上の要素を意味する。本明細書全体を通して、「含む (comprising)」という文言又は「含む (comprise)」若しくは「含む (comprising)」などの変形は、記載された要素、整数、若しくはステップ、又は要素、整数、若しくはステップの群を包含することを意味するものと理解されるが、任意の他の要素、整数、若しくはステップ、又は要素、整数、若しくはステップの群を除外するものではない。約は、記載された値の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、又は0.01%内として理解され得る。別途文脈から明確でない限り、本明細書に提供されるすべての数値は「約」という用語によって修飾される。

40

【0037】

本明細書に記載の方法及び材料と類似又は同等の方法及び材料を本開示の実施又は試験に使用することができるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、その全体が参照により組み込

50

まれる。本明細書で引用した参考文献は、特許請求の範囲に記載された発明の先行技術であるとは認められない。矛盾がある場合には、定義を含む本願明細書が優先される。さらに、材料、方法、及び実施例は、単なる例示であり、限定することを意図していない。本開示の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0038】

上記及びさらなる特徴は、添付の図面と併せて以下の詳細な説明からより明確に理解されるであろう。

【0039】

【図1】図1は、治療過程にわたるマウスにおけるMCF腫瘍体積を示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図2】図2は、治療終了時のマウスにおけるMCF腫瘍体積を示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図3】図3は、治療過程にわたるマウスの体重を示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図4】図4は、治療過程にわたるマウスの生存率を示す一連のグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図5】図5は、治療終了時に収集された腫瘍試料におけるサイクリンD1タンパク質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図6】図6は、治療終了時に収集された腫瘍試料におけるサイクリンE1タンパク質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図7】図7は、治療終了時に収集された腫瘍試料におけるサイクリンE2タンパク質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図8】図8は、治療終了時に収集された腫瘍試料におけるp21タンパク質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図9】図9は、治療終了時に収集された腫瘍試料におけるCDK4タンパク質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図10】図10は、治療終了時に収集された腫瘍試料におけるCDK2タンパク質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図11】図11は、治療終了時に収集された腫瘍試料におけるRbタンパク質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図12】図12は、治療終了時に収集された腫瘍試料におけるLC3Bタンパク質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図13】図13は、治療終了時に収集された腫瘍試料におけるAktタンパク質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物1単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図14】図14は、治療終了時に収集された腫瘍試料におけるホスホ-Aktタンパク

10

20

30

40

50

質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 1 5】図 1 5 は、治療終了時に収集された腫瘍試料におけるエストロゲン受容体アルファ（ER α ）- 6 2 k D a タンパク質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 1 6】図 1 6 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における ER α - 5 5 k D a タンパク質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 1 7】図 1 7 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における ER α - 5 5 k D a タンパク質及び ER α - 6 2 k D a タンパク質の発現レベルの合計を示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 1 8】図 1 8 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における PHGDH タンパク質の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 1 9】図 1 9 は、研究終了時に収集した全血試料中の好中球の量を示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 2 0】図 2 0 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における PHGDH の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 2 1】図 2 1 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における P S P H の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 2 2】図 2 2 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における T Y M S の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 2 3】図 2 3 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における M T H F D 1 L の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 2 4】図 2 4 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における M T H F D 1 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 2 5】図 2 5 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における M T H F D 2 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 2 6】図 2 6 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における S H M T 1 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 2 7】図 2 7 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における S H M T 2 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 2 8】図 2 8 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における P I K 3 I P 1 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 2 9】図 2 9 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における G r e b 1 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 3 0】図 3 0 は、PHGDH が高発現又は低発現している ER + 乳がん患者のカプラ

10

20

30

40

50

ン・マイヤープロットである (N = 5 5 2 6)。

【図 3 1】図 3 1 は、T Y M S が高発現又は低発現している E R + 乳がん患者のカプラン・マイヤープロットである (N = 5 5 2 6)。

【図 3 2】図 3 2 は、P I K 3 I P 1 が高発現又は低発現している E R + 乳がん患者のカプラン・マイヤープロットである (N = 5 5 2 6)。

【図 3 3】図 3 3 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における D H F R の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 3 4】図 3 4 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における M y b L 2 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 3 5】図 3 5 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における B I R C 5 / サバイピンの発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 3 6】図 3 6 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における K i - 6 7 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 3 7】図 3 7 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における C C N B 1 / サイクリン B 1 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 3 8】図 3 8 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における S C U B E 2 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 3 9】図 3 9 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における R R M 2 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 4 0】図 4 0 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における P C L A F の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 4 1】図 4 1 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における S L C 7 A 5 / L A T 1 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 4 2】図 4 2 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における S L C 3 A 2 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 4 3】図 4 3 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における E V L の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 4 4】図 4 4 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における A N P 3 2 E の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 4 5】図 4 5 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における H 2 A Z 1 の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 4 6】図 4 6 は、治療終了時に収集された腫瘍試料における H 2 A X の発現レベルを示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 4 7】図 4 7 は、1 4 日間の治療期間にわたるマウスにおける M C F 腫瘍体積を示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はパルボシクリブ単独のいずれかで治療した。

10

20

30

40

50

【図 48】図 48 は、治療 14 日目のマウスにおける MCF 腫瘍体積を示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びリボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はリボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 49】図 49 は、18 日間の治療過程にわたるマウスにおける MCF 腫瘍体積を示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びリボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はリボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【図 50】図 50 は、治療 18 日目のマウスにおける MCF 腫瘍体積を示すグラフであり、マウスをビヒクル対照、化合物 1 及びリボシクリブの組み合わせ、化合物 1 単独、又はリボシクリブ単独のいずれかで治療した。

【発明を実施するための形態】

【0040】

本開示は、特に、がんを治療するか、又はがんに対する治療抵抗性を予防する方法であって、それを必要とする対象に、少なくとも 1 つの治療有効量の本開示の少なくとも 1 つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 つの CDK4/6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【0041】

本開示は、少なくとも 1 つの治療有効量の本開示の少なくとも 1 つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 つの CDK4/6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせ治療薬を提供する。

【0042】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、それを必要とする対象に、少なくとも 1 つの治療有効量の前述の組み合わせ治療薬を投与することを含む、方法を提供する。

【0043】

本開示は、治療抵抗性の予防及び／又は軽減を必要とする対象において治療抵抗性を予防及び／又は軽減する方法であって、それを必要とする対象に、少なくとも 1 つの治療有効量の前述の組み合わせ治療薬を投与することを含む、方法を提供する。

【0044】

本開示は、少なくとも 1 つの治療有効量の本開示の少なくとも 1 つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 つの CDK4/6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。

【0045】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、それを必要とする対象に、少なくとも 1 つの治療有効量の前述の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0046】

本開示は、治療抵抗性の予防及び／又は軽減を必要とする対象における治療抵抗性を予防及び／又は軽減する方法であって、それを必要とする対象に、少なくとも 1 つの治療有効量の前述の医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0047】

本開示は、少なくとも 1 つの治療有効量の本開示の少なくとも 1 つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも 1 つの治療有効量の少なくとも 1 つの CDK4/6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む、キットを提供する。

【0048】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、それを必要とする対象に、少なくとも 1 つの治療有効量の前述のキットを投与することを含む、方法を提供する。

【0049】

本開示は、治療抵抗性の予防及び／又は軽減を必要とする対象において治療抵抗性を予

10

20

30

40

50

防及び／又は軽減する方法であって、少なくとも1つの治療有効量の前述のキットを対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0050】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、少なくとも1つの治療有効量の本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0051】

本開示は、治療抵抗性の予防及び／又は軽減を必要とする対象において治療抵抗性を予防及び／又は軽減する方法であって、少なくとも1つの治療有効量の本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの治療有効量の少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、方法を提供する。

10

【0052】

本開示は、がんの治療のため医薬の製造における、少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせた本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0053】

本開示は、治療抵抗性の予防及び／又は軽減を必要とする対象において治療抵抗性を予防及び／又は軽減するための医薬の製造における、少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせた本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

20

【0054】

本開示は、がんの治療のため医薬の製造における、本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせた少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0055】

本開示は、治療抵抗性の予防及び／又は軽減を必要とする対象において治療抵抗性を予防及び／又は軽減するための医薬の製造における、本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせた少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

30

【0056】

本開示は、がんの治療のため医薬の製造における、少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせた本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを提供する。

【0057】

本開示は、治療抵抗性の予防及び／又は軽減を必要とする対象において治療抵抗性を予防及び／又は軽減するための医薬の製造における、少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせた本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを提供する。

40

【0058】

前述の方法及び使用のいくつかの態様では、治療抵抗性は、CDK4／6阻害剤による治療に対する抵抗性であり得る。

【0059】

本開示は、がんの治療において少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用するための、本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0060】

本開示は、治療抵抗性の予防及び／又は軽減を必要とする対象における治療抵抗性の予防及び／又は軽減において少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容さ

50

れる塩と組み合わせて使用するための、本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0061】

本開示は、がんの治療において本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用するための、少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0062】

本開示は、治療抵抗性の予防及び／又は軽減を必要とする対象における治療抵抗性の予防及び／又は軽減において本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用するための、少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0063】

本開示は、がんの治療に使用するための、本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを提供する。

【0064】

本開示は、治療抵抗性の予防及び／又は軽減を必要とする対象における治療抵抗性の予防及び／又は軽減に使用するための、本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを提供する。

20

【0065】

本開示は、がんの治療に使用するための、本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む組み合わせを提供する。本開示は、がんの治療に使用するための、本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む組み合わせであって、少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせを提供する。本開示は、がんの治療に使用するための少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む組み合わせであって、本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせを提供する。いくつかの態様では、本開示の少なくとも1つの少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、同時に、別々に、又は逐次的に投与することができる。いくつかの態様では、本開示の少なくとも1つの少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、同時に、又は時間的に近接して投与することができる。

30

【0066】

前述の方法及び使用のいくつかの態様では、治療抵抗性は、少なくとも1つのCDK4／6阻害剤に対する治療抵抗性であり得る。

【0067】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及びCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、同じ投与経路によって投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及びCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、異なる投与経路によって投与することができる。

40

【0068】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及びCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、同時に投与することができる。

【0069】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及びCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、時間的に近接して投与することができる。

50

【0070】

本明細書で使用する場合、「時間的近接」という用語は、ある治療薬（例えば、本明細書に開示されるMetAP2阻害剤化合物）の投与が、別の治療薬（例えば、パルボシクリブ）の投与の前後の期間内に起こることを指す。つまり、一方の治療薬の治療効果が他方の治療薬の治療効果と重複する。いくつかの実施形態では、1つの治療薬の治療効果は、他の治療薬の治療効果と完全に重複する。いくつかの実施形態では、「時間的近接」は、ある治療薬と他の治療薬との間に相乗効果があるように、ある治療薬の投与が別の治療薬の投与の前後の期間内に起こることを意味する。「時間的近接」は、治療薬が投与される対象の年齢、性別、体重、遺伝的背景、病状、病歴、及び治療歴；治療又は改善される疾患又は状態；達成される治療結果；治療薬の投与量、投与頻度、及び投与期間；治療薬の薬物動態及び薬力学；並びに治療薬が投与される経路を含むがこれらに限定されない様々な要因に従って変動し得る。いくつかの実施形態では、「時間的近接」は、15分以内、30分以内、1時間以内、2時間以内、4時間以内、6時間以内、8時間以内、12時間以内、18時間以内、24時間以内、2時間以内、36時間以内、2日以内、3日以内、4日以内、5日以内、6日以内、1週間以内、2週間以内、3週間以内、4週間以内、6週間以内、又は8週間以内を意味する。いくつかの実施形態では、ある治療薬の複数回投与は、別の治療薬の単回投与に時間的に近接して行うことができる。いくつかの実施形態では、時間的近接は、治療サイクル中又は投与レジメン内で変化させることができる。

10

【0071】

いくつかの態様では、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの投与は、対象の少なくとも1つの腫瘍における少なくとも1つのタンパクの発現レベルの低下をもたらすことができる。いくつかの態様では、少なくとも1つのタンパク質は、Rbタンパク質、CDK2タンパク質、CDK4タンパク質、サイクリンE1タンパク質、サイクリンE2タンパク質、Aktタンパク質、ホスホ-Akt、ERα-62、ERα-55、又はそれらの任意の組み合わせを含むことができる。いくつかの態様では、少なくとも1つのタンパク質の発現レベルの低下は、少なくとも約5%、若しくは少なくとも約10%、若しくは少なくとも約15%、若しくは少なくとも約20%、若しくは少なくとも約25%、若しくは少なくとも約30%、若しくは少なくとも約35%、若しくは少なくとも約40%、若しくは少なくとも約45%、若しくは少なくとも約50%、若しくは少なくとも約55%、若しくは少なくとも約60%、若しくは少なくとも約65%、若しくは少なくとも約70%、若しくは少なくとも約75%、若しくは少なくとも約80%、若しくは少なくとも約85%、若しくは少なくとも約90%、若しくは少なくとも約95%、又は少なくとも約99%の低下であり得る。

20

30

【0072】

いくつかの態様では、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの投与は、対象の少なくとも1つの腫瘍における少なくとも1つのタンパク質をコードする少なくとも1つの遺伝子の発現レベルの低下をもたらすことができる。いくつかの態様では、少なくとも1つのタンパク質は、Rbタンパク質、CDK2タンパク質、CDK4タンパク質、サイクリンE1タンパク質、サイクリンE2タンパク質、Aktタンパク質、ホスホ-Akt、ERα-62、ERα-55、PHGDH、又はそれらの任意の組み合わせを含むことができる。いくつかの態様では、少なくとも1つのタンパク質をコードする少なくとも1つの遺伝子の発現レベルの低下は、少なくとも約5%、若しくは少なくとも約10%、若しくは少なくとも約15%、若しくは少なくとも約20%、若しくは少なくとも約25%、若しくは少なくとも約30%、若しくは少なくとも約35%、若しくは少なくとも約40%、若しくは少なくとも約45%、若しくは少なくとも約50%、若しくは少なくとも約55%、若しくは少なくとも約60%、若しくは少なくとも約65%、若しくは少なくとも約70%、若しくは少なくとも約75%、若しくは少なくとも約80%、若しくは少なくとも約85%、若しくは少なくとも約90%、若しくは少なくとも約95%、又は少なくとも約99%の低下であり得る。

40

50

とも約 95%、又は少なくとも約 99%の低下であり得る。

【0073】

いくつかの態様では、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの投与は、対象の少なくとも1つの腫瘍における少なくとも1つの遺伝子の発現レベルの低下をもたらすことができる。いくつかの態様では、少なくとも1つの遺伝子は、MTHFD1L、TYMS、ALDH1L1、MTHFD1、MTHFD2、GART、SHMT1、DHFR、MTR、SHMT2、及びMTFMT、又はそれらの任意の組み合わせを含むことができる。いくつかの態様では、少なくとも1つの遺伝子は、PHGDH、PSPH、TYMS、MTHFD1L、MTHFD1、MTHFD2、SHMT1、SHMT2、Greb1、DHFR、MybL2、BIRC5／サバイビン、Ki-67、CCNB1／サイクリンB1、RRM2、PClAF、SLC7A5／LAT1、SLC3A2、ANP32E、H2AZ1、H2AX、又はそれらの任意の組み合わせを含むことができる。いくつかの態様では、少なくとも1つの遺伝子の発現レベルの低下は、少なくとも約5%、若しくは少なくとも約10%、若しくは少なくとも約15%、若しくは少なくとも約20%、若しくは少なくとも約25%、若しくは少なくとも約30%、若しくは少なくとも約35%、若しくは少なくとも約40%、若しくは少なくとも約45%、若しくは少なくとも約50%、若しくは少なくとも約55%、若しくは少なくとも約60%、若しくは少なくとも約65%、若しくは少なくとも約70%、若しくは少なくとも約75%、若しくは少なくとも約80%、若しくは少なくとも約85%、若しくは少なくとも約90%、若しくは少なくとも約95%、又は少なくとも約99%の低下であり得る。

10

20

【0074】

いくつかの態様では、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを投与したときの少なくとも1つのタンパク質、少なくとも1つのタンパク質をコードする少なくとも1つの遺伝子、又は少なくとも1つの遺伝子の発現レベルの低下は、少なくとも1つのMetAP2阻害剤単独及び／又は少なくとも1つのCDK4／6阻害剤単独の投与によって引き起こされる発現レベルの低下と比較して、発現レベルのより大きな低下であり得る。いくつかの態様では、発現レベルの低下は、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを投与したときに少なくとも1つのMetAP2阻害剤単独及び／又は少なくとも1つのCDK4／6阻害剤単独の投与によって引き起こされる低下と比較して、少なくとも約25%、若しくは少なくとも約50%、若しくは少なくとも約75%、若しくは少なくとも約100%、若しくは少なくとも約125%、若しくは少なくとも約150%、若しくは少なくとも約175%、若しくは少なくとも約200%大きいものであり得る。

30

【0075】

いくつかの態様では、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4／6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの投与は、少なくとも1つのMetAP2阻害剤単独及び／又は少なくとも1つのCDK4／6阻害剤単独の投与によって引き起こされる対象の少なくとも1つの腫瘍における少なくとも1つのタンパク質の発現レベルの低下をもたらすことができる。いくつかの態様では、少なくとも1つのタンパク質は、Rbタンパク質、p21タンパク質、CDK2タンパク質、CDK4タンパク質、サイクリンE1タンパク質、サイクリンE2タンパク質、LC3Bタンパク質、エストロゲン受容体、Aktタンパク質、又はそれらの任意の組み合わせを含むことができる。いくつかの態様では、低下は、少なくとも約5%、若しくは少なくとも約10%、若しくは少なくとも約15%、若しくは少なくとも約20%、若しくは少なくとも約25%、若しくは少なくとも約30%、若しくは少なくとも約35%、若しくは少なくとも約40%、若しくは少なくとも約45%、若しくは少なくとも約50%、若しくは少なくとも約55%、若しくは少なくとも約60%、若しくは少なく

40

50

とも約65%、若しくは少なくとも約70%、若しくは少なくとも約75%、若しくは少なくとも約80%、若しくは少なくとも約85%、若しくは少なくとも約90%、若しくは少なくとも約95%、又は少なくとも約99%の低下であり得る。

【0076】

いくつかの態様では、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4/6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの投与は、少なくとも1つのMetAP2阻害剤単独の投与及び／又は少なくとも1つのCDK4/6阻害剤単独の投与によって引き起こされる発現レベルの増加と比較して小さい、少なくとも1つの小さいタンパク質の発現の増加をもたらすことができる。いくつかの態様では、少なくとも1つのタンパク質は、p21、LC3B、又はサイクリンD1であり得る。いくつかの態様では、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4/6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを投与したときの発現の増加は、少なくとも1つのMetAP2阻害剤単独の投与及び／又は少なくとも1つのCDK4/6阻害剤単独を投与したときの発現の増加よりも少なくとも約10%、若しくは少なくとも約25%、若しくは少なくとも約50%、若しくは少なくとも約75%、若しくは少なくとも約100%、若しくは少なくとも約125%、若しくは少なくとも約150%、若しくは少なくとも約175%、若しくは200%低い。

【0077】

いくつかの態様では、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4/6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの投与は、少なくとも1つのMetAP2阻害剤単独の投与及び／又は少なくとも1つのCDK4/6阻害剤単独の投与によって引き起こされる発現レベルの増加と比較して、少なくとも1つのタンパク質の発現の増加を減弱させることができる。いくつかの態様では、少なくとも1つのタンパク質は、p21、Aktタンパク質、又はサイクリンD1であり得る。いくつかの態様では、減弱は、少なくとも約10%、若しくは少なくとも約25%、若しくは少なくとも約50%、若しくは少なくとも約75%、又は少なくとも約100%の減弱であり得る。

【0078】

いくつかの態様では、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4/6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの投与は、約10%、若しくは約20%、若しくは約30%、若しくは約40%、若しくは約50%、若しくは約60%、若しくは約70%、若しくは約80%、若しくは約90%、又は約100%以下の少なくとも1つのタンパク質の発現の増加をもたらし得る。

【0079】

いくつかの態様では、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4/6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの投与は、少なくとも1つのMetAP2阻害剤単独及び／又は少なくとも1つのCDK4/6阻害剤単独を投与された対象における好中球の量と比較して、対象における好中球の量の増加をもたらし得る。いくつかの態様では、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つのCDK4/6阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを投与したときの対象における好中球の量は、少なくとも1つのMetAP2単独及び／又は少なくとも1つのCDK4/6阻害剤単独を投与された対象における好中球の量と比較して、少なくとも約5%、若しくは少なくとも約10%、若しくは少なくとも約15%、若しくは少なくとも約20%、若しくは少なくとも約25%、若しくは少なくとも約30%、若しくは少なくとも約35%、若しくは少なくとも約40%、若しくは少なくとも約45%、若しくは少なくとも約50%、若しくは少なくとも約55%、若しくは少なくとも約60%、若しくは少なくとも約65%、若しくは少なくとも約70%、若しくは少なくとも約75%、若しくは少なくとも約80%、若しくは少なくとも約85%、若しくは少なくとも約90%、若しくは少なくとも約95%、若

10

20

30

40

50

しくは少なくとも約 100%、若しくは少なくとも約 125%、若しくは少なくとも約 150%、若しくは少なくとも約 175%、若しくは少なくとも約 200%、若しくは少なくとも約 225%、若しくは少なくとも約 250%、若しくは少なくとも約 275%、若しくは少なくとも約 300%、若しくは少なくとも約 325%、若しくは少なくとも約 350%、若しくは少なくとも約 375%、若しくは少なくとも約 400%、若しくは少なくとも約 425%、又は少なくとも約 450% 大きい。

【0080】

いくつかの態様では、少なくとも 1 つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩及び少なくとも 1 つの CDK4/6 阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせの投与は、少なくとも 1 つの遺伝子の発現レベルの増加をもたらし得る。いくつかの態様では、少なくとも 1 つの遺伝子は、PIK3IP1、SCUBE2、EVL を含むことができる。いくつかの態様では、少なくとも 1 つのタンパク質の発現レベルの増加は、少なくとも約 5%、若しくは少なくとも約 10%、若しくは少なくとも約 15%、若しくは少なくとも約 20%、若しくは少なくとも約 25%、若しくは少なくとも約 30%、若しくは少なくとも約 35%、若しくは少なくとも約 40%、若しくは少なくとも約 45%、若しくは少なくとも約 50%、若しくは少なくとも約 55%、若しくは少なくとも約 60%、若しくは少なくとも約 65%、若しくは少なくとも約 70%、若しくは少なくとも約 75%、若しくは少なくとも約 80%、若しくは少なくとも約 85%、若しくは少なくとも約 90%、若しくは少なくとも約 95%、又は少なくとも約 99% であり得る。

10

20

【0081】

MetAP2 阻害剤

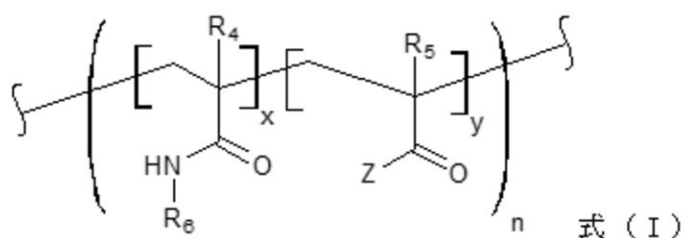
【0082】

本明細書に記載の MetAP2 阻害剤のいずれかを本明細書に記載のキット、医薬組成物、使用、及び方法において使用することができる。

【0083】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、若しくはエステルであり得、式 I は、

【化 13】



30

によって表され、式中、独立して各々の場合に、 R_4 は、H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_5 は、H 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_6 は、 $C_2 \sim C_6$ ヒドロキシアルキルであり、 Z は、 $-NH-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-L$ 又は $NH-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-Q-X-Y-C(O)-W$ であり、 AA_1 はグリシン、アラニン、又は $H_2N(CH_2)_mCO_2H$ であり、 m は、2、3、4、又は 5 であり、 AA_2 は、結合、又はアラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、若しくはチロシンであり、 AA_3 は、結合、又はアラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、若しくはチロシンであり、 AA_4 は、結合、又はアラニン、システイン、アスパラギン酸

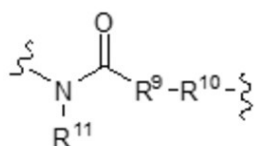
40

50

、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、若しくはチロシンであり、 AA_5 は、結合、又はグリシン、バリン、チロシン、トリプトファン、フェニルアラニン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、若しくはアスパラギンであり、 AA_6 は、結合、又はアラニン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、若しくは $H_2N(CH_2)_mCO_2H$ であり、 m は、2、3、4、又は5であり、 L は、 $-OH$ 、 $-O$ スクシンイミド、 $-O$ スルホスクシンイミド、アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、アロイルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_2 \sim C_6 \text{ヒドロキシアルキル})$ 、ハロゲン化合物、又はペルフルオロアルキルオキシであり、 Q は、 NR 、 O 、又は S であり、 X は、 $M-(C(R)_2)_p-M-J-M-(C(R)_2)_p-M-V$ であり、 M は、結合又は $C(O)$ であり、 J は、結合、又は $((CH_2)_qQ)_r$ 、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 NR 、 O 、又は S であり、 Y は、 NR 、 O 、又は S であり、 R は、 H 又はアルキルであり、 V は、結合又は

10

【化14】



20

であり、 R_9 は、アルキル、アリール、アラルキル、若しくは結合であるか、又は、 R_9 は、 Y と一緒に複素環を形成し、 R_{10} は、アミド又は結合であり、 R_{11} は、 H 又はアルキルであり、 W は、 $MetAP2$ 阻害剤部分又はアルキルであり、 x は、1～約450の範囲内であり、 y は、1～約30の範囲内であり、 n は、1～約100の範囲内であり、 p は、0～20であり、 q は、2又は3であり、 r 、1、2、3、4、5、又は6である。いくつかの態様では、 n は、約1～約90、約1～約80、約1～約70、約1～約60、約1～約55、又は約1～約50の範囲内である。

【0084】

30

いくつかの実施形態では、 R_4 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_4 は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R_5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R_5 はメチルである。いくつかの実施形態では、 R_6 は、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、又は3-ヒドロキシプロピルである。いくつかの実施形態では、 R_6 は、2-ヒドロキシプロピルである。

【0085】

いくつかの実施形態では、化合物は、約100kDa超の分子量を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、約100kDa未満の分子量を有する。いくつかの実施形態では、分子量は、約95kDa未満である。いくつかの実施形態では、分子量は、約90kDa未満である。いくつかの実施形態では、分子量は、約80kDa未満である。いくつかの実施形態では、分子量は、約70kDa未満である。いくつかの実施形態では、分子量は、約65kDa未満である。いくつかの実施形態では、分子量は、約60kDa未満である。いくつかの実施形態では、分子量は、約45kDa未満である。いくつかの実施形態では、分子量は、約35kDa未満である。

40

【0086】

いくつかの実施形態では、 x と y との比は、約100:1～約1:1の範囲内である。いくつかの実施形態では、 x と y との比は、約30:1～約3:1の範囲内である。いくつかの実施形態では、 x と y との比は、約19:2～約7:2の範囲内である。いくつかの実施形態では、 x と y との比は、約9:1～約4:1の範囲内である。いくつかの実施形態では、 x と y との比は、約11:1である。いくつかの実施形態では、 x と y との比

50

は、約 9 : 1 である。いくつかの実施形態では、 x と y との比は、約 4 : 1 である。いくつかの実施形態では、 x と y との比は、約 12 : 1 である。例えば、いくつかの実施形態では、 $x : y$ の比は、約 3 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 4 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 5 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 6 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 7 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 8 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 9 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 10 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 11 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 12 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 13 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 14 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 15 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 16 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 17 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 18 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 19 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 20 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 21 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 22 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 23 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 24 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 25 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 26 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 27 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 28 : 1 であり、 $x : y$ の比は、約 29 : 1 であり、又は $x : y$ の比は、約 30 : 1 である。

10

【0087】

いくつかの実施形態では、 Z は、 $-NH-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-L$ である。いくつかの実施形態では、 L は、メトキシ、エトキシ、ペンタフルオロフェニルオキシ、フェニルオキシ、アセトキシ、フッ化物、塩化物、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、フェニルオキシカルボニルオキシ、4-ニトロフェニルオキシ、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、又はトリフル

20

【0088】

いくつかの実施形態では、 Z は、 $-NH-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-Q-X-Y-C(O)-W$ である。いくつかの実施形態では、 AA_1 は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_2 は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_3 は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_4 は、グリシン又はフェニルアラニンである。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、ロイシン、フェニルアラニン、バリン、又はチロシンである。いくつかの実施形態では、 AA_6 は、アスパラギン、シトルリン、グルタミン、グリシン、ロイシン、メチオニン、スレオニン、又はチロシンである。いくつかの実施形態では、 AA_5-AA_6 は、Leu-Cit、Leu-Gln、Leu-Gly、Leu-Leu、Leu-Met、Leu-Thr、Phe-Cit、Phe-Gln、Phe-Leu、Phe-Met、Phe-Thr、Val-Asn、Val-Cit、Val-Gln、Val-Leu、Val-Met、Val-Thr、Tyr-Cit、Tyr-Leu、又は Tyr-Met である。いくつかの実施形態では、 AA_1 、 AA_3 、及び AA_5 は、グリシン、バリン、チロシン、トリプトファン、フェニルアラニン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、又はアスパラギンである。いくつかの実施形態では、 AA_2 、 AA_4 、及び AA_6 は、グリシン、アスパラギン、シトルリン、グルタミン、グリシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、又はチロシンである。いくつかの実施形態では、 AA_2 は、結合であり、 AA_3 は、結合である。いくつかの実施形態では、 AA_1 は、グリシンであり、 AA_4 は、フェニルアラニンであり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_6 は、グリシンである。

30

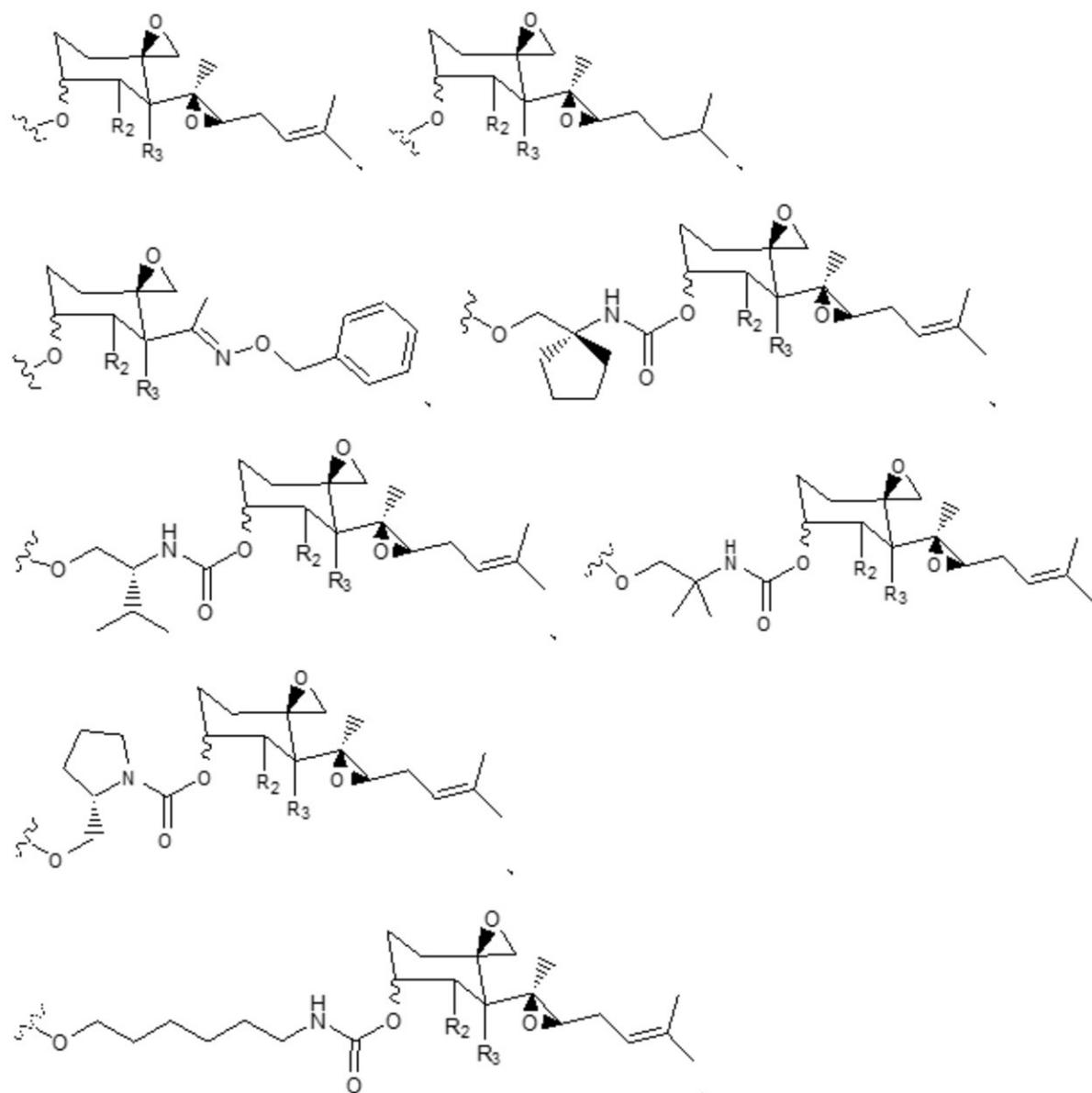
40

【0089】

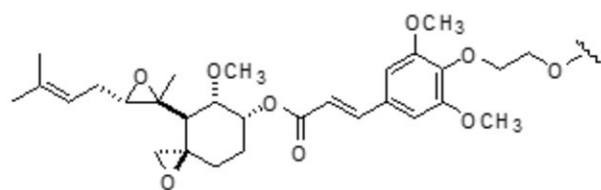
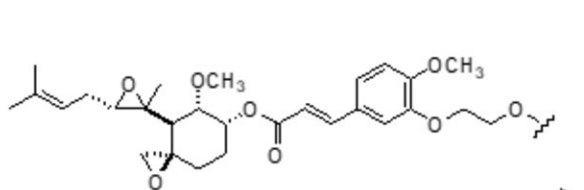
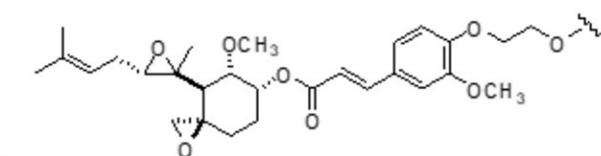
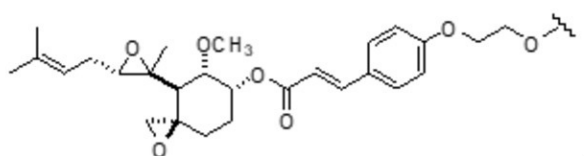
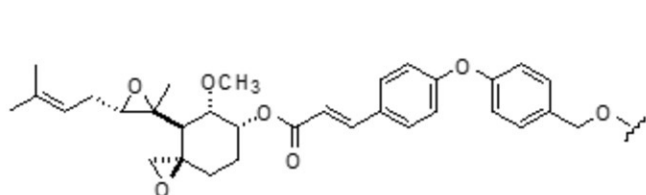
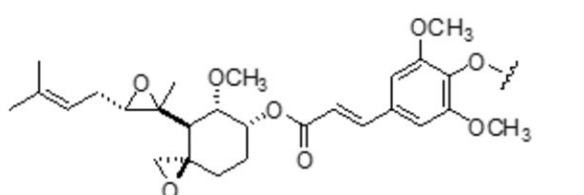
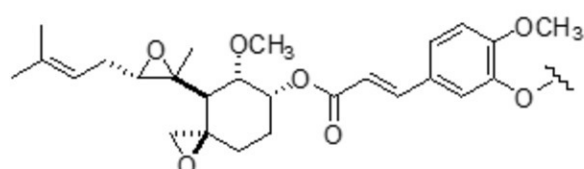
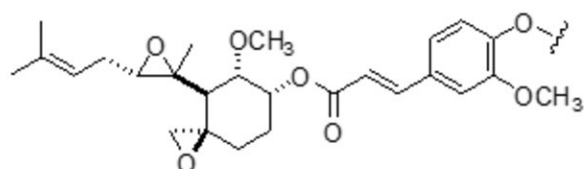
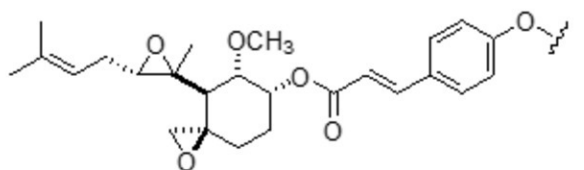
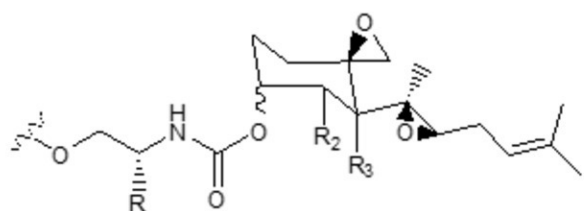
いくつかの実施形態では、 W は、

50

【化 1 5 - 1】



10



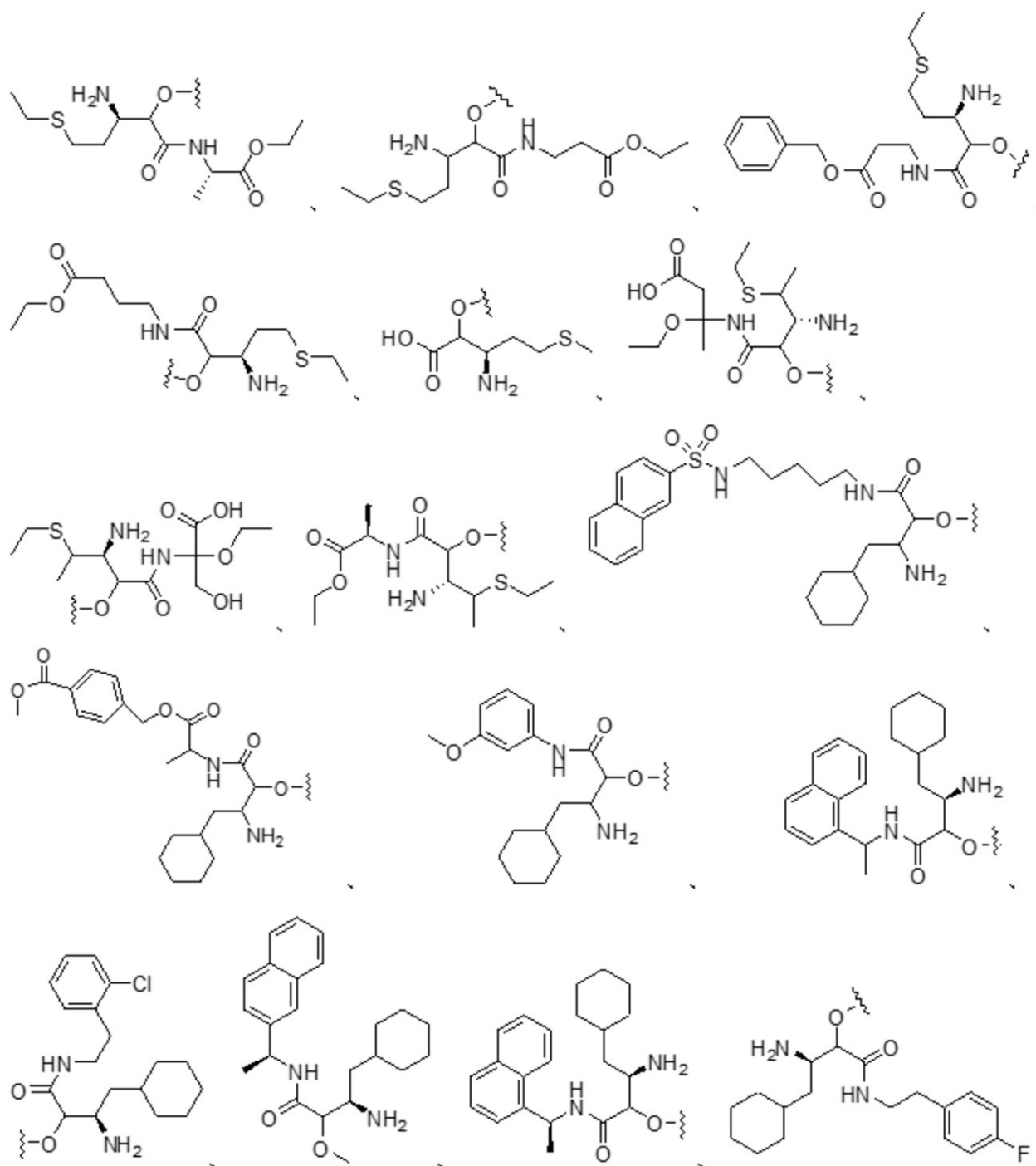
20

30

40

50

【化 1 5 - 3】



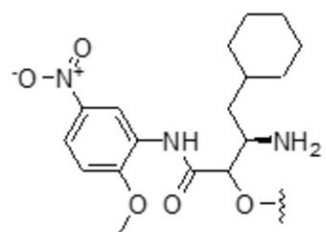
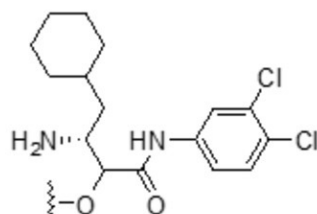
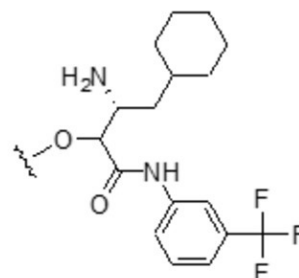
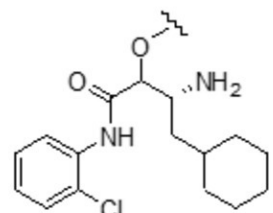
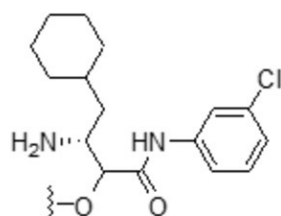
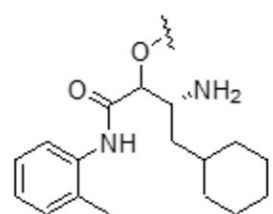
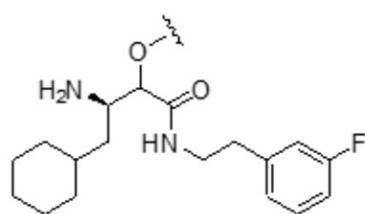
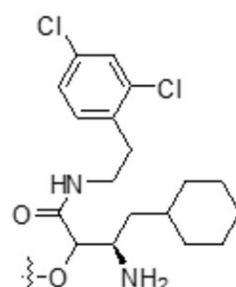
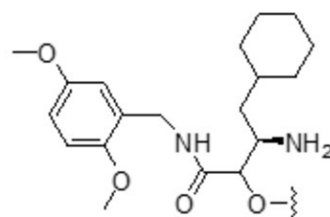
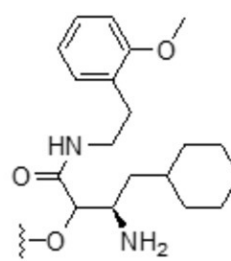
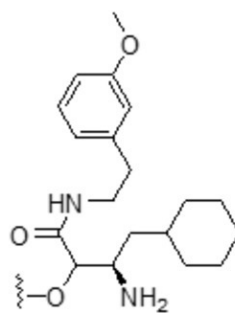
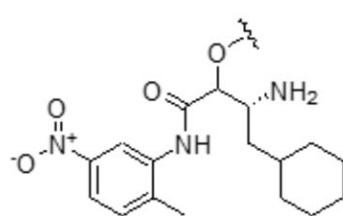
10

20

30

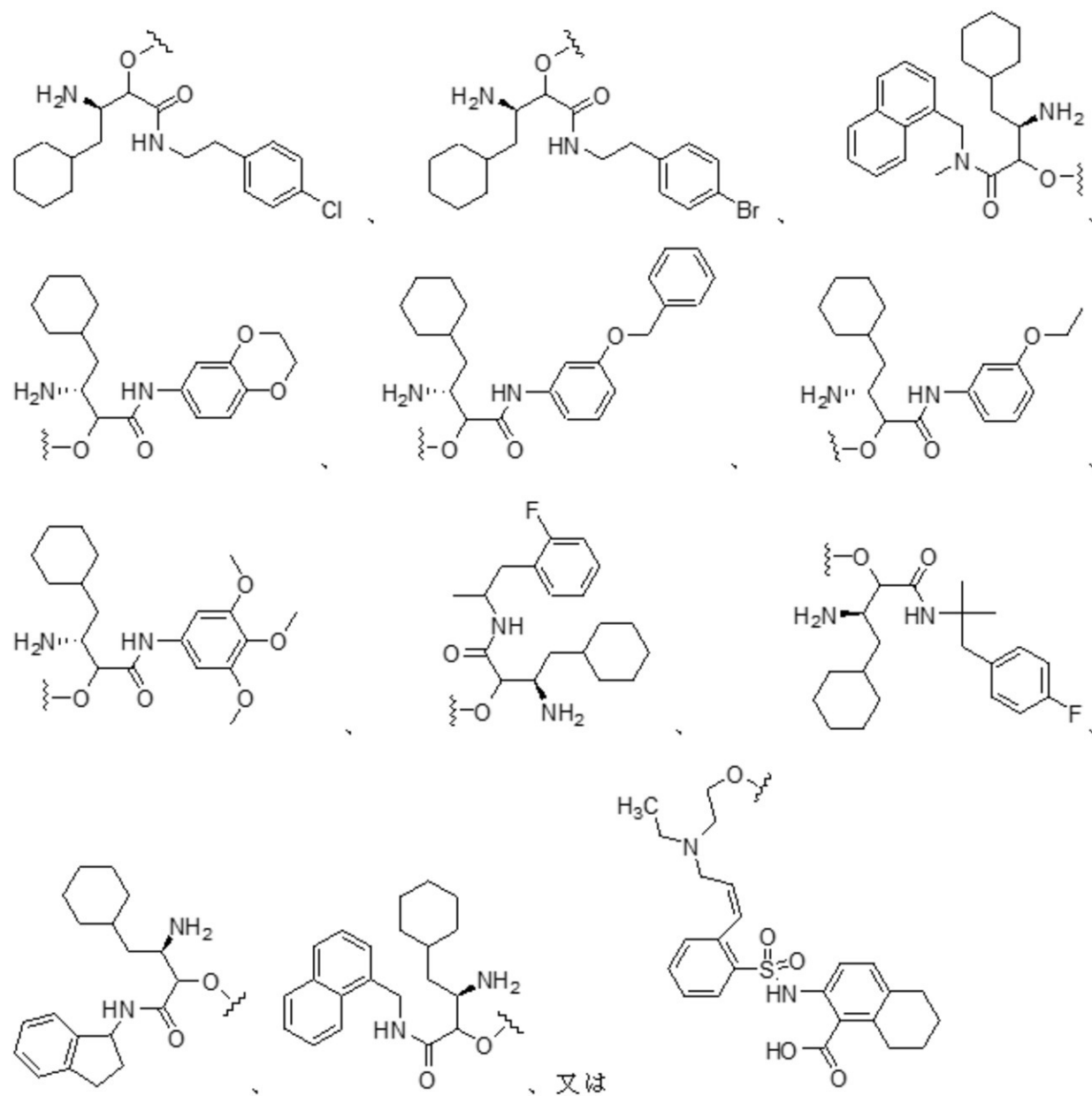
40

50

NC(C1CCCCC1)C(O)C(=O)Nc2ccc(C)cc2COc1ccc(NC(=O)C(C2CCCCC2)C(N)OC(=O)c3ccc(OC)c(OC)c3)cc1OCCC1=CC=C(C=C1)NC(=O)C(OCC2CCCCC2)N

50

【化 15 - 5】



であり、式中、 R_2 は、 $-OH$ 又はメトキシであり、 R_3 は、 H 、 $-OH$ 、又はメトキシである。

【0090】

いくつかの実施形態では、 W は、

10

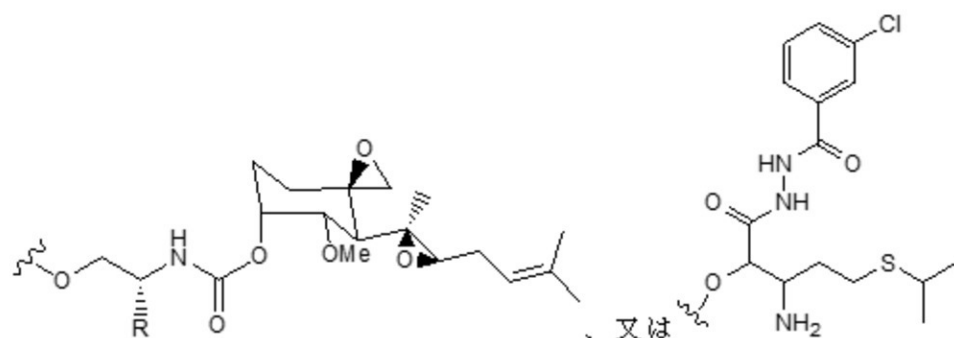
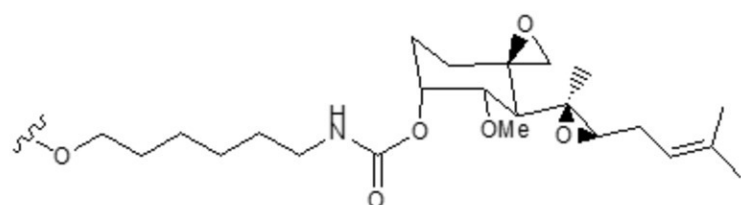
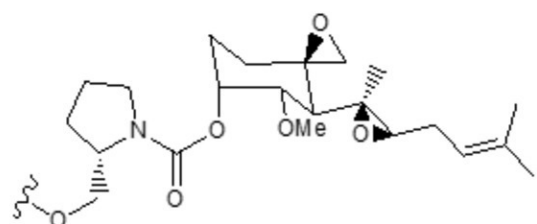
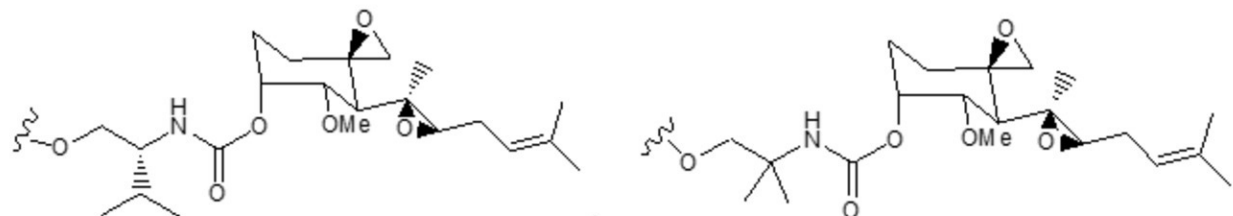
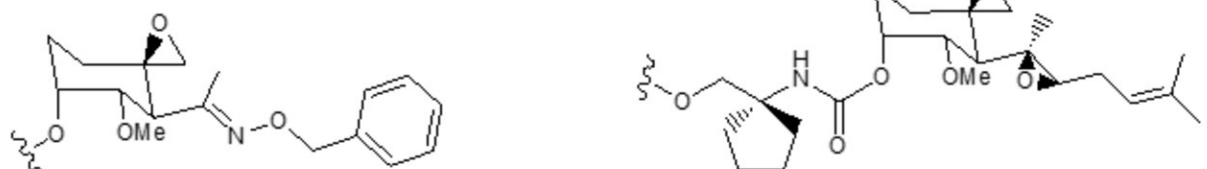
20

30

40

50

【化 1 6】

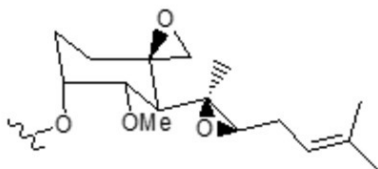


である。

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施形態では、Wは、

【化 17】



である。

【0092】

10

いくつかの実施形態では、Qは、NRである。いくつかの実施形態では、Qは、Sである。

【0093】

いくつかの実施形態では、Jは、NRである。いくつかの実施形態では、Jは、 $(CH_2)_q Q)_r$ である。いくつかの実施形態では、Jは、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、Jは、アリールである。

【0094】

いくつかの実施形態では、Yは、NRである。いくつかの実施形態では、Yは、Sである。

【0095】

20

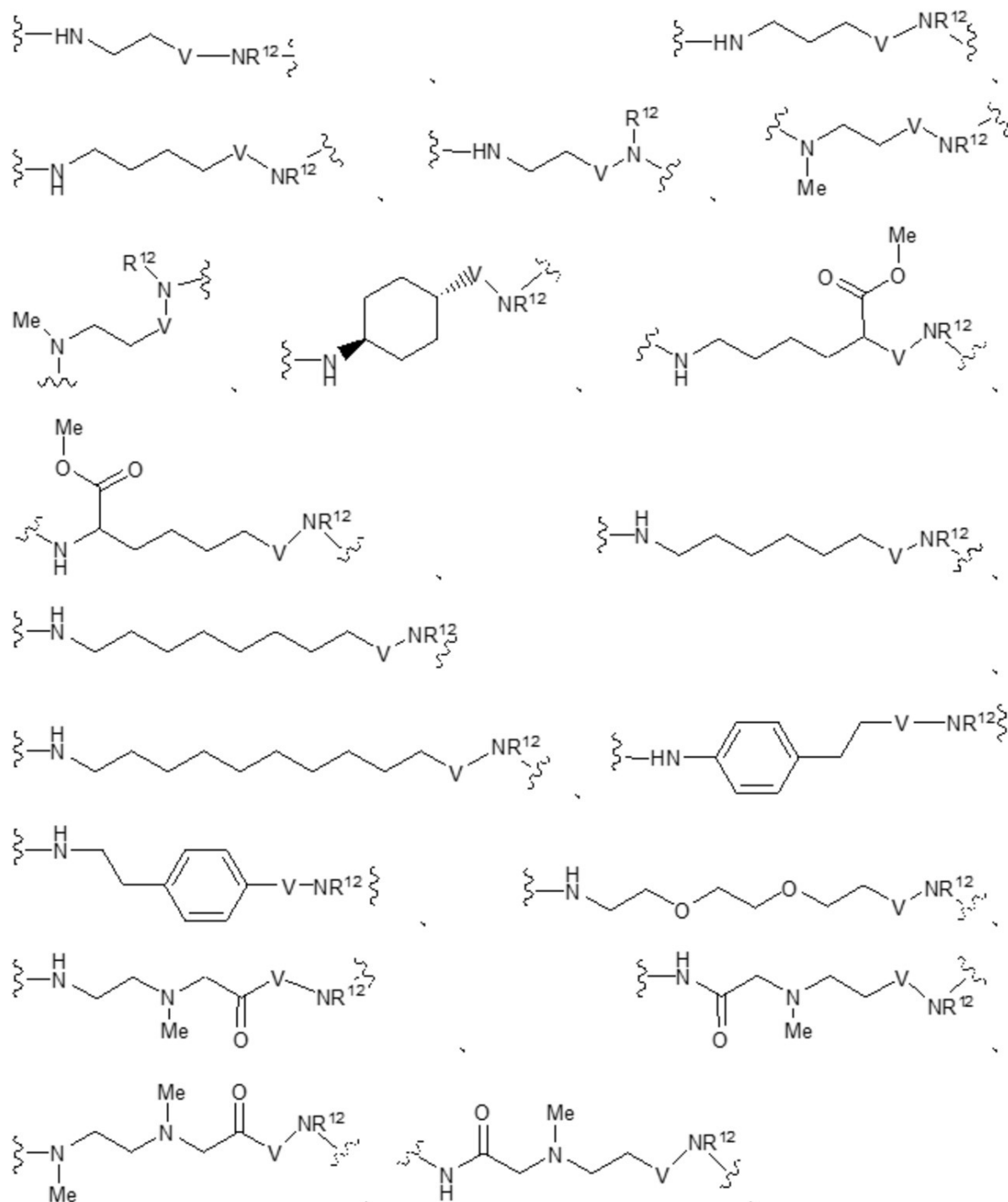
いくつかの実施形態では、 $-Q-X-Y-$ は、

30

40

50

【化 18 - 1】



10

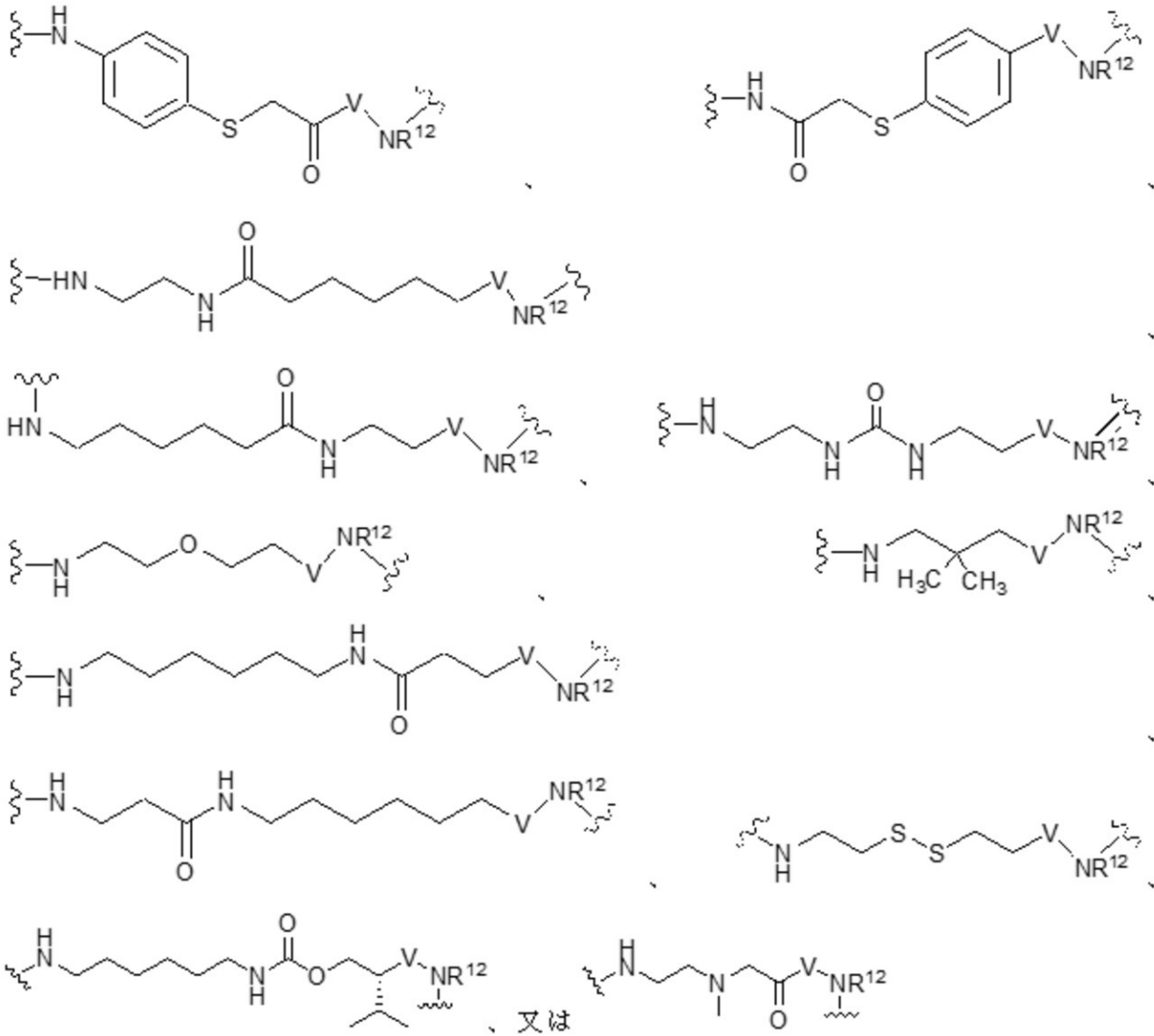
20

30

40

50

【化 1 8 - 2】



であり、Vは、

10

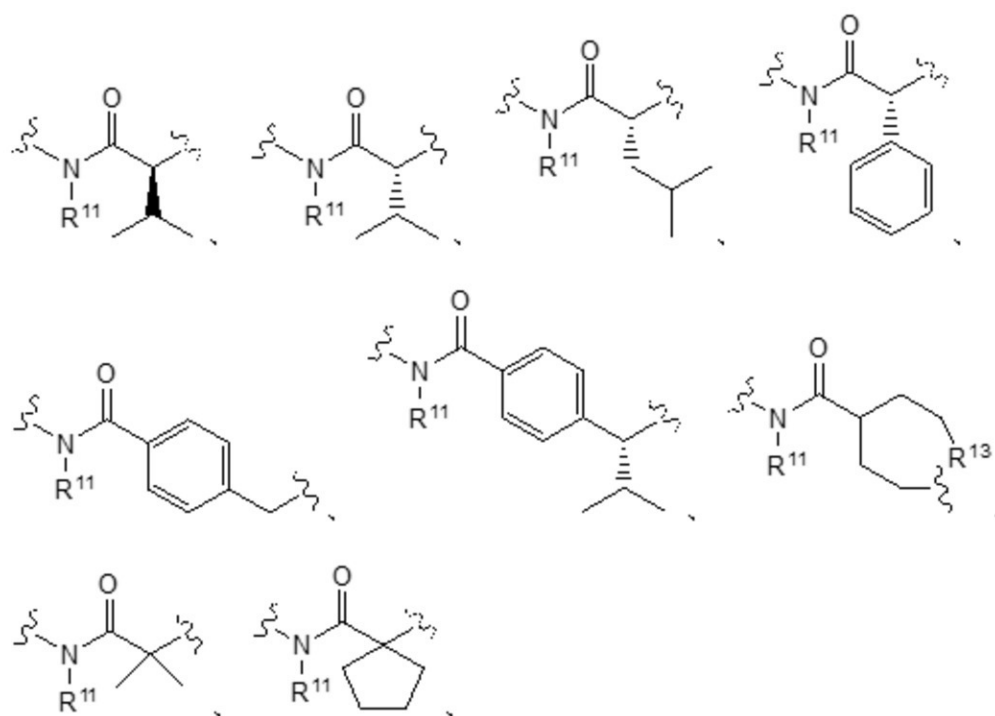
20

30

40

50

【化 19】



10

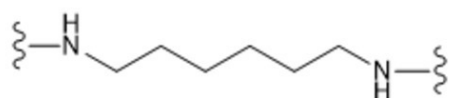
20

又は結合であり、 R_{12} は、H若しくはMeであるか、又は R_{12} は、 R_{14} と一緒に
なってピペリジン環を形成し、 R_{11} は、H又はMeであり、 R_{13} は、 R_{12} と結合して
ピペリジン環を形成する。

【0096】

いくつかの実施形態では、 $-Q-X-Y-$ は、

【化 20】



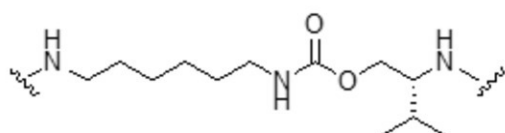
30

である。

【0097】

いくつかの実施形態では、 $-Q-X-Y-$ は、

【化 21】



40

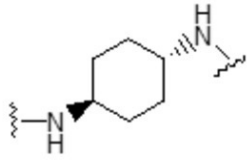
である。

【0098】

いくつかの実施形態では、 $-Q-X-Y-$ は、

50

【化 2 2】



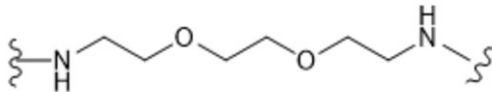
である。

【0 0 9 9】

いくつかの実施形態では、 $-QXY$ は、

10

【化 2 3】



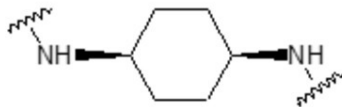
である。

【0 1 0 0】

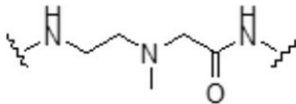
いくつかの実施形態では、 $-Q-X-Y-$ は、

20

【化 2 4】

である。いくつかの実施形態では、 $-Q-X-Y-$ は、

【化 2 5】



30

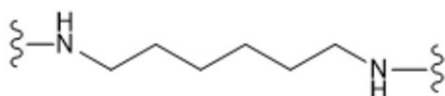
である。

【0 1 0 1】

いくつかの実施形態では、 R_4 及び R_5 は、メチルであり、 R_6 は、2-ヒドロキシプロピルであり、 Z は、 $-NH-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-Q-X-Y-C(O)-W$ であり、 AA_1 は、グリシンであり、 AA_2 は、結合であり、 AA_3 は、結合であり、 AA_4 は、フェニルアラニンであり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_6 は、グリシンであり、 $-Q-X-Y-$ は、

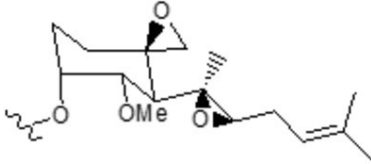
【化 2 6】

40

であり、 W は、

50

【化 2 7】



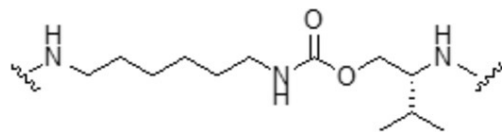
である。

【0102】

いくつかの実施形態では、 R_4 及び R_5 は、メチルであり、 R_6 は、2-ヒドロキシプロピルであり、 Z は、 $-NH-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-Q-X-Y-C(O)-W$ であり、 AA_1 は、グリシンであり、 AA_2 は、結合であり、 AA_3 は、結合であり、 AA_4 は、フェニルアラニンであり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_6 は、グリシンであり、 $-Q-X-Y-$ は、

10

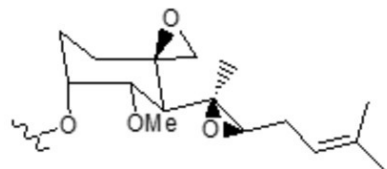
【化 2 8】



20

であり、 W は、

【化 2 9】



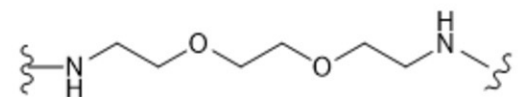
30

である。

【0103】

いくつかの実施形態では、 R_4 及び R_5 はメチルであり、 R_6 は2-ヒドロキシプロピルであり、 Z は、 $-NH-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-Q-X-Y-C(O)-W$ であり、 AA_1 は、グリシンであり、 AA_2 は、結合であり、 AA_3 は、結合であり、 AA_4 はフェニルアラニンであり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_6 は、グリシンであり、 $-Q-X-Y-$ は、

【化 3 0】

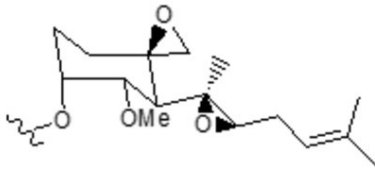


40

であり、 W は、

50

【化 3 1】



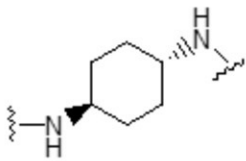
である。

【0104】

10

いくつかの実施形態では、 R_4 及び R_5 は、メチルであり、 R_6 は、2-ヒドロキシプロピルであり、 Z は、 $-NH-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-Q-X-Y-C(O)-W$ であり、 AA_1 は、グリシンであり、 AA_2 は、結合であり、 AA_3 は、結合であり、 AA_4 は、フェニルアラニンであり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_6 は、グリシンであり、 $-Q-X-Y-$ は、

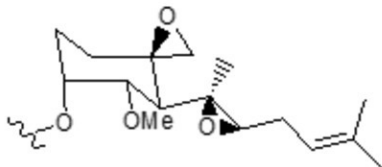
【化 3 2】



20

であり、 W は、

【化 3 3】



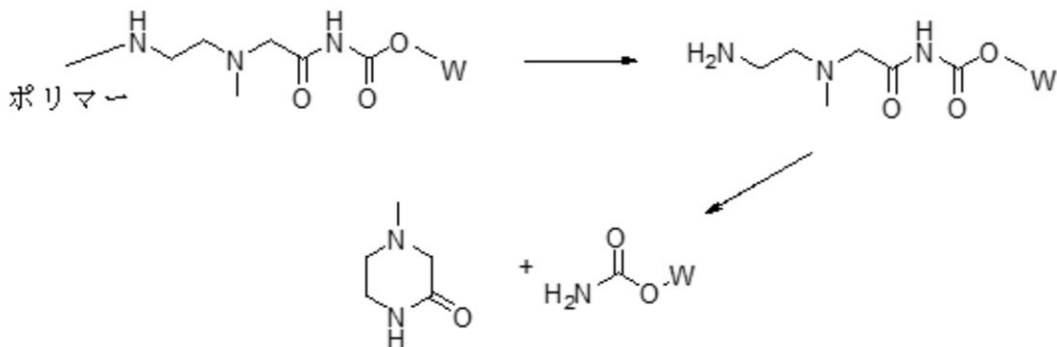
30

である。

【0105】

いくつかの実施形態では、 $-Q-X-Y-$ は、以下のスキームに示すように、カルバメート誘導体の形態で $Me t A P 2$ 阻害剤を放出する自己犠牲リンカーである。

【化 3 4】



40

【0106】

本開示の別の態様は、 $Z-Q-X-Y-C(O)-W$ の構造を有するリンカーとのコン

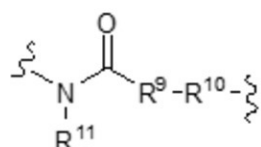
50

ジュゲートを提供し、式中、各々の場合に独立して、Zは、 $H_2N-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ 又はHであり、 AA_2 は、結合、又はアラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、若しくはチロシンであり、 AA_3 は、結合、又はアラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、若しくはチロシンであり、 AA_4 は、結合、又はアラニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、フェニルアラニン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、グルタミン、アルギニン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファン、若しくはチロシンであり、 AA_5 は、結合、アラニン、システイン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、バリン、トリプトファンであり、あるいは AA_6 は、アラニン、アスパラギン、シトルリン、グルタミン、グリシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、又は $H_2N(CH_2)_mCO_2H$ であり、mは、2、3、4、又は5であり、Qは、NR、O、又はSであり、Xは、 $M-(C(R)_2)_p-M-J-M-(C(R)_2)_p-M-V$ であり、Mは、結合又はC(O)であり、Jは、結合、又は $((CH_2)_qQ)_r$ 、 $C_5\sim C_8$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、NR、O、若しくはSであり、Yは、NR、O、又はSであり、Rは、H又はアルキルであり、Vは、結合又は

10

20

【化35】



であり、 R_9 は、アルキル、アリール、アラルキル、若しくは結合であり、又は R_9 は、Yと一緒に複素環を形成し、 R_{10} は、アミド又は結合であり、 R_{11} は、H又はアルキルであり、Wは、MetAP2阻害剤部分であり、pは、0~20であり、qは、2又は3であり、rは、1、2、3、4、5、又は6である。

30

【0107】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ である。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、アラニン、システイン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、バリン、トリプトファン、又はチロシンであり、 AA_6 は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_6 は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、バリンであり、 AA_6 は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、フェニルアラニンであり、 AA_6 は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、グリシンであり、 AA_6 は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、バリンではない。

40

【0108】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ である。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、アラニン、システイン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、バリン、トリプトファン、又はチロシンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、バリンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、フェニルアラニンで

50

あり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_3 は、グリシンであり、 AA_4 は、フェニルアラニンであり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_6 はグリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_3 、 AA_4 、 AA_5 、及び AA_6 の各々は、グリシンである。いくつかの実施形態では、 AA_5 は、バリンではない。

【0109】

いくつかの実施形態では、 Z は、 H である。いくつかの実施形態では、 Z は、 $H_2N-AA_6-C(O)-$ である。いくつかの実施形態では、 AA_6 は、グリシンである。

【0110】

いくつかの実施形態では、 Q は、 NR である。いくつかの実施形態では、 M は、結合である。いくつかの実施形態では、 J は、結合である。いくつかの実施形態では、 Y は、 NR である。

【0111】

いくつかの実施形態では、 W は、

10

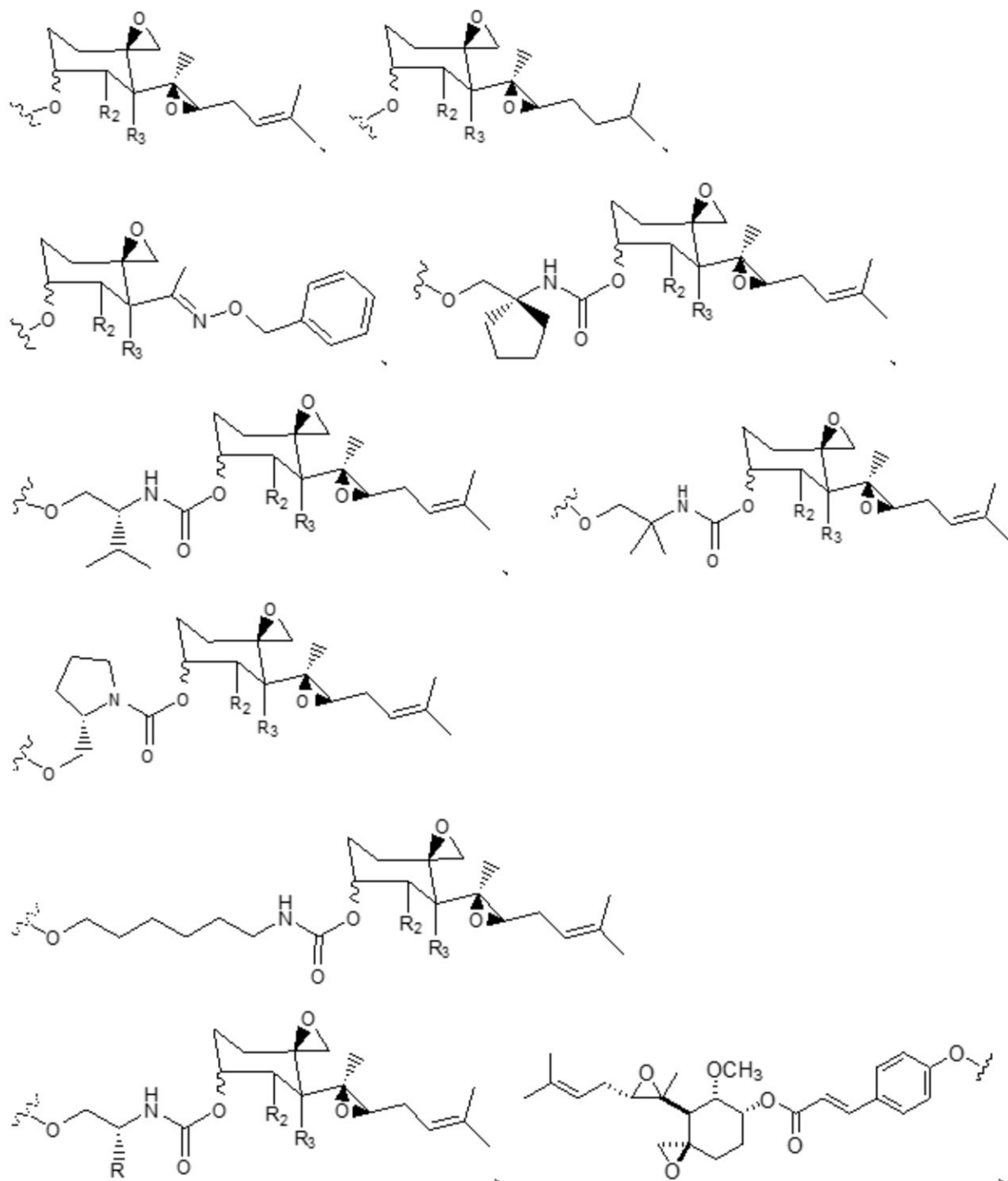
20

30

40

50

【化 3 6 - 1】



10

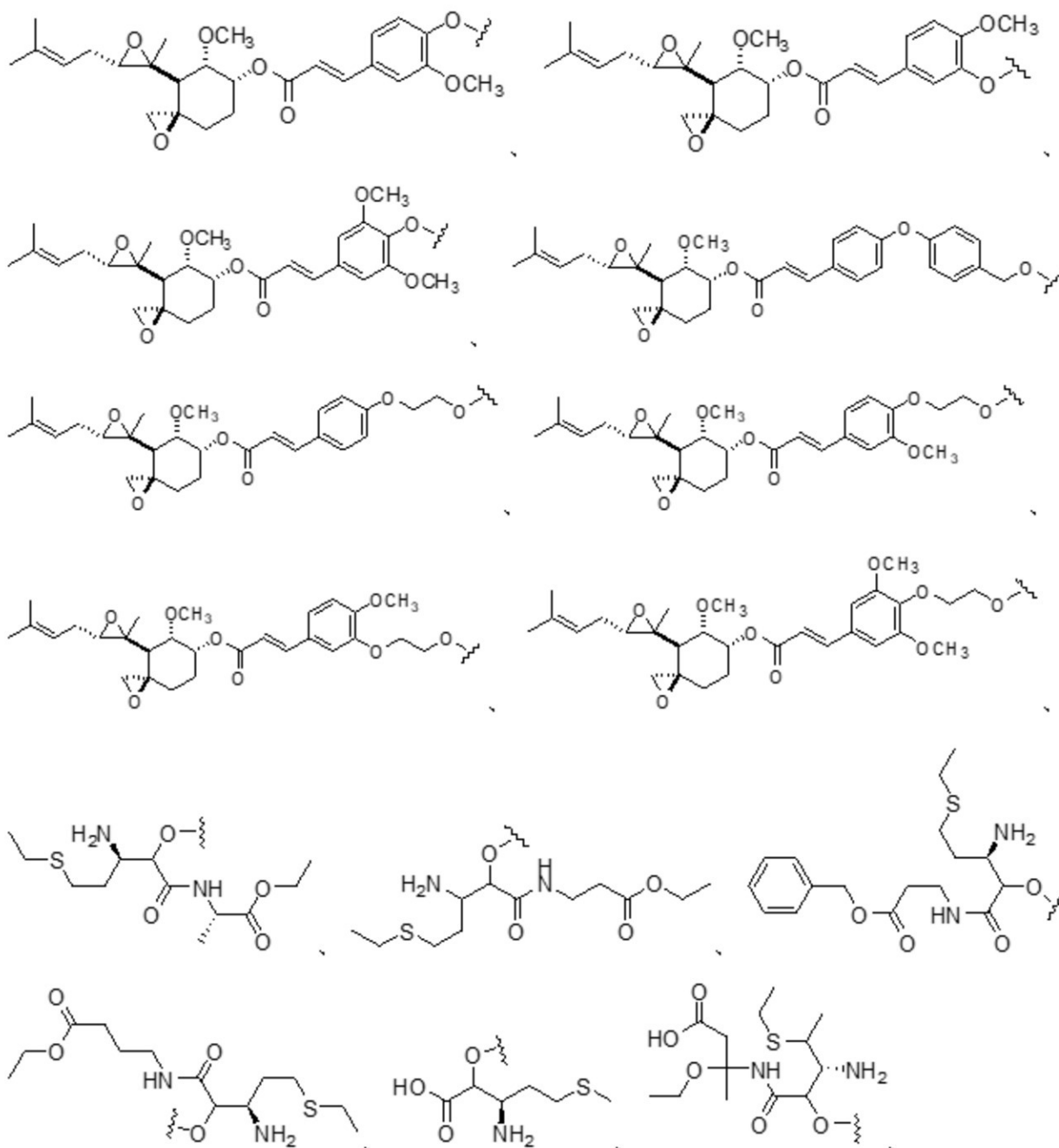
20

30

40

50

【化 3 6 - 2】



10

20

30

40

50

10

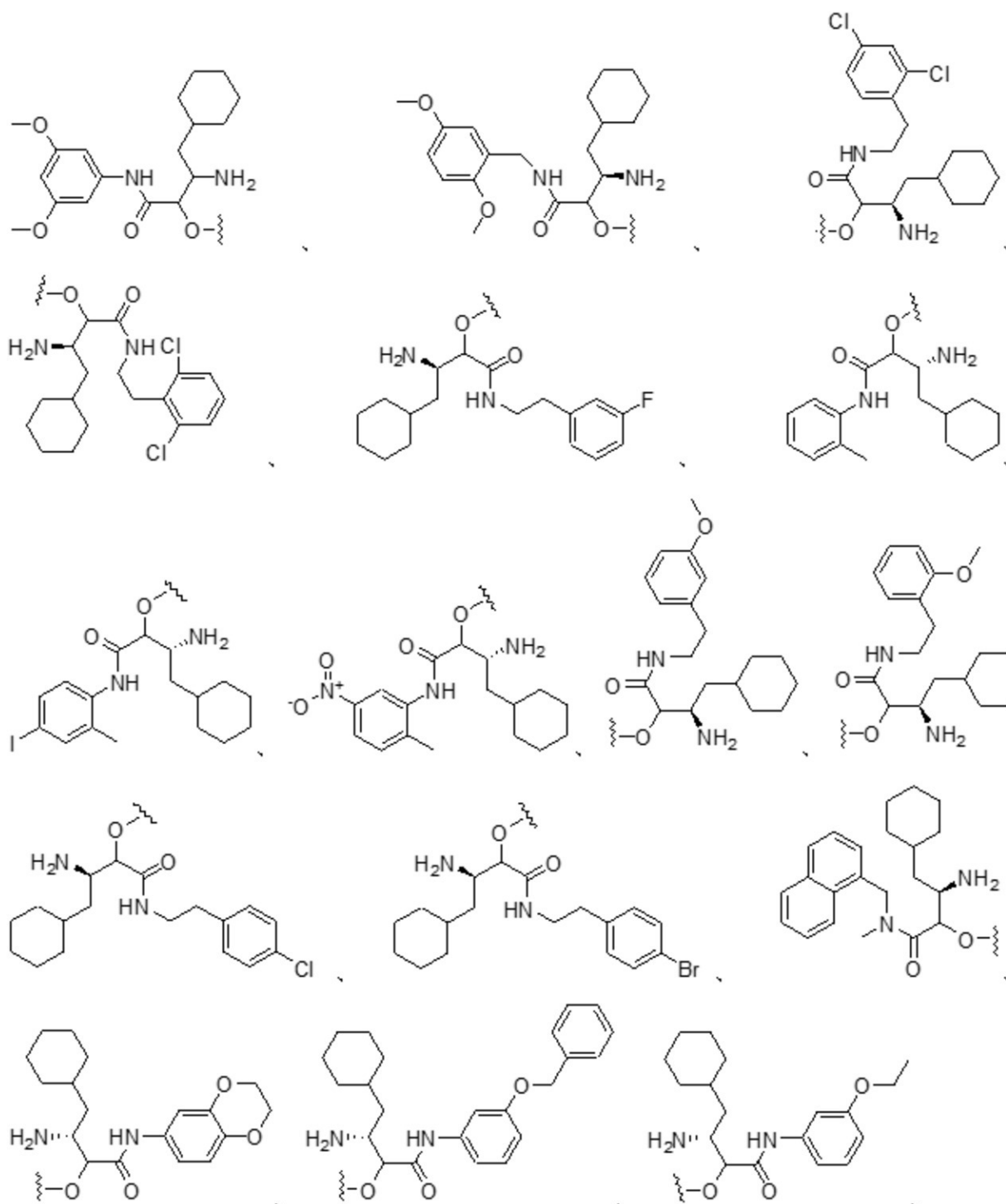
20

30

40

50

【化 3 6 - 4】



10

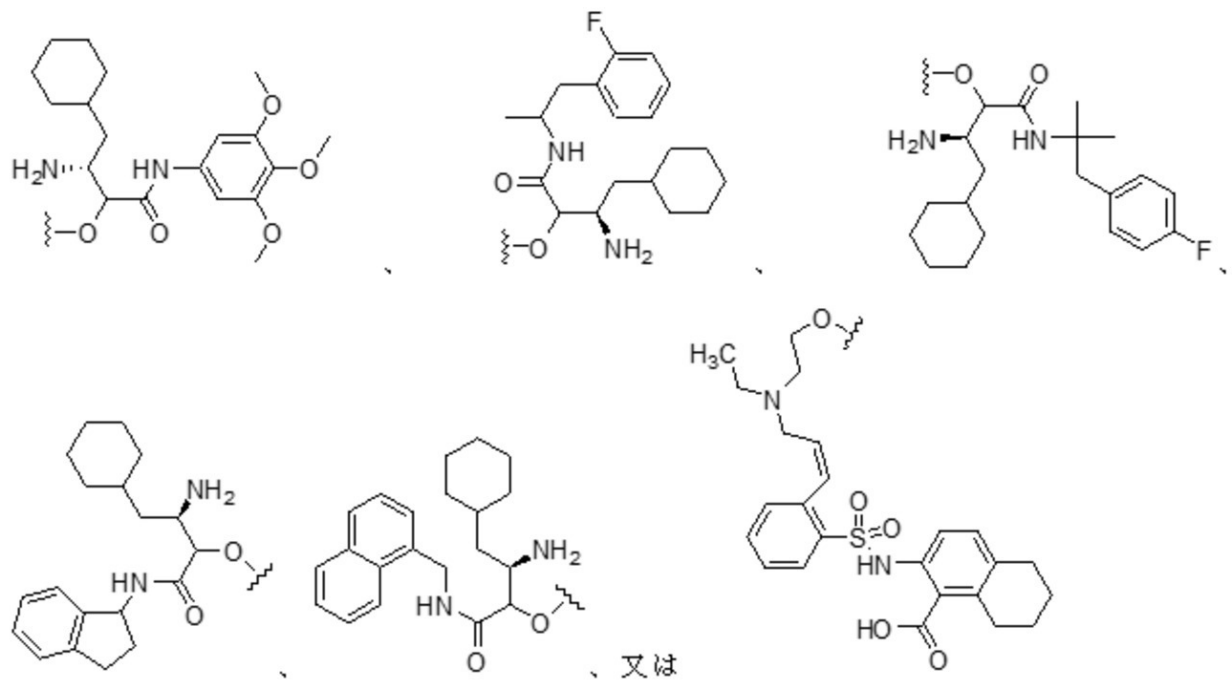
20

30

40

50

【化 3 6 - 5】



10

20

であり、式中、 R_2 は、 $-OH$ 又はメトキシであり、 R_3 は、 H 、 $-OH$ 、又はメトキシである。

【0112】

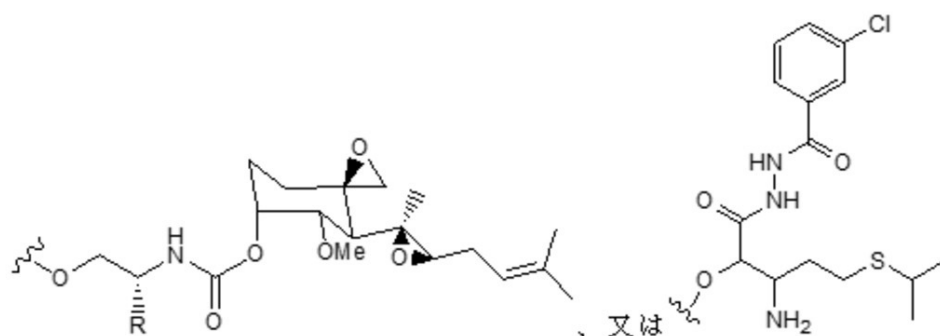
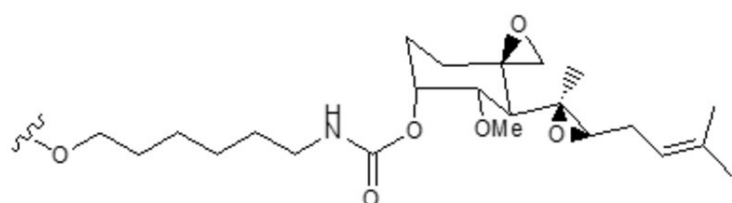
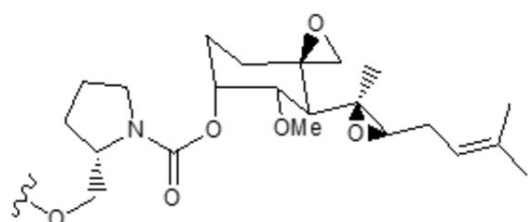
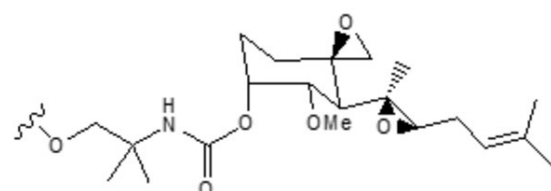
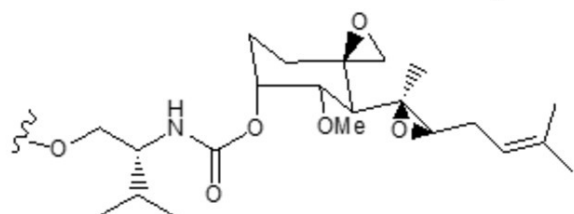
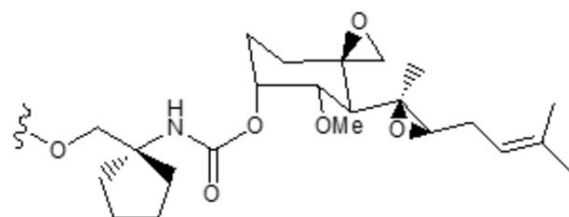
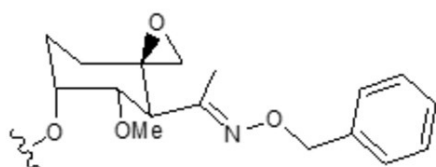
いくつかの実施形態では、 W は、

30

40

50

【化 3 7】



、又は

である。

【0113】

いくつかの実施形態では、Wは、

10

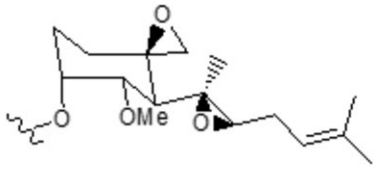
20

30

40

50

【化 3 8】



である。

【 0 1 1 4】

10

いくつかの実施形態では、 $-Q-X-Y-$ は、

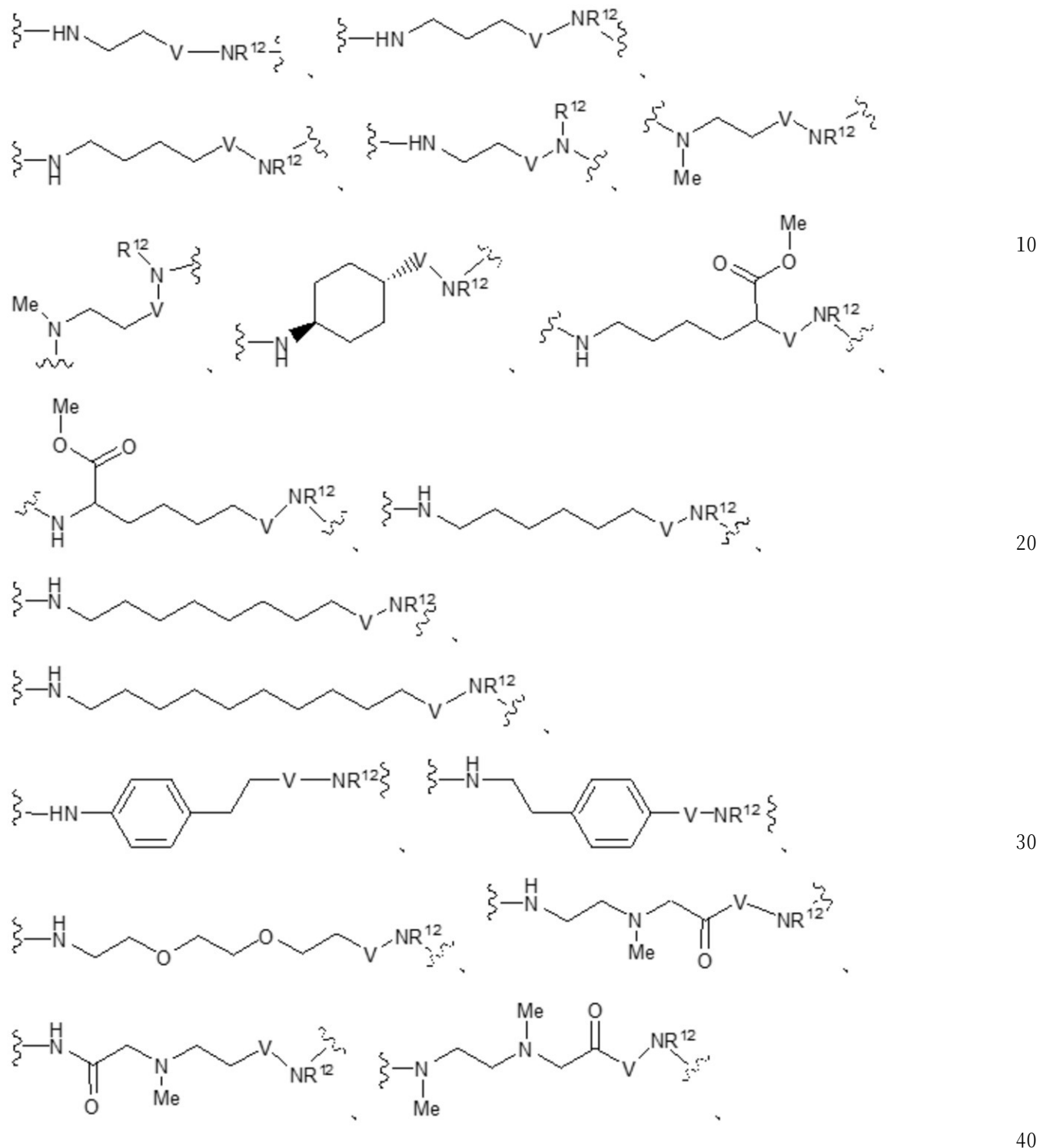
20

30

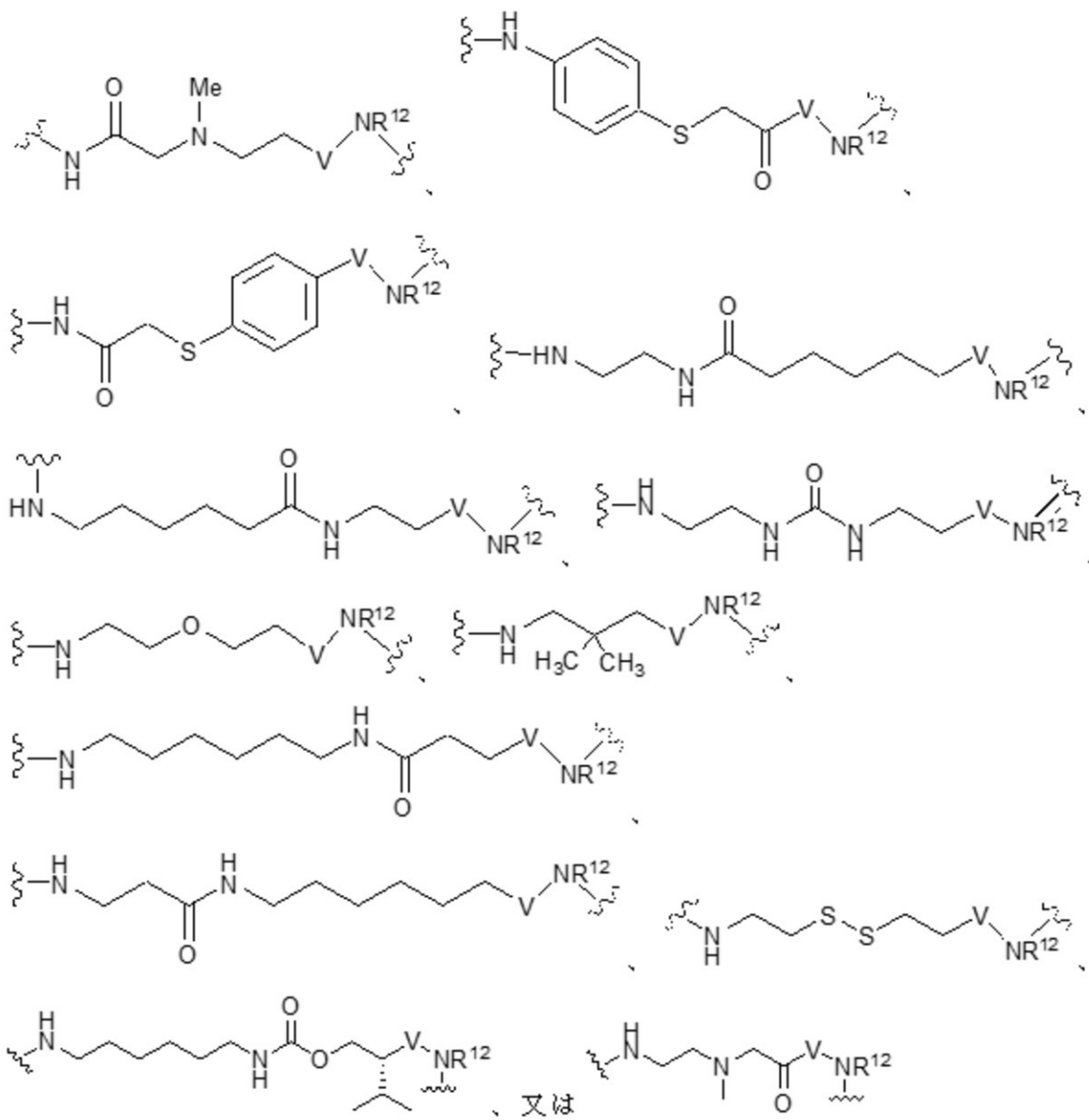
40

50

【化 3 9 - 1】



【化 3 9 - 2】



であり、Vは、

10

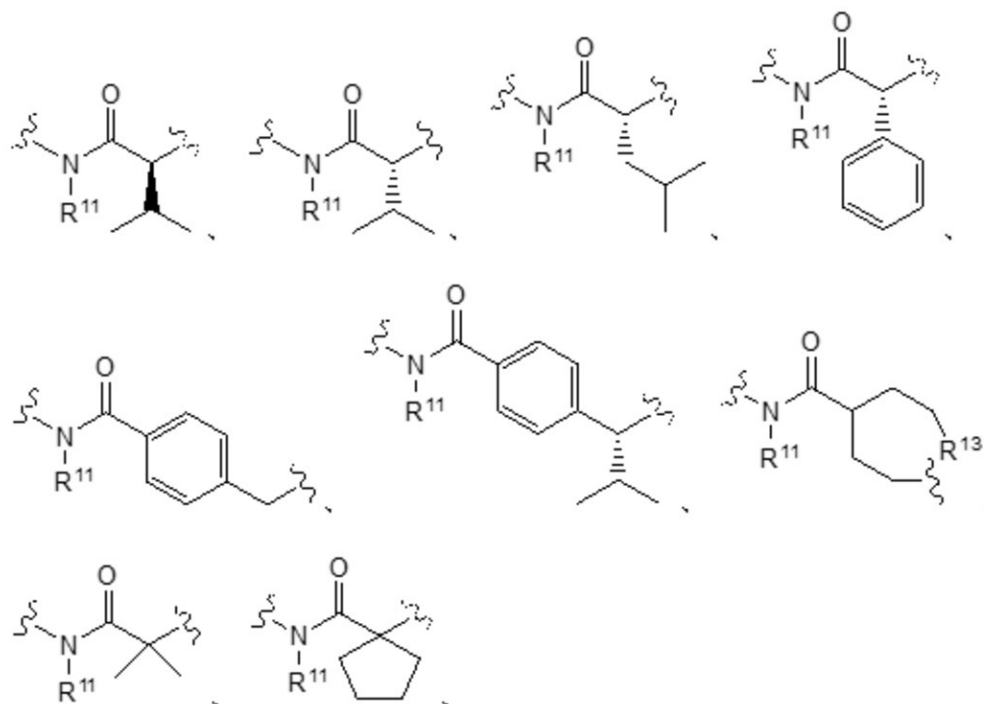
20

30

40

50

【化 4 0】



10

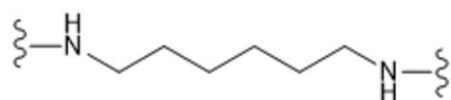
20

又は結合であり、 R_{12} は、H若しくはMeであるか、又は R_{12} は、 R_{14} と一緒に
なってピペリジン環を形成し、 R_{11} は、H又はMeであり、 R_{13} は、 R_{12} と結合して
ピペリジン環を形成する。

【0115】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5
は、ロイシン、 AA_6 は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、

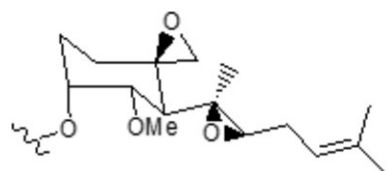
【化 4 1】



30

であり、Wは、

【化 4 2】



40

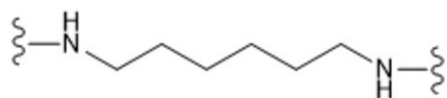
である。

【0116】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5
は、バリン、 AA_6 は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、

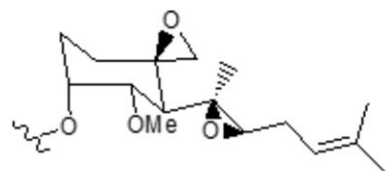
50

【化 4 3】



であり、Wは、

【化 4 4】



10

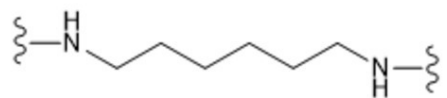
である。

【0 1 1 7】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、フェニルアラニン、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

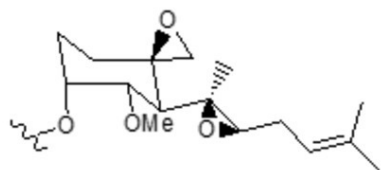
【化 4 5】

20



であり、Wは、

【化 4 6】



30

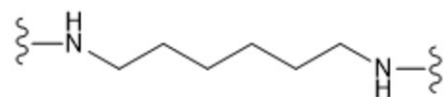
である。

【0 1 1 8】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、グリシン、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

【化 4 7】

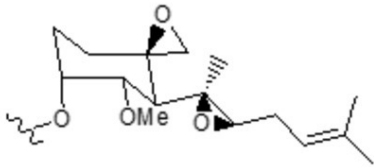
40



であり、Wは、

50

【化 4 8】



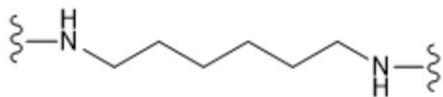
である。

【0 1 1 9】

10

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、

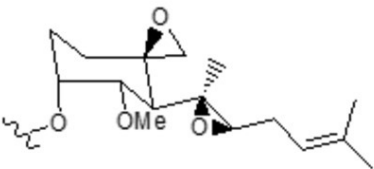
【化 4 9】



であり、Wは、

20

【化 5 0】



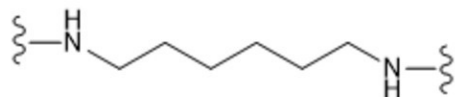
である。

【0 1 2 0】

30

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、バリンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、

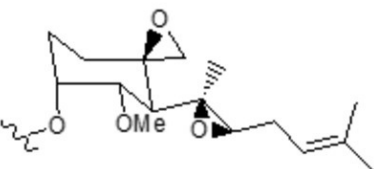
【化 5 1】



であり、Wは、

40

【化 5 2】



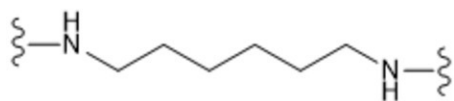
である。

50

【0121】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、フェニルアラニンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり、Q-X-Yは、

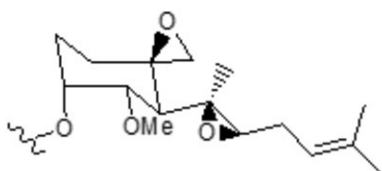
【化53】



10

であり、Wは、

【化54】



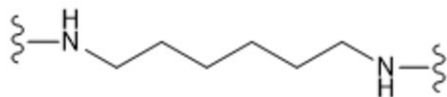
である。

20

【0122】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_3 は、グリシンであり、 AA_4 は、フェニルアラニンであり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

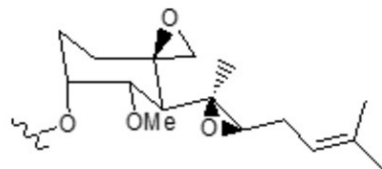
【化55】



30

であり、Wは、

【化56】



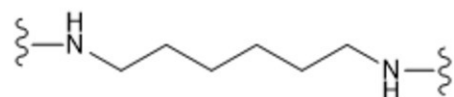
である。

40

【0123】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_3 、 AA_4 、 AA_5 、及び AA_6 の各々は、グリシンであり、Q-X-Yは、

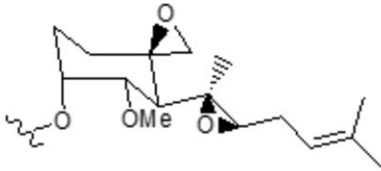
【化57】



であり、Wは、

50

【化 5 8】



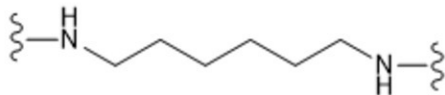
である。

【 0 1 2 4】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_6 は、グリ
シンであり、Q-X-Yは、

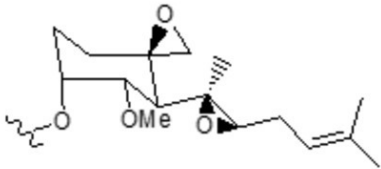
10

【化 5 9】



であり、Wは、

【化 6 0】



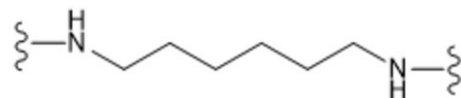
20

である。

【 0 1 2 5】

いくつかの実施形態では、Zは、Hであり、Q-X-Yは、

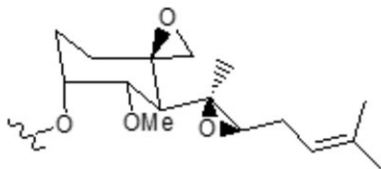
【化 6 1】



30

であり、Wは、

【化 6 2】



40

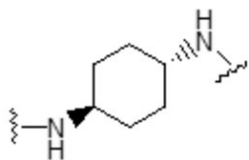
である。

【 0 1 2 6】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5
は、ロイシン、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

50

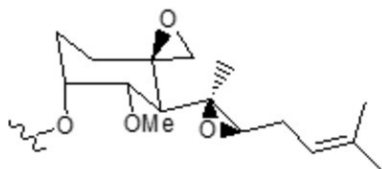
【化 6 3】



であり、Wは、

【化 6 4】

10



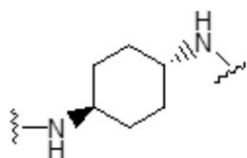
である。

【 0 1 2 7】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、バリン、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

20

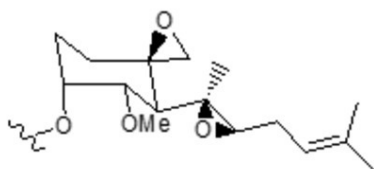
【化 6 5】



であり、Wは、

【化 6 6】

30



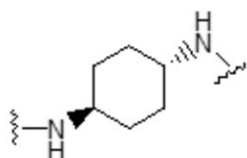
である。

【 0 1 2 8】

40

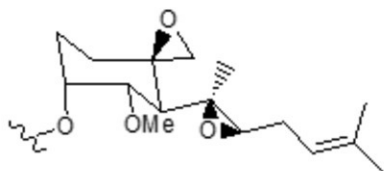
いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、フェニルアラニンであり、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

【化 6 7】



50

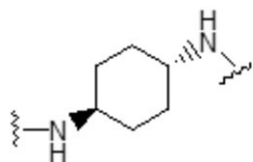
であり、Wは、
【化 6 8】



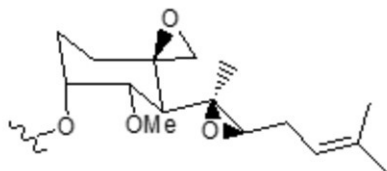
である。

【0129】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、グリシン、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、
【化 6 9】



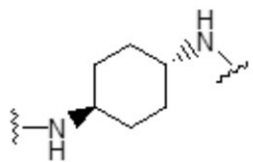
であり、Wは、
【化 7 0】



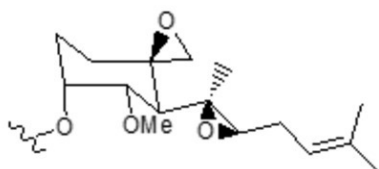
である。

【0130】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり、Q-X-Yは、
【化 7 1】



であり、Wは、
【化 7 2】



10

20

30

40

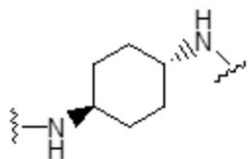
50

である。

【0131】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、バリンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、

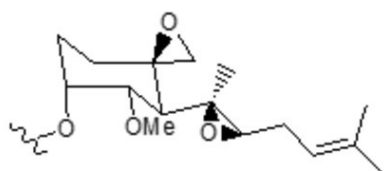
【化73】



10

であり、Wは、

【化74】



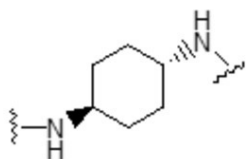
20

である。

【0132】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、フェニルアラニンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、

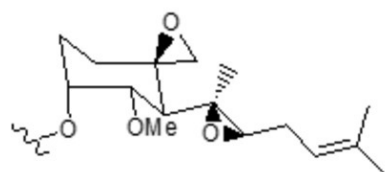
【化75】



30

であり、Wは、

【化76】



40

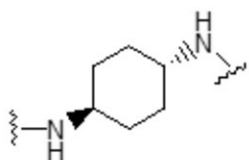
である。

【0133】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_3 は、グリシンであり、 AA_4 は、フェニルアラニンであり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_6 は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、

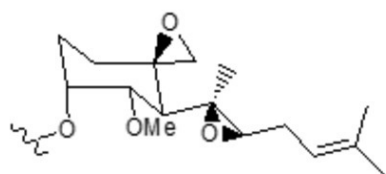
50

【化 7 7】



であり、Wは、

【化 7 8】



10

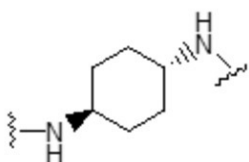
である。

【0 1 3 4】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_3 、 AA_4 、 AA_5 、 AA_6 の各々は、グリシンであり、Q-X-Yは、

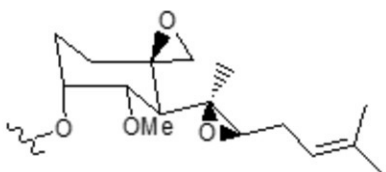
20

【化 7 9】



であり、Wは、

【化 8 0】



30

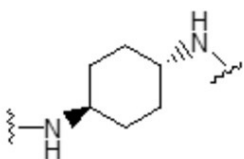
である。

【0 1 3 5】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

40

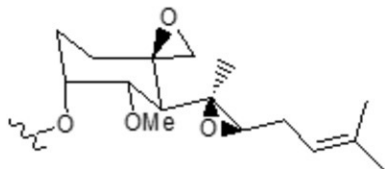
【化 8 1】



であり、Wは、

50

【化 8 2】



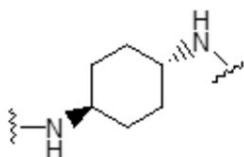
である。

【 0 1 3 6】

10

いくつかの実施形態では、Zは、Hであり、Q-X-Yは、

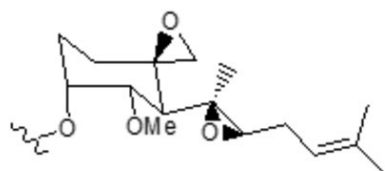
【化 8 3】



であり、Wは、

20

【化 8 4】



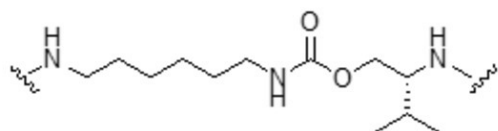
である。

【 0 1 3 7】

30

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、ロイシン、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

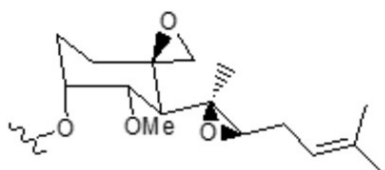
【化 8 5】



であり、Wは、

40

【化 8 6】



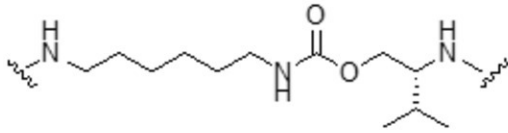
である。

【 0 1 3 8】

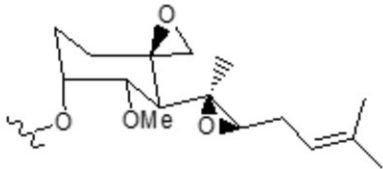
50

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5

は、バリン、 AA_6 は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、
【化 8 7】



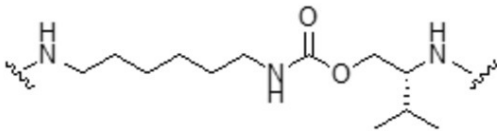
であり、 W は、
【化 8 8】



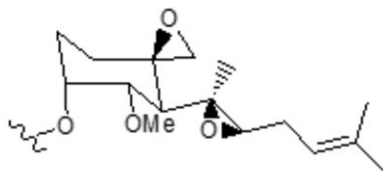
である。

【0139】

いくつかの実施形態では、 Z は、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、フェニルアラニン、 AA_6 は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、
【化 8 9】



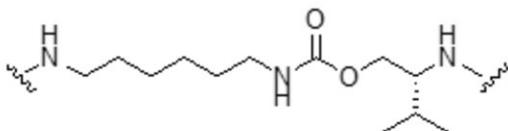
であり、 W は、
【化 9 0】



である。

【0140】

いくつかの実施形態では、 Z は、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、グリシン、 AA_6 は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、
【化 9 1】



であり、 W は、

10

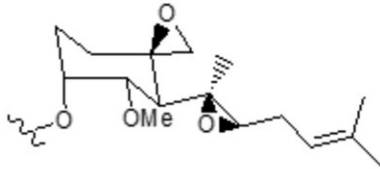
20

30

40

50

【化 9 2】



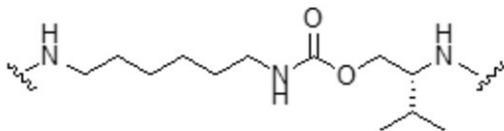
である。

【0141】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、

10

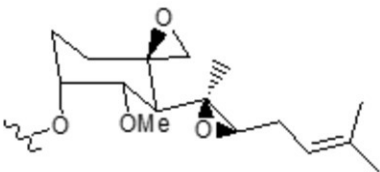
【化 9 3】



であり、Wは、

20

【化 9 4】



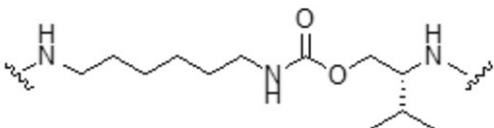
である。

【0142】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、バリンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、

30

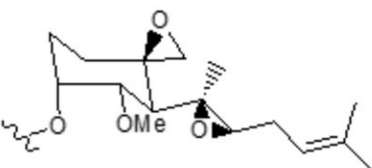
【化 9 5】



であり、Wは、

40

【化 9 6】



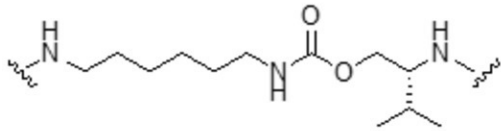
である。

【0143】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$

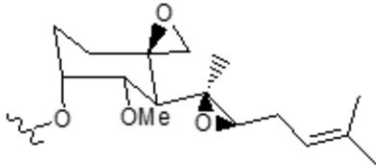
50

ーであり、 AA_5 は、フェニルアラニンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、
【化97】



であり、 W は、
【化98】

10

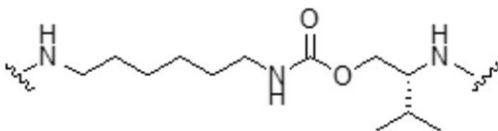


である。

【0144】

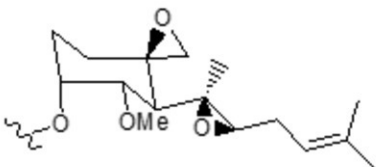
いくつかの実施形態では、 Z は、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_3 は、グリシンであり、 AA_4 は、フェニルアラニンであり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_6 は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、
【化99】

20



であり、 W は、
【化100】

30

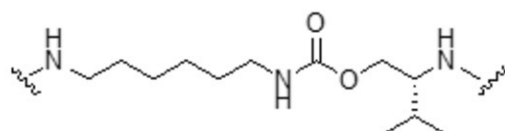


である。

【0145】

いくつかの実施形態では、 Z は、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_3 、 AA_4 、 AA_5 、 AA_6 の各々は、グリシンであり、 $Q-X-Y$ は、
【化101】

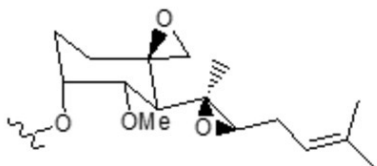
40



であり、 W は、

50

【化 1 0 2】



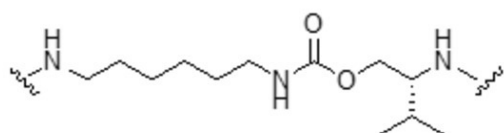
である。

【 0 1 4 6】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

10

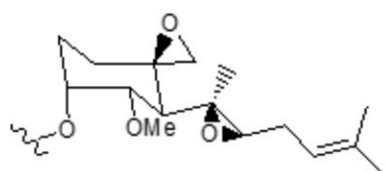
【化 1 0 3】



であり、Wは、

【化 1 0 4】

20



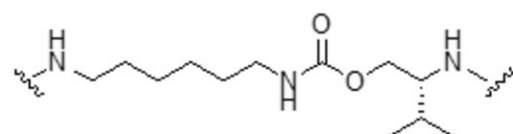
である。

【 0 1 4 7】

いくつかの実施形態では、Zは、Hであり、Q-X-Yは、

【化 1 0 5】

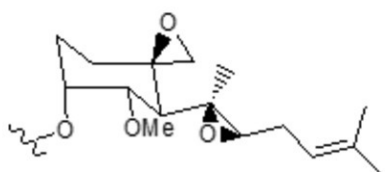
30



であり、Wは、

【化 1 0 6】

40



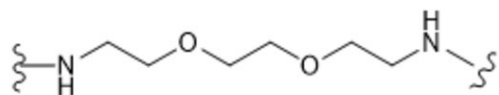
である。

【 0 1 4 8】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

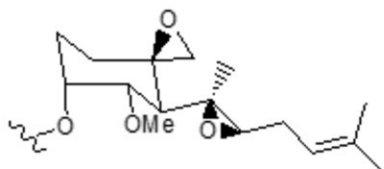
50

【化 1 0 7】



であり、Wは、

【化 1 0 8】



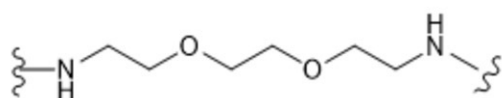
10

である。

【0 1 4 9】

いくつかの実施形態では、Zは、 $\text{H}_2\text{N---AA}_5\text{---AA}_6\text{---C(O)---}$ であり、 AA_5 は、バリンであり、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

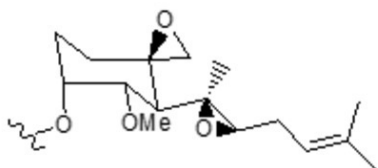
【化 1 0 9】



20

であり、Wは、

【化 1 1 0】



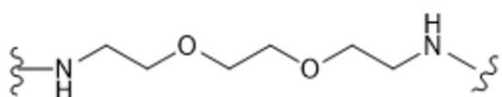
30

である。

【0 1 5 0】

いくつかの実施形態では、Zは、 $\text{H}_2\text{N---AA}_5\text{---AA}_6\text{---C(O)---}$ であり、 AA_5 は、フェニルアラニンであり、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

【化 1 1 1】

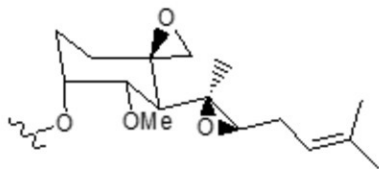


40

であり、Wは、

50

【化 1 1 2】



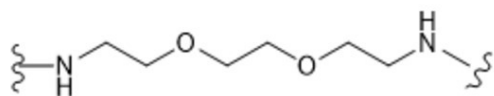
である。

【0 1 5 1】

10

いくつかの実施形態では、Zは、 $\text{H}_2\text{N}-\text{AA}_5-\text{AA}_6-\text{C}(\text{O})-$ であり、 AA_5 は、グリシンであり、 AA_6 は、グリシンであり、 $\text{Q}-\text{X}-\text{Y}$ は、

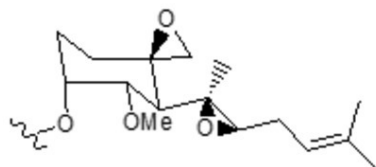
【化 1 1 3】



であり、Wは、

【化 1 1 4】

20



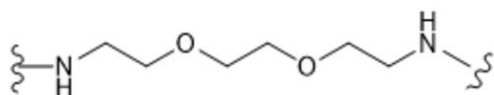
である。

【0 1 5 2】

30

いくつかの実施形態では、Zは、 $\text{H}_2\text{N}-\text{AA}_3-\text{AA}_4-\text{AA}_5-\text{AA}_6-\text{C}(\text{O})-$ であり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり、 $\text{Q}-\text{X}-\text{Y}$ は、

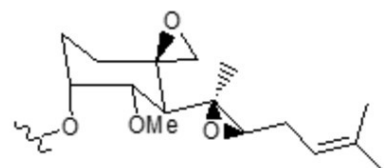
【化 1 1 5】



であり、Wは、

【化 1 1 6】

40

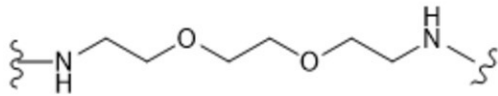


である。

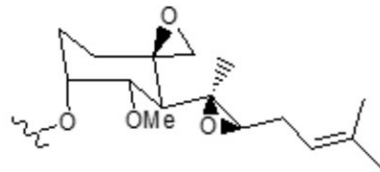
【0 1 5 3】

50

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、バリンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり、Q-X-Yは、
【化117】

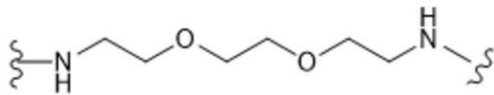


であり、Wは、
【化118】

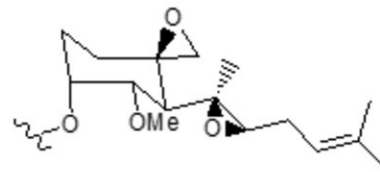


である。
【0154】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_5 は、フェニルアラニンであり、 AA_3 、 AA_4 、又は AA_6 の各々は、グリシンであり、Q-X-Yは、
【化119】

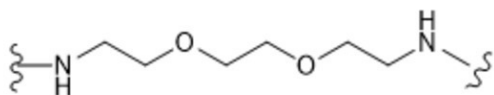


であり、Wは、
【化120】



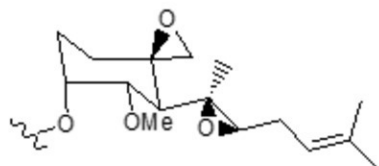
である。
【0155】

いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_3 は、グリシンであり、 AA_4 は、フェニルアラニンであり、 AA_5 は、ロイシンであり、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、
【化121】



であり、Wは、

【化 1 2 2】

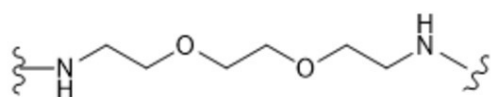


である。

【0 1 5 6】

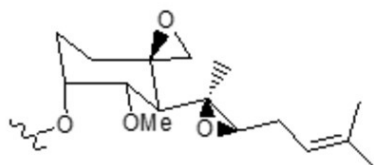
いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_3 、 AA_4 、 AA_5 、及び AA_6 の各々は、グリシンであり、Q-X-Yは、

【化 1 2 3】



であり、Wは、

【化 1 2 4】

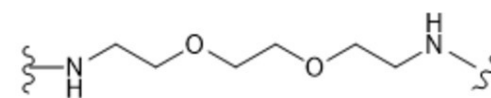


である。

【0 1 5 7】

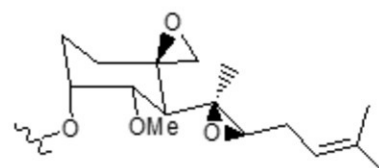
いくつかの実施形態では、Zは、 $H_2N-AA_6-C(O)-$ であり、 AA_6 は、グリシンであり、Q-X-Yは、

【化 1 2 5】



であり、Wは、

【化 1 2 6】



である。

【0 1 5 8】

いくつかの実施形態では、Zは、Hであり、Q-X-Yは、

10

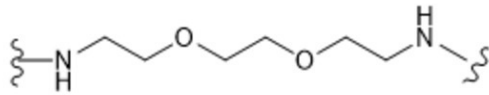
20

30

40

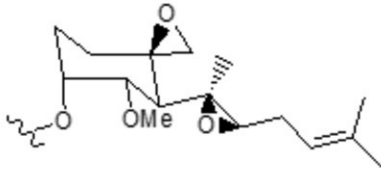
50

【化 1 2 7】



であり、Wは、

【化 1 2 8】



10

である。

【 0 1 5 9】

本開示のコンジュゲートに使用するために修飾され得る他の活性部分には、以下の構造が含まれる。

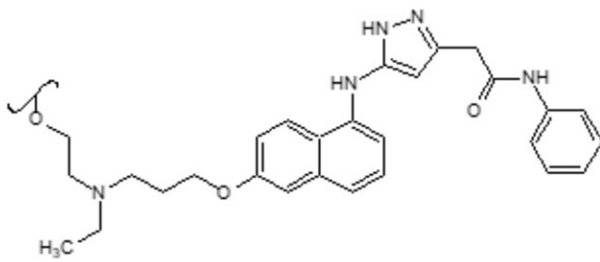
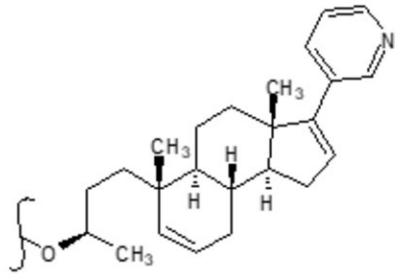
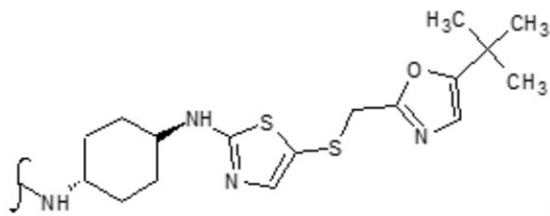
20

30

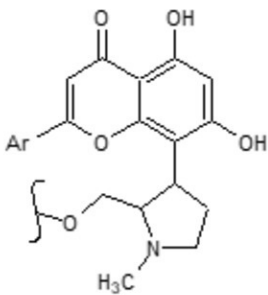
40

50

【化 1 2 9】



、及び



【0 1 6 0】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、表1に記載される式のうちの1つ以上によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、若しくはエステルであり得る：

10

20

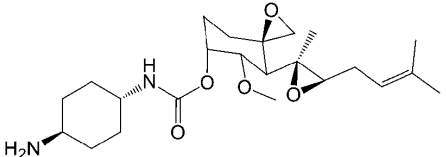
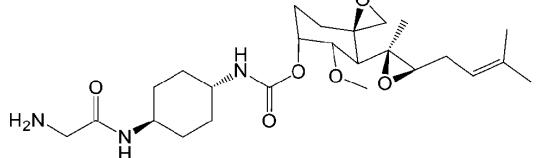
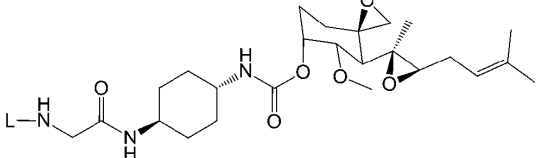
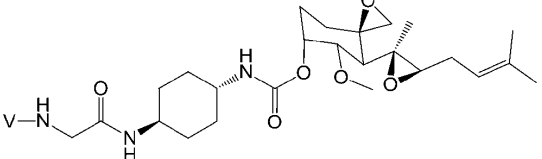
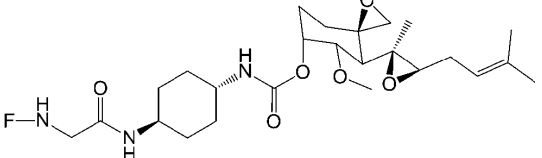
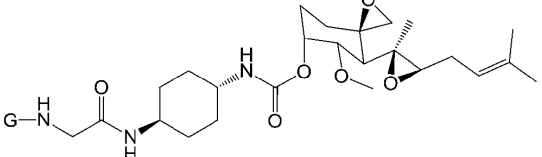
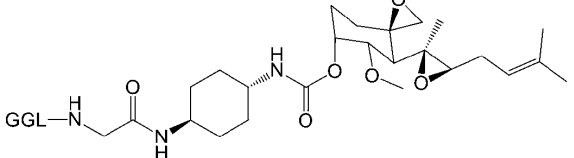
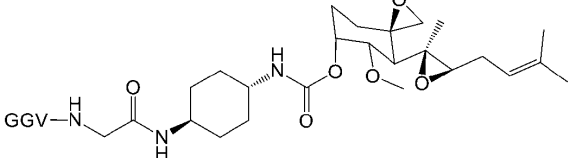
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

化合物番号	化学構造
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物番号	化学構造
1 3	
1 4	
1 5	
1 6	
1 7	
1 8	
1 9	
2 0	

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物番号	化学構造
2 1	
2 2	
2 3	
2 4	
2 5	
2 6	
2 7	
2 8	
2 9	
3 0	

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物番号	化学構造
3 1	
3 2	ポリマー —GGL—
3 3	ポリマー —GGV—
3 4	ポリマー —GGF—
3 5	ポリマー —GGG—
3 6	ポリマー —GFL—
3 7	
3 8	
3 9	L—
4 0	V—

10

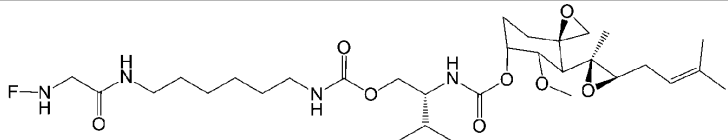
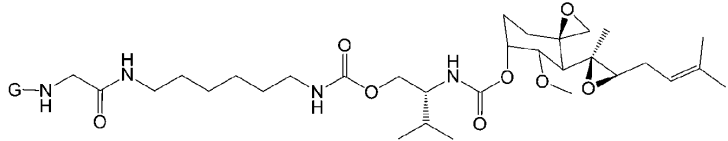
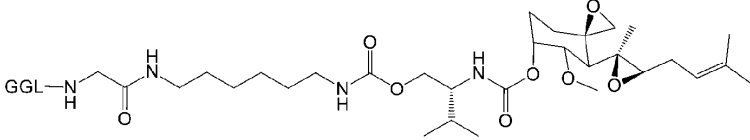
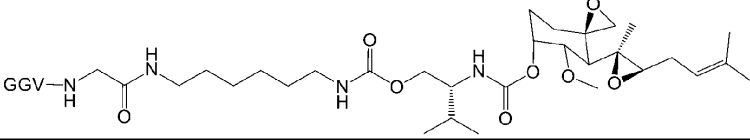
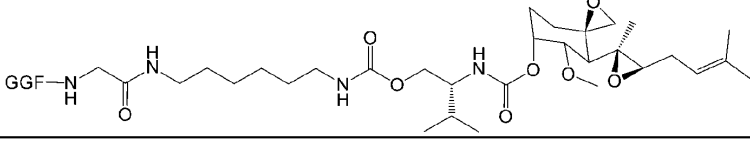
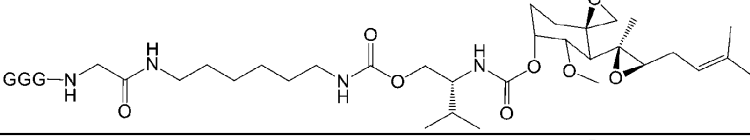
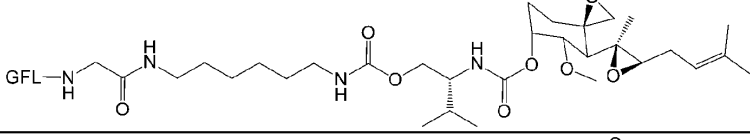
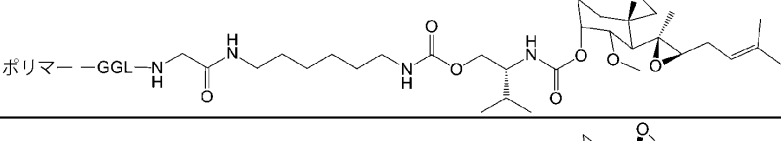
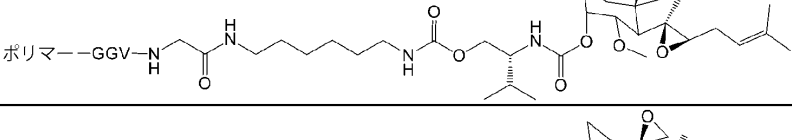
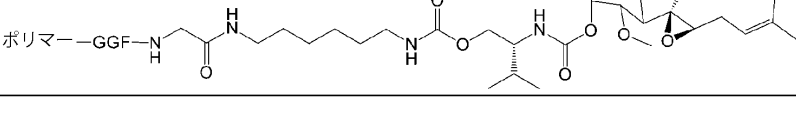
20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物番号	化学構造
4 1	
4 2	
4 3	
4 4	
4 5	
4 6	
4 7	
4 8	ポリマー— 
4 9	ポリマー— 
5 0	ポリマー— 

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物番号	化学構造
5 1	
5 2	
5 3	
5 4	
5 5	
5 6	
5 7	
5 8	
5 9	

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物番号	化学構造
6 0	
6 1	
6 2	
6 3	
6 4	
6 5	
6 6	
6 7	
6 8	

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

化合物番号	化学構造
6 9	
7 0	
7 1	
7 2	
7 3	
7 4	
7 5	
7 6	

10

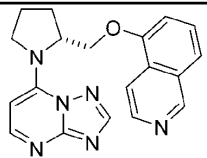
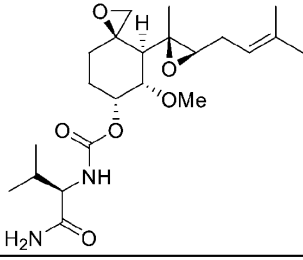
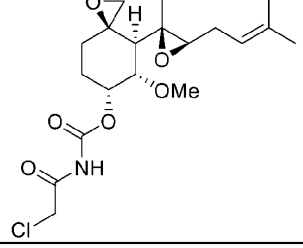
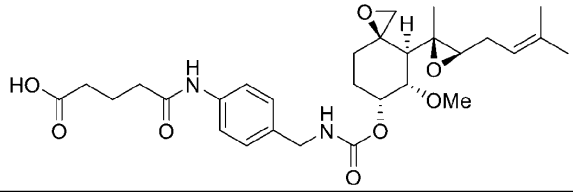
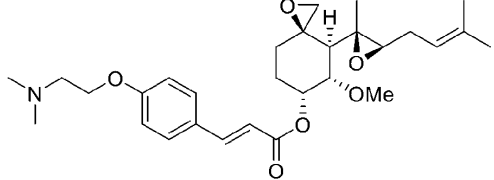
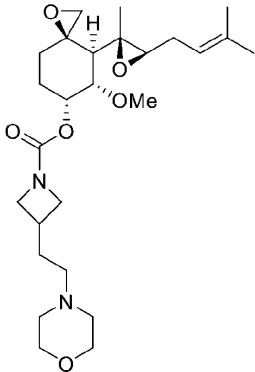
20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物番号	化学構造
7 7	
7 8	
7 9	
8 0	
8 1	
8 2	

10

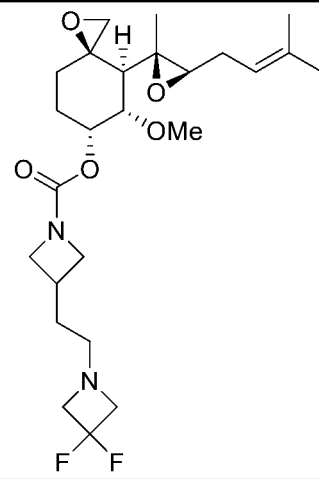
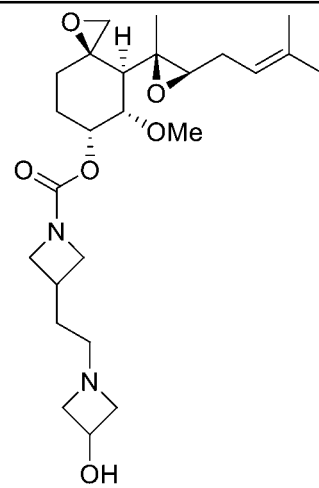
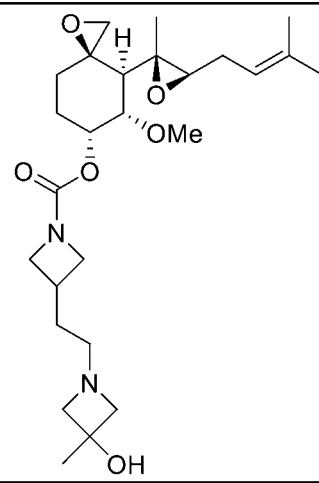
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

化合物番号	化学構造
8 3	
8 4	
8 5	

10

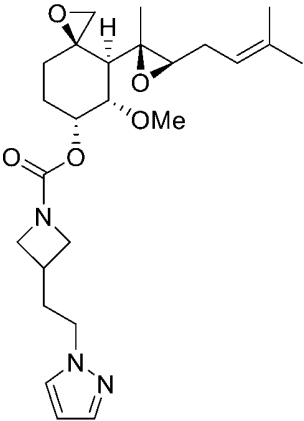
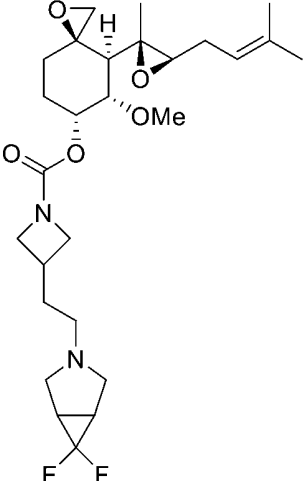
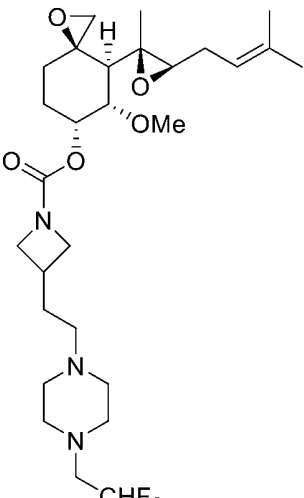
20

30

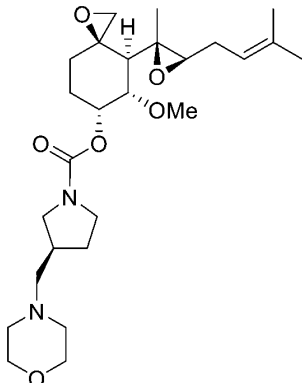
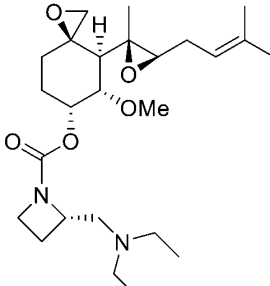
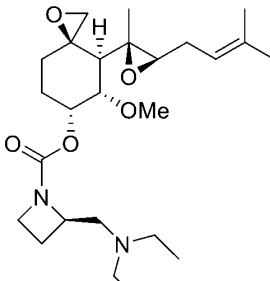
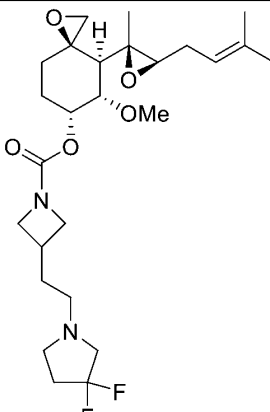
40

50

【表 1 - 1 1】

化合物番号	化学構造
8 6	
8 7	
8 8	

【表 1 - 1 2】

化合物番号	化学構造
8 9	
9 0	
9 1	
9 2	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

化合物番号	化学構造
9 3	
9 4	
9 5	
9 6	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

化合物番号	化学構造
9 7	
9 8	
9 9	
1 0 0	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

化合物番号	化学構造
1 0 1	
1 0 2	
1 0 3	
1 0 4	

10

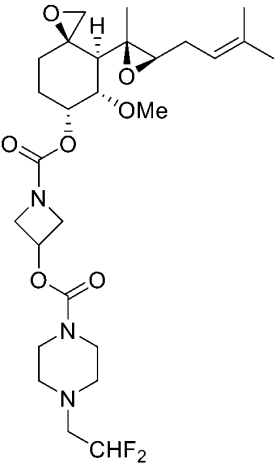
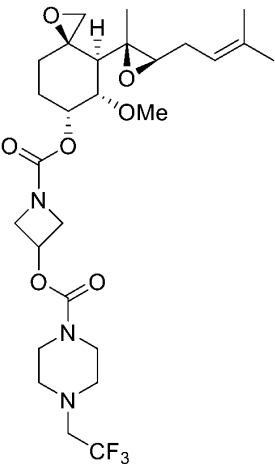
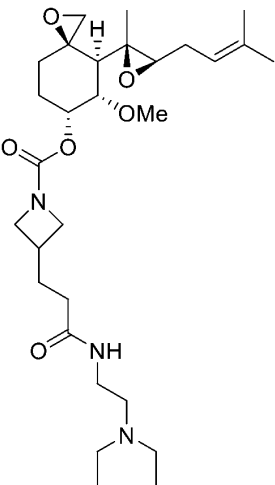
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

化合物番号	化学構造
1 0 5	
1 0 6	
1 0 7	

10

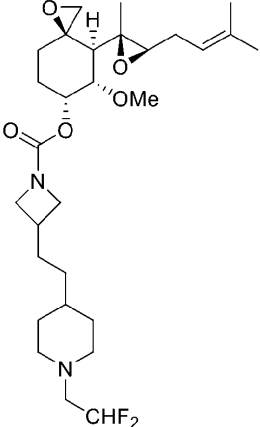
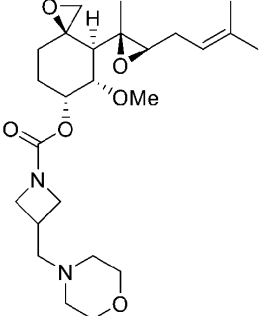
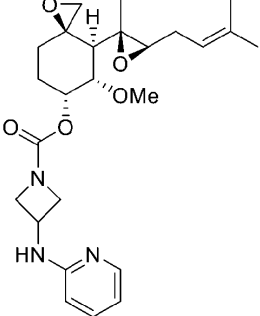
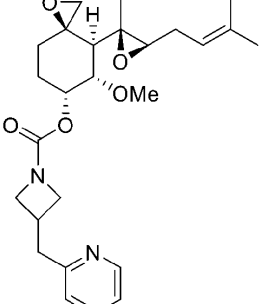
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

化合物番号	化学構造
1 0 8	
1 0 9	
1 1 0	
1 1 1	

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

化合物番号	化学構造
1 1 2	
1 1 3	
1 1 4	
1 1 5	

10

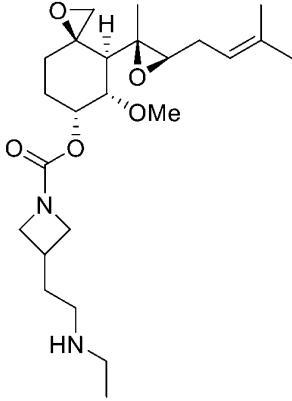
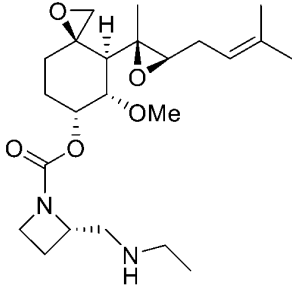
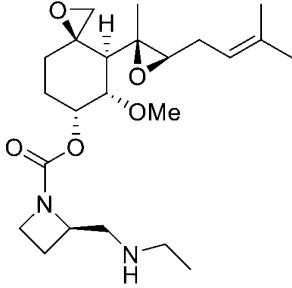
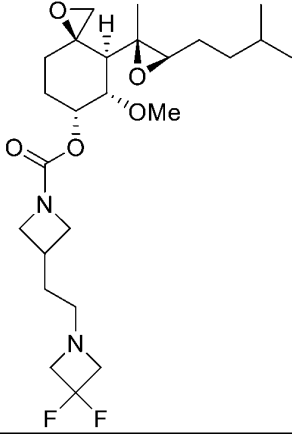
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

化合物番号	化学構造
1 1 6	
1 1 7	
1 1 8	
1 1 9	

10

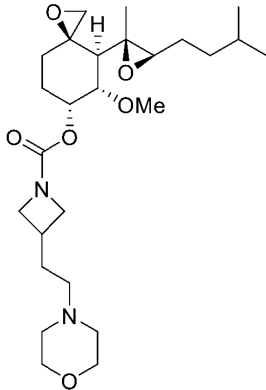
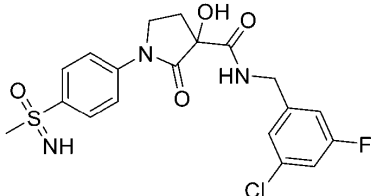
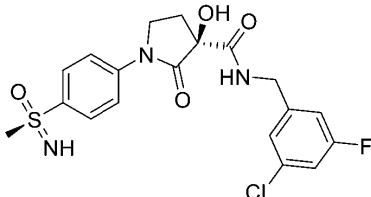
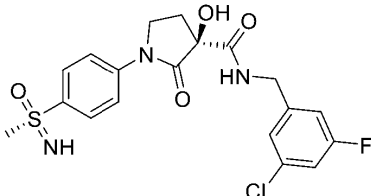
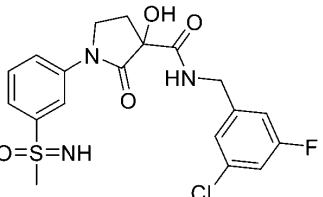
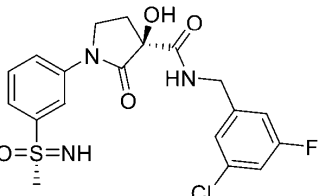
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

化合物番号	化学構造
1 2 0	
1 2 1	
1 2 2	
1 2 3	
1 2 4	
1 2 5	

10

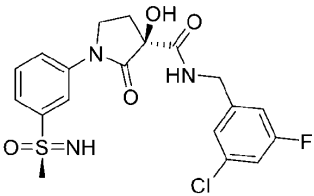
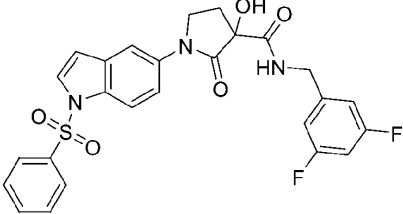
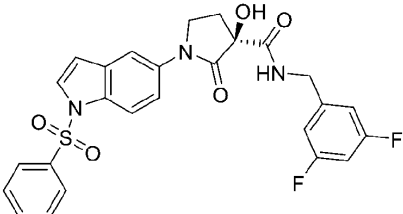
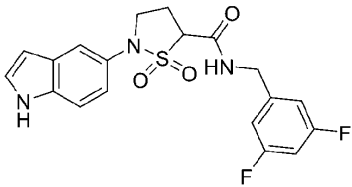
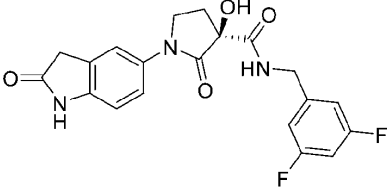
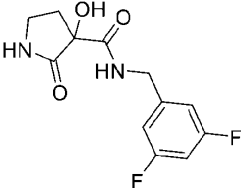
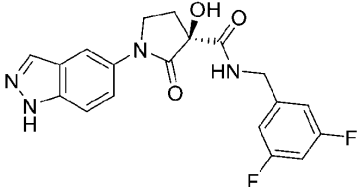
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

化合物番号	化学構造
1 2 6	
1 2 7	
1 2 8	
1 2 9	
1 3 0	
1 3 1	
1 3 2	

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

化合物番号	化学構造
1 3 3	
1 3 4	
1 3 5	
1 3 6	
1 3 7	
1 3 8	

* 式中、ポリマーは、以下の構造：

10

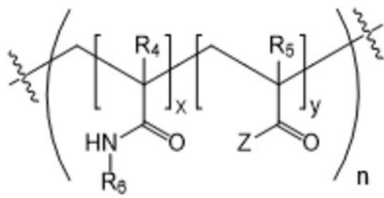
20

30

40

50

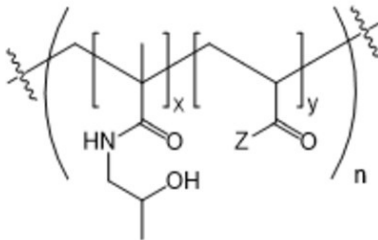
【化 1 3 0】



10

を有し、好ましくは、以下の構造：

【化 1 3 1】



20

を有する。

【0 1 6 1】

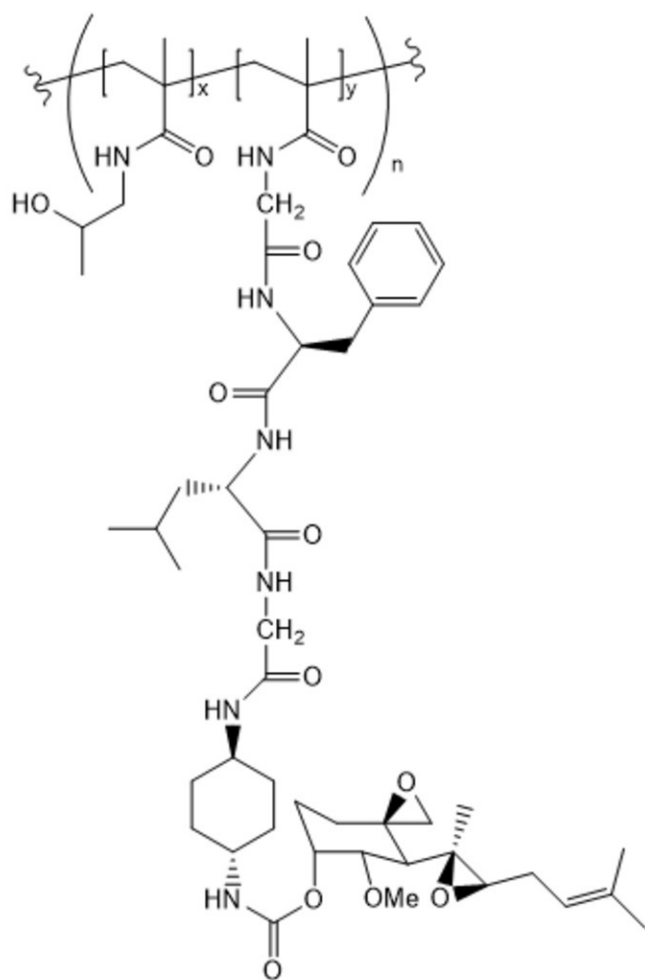
いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、

30

40

50

【化 1 3 2】



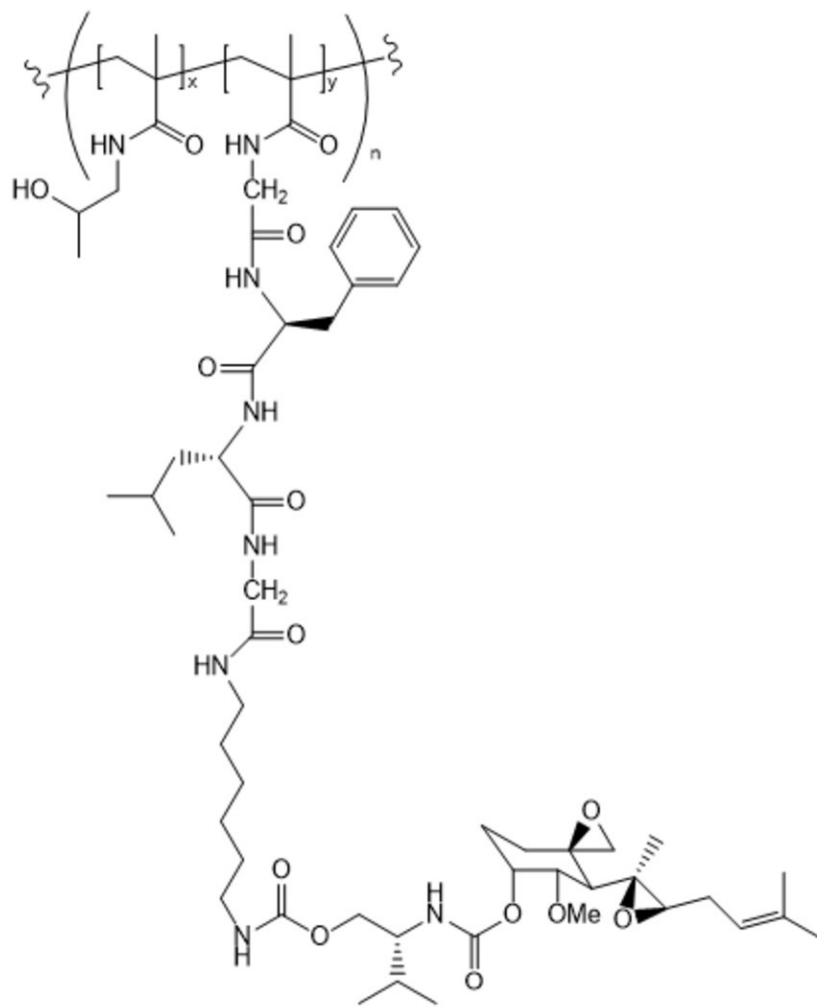
(化合物 1)、

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、若しくはエステルであり得る。

【0 1 6 2】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、

【化 1 3 3】



(化合物 2) 、

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、若しくはエステルであり得る。

【 0 1 6 3】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、

10

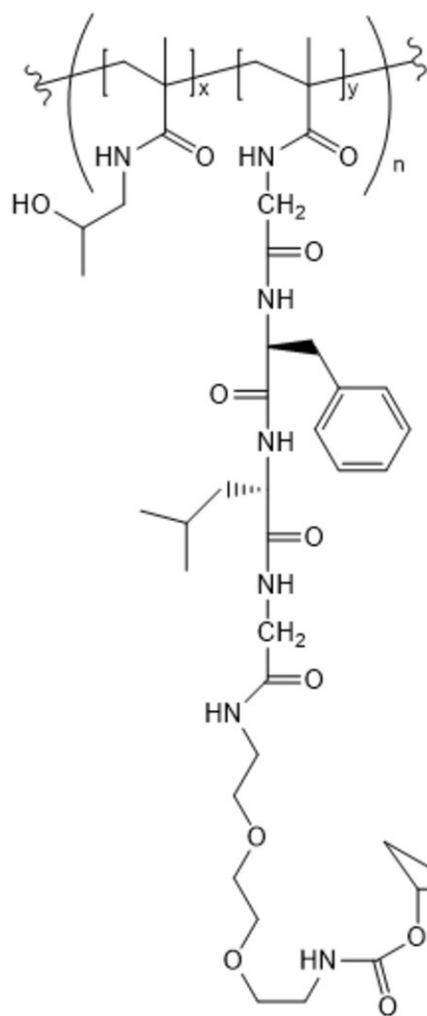
20

30

40

50

【化 1 3 4】



(化合物 3)、

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、若しくはエステルであり得る。

【0164】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、

10

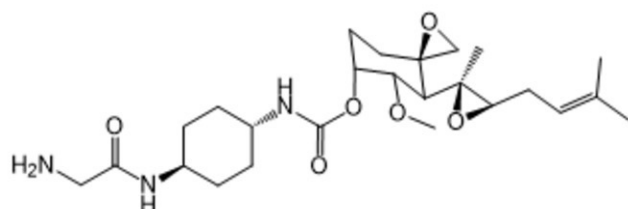
20

30

40

50

【化 1 3 7】



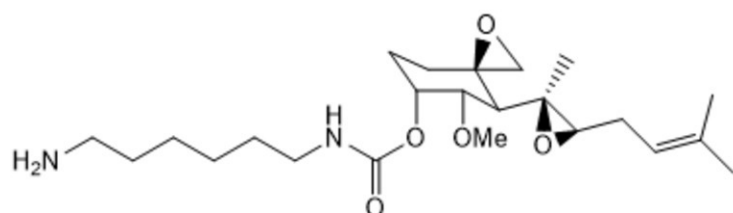
又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、若しくはエステルであり得る。

10

【0 1 6 7】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、

【化 1 3 8】



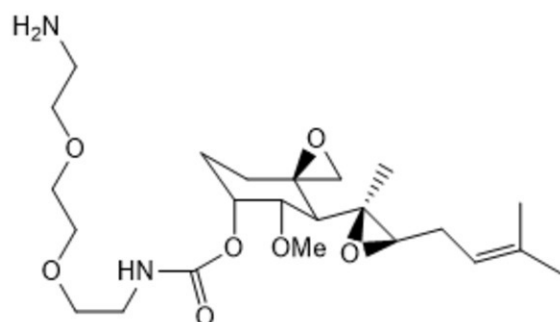
20

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、若しくはエステルであり得る。

【0 1 6 8】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、

【化 1 3 9】



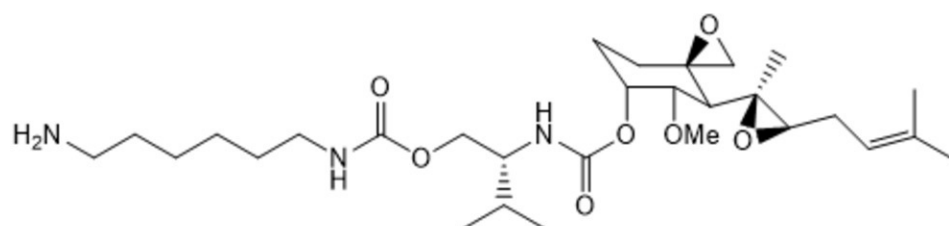
30

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、若しくはエステルであり得る。

【0 1 6 9】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、

【化 1 4 0】



40

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、若しくはエステルであり得る。

50

【0170】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、cis-(3aRS, 9bRS)-7-(ベンゼンスルホニルアミノ)-1, 3a, 4, 9b-テトラヒドロ-2H-フロ[2, 3-c]クロメン-6-カルボン酸；cis-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-ジエチルアミノプロピル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 3a, 4, 9b-テトラヒドロ-2H-フロ[2, 3-c]クロメン-6-カルボン酸；cis-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-{ピロリジン-1-イル}プロピル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 3a, 4, 9b-テトラヒドロ-2H-フロ[2, 3-c]クロメン-6-カルボン酸；cis-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 3a, 4, 9b-テトラヒドロ-2H-フロ[2, 3-c]クロメン-6-カルボン酸；cis-(3aR, 9bR)-7-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 3a, 4, 9b-テトラヒドロ-2H-フロ[2, 3-c]クロメン-6-カルボン酸；cis-(3aS, 9bS)-7-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 3a, 4, 9b-テトラヒドロ-2H-フロ[2, 3-c]クロメン-6-カルボン酸；7-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 2-ジヒドロフロ[2, 3-c]キノリン-6-カルボン酸ギ酸塩；7-(ベンゼンスルホニルアミノ)-1, 2-ジヒドロフロ[2, 3-c]キノリン-6-カルボン酸ギ酸塩；cis-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 2, 3a, 4, 5, 9b-ヘキサヒドロフロ[2, 3-c]キノリン-6-カルボン酸；(1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-4-カルボン酸；(1aR, 7bS)-5-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-4-カルボン酸；(1aS, 7bR)-5-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-4-カルボン酸；(1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-7b-メチル-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-4-カルボン酸；(1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-7b-メチル-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-4-カルボン酸；cis-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(4-ジメチルアミノ-ブチルアミノ)-ベンゼンスルホニルアミノ]-1, 3a, 4, 9b-テトラヒドロ-2H-フロ[2, 3-c]クロメン-6-カルボン酸；(1aR, 7bS)-5-[2-(3-ジエチルアミノプロピル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-4-カルボン酸；(1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 1-ジフルオロ-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-4-カルボン酸；(1aR, 7bS)-5-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 1-ジフルオロ-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-4-カルボン酸；(1aS, 7bR)-5-[2-(3-ジエチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 1-ジフルオロ-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ[c]クロメン-4-カルボン酸；(1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-エチルアミノプロブ-1-エニル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 1a, 2, 7b

-テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R, 7 b S) -
 5 - [2 ((Z) - 3 - エチルアミノプロプ-1-エニル) - 4 - フルオロベンゼンスル
 ホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-
 カルボン酸; (1 a S, 7 b R) - 5 - [2 ((Z) - 3 - エチルアミノプロプ-1-エ
 ニル) - 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒド
 ロ-シクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2
 [(Z) - 3 - (ピロリジン-1-イル) プロプ-1-エニル] - 4 - フルオロベンゼン
 スルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロ-シクロプロパ [c] クロメン
 -4-カルボン酸; (1 a R, 7 b S) - 5 - {2 [(Z) - 3 - (ピロリジン-1-イル
) プロプ-1-エニル] - 4 - フルオロベンゼンスルホニル-アミノ} - 1, 1 a, 2
 , 7 b - テトラヒドロ-シクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a S, 7 b
 R) - 5 - {2 [(Z) - 3 - (ピロリジン-1-イル) プロプ-1-エニル] - 4 - フ
 ルオロベンゼンスルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロ-シクロプロパ
 [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 - (3-ジメチル
 アミノプロピルアミノ) - ベンゼンスルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒ
 ドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R, 7 b S) - 5 - [2 - (3-ジメチル
 アミノプロピルアミノ) ベンゼンスルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7
 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a S, 7 b R) -
 5 - [2 - (3-ジメチルアミノプロピル-アミノ) ベンゼンスルホニルアミノ] - 1,
 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R
 S, 7 b S R) - 5 - [2 - (4-ジメチルアミノブチルアミノ) ベンゼンスルホニルア
 ミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン
 酸; (1 a R, 7 b S) - 5 - [2 - (4-ジメチルアミノ-ブチルアミノ) ベンゼンス
 ルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4
 -カルボン酸; (1 a S, 7 b R) - 5 - [2 - (4-ジメチルアミノブチルアミノ) -
 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1
 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 - (5-ジメチルアミノ-ペンチルアミノ) ベンゼンス
 ルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4
 -カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2 [(Z) - 3 - (propyl-2-
 イル) アミノプロプ-1-エニル] - 4 - フルオロベンゼンスルホニル-アミノ} - 1,
 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R
 S, 7 b S R) - 5 - {2 [(Z) - 3 - ((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル
) アミノプロプ-1-エニル] - 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ} - 1, 1 a
 , 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S,
 7 b S R) - 5 - {2 [(Z) - 3 - ((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)
 アミノプロプ-1-エニル] - 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ} - 1, 1 a,
 2, 7 b - テトラヒドロ-シクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S,
 7 b S R) - 5 - [2 ((Z) - 4-ジエチルアミノブト-1-エニル) - 4 - フルオロ
 ベンゼンスルホニル-アミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c]
 クロメン-4-カルボン酸; (1 a R, 7 b S) - 5 - [2 ((Z) - 4-ジエチルアミ
 ノブト-1-エニル) - 4 - フルオロベンゼンスルホニル-アミノ] - 1, 1 a, 2, 7
 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a S, 7 b R) -
 5 - [2 ((Z) - 4-ジエチルアミノブト-1-エニル) - 4 - フルオロベンゼンスル
 ホニル-アミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロ-シクロプロパ [c] クロメン-
 4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2 - [2 - (4-エチルピペラジン-
 1-イル) - エチル] - 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b
 - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R)
 - 5 - {2 [(Z) - 3 - (アゼチジン-1-イル) プロプ-1-エニル] - 4 - フルオ
 ロベンゼンスルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロ-シクロプロパ [c]
 クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2 [(Z) - 3 - (3

-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)プロプ-1-エニル]-4-フルオロベンゼン-スルホニルアミノ}-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(アゼチジン-1-イル)プロピル]-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ}-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-4-ジエチルアミノブチル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[N-(4-ジメチルアミノブチル)-N-メチルアミノ]-ベンゼンスルホニル-アミノ}-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[(S)-1-エチルピロリジン-3-イルカルバモイル]-メチル]-4-フルオロベンゼンスルホニル-アミノ}-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-エチルアゼチジン-3-イル)-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ]-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[(R)-1-エチルピロリジン-3-イルカルバモイル]メチル]-4-フルオロベンゼンスルホニル-アミノ}-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(ピロリジン-1-イル)-エチル]-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ}-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(R)-1-エチルピロリジン-3-イルメチル]-4-フルオロベンゼンスルホニル-アミノ]-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(R)-1-エチルピロリジン-3-イルメチル]-4-フルオロベンゼンスルホニル-アミノ]-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[(S)-1-エチルピロリジン-2-イル)カルボニル-アミノメチル]-4-フルオロベンゼン-スルホ
 ニルアミノ}-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-ジメチルアミノブチルアミノ)-4-フルオロベンゼンスルホニル-アミノ]-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(S)-1-エチル-ピロリジン-3-イルメチル]-4-フルオロベンゼンスルホニル-アミノ]-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-ジメチルアミノプロピルカルバモイル)ベンゼン-スルホニルアミノ]-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-(S)-1-エチル-ピロリジン-3-イル]-N-メチルカルバモイル]メチル}-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-(R)-1-エチル-ピロリジン-3-イル]-N-メチルカルバモイル]メチル}-4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ)-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(S)-1-エチルピロリジン-2-イル)エチルアミノ]-ベンゼンスルホニル-アミノ}-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(R)-1-エチルピロリジン-2-イル)エチルアミノ]-ベンゼンスルホニル-アミノ}-1, 1a, 2, 7b-テトラヒドロシクロプロパ-[c]クロメン-4-カルボン酸; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(

10

20

30

40

50

3-N, N, -ジエチルアミノプロピルアミノ) ベンゼン-スルホニルアミノ] - 1, 1
 a, 2, 7 b-テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S
 , 7 b S R) - 5 - (2 - { [(R) - 1-エチルピロリジン-2-イル) カルボニル
 -アミノ] メチル} - 4-フルオロベンゼン-スルホニルアミノ) - 1, 1 a, 2, 7 b-
 テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 -
 {2 - [(1-エチルアゼチジン-3-イルメチル) アミノ] ベンゼン-スルホニル
 アミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボ
 ン酸; (1 a S, 7 b R) - 5 - [2 - ((Z) - 3-ジエチルアミノプロプ-1-エニ
 ル) ベンゼン-スルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラヒドロシクロプロパ [c]
] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R, 7 b S) - 5 - [2 - ((Z) - 3-ジエチル
 アミノプロプ-1-エニル) ベンゼン-スルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラ
 ヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - (2 - {N - [(R) - 1-エチルピロリジン-2-イル) カルボニル] - N-メチル-
 アミノメチル} - 4-フルオロベンゼン-スルホニルアミノ) - 1, 1 a, 2, 7 b-テト
 ラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 -
 (2 - {N - [(S) - 1-エチルピロリジン-2-イル) カルボニル] - N-メチル
 アミノ-メチル} - 4-フルオロベンゼン-スルホニルアミノ) - 1, 1 a, 2, 7 b-テ
 トラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 -
 [2 - (4-ジメチルアミノブチルアミノ) - 4-フルオロベンゼン-スルホニル-アミ
 ノ] - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸
 ; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2 - [(R) - 1-エチルピロリジン-3-イルメ
 チル) アミノ] - ベンゼン-スルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラヒドロシク
 ロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2 - [(
 (S) - 1-エチルピロリジン-3-イルメチル) アミノ] - ベンゼン-スルホニルアミノ
 } - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸
 ; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 - (4-エチル-2-オキソピペラジン-1-イル
 メチル) - 4-フルオロベンゼン-スルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラヒ
 ドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 -
 (1-エチルピペリジン-4-イルメチル) - 4-フルオロ-ベンゼン-スルホニルアミ
 ノ] - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン
 酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2 - [2 - (1-エチルアゼチジン-3-イル) エ
 チル] - 4-フルオロ-ベンゼン-スルホニル-アミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラヒ
 ドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2 -
 [(S) - 1-アザビシクロ [2. 2. 2] oct-3-イル) アミノ] ベンゼン-ス
 ルホニル-アミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-
 4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2 - [(R) - 1-アザビシクロ-
 [2. 2. 2] oct-3-イル) アミノ] ベンゼン-スルホニル-アミノ} - 1, 1 a,
 2, 7 b-テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7
 b S R) - 5 - (2 - {[(S) - 1-エチルピロリジン-3-カルボニル) アミノ]
 メチル} - 4-フルオロ-ベンゼン-スルホニルアミノ) - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラヒ
 ドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2 -
 [2 - ((R) - 1-エチルピロリジン-3-イルアミノ) エチル] - 4-フルオロ-
 ベンゼン-スルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラヒドロシクロプロパ [c]
 クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2 - [(R) - 1-エチ
 ルピロリジン-3-イル) アミノ] - ベンゼン-スルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b
 -テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4-カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R
) - 5 - {2 - [(S) - 1-エチルピロリジン-3-イル) アミノ] - ベンゼン-スル
 ホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b-テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン-4
 -カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - (2 - {[(R) - 1-エチルピロリジ
 ン-3-カルボニル) アミノ] - メチル} - 4-フルオロ-ベンゼン-スルホニルアミノ

10

20

30

40

50

) - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸 ; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 - ((Z) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - メチルプロブ - 1 - エニル) - 4 - フルオロベンゼン - スルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸 ; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2 - [2 - ((R) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イル) エチルアミノ] - ベンゼン - スルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸 ; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {2 - [2 - ((S) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イル) エチルアミノ] - ベンゼン - スルホニル - アミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸 ; (1 a R, 7 b S) - 5 - [2 - ((S) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イルオキシメチル) - 4 - フルオロ - ベンゼン - スルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸 ; (1 a R, 7 b S) - 5 - [2 - ((R) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イルオキシメチル) - 4 - フルオロ - ベンゼン - スルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸 ; (1 a R, 7 b S) - 5 - [2 - (1 - エチルピペリジン - 3 - イルメチル) - 4 - フルオロベンゼン - スルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸 ; (1 a R, 7 b S) - 5 - {2 - [2 - ((R) - 1 - エチルピロリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - フルオロベンゼン - スルホニル - アミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸、並びにその薬学的に許容される塩、立体異性体、エステル、及びプロドラッグから選択することができる。

10

20

【0171】

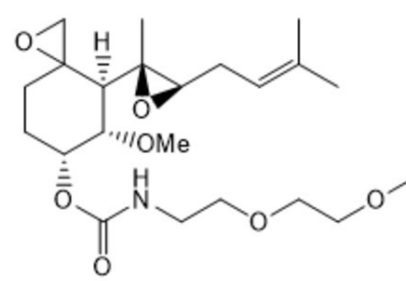
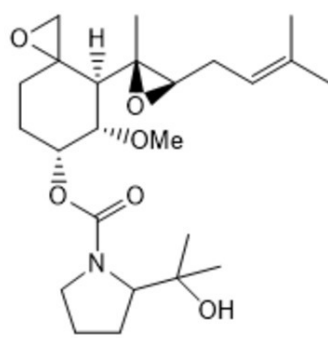
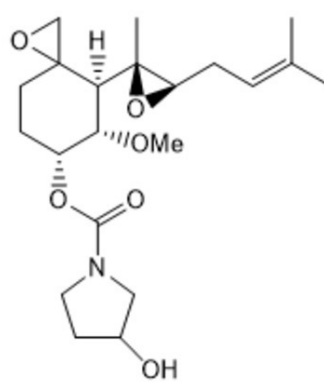
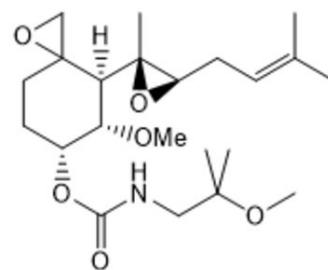
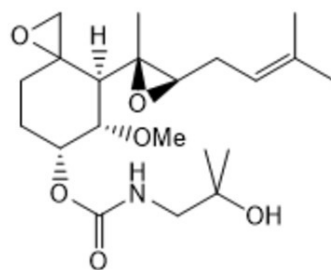
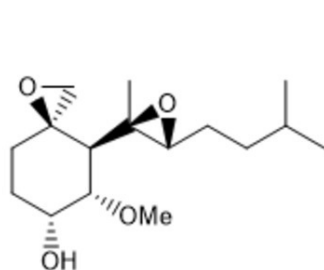
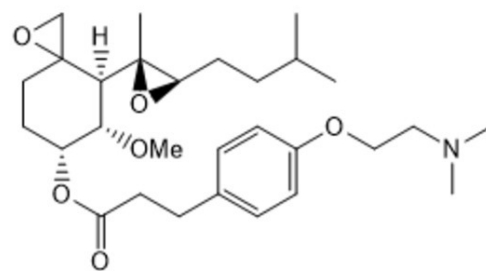
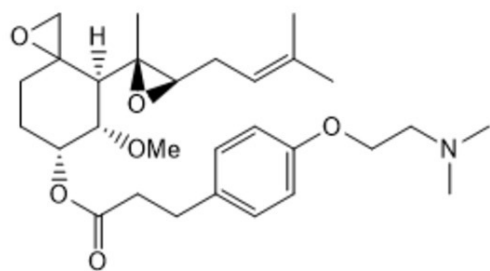
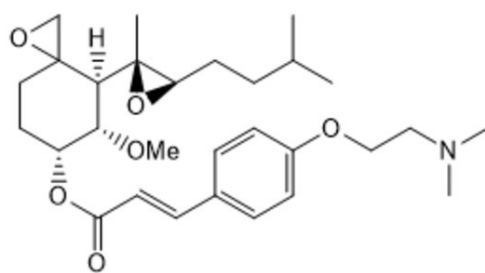
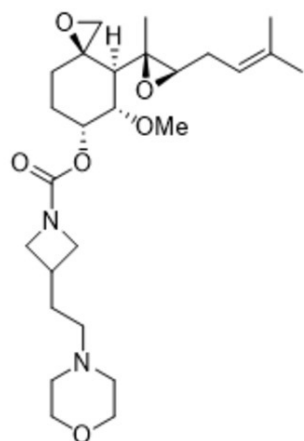
いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、

30

40

50

【化 1 4 1 - 1】



10

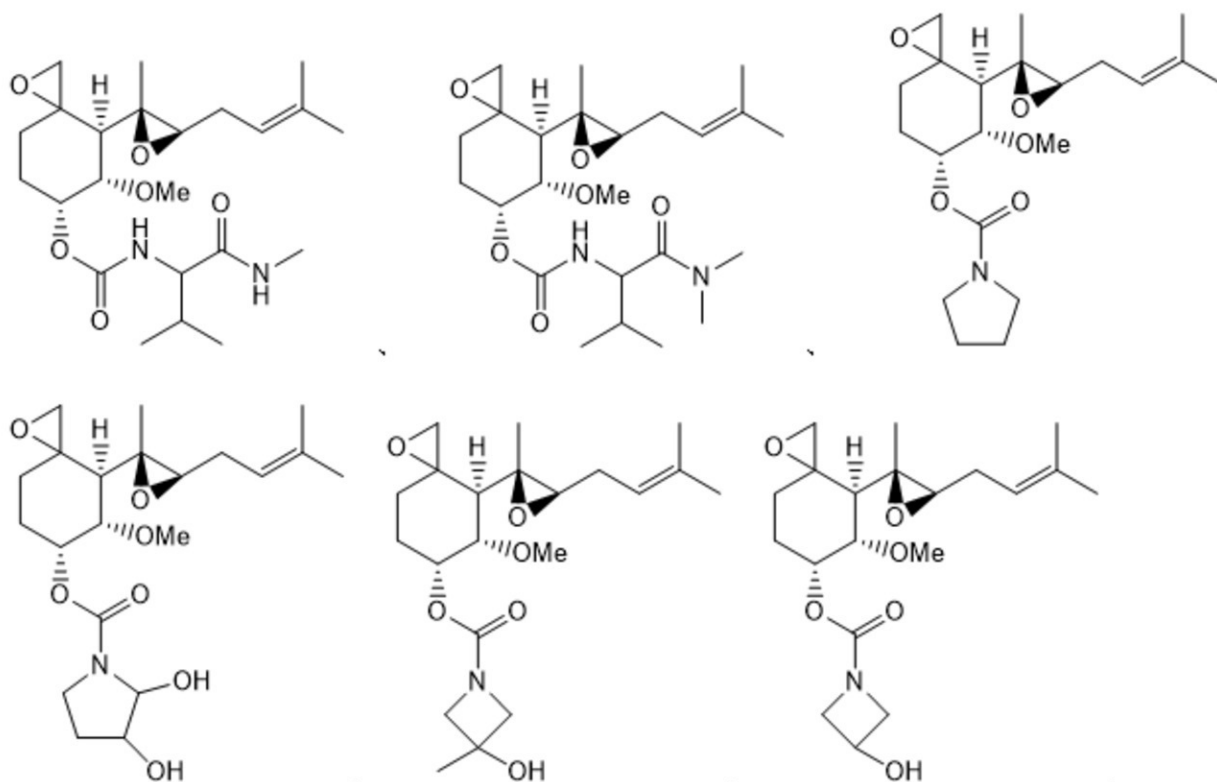
20

30

40

50

【化 1 4 1 - 2】



10

20

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、若しくはエステルから選択することができる。

【0172】

本開示の目的のため、化学元素は、元素周期表、C A S 版、化学及び物理学ハンドブック、第 6 7 版、1 9 8 6 ～ 1 9 8 7 年、表紙の内側に従って特定される。

【0173】

「アルキル」という用語は、指定された炭素原子数、又は指定がない場合は最大 3 0 個の炭素原子を有する、完全に飽和した分枝又は非分枝炭素鎖基 (radical) を指す。例えば、「低級アルキル」とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、及びオクチルなどの 1 ～ 1 0 個の炭素数を有するアルキル、並びにこれらのアルキルの位置異性体であるものを指す。炭素数 1 0 ～ 3 0 個のアルキルには、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、ヘンイコシル、ドコシル、トリコシル、及びテトラコシルなどが含まれる。特定の態様では、直鎖又は分枝鎖アルキルは、その骨格中に 3 0 個以下 (例えば、直鎖については $C_1 \sim C_{30}$ 、分枝鎖については $C_3 \sim C_{30}$)、より好ましくは 2 0 個以下の炭素原子を有する。同様に、特定のシクロアルキルは、その環構造中に 3 ～ 1 0 個の炭素原子を有し、その環構造中に 5、6、又は 7 個の炭素原子を含んでもよい。

30

40

【0174】

炭素数が別途指定されない限り、本明細書で使用する「低級アルキル」とは、上記で定義したようなアルキル基を意味するが、その骨格構造中に 1 ～ 1 0 個の炭素、又は 1 ～ 6 個の炭素原子を有するものを意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、及び *tert*-ブチルである。同様に、「低級アルケニル」及び「低級アルキニル」は、同様の鎖長を有する。本出願全体を通じて、特定のアルキル基は低級アルキルである。特定の態様では、本明細書でアルキルと称する置換基は、低級アルキルである。

50

【0175】

本明細書で使用する「炭素環」という用語は、環の各原子が炭素である芳香族環又は非芳香族環を指す。

【0176】

本明細書で使用される用語「アリアル」には、0～4個のヘテロ原子を含んでもよい5員、6員、及び7員の単環芳香族基が含まれ、例えば、ベンゼン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、及びピリミジンなどである。環構造中にヘテロ原子を有するこれらのアリアル基は、「アリアル複素環」又は「複素芳香族」とも称される。芳香環は、1つ以上の環位置において、上記のような置換基、例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又は複素芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などで置換され得る。「アリアル」という用語には、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通する2つ以上の環状環（環は「縮合環」である）（ここで、環のうちの少なくとも1つは芳香族であり、他の環状環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアル、及び／又はヘテロシクリルであり得る）を有する多環式環系も含まれる。

【0177】

「アルケニル」とは、指定された炭素原子数、又は炭素原子数の制限が指定されていない場合は最大26個の炭素原子を有する、分岐又は非分岐の不飽和炭素鎖基を指す。基中に1つ以上の二重結合を有する。6～26個の炭素原子数のアルケニルには、様々な異性体形態の、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、エイコセニル、ヘンエイコソエニル（heneicosoenyl）、ドコセニル、トリコセニル、及びテトラコセニルが含まれ、不飽和結合は基中のどこかの場所に位置することができ、二重結合に対して（Z）又は（E）の配置をとることができる。

【0178】

「アルキニル」という用語は、アルケニルの範囲にあるが、基中に1つ以上の三重結合を有するヒドロカルビル基を指す。

【0179】

本明細書で使用する「アルコキシル」又は「アルコキシ」という用語は、酸素基が結合した、以下に定義するアルキル基を指す。代表的なアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどが含まれる。「エーテル」は、酸素によって共有結合した2つの炭化水素である。したがって、そのアルキルをエーテルにするか又はそのようにアルコキシを模倣するアルキルの置換基は、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アルケニル、 $-O-$ アルキニル、 $-O-(CH_2)_m-R_1$ （式中、m及び R_1 は以下に記載する）のうちの1つによって表すことができる。

【0180】

「ヘテロシクリル」又は「複素環基」という用語は、環構造が1～4個のヘテロ原子を含む、3～10員環構造、より好ましくは3～7員環を指す。複素環はまた、多環であり得る。ヘテロシクリル基には、例えば、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチイン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラ

ザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、アゼチジノン及びピロリジノンなどのラクタム、スルタム、スルトンなどが含まれる。複素環は、1つ以上の位置において、上記のような置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、スルファモイル、スルフィニル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族又は複素芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などで置換することができる。

【0181】

「アルキルチオ」という用語は、硫黄基が結合した、上記で定義したアルキル基を指す。特定の態様では、「アルキルチオ」部分は、 $-(S)-$ アルキル、 $-(S)-$ アルケニル、 $-(S)-$ アルキニル、及び $(S)-(CH_2)_m-R_1$ (m 及び R_1 は以下で定義される)うちの1つによって表される。代表的なアルキルチオ基には、メチルチオ、エチルチオなど含まれる。

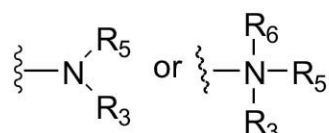
【0182】

本明細書で使用する場合、「ニトロ」という用語は、 $-NO_2$ を意味し、「ハロゲン」という用語は、 F 、 Cl 、 Br 、又は I を指し、「スルフヒドリル」という用語は、 $-SH$ を意味する。「ヒドロキシル」という用語は、 $-OH$ を意味し、「スルホニル」という用語は、 $-SO_2-$ を意味する。

【0183】

「アミン」及び「アミノ」という用語は、当該技術分野で認知されており、非置換アミン及び置換アミンの両方を指し、例えば、以下の一般式によって表すことができる部分を指す：

【化142】



【0184】

式中、 R_3 、 R_5 、及び R_6 は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $(CH_2)_m-R_1$ を表すか、又は R_3 及び R_5 は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、環構造中に4～8個の原子を有する複素環を形成し、 R_1 は、アルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、又はポリシクリルを表し、 m は、0又は1～8の範囲の整数である。特定の態様では、 R_3 又は R_5 のうちの1つのみがカルボニルであり得、例えば、 R_3 、 R_5 、及び窒素は一緒になってイミドを形成しない。特定の態様では、 R_3 及び R_5 （及び任意選択により R_6 ）は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、又は $(CH_2)_m-R_1$ を表す。したがって、本明細書で 사용되는「アルキルアミン」という用語は、置換又は非置換のアルキルが結合した、すなわち、 R_3 及び R_5 のうちの少なくとも1つがアルキル基である、上記で定義したアミン基を意味する。特定の態様では、アミノ基又はアルキルアミンは塩基性であり、それが $pK_a \geq 7.00$ を有することを意味する。これらの官能基のプロトン化形態は、水に対して7.00超の pK_a を有する。

【0185】

「カルボニル」($C(O)$)という用語は、当該技術分野で認知されており、次の一般式によって表される部分を含む：

10

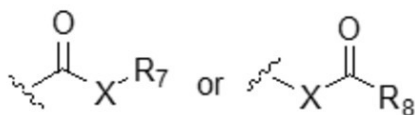
20

30

40

50

【化 1 4 3】



【0 1 8 6】

式中、Xは、結合又は酸素若しくは硫黄を表し、R₇は、水素、アルキル、アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_1$ 、又は薬学的に許容される塩を表し、R₈は、水素、アルキル、アルケニル又は $(\text{CH}_2)_m-\text{R}_1$ を表し、式中、m及びR₁は上記で定義したとおりである。Xが酸素であり、R₇又はR₈が水素ではない場合、上記式は「エステル」を表す。Xが酸素であり、R₇が上記で定義したとおりである場合、この部分は本明細書ではカルボキシル基と称され、特に、R₇が水素である場合、上記式は「カルボン酸」を表す。Xが酸素であり、R₈が水素である場合、上記式は「ギ酸塩」を表す。一般に、上記式の酸素原子が硫黄に置き換わった場合、上記式は「チオカルボニル」基を表す。Xが硫黄であり、R₇又はR₈が水素ではない場合、上記式は「チオエステル」基を表す。Xが硫黄であり、R₇が水素である場合、上記式は「チオカルボン酸」基を表す。Xが硫黄であり、R₈が水素である場合、上記式は「チオホルメート」基を表す。一方、Xが結合であり、R₇が水素でない場合、上記式は「ケトン」基を表す。Xが結合であり、R₇が水素である場合、上記式は「アルデヒド」基を表す。

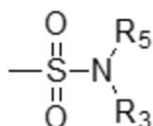
【0 1 8 7】

本明細書で使用する場合、「置換された」という用語は、有機化合物の許容されるすべての置換基を含むことが意図される。広い態様では、許容される置換基には、有機化合物の非環式及び環式、分枝及び非分枝、炭素環式及び複素環式、芳香族及び非芳香族置換基が含まれる。例示的な置換基には、例えば、本明細書で上記に記載されたものが含まれる。許容される置換基は、適切な有機化合物について1つ以上であり、同じでも又は異なってもよい。本開示の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす、水素置換基及び／又は本明細書に記載の有機化合物の許容される任意の置換基を有してもよい。この開示は、有機化合物の許容される置換基によっていかなる様式でも制限されることを意図するものではない。「置換」又は「で置換された」には、そのような置換が置換される原子及び置換基の許容原子価に従っており、置換によって、例えば再配置、環化、脱離などによる変換を自発的に生じない安定な化合物がもたらされる、という暗黙の条件が含まれることが理解されるであろう。

【0 1 8 8】

「スルファモイル」という用語は、当該技術分野で認知されており、以下の一般式によって表すことができる部分を含む：

【化 1 4 4】



【0 1 8 9】

式中、R₃及びR₅は、上記で定義したとおりである。

【0 1 9 0】

「硫酸塩」という用語は、当該技術分野で認知されており、以下の一般式によって表すことができる部分を含む：

10

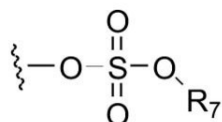
20

30

40

50

【化 1 4 5】



【0 1 9 1】

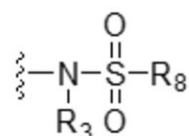
式中、 R_7 は、上記で定義したとおりである。

【0 1 9 2】

「スルファミド」という用語は、当該技術分野で認知されており、以下の一般式によって表すことができる部分を含む：

10

【化 1 4 6】



【0 1 9 3】

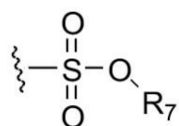
式中、 R_2 及び R_4 は、上記で定義したとおりである。

20

【0 1 9 4】

「スルホネート」という用語は、当該技術分野で認知されており、以下の一般式によって表すことができる部分を含む：

【化 1 4 7】



【0 1 9 5】

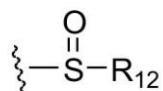
式中、 R_7 は、電子対、水素、アルキル、シクロアルキル、又はアリールである。

30

【0 1 9 6】

本明細書で使用する「スルホキシド」又は「スルフィニル」という用語は、以下の一般式によって表すことができる部分を含む：

【化 1 4 8】



40

【0 1 9 7】

式中、 R_{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、又はアリールからなる群から選択される。

【0 1 9 8】

アルケニル基及びアルキニル基に対して同様の置換を行い、例えば、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アミドアルケニル、アミドアルキニル、イミノアルケニル、イミノアルキニル、チオアルケニル、チオアルキニル、カルボニル置換アルケニル又はアルキニルを生成することができる。

【0 1 9 9】

本明細書で使用する場合、各表現、例えば、アルキル、 m 、 n などの定義は、任意の構

50

造において2回以上現れる場合、同じ構造の他の場所におけるその定義から独立していることが意図される。

【0200】

「アミノ酸」という用語は、天然か合成かに関わらず、アミノ酸類似体及び誘導体を含む、アミノ官能基及び酸官能基の両方を含むすべての化合物を包含することを意図している。特定の態様では、本開示で企図されるアミノ酸は、タンパク質中に見出されるそれらの天然に存在するアミノ酸、又はアミノ基及びカルボキシル基を含むそのようなアミノ酸の天然に存在する同化若しくは異化生成物である。天然に存在するアミノ酸は、以下のリストに従って、アミノ酸の固有名に対応する従来の3文字及び／又は1文字の略語によって特定される。この略語はペプチドの分野で受け入れられており、生化学命名法において IUPAC-IUB 委員会によって推奨されている。

10

【0201】

「アミノ酸残基」という用語は、アミノ酸を意味する。一般に、天然に存在するアミノ酸を指定するために本明細書で使用される略語は、生化学命名法に関する IUPAC-IUB 委員会の推奨に基づいている (Biochemistry (1972) 11:1726-1732 を参照のこと)。例えば、Met、Ile、Leu、Ala、及び Gly は、それぞれメチオニン、イソロイシン、ロイシン、アラニン、及びグリシンの「残基」を表す。残基とは、カルボキシル基の OH 部分及び α -アミノ基の H 部分を除去することによって、対応する α -アミノ酸から誘導される基を意味する。

20

【0202】

「アミノ酸側鎖」という用語は、K. D. Kopple, "Peptides and Amino Acids", W. A. Benjamin Inc., New York and Amsterdam, 1966, 第2及び33頁によって定義される、骨格を除いたアミノ酸残基の一部であり、一般的なアミノ酸のこのような側鎖の例は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ (メチオニンの側鎖)、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (イソロイシンの側鎖)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (ロイシンの側鎖)、又は $\text{H}-$ (グリシンの側鎖) である。これらの側鎖は、骨格 $\text{C}\alpha$ 炭素からペンダント状になっている。

【0203】

本明細書で使用される「ペプチド」という用語は、ペプチド結合又は修飾されたペプチド結合によって互いに結合されたアミノ酸残基の配列を指す。「ペプチド」という用語は、ペプチド類似体、ペプチド誘導体、ペプチド模倣体、及びペプチド変異体を包含することが意図される。「ペプチド」という用語は、任意の長さのペプチドを含むと理解される。本明細書に記載されるペプチド配列は、N末端アミノ酸が左側にあり、C末端アミノ酸が右側にあるという (例えば、 $\text{H}_2\text{N}-\text{AA}_1-\text{AA}_2-\text{AA}_3-\text{AA}_4-\text{AA}_5)-\text{AA}_6-\text{CO}_2\text{H}$)、一般に受け入れられている慣例に従って書かれている。

30

【0204】

本開示の特定の化合物は、特定の幾何異性体又は立体異性体で存在してもよい。本開示は、本開示の範囲内に入るものとして、シス-及びトランス-異性体、R-及びS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(d)-異性体、(l)-異性体、それらのラセミ混合物、及びそれらの他の混合物を含む、すべてのそのような化合物を企図する。追加の不斉炭素原子がアルキル基などの置換基に存在していてもよい。すべてのそのような異性体及びそれらの混合物は、本開示に含まれることが意図される。特定の異性体のいずれの表現も例示にすぎない (例えば、トランス異性体の例示はシス異性体も包含する)。

40

【0205】

例えば、本開示の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、これは、不斉合成によって、又は、得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断して、純粋な目的のエナンチオマーを提供する、キラル補助基を用いた誘導によって調製されてもよい。あるいは、分子がアミノなどの塩基性官能基又はカルボキシルなどの酸性官能基を含む場合、適切な光学活性な酸又は塩基を用いてジアステレオマー塩を形成し、その後当該技術分野で周知の分別結晶化又はクロマトグラフィー手段によって形成されたジアステレ

50

オマーを分割し、その後に純粋なエナンチオマーを回収する。

【0206】

本明細書で使用する「置換された」という用語は、指定された原子の通常の価数を超えないこと、及び置換によって、安定した化合物が得られることを条件として、指定された原子上の任意の1つ以上の水素原子が、示された基から選択したもので置き換えられることを意味する。置換基がケト（すなわち、 $=O$ ）の場合、原子上の2つの水素原子が置き換えられる。ケト置換基は芳香族部分には存在しない。本明細書で使用される環二重結合は、2つの隣接する環原子間で形成される二重結合（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ 、又は $N=N$ ）である。「安定な化合物」及び「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度への単離及び有効な治療薬への製剤化に耐えるのに十分に堅牢な化合物を示すことを意味する。

10

【0207】

置換基への結合が環中の2つの原子を繋ぐ結合を横切ることが示されている場合、そのような置換基は環中の任意の原子に結合していてもよい。置換基が所与の式の化合物の残りの部分に結合する原子を示さずに列挙されている場合、その置換基はそのような式中の任意の原子を介して結合してもよい。置換基及び／又は変数の組み合わせは許容されるが、そのような組み合わせによって安定した化合物が得られる場合に限られる。

【0208】

化合物の任意の構成又は式中に任意の変数（例えば R_1 ）が2回以上現れる場合、各々の場合における定義は他の場合における定義から独立している。したがって、例えば、基が0～2個の R_1 部分で置換されていることが示されている場合、その基は最大2個の R_1 部分で任意選択により置換されてもよく、各々の場合における R_1 は R_1 の定義とは独立して選択される。また、置換基及び／又は変数の組み合わせも許容されるが、そのような組み合わせによって安定した化合物が得られる場合に限られる。

20

【0209】

本明細書において、化合物の構造式は、いくつかの場合では、便宜上、特定の異性体を表すが、本開示には、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの任意の異性体が含まれる。さらに、式によって表される化合物において結晶多形が存在してもよい。任意の結晶形態、結晶形態の混合物、又はその無水物若しくは水和物が本開示の範囲に含まれることに留意されたい。さらに、本発明化合物がインビボで分解されることによって生成するいわゆる代謝物が本発明の範囲に含まれる。

30

【0210】

「異性」とは、同一の分子式を有するが、原子の結合配列又は空間での原子の配置が異なる化合物を指す。空間での原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と称される。互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と称され、互いに重ね合わせられない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」又は時折、光学異性体と称される。あるいは、反対のキラリティーを有する個々の鏡像異性体を等量含む混合物は「ラセミ混合物」と称される。

【0211】

4つの同一ではない置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と称される。

【0212】

「キラル異性体」とは、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、又は「ジアステレオマー混合物」と称されるジアステレオマーの混合物として存在してもよい。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体はそのキラル中心の絶対配置（ R 又は S ）によって特徴付けられてもよい。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間における配置を指す。考慮しているキラル中心に結合する置換基は、カーン・インゴールド・プレローグ順位則に従ってランク付けされる。（Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et a

40

50

l., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, J. *Chem. Educ.* 1964, 41, 116)。

【0213】

「幾何異性体」とは、二重結合の周りの回転が妨げられることにより存在するジアステレオマーを意味する。これらの配置は、カーン・インゴールド・プレログ順位則に従って、基が分子中の二重結合の同じ側又は反対側にあることを示す、シス及びトランス又はZとEという接頭辞によって名称が区別される。

【0214】

さらに、本開示で論じられる構造及び他の化合物には、そのすべてのアトロピック異性体 (atropic isomer) が含まれる。「アトロピック異性体」は、2つの異性体の原子が空間において異なって配置されている立体異性体の種類である。アトロピック異性体は、中心結合の周りにおける大きな基の回転が妨げられることによって引き起こされる制限された回転によって存在する。このようなアトロピック異性体は、典型的には混合物として存在するが、クロマトグラフィー技術の最近の進歩の結果として、選択された場合において、2つのアトロピック異性体の混合物を分離することが可能となっている。

10

【0215】

「互変異性体」とは、平衡状態で存在する2つ以上の構造異性体のうちの1つであり、1つの異性体から別の異性体に容易に変換される。この変換により、隣接する共役二重結合の切り替えに伴う水素原子の形式的な移動が生ずる。互変異性体は、溶液中で互変異性体の組の混合物として存在する。固体形態では、通常、1つの互変異性体が優勢である。互変異性化が可能な溶液では、互変異性体の化学平衡に達するであろう。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、及びpHを含むいくつかの要因に依存する。互変異性化によって相互変換可能な互変異性体の概念は互変異性と称される。

20

【0216】

とり得る様々な種類の互変異性のうち、2つが一般的に観察される。ケト-エノール互変異性では、電子及び水素原子の同時移動が生ずる。環鎖互変異性は、糖鎖分子中のアルデヒド基 ($-CHO$) が同じ分子中のヒドロキシ基 ($-OH$) のうちの1つと反応して、それにグルコースによって示される環状 (環形状) 形態を付与する結果として生ずる。

【0217】

一般的な互変異性対は、ケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、複素環 (例えば、グアニン、チミン、及びシトシンなどの核酸塩基) におけるアミド-イミド酸互変異性、アミン-エナミン、及びエナミン-エナミンである。

30

【0218】

本開示の化合物は異なる互変異性体として描写され得ることを理解されたい。化合物が互変異性形態を有する場合、すべての互変異性形態が本開示の範囲に含まれることが意図され、化合物の命名はいかなる互変異性形態も排除しないことも理解されるべきである。

【0219】

「結晶多形」、「多形」、又は「結晶形態」という用語は、化合物 (又はその塩若しくは溶媒和物) が異なる結晶充填配置で結晶化することができ、そのすべてが同じ元素組成を有する結晶構造を意味する。異なる結晶形態は、通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、並びに溶解度を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、保存温度、及び他の要因により、ある結晶形態が優勢になり得る。化合物の結晶多形は、異なる条件下での結晶化によって調製することができる。

40

【0220】

さらに、本開示の化合物、例えば、化合物の塩は、水和若しくは非水和 (無水) 形態、又は他の溶媒分子との溶媒和物として存在することができる。水和物の非限定的な例には、一水和物、二水和物などが含まれる。溶媒和物の非限定的な例には、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが含まれる。

【0221】

50

「溶媒和物」とは、化学量論的量又は非化学量論の量の溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、結晶固体状態で一定のモル比の溶媒分子を捕捉し、したがって溶媒和物を形成する傾向がある。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコールートである。水和物は、1つ以上の水分子と1つの物質分子との組み合わせによって形成され、水は H_2O として分子状態を保持する。

【0222】

本明細書で使用する場合、「類似体」という用語は、構造的には別のものに類似しているが、組成がわずかに異なる化合物（ある原子を異なる元素の原子に置き換えられること、又は特定の官能基の存在、又はある官能基を別の官能基で置き換えられることなど）を指す。したがって、類似体とは、参照化合物と機能及び外観が同様又は同等であるが、参照化合物と構造又は起源が異なる化合物である。

10

【0223】

本明細書で定義する「誘導体」という用語は、共通のコア構造を有し、本明細書に記載の様々な基で置換されている化合物を指す。

【0224】

「生物学的等価体」という用語は、原子又は原子団と、広範に類似した別の原子又は原子団と、の交換から生じる化合物を指す。生物学的等価的な置換の目的は、親化合物と同様の生物学的特性を有する新しい化合物を作製することである。生物学的等価的な置換は、物理化学的又はトポロジカル的に (topologically) 基づいてもよい。カルボン酸の生物学的等価体の例には、アシルスルホンイミド、テトラゾール、スルホネート、及びホスホネートが含まれるが、これらに限定されない。例えば、Patani and Lavie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996を参照のこと。

20

【0225】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、皮下注射 (SC) によって投与することができる。

【0226】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約4日毎に (Q4D) 投与することができる。

【0227】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、1日に約1回 (QD)、2日毎に約1回 (Q2D)、3日毎に約1回 (Q3D)、4日毎に約1回 (Q4D)、5日毎に約1回 (Q5D)、約6日毎に1回 (Q6D)、約7日毎に1回 (Q7D)、約8日毎に1回 (Q8D)、約9日毎に1回 (Q9D)、約10日毎に1回 (Q10D)、約11日毎に1回 (Q11D)、約12日毎に1回 (Q12D)、約13日毎に1回 (Q13D)、約14日毎に1回 (Q14D)、又は約15日毎に1回 (Q15D) 投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、7日毎に約1回 (Q7D) 投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、14日毎に約1回 (Q14D) 投与され得る。

30

【0228】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約 1 mg/m^2 、若しくは約 2 mg/m^2 、若しくは約 3 mg/m^2 、若しくは約 4 mg/m^2 、若しくは約 5 mg/m^2 、若しくは約 6 mg/m^2 、若しくは約 7 mg/m^2 、若しくは約 8 mg/m^2 、若しくは約 9 mg/m^2 、若しくは約 10 mg/m^2 、若しくは約 11 mg/m^2 、若しくは約 12 mg/m^2 、若しくは約 13 mg/m^2 、若しくは約 14 mg/m^2 、若しくは約 15 mg/m^2 、若しくは約 16 mg/m^2 、若しくは約 17 mg/m^2 、若しくは約 18 mg/m^2 、若しくは約 19 mg/m^2 、若しくは約 20 mg/m^2 、若しくは約 21 mg/m^2 、若しくは約 22 mg/m^2 、若しくは約 23 mg/m^2 、若しくは約 24 mg/m^2 、若しくは約 25 mg/m^2 、若しくは約 26 mg/m^2 、若しくは約 27 mg/m^2 、若しくは約 28 mg/m^2 、若しくは約 29 mg/m^2 、若しくは約 30 mg/m^2

40

50

20

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約49mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約39mg/m²～約59mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約44mg/m²～約54mg/m²の量で投与することができる。

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約36mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約26mg/m²～約49mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約31mg/m²～約65mg/m²の量で投与することができる。

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約65mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約55mg/m²～約75mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約60mg/m²～約70mg/m²の量で投与することができる。

50

²、若しくは約 40 mg/m²、若しくは約 41 mg/m²、若しくは約 42 mg/m²、若しくは約 43 mg/m²、若しくは約 44 mg/m²、若しくは約 45 mg/m²、若しくは約 46 mg/m²、若しくは約 47 mg/m²、若しくは約 48 mg/m²、若しくは約 49 mg/m²、若しくは約 50 mg/m²、若しくは約 51 mg/m²、若しくは約 52 mg/m²、若しくは約 53 mg/m²、若しくは約 54 mg/m²、若しくは約 55 mg/m²、若しくは約 56 mg/m²、若しくは約 57 mg/m²、若しくは約 58 mg/m²、若しくは約 59 mg/m²、若しくは約 60 mg/m²、若しくは約 61 mg/m²、若しくは約 62 mg/m²、若しくは約 63 mg/m²、若しくは約 64 mg/m²、若しくは約 65 mg/m²、若しくは約 66 mg/m²、若しくは約 67 mg/m²、若しくは約 68 mg/m²、若しくは約 69 mg/m²、若しくは約 70 mg/m²、若しくは約 81 mg/m²、若しくは約 82 mg/m²、若しくは約 83 mg/m²、若しくは約 84 mg/m²、若しくは約 85 mg/m²、若しくは約 86 mg/m²、若しくは約 87 mg/m²、若しくは約 88 mg/m²、若しくは約 89 mg/m²、若しくは約 90 mg/m²、若しくは約 91 mg/m²、若しくは約 92 mg/m²、若しくは約 93 mg/m²、若しくは約 94 mg/m²、若しくは約 95 mg/m²、若しくは約 96 mg/m²、若しくは約 97 mg/m²、若しくは約 98 mg/m²、若しくは約 99 mg/m²、又は約 100 mg/m²の量であり得る。

10

【0233】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療有効量は、約 49 mg/m²であり得る。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療有効量は、約 39 mg/m²～約 59 mg/m²であり得る。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療有効量は、約 44 mg/m²～約 54 mg/m²であり得る。

20

【0234】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療有効量は、約 36 mg/m²であり得る。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療有効量は、約 26 mg/m²～約 49 mg/m²であり得る。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療有効量は、約 31 mg/m²～約 49 mg/m²であり得る。

【0235】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療有効量は、約 65 mg/m²であり得る。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療有効量は、約 55 mg/m²～約 75 mg/m²であり得る。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療有効量は、約 60 mg/m²～約 70 mg/m²であり得る。

30

【0236】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、約 10 mg、若しくは約 20 mg、若しくは約 30 mg、若しくは約 40 mg、若しくは約 50 mg、若しくは約 60 mg、若しくは約 70 mg、若しくは約 80 mg、若しくは約 90 mg、若しくは約 100 mg、若しくは約 110 mg、若しくは約 120 mg、若しくは約 130 mg、若しくは約 140 mg、若しくは約 150 mg、若しくは約 160 mg、若しくは約 170 mg、若しくは約 180 mg、若しくは約 190 mg、又は約 200 mg の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、約 80 mg の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、約 70 mg～約 90 mg の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、約 75 mg～約 85 mg の量で投与することができる。

40

【0237】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療有効量は、約 10 mg、若しくは約 20 mg、若しくは約 30 mg、若しくは約 40 mg、若しくは約 50 mg、若しくは約 60 mg、若しくは約 70 mg、若しくは約 80 mg、若しくは約 90 mg、又は約 100 mg であり得る。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療有効量は、約 80 mg であり得る。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療有効量は、約 70 mg～約

50

90mgであり得る。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤の治療有効量は、約75mg～約85mgであり得る。

【0238】

CDK4／6阻害剤

【0239】

本明細書で使用する場合、「CDK4／6阻害剤」という用語は、サイクリン依存性キナーゼCDK4及び／又はサイクリン依存性キナーゼCDK6を阻害する化合物を指すために使用される。

【0240】

当業者によって理解されているように、CDK4／6阻害剤はまた、いくつかの場合では、サイクリン依存性キナーゼCDK2を阻害することが示されている。したがって、本明細書で使用する場合、CDK4／6阻害剤という用語はまた、サイクリン依存性キナーゼCDK4及び／又はサイクリン依存性キナーゼCDK6及び／又はサイクリン依存性キナーゼCDK2を阻害する化合物を指すことができる。

【0241】

いくつかの態様では、CDK4／6阻害剤は、パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ、SHR-6390、FCN-437c、レロシクリブ、ミルシクリブ、PF-06873600、XZP-3287、ゾティラシクリブ、BEBT-209、BPI-16350、CS-3002、ファドラシクリブ、HS-10342、ON-123300、PF-06842874、TQ-05510、BPI-1178、JS-101、NUV-422、AU-294、CCT-68127、ETH-155008、HEC-80797、JRP-890、JS-104、NEOS-518、PF-07104091、PF-07220060、RMC-4550、SRX-3177、VS-2370、VS-2370から選択することができる。いくつかの態様では、CDK4／6阻害剤は、前述の化合物の薬学的に許容される塩のいずれかから選択することができる。

【0242】

いくつかの態様では、CDK4／6阻害剤は、パルボシクリブ又はその薬学的に許容される塩であり得る。

【0243】

いくつかの態様では、パルボシクリブは、経口投与することができる。いくつかの態様では、パルボシクリブは、1日1回投与することができる。いくつかの態様では、パルボシクリブは、約75mg／日、若しくは約100mg／日、若しくは約125mg／日、若しくは約150mg／日、若しくは約175mg／日、又は約200mg／日の量で投与することができる。いくつかの態様では、パルボシクリブは、約125mg／日の量で投与することができる。いくつかの態様では、パルボシクリブは、約50mg／日～約150mg／日、若しくは約75mg／日～約175mg／日、若しくは約100mg／日～約200mg／日、若しくは約125mg／日～約225mg／日、又は約150～約250mg／日の量で投与することができる。いくつかの態様では、パルボシクリブは、約21日間、1日1回投与することができ、その後、約7日間投与しない。

【0244】

いくつかの態様では、パルボシクリブの治療有効量は、約75mg／日、若しくは約100mg／日、若しくは約125mg／日、若しくは約150mg／日、若しくは約175mg／日、又は約200mg／日であり得る。いくつかの態様では、パルボシクリブの治療有効量は、約125mg／日であり得る。いくつかの態様では、パルボシクリブの治療有効量は、約50mg／日～約150mg／日、若しくは約75mg／日～約175mg／日、若しくは約100mg／日～約200mg／日であり得、若しくは約125mg／日～約225mg／日、又は約150～約250mg／日であり得る。

【0245】

いくつかの態様では、パルボシクリブの治療有効量は、約75mg、若しくは約100

mg、若しくは約125mg、若しくは約150mg、若しくは約175mg、又は約200mgであり得る。いくつかの態様では、パルボシクリブの治療有効量は、約125mgであり得る。いくつかの態様では、パルボシクリブの治療有効量は、約50mg～約150mg、若しくは約75mg～約175mg、若しくは約100mg～約200mg、若しくは約125mg～約225mg、又は約150mg～約250mgであり得る。

【0246】

いくつかの態様では、CDK4／6阻害剤は、アベマシクリブ又はその薬学的に許容される塩であり得る。

【0247】

いくつかの態様では、アベマシクリブは、経口投与され得る。いくつかの態様では、アベマシクリブは、1日2回投与することができる。いくつかの態様では、アベマシクリブは、約75mgの量で1日2回（合計約150mg／日）投与することができ、約100mgの量で1日2回（合計約200mg／日）投与することができ、若しくは約125mgの量で1日2回（合計約250mg／日）投与することができ、若しくは約150mgの量で1日2回（合計約300mg／日）投与することができ、若しくは約175mgの量で1日2回（合計約350mg／日）投与することができ、若しくは約200mgの量で1日2回（合計約400mg／日）投与することができる。いくつかの態様では、アベマシクリブは、約50mg／日～約150mg／日、若しくは約75mg／日～約175mg／日、若しくは約100mg／日～約200mg／日、若しくは約125mg／日～約225mg／日、若しくは約150～約250mg／日、若しくは約175mg／日～約275mg／日、若しくは約200mg／日～約300mg／日、若しくは約225mg／日～約325mg／日、若しくは約250mg／日、若しくは約350mg／日、若しくは約275mg／日、若しくは約375mg／日、若しくは約300mg／日～約400mg／日、若しくは約325mg／日～約425mg／日、若しくは約350mg／日～約450mg／日、若しくは約375mg／日～約475mg／日、若しくは約400mg／日～約500mg／日、若しくは約425mg／日～約525mg／日、若しくは約450mg／日～約550mg／日、若しくは約475mg／日～約575mg／日、若しくは約500mg／日～約600mg／日、若しくは約525mg／日～約625mg／日、若しくは約550mg／日～約650mg／日、若しくは約575mg／日～約675mg／日、又は約600mg／日～約700mg／日の量で投与することができる。

【0248】

いくつかの態様では、アベマシクリブの治療有効量は、約75mg／日、若しくは約100mg／日、若しくは約125mg／日、若しくは約150mg／日、若しくは約175mg／日、若しくは約200mg／日、若しくは約225mg／日、若しくは約250mg／日、若しくは約275mg／日、若しくは約300mg／日、若しくは約325mg／日、若しくは約350mg／日、若しくは約375mg／日、若しくは約400mg／日、若しくは約425mg／日、若しくは約450mg／日、若しくは約475mg／日、又は約500mg／日であり得る。いくつかの態様では、アベマシクリブの治療有効量は、約50mg／日～約150mg／日、若しくは約75mg／日～約175mg／日、若しくは約100mg／日～約200mg／日、若しくは約125mg／日～約225mg／日、若しくは約150～約250mg／日、若しくは約175mg／日～約275mg／日、若しくは約200mg／日～約300mg／日、若しくは約225mg／日～約325mg／日、若しくは約250mg／日、若しくは約350mg／日、若しくは約275mg／日、若しくは約375mg／日、若しくは約300mg／日～約400mg／日、若しくは約325mg／日～約425mg／日、若しくは約350mg／日～約450mg／日、若しくは約375mg／日～約475mg／日、若しくは約400mg／日～約500mg／日、若しくは約425mg／日～約525mg／日、若しくは約450mg／日～約550mg／日、若しくは約475mg／日～約575mg／日、若しくは約500mg／日～約600mg／日、若しくは約525mg／日～約625mg／日

10

20

30

40

50

、若しくは約 550 mg / 日～約 650 mg / 日、若しくは約 575 mg / 日～約 675 mg / 日、又は約 600 mg / 日約 700 mg / 日であり得る。

【0249】

いくつかの態様では、アベマシクリブの治療有効量は、約 75 mg、若しくは約 100 mg、若しくは約 125 mg、若しくは約 150 mg、若しくは約 175 mg、若しくは約 200 mg、若しくは約 225 mg、若しくは約 250 mg、若しくは約 275 mg、若しくは約 300 mg、若しくは約 325 mg、若しくは約 350 mg、若しくは約 375 mg、若しくは約 400 mg、若しくは約 425 mg、若しくは約 450 mg、若しくは約 475 mg、又は約 500 mg であり得る。いくつかの態様では、アベマシクリブの治療有効量は、約 50 mg～約 150 mg、若しくは約 75 mg～約 175 mg、若しくは約 100 mg～約 200 mg、若しくは約 125 mg～約 225 mg、若しくは約 150～約 250 mg、若しくは約 175 mg～約 275 mg、若しくは約 200 mg～約 300 mg、若しくは約 225 mg～約 325 mg、若しくは約 250 mg～約 350 mg、若しくは約 275 mg～約 375 mg、若しくは約 300 mg～約 400 mg、若しくは約 325 mg～約 425 mg、若しくは約 350 mg～約 450 mg、若しくは約 375 mg～約 475 mg、若しくは約 400 mg～約 500 mg、若しくは約 425 mg～約 525 mg、若しくは約 450 mg～約 550 mg、若しくは約 475 mg～約 575 mg、若しくは約 500 mg～約 600 mg、若しくは約 525 mg～約 625 mg、若しくは約 550 mg～約 650 mg、若しくは約 575 mg～約 675 mg、又は約 600 mg～約 700 mg であり得る。

10

20

【0250】

いくつかの態様では、CDK 4 / 6 阻害剤は、リボシクリブ又はその薬学的に許容される塩であり得る。いくつかの態様では、薬学的に許容される塩は、リボシクリブコハク酸塩であり得る。

【0251】

いくつかの態様では、リボシクリブは、経口投与することができる。いくつかの態様では、リボシクリブは、1 日 1 回投与することができる。いくつかの態様では、リボシクリブは、約 100 mg / 日、若しくは約 200 mg / 日、若しくは約 300 mg / 日、若しくは約 400 mg / 日、若しくは約 500 mg / 日、若しくは約 600 mg / 日、又は約 700 mg / 日の量で投与することができる。いくつかの態様では、リボシクリブは、約 600 mg / 日の量で投与することができる。いくつかの態様では、リボシクリブは、約 50 mg / 日～約 150 mg / 日、若しくは約 75 mg / 日～約 175 mg / 日、若しくは約 100 mg / 日～約 200 mg / 日、若しくは約 125 mg / 日～約 225 mg / 日、若しくは約 150～約 250 mg / 日、若しくは約 175 mg / 日～約 275 mg / 日、若しくは約 200 mg / 日～約 300 mg / 日、若しくは約 225 mg / 日～約 325 mg / 日、若しくは約 250 mg 日、若しくは約 350 mg / 日、若しくは約 275 mg 日、若しくは約 375 mg / 日、若しくは約 300 mg / 日～約 400 mg / 日、若しくは約 325 mg / 日～約 425 mg / 日、若しくは約 350 mg / 日～約 450 mg / 日、若しくは約 375 mg / 日～約 475 mg / 日、若しくは約 400 mg / 日～約 500 mg / 日、若しくは約 425 mg / 日～約 525 mg / 日、若しくは約 450 mg / 日～約 550 mg / 日、若しくは約 475 mg / 日～約 575 mg / 日、若しくは約 500 mg / 日～約 600 mg / 日、若しくは約 525 mg / 日～約 625 mg / 日、若しくは約 550 mg / 日～約 650 mg / 日、若しくは約 575 mg / 日～約 675 mg / 日、若しくは約 600 mg / 日～約 700 mg / 日の量で投与することができる。いくつかの態様では、パルボシクリブは、約 21 日間、1 日 1 回投与することができ、その後、約 7 日間投与しない。

30

40

【0252】

いくつかの態様では、リボシクリブの治療有効量は、約 100 mg / 日、若しくは約 200 mg / 日、若しくは約 300 mg / 日、若しくは約 400 mg / 日、若しくは約 500 mg / 日、若しくは約 600 mg / 日、又は約 700 mg / 日であり得る。いくつかの

50

態様では、リボシクリブの治療有効量は、約600mg／日であり得る。いくつかの態様では、リボシクリブの治療有効量は、約50mg／日～約150mg／日、若しくは約75mg／日～約175mg／日、若しくは約100mg／日～約200mg／日、若しくは約125mg／日～約225mg／日、若しくは約150～約250mg／日、若しくは約175mg／日～約275mg／日、若しくは約200mg／日～約300mg／日、若しくは約225mg／日～約325mg／日、若しくは約250mg／日、若しくは約350mg／日、若しくは約275mg／日、若しくは約375mg／日、若しくは約300mg／日～約400mg／日、若しくは約325mg／日～約425mg／日、若しくは約350mg／日～約450mg／日、若しくは約375mg／日～約475mg／日、若しくは約400mg／日～約500mg／日、若しくは約425mg／日～約525mg／日、若しくは約450mg／日～約550mg／日、若しくは約475mg／日～約575mg／日、若しくは約500mg／日～約600mg／日、若しくは約525mg／日～約625mg／日、若しくは約550mg／日～約650mg／日、若しくは約575mg／日～約675mg／日、又は約600mg／日～約700mg／日であり得る。

10

【0253】

いくつかの態様では、リボシクリブの治療有効量は、約100mg、若しくは約200mg、若しくは約300mg、若しくは約400mg、若しくは約500mg、若しくは約600mg、又は約700mgであり得る。いくつかの態様では、リボシクリブの治療有効量は、約600mgであり得る。いくつかの態様では、リボシクリブの治療有効量は、約50mg～約150mg、若しくは約75mg～約175mg、若しくは約100mg～約200mg、若しくは約125mg～約225mg、若しくは約150～約250mg、若しくは約175mg～約275mg、若しくは約200mg～約300mg、若しくは約225mg～約325mg、若しくは約250mg、若しくは約350mg、若しくは約275mg、若しくは約375mg、若しくは約300mg～約400mg、若しくは約325mg～約425mg、若しくは約350mg～約450mg、若しくは約375mg～約475mg、若しくは約400mg～約500mg、若しくは約425mg～約525mg、若しくは約450mg～約550mg、若しくは約475mg～約575mg、若しくは約500mg～約600mg、若しくは約525mg～約625mg、若しくは約550mg～約650mg、若しくは約575mg～約675mg、又は約600mg～約700mgであり得る。

20

30

【0254】

いくつCDK4／6阻害剤は、少なくとも1つの追加の治療薬とともにさらに投与することができる。したがって、本開示の組成物は、本開示の少なくとも1つのMetAP2阻害剤、少なくとも1つのCDK4／6阻害剤、及び少なくとも1つの追加の治療薬の組み合わせを含むことができる。

【0255】

いくつかの態様では、少なくとも1つの追加の治療薬は、ホルモン治療を含むことができる。

【0256】

いくつかの態様では、少なくとも1つの追加の治療薬は、アロマターゼ阻害剤を含むことができる。いくつかの態様では、アロマターゼ阻害剤は、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤を含むことができる。

40

【0257】

いくつかの態様では、アロマターゼ阻害剤は、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、又はそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

【0258】

いくつかの態様では、少なくとも1つの追加の治療薬は、選択的エストロゲン受容体分解薬（SERD）を含むことができる。いくつかの態様では、SERDは、フルベストラントを含むことができる。

50

【0259】

いくつかの態様では、少なくとも1つの追加の治療薬は、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストを含むことができる。いくつかの態様では、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニストは、ゴセレリンを含むことができる。

【0260】

いくつかの態様では、少なくとも1つの追加の治療薬は、PI3K阻害剤、AKT阻害剤、mTOR阻害剤、又はPI3K/Akt/mTOR経路阻害剤を含むことができる。

【0261】

いくつかの態様では、少なくとも1つの追加の治療薬は、セラベリシブ（TAK-117）、BYL-719、AZD5363（キャパバセルチブ）、イパセラチブ（GDC0068）、（パクリタキセル+シロリムス+タネスピマイシン）、（パクリタキセル+シロリムス+タネスピマイシン）、A-443654、AB-610、ACP-2127、ADC-0008830、AE-116、AEZS-126、AEZS-127、アフレセルチブ+トラメチニブ、AL-58203、AL-58805、AL-58922、ALM-301、AP-185、AP-23675、AP-23841、アピトリシブ、ARQ-751、ASP-7486、AST-0669、AT-104、AT-13148、AUM-302、AZD-3147、AZD-8055、AZD-8154、BAY-1001931、BAY-1125976、BAY-1125976、BGT-226、ビミラリシブ、BN-107、BN-108、ボルセルチブ、ブホルミン、BVD-723、カピバセルチブ、CC-115、CC-2141、CC-2142、サーティカンODT、CL-27、COTI-2、CT-365、ダクトリシブトシル酸塩、DC-120、DHM-25、ジヒドロアルテミシニン、DS-3078、DS-7423、デュベリシブ、EM-101、エベロリムス、FP-208、FT-1518、FXY-1、ガラルミン、GDC-0349、ゲダトリシブ、GM-6、GNE-317、GNE-555、GSK-690693、GT-0486、HD-148シリーズ、HEC-68498、HM-032、HM-5016699、HMP-518、イパタセルチブ、IPI-549、ISC-4、J-9、JRP-890、KIT-2014、KS-99、LD-101、炭酸リチウム、LY-2503029、LY-2780301、M-2698、ME-344、ミランセルチブメシル酸塩、MK-2206、MKC-1、モネパンテル、NISC-6、nPT-mTOR、NSC-765844、NV-128、オナタセルチブ、ONC-201、ONC-222、ONC-235、OSU-53、OT-043、OT-043、P-7170、P-7170、PBD-1226、ペリホシン、PF-04691502、ピマセルチブ塩酸塩+ボクタリシブ、PKI-179、PQR-311、PQR-316、PQR-401、PQR-4XX、PQR-514、PQR-530、PQR-620、PWT-33597、PX-316、レシリシブナトリウム、RES-529、リダフォロリムス、RMC-5552、RP-6503、RV-1729、RX-0183、RX-0201、RX-0201N、RX-0301、RX-1792、RX-8243、サモトリシブ、サパニセルチブ、SB-2602、SCC-31、SF-1126、SF-2523、SN-202、SPR-965、SR-13668、STP-503、SX-MTR1、TAF-93、TAM-01、TAM-03、TAS-117、TASP-0415914、TE-7105、テムシロリムス、テナリシブ、TOP-216、トラメチニブ ジメチルスルホキシド+ウプロセルチブ、トリシリビンリン酸塩、UB-1201、ウプロセルチブ、VCC-405567、VCC-668662、ビスツセルチブ、VLI-27、ボクスタリシブ、VS-5584、WX-008、WXFL-10030390、X-387、X-414、X-480、XL-388、XL-418、XP-105、Y-31、ゾルトレス、又はそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

【0262】

治療対象及びがん

【0263】

10

20

30

40

50

いくつかの態様では、それを必要とする対象は、動物である。いくつかの態様では、動物は、哺乳動物であり得る。いくつかの態様では、それを必要とする対象は、ヒトである。

【0264】

いくつかの態様では、それを必要とする対象は、18歳以上のヒトである。いくつかの態様では、それを必要とする対象は、18歳未満のヒトである。

【0265】

いくつかの態様では、それを必要とする対象は、がんを有する。いくつかの態様では、がんは、対象に存在する少なくとも1つの腫瘍を特徴とする。

【0266】

「がん」及び「がん性」という用語は、典型的には制御不能な細胞増殖を特徴とする哺乳動物の生理学的状態を指すか又は説明する。この定義には、良性及び悪性のがんが含まれる。がんの例には、癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、白血病、及び胚細胞腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。このようながんのより具体的な例には、副腎皮質癌、膀胱尿路上皮癌、乳房浸潤癌、子宮頸部扁平上皮癌、子宮頸管内腺癌、胆管癌、結腸腺癌、リンパ性新生物びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、食道癌、多形膠芽腫、頭頸部扁平上皮癌、嫌色素性腎癌、腎臓腎明細胞癌、腎臓腎乳頭細胞癌、急性骨髄性白血病、脳低悪性度神経膠腫、肝臓肝細胞癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、中皮腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、膵臓腺癌、褐色細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺癌、直腸腺癌、肉腫、皮膚黒色腫、胃腺癌、精巣胚細胞腫瘍、甲状腺癌、胸腺腫、子宮癌肉腫、ブドウ膜黒色腫が含まれる。他の例には、乳がん、肺がん、リンパ腫、黒色腫、肝臓がん、結腸直腸がん、卵巣がん、膀胱がん、腎がん、又は胃がんが含まれる。がんのさらなる例には、神経内分泌がん、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、甲状腺がん、子宮内膜がん、胆管がん、食道がん、肛門がん、唾液がん、外陰がん、子宮頸がん、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、副腎腫瘍、肛門がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、腸がん、脳腫瘍、乳がん、原発不明がん（CUP）、骨に拡がったがん、脳に拡がったがん、肝臓に拡がったがん、肺に拡がったがん、カルチノイド、子宮頸がん、小児がん、クロムリンパ性白血病（Chromolympocytic leukemia）（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、結腸直腸がん、耳のがん、子宮内膜がん、眼のがん、濾胞性樹状細胞肉腫、胆嚢がん、胃がん（Gastric cancer）、食道胃接合部がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患（GIT）、有毛細胞性白血病、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、腎臓がん、喉頭がん、白血病、スキルス性胃がん、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、悪性神経鞘腫、縦隔胚細胞腫瘍、黒色腫皮膚がん、男性のがん、メルケル細胞皮膚がん、中皮腫、奇胎妊娠、口のがん及び中咽頭がん、骨髄腫、鼻のがん及び副鼻腔がん、上咽頭がん、神経芽腫、神経内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫（NHL）、食道がん、卵巣がん、膵臓がん、陰茎がん、存続絨毛膜疾患及び絨毛癌、褐色細胞腫、前立腺がん、腹膜偽粘液腫、直腸がん、網膜芽細胞腫、唾液腺がん、二次がん、印環細胞がん、皮膚がん、小腸がん、軟部組織肉腫、胃がん（Stomach cancer）、T細胞小児非ホジキンリンパ腫（NHL）、精巣がん、胸腺がん、甲状腺がん、舌がん、扁桃腺がん、副腎腫瘍、子宮がん（Uterine cancer）、膣がん、外陰がん、ウィルムス腫瘍、子宮がん（Womb cancer）、及び婦人科がんが含まれるが、これらに限定されない。がんの例には、血液悪性腫瘍、リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、クロムリンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、胆道がん、肝細胞がん、結腸直腸がん、乳がん、肺がん、非小細胞肺癌、卵巣がん、甲状腺がん、腎細胞がん、膵臓がん、膀胱がん、皮膚がん、悪性腫瘍黒色腫、メルケル細胞がん、ぶどう膜黒色腫、又は多形膠芽腫が含まれるが、これらに限定されない。

【0267】

いくつかの態様では、がんは、癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、白血病、脳腫瘍、乳がん、血液がん、骨がん、肺がん、皮膚がん、肝臓がん、卵巣がん、膀胱がん、腎がん、腎臓がん、胃がん（gastric cancer）、甲状腺がん、膵臓がん、食道がん、前立腺がん、子

10

20

30

40

50

宮頸がん、子宮がん、胃がん (stomach cancer)、軟部組織がん、喉頭がん、小腸がん、精巣がん、肛門がん、外陰がん、関節がん、口腔がん、咽頭がん、又は結腸直腸がんである。

【0268】

いくつかの態様では、がんは、乳がんである。

【0269】

いくつかの態様では、乳がんは、転移性乳がんである。本明細書で使用する場合、転移性乳がんは、肝臓、脳、骨などを含むがこれらに限定されない身体の別の部分に転移したステージⅢ又はⅣの乳がんである。

【0270】

いくつかの態様では、乳がんは、ヒト上皮成長因子2 (HER2) 陰性乳がんである。

【0271】

いくつかの態様では、乳がんは、HR+HER2-乳がんである。

【0272】

いくつかの態様では、乳がんは、ルミナルA乳がんであり得る。いくつかの態様では、乳がんは、ルミナルB乳がんであり得る。いくつかの態様では、乳がんは、トリプルネガティブ又は基底様乳がんであり得る。いくつかの態様では、乳がんは、HER2が豊富な (HER2-enriched) 乳がんであり得る。

【0273】

いくつかの態様では、がんは、頭頸部がんである。

【0274】

いくつかの態様では、がんは、非小細胞肺がんである。

【0275】

いくつかの態様では、がんは、脳腫瘍である。いくつかの態様では、脳腫瘍は、再発性脳転移であり得る。

【0276】

いくつかの態様では、がんは、扁平上皮癌である。

【0277】

いくつかの態様では、がんは、中枢神経系腫瘍である。

【0278】

いくつかの態様では、がんは、脂肪肉腫である。

【0279】

いくつかの態様では、がんは、子宮内膜癌である。

【0280】

いくつかの態様では、がんは、神経内分泌腫瘍である。

【0281】

いくつかの態様では、がんは、小細胞肺がん (SCLC) である。

【0282】

一般的な定義

【0283】

本開示の化合物は、異なる互変異性体として表現され得ることが理解されるべきである。化合物が互変異性形態を有する場合、すべての互変異性形態が本開示の範囲に含まれることが意図され、化合物の命名によっていかなる互変異性形態も排除されないことも理解されるべきである。特定の互変異性体が他のものよりも高い活性レベルを有してもよいことが理解される。

【0284】

本明細書で使用する場合、「結晶多形」、「多形」、又は「結晶形態」という用語は、化合物 (又はその塩若しくは溶媒和物) が異なる結晶充填配置で結晶化することができ、そのすべてが同じ元素組成を有する結晶構造を意味する。異なる結晶形態は、通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度硬度、結晶形状、光学的及び電気的

10

20

30

40

50

性、安定性、並びに溶解度を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、保存温度、及び他の要因により、ある結晶形態が優勢になり得る。化合物の結晶多形は、異なる条件下での結晶化によって調製することができる。

【0285】

本明細書に記載される任意の式の化合物には、化合物自体、並びにその塩及び該当する場合にはその溶媒和物が含まれることを理解されたい。例えば、塩は、置換ベンゼン化合物上のアニオンと正に荷電した基（例えば、アミノ）との間で形成され得る。好適なアニオンには、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、グルクロン酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、サリチル酸塩、乳酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、及び酢酸塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）が含まれる。

10

【0286】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容されるアニオン」という用語は、薬学的に許容される塩を形成するのに好適なアニオンを指す。同様に、塩はまた、置換ベンゼン化合物上のカチオンと負に帯電した基（例えば、カルボン酸塩）との間で形成され得る。好適なカチオンには、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、及びテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが含まれる。置換ベンゼン化合物にはまた、第四級窒素原子を含む塩が含まれる。

【0287】

20

本開示の化合物、例えば、化合物の塩は、水和若しくは非水和（無水）形態で、又は他の溶媒分子との溶媒和物として存在し得ることが理解されるべきである。水和物の非限定的な例には、一水和物、二水和物など含まれる。溶媒和物の非限定的な例には、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物など含まれる。

【0288】

本明細書で使用する場合、「溶媒和物」という用語は、化学量論的量又は非化学量論的量の溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、結晶固体状態で一定のモル比の溶媒分子を捕捉し、したがって溶媒和物を形成する傾向がある。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコールートである。水和物は、1つ以上の水分子と1つの物質分子との組み合わせによって形成され、水は H_2O として分子状態を保持する。

30

【0289】

本明細書で使用する場合、「類似体」という用語は、構造的には別のものに類似しているが、組成がわずかに異なる化合物（ある原子を異なる元素の原子に置き換えられること、又は特定の官能基の存在、又はある官能基を別の官能基で置き換えられることなど）を指す。したがって、類似体とは、参照化合物と機能及び外観が同様又は同等であるが、参照化合物と構造又は起源が異なる化合物である。

【0290】

本明細書で使用する場合、「誘導体」という用語は、共通のコア構造を有し、本明細書に記載の様々な基で置換されている化合物を指す。

40

【0291】

「生物学的等価体」という用語は、原子又は原子団と、広範に類似した別の原子又は原子団と、の交換から生じる化合物を指す。生物学的等価的な置換の目的は、親化合物と同様の生物学的特性を有する新しい化合物を作製することである。生物学的等価的な置換は、物理化学的又はトポロジカル的に（topologically）基づいてもよい。カルボン酸の生物学的等価体の例には、アシルスルホンイミド、テトラゾール、スルホネート、及びホスホネートが含まれるが、これらに限定されない。例えば、Patani and Lavie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996を参照のこと。

【0292】

本開示は、本発明の化合物中に存在する原子のすべての同位体を含むことを意図してい

50

ることを理解されたい。同位体には、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子が含まれる。一般的な例として、限定するものではないが、水素の同位体には三重水素及び重水素が含まれ、炭素の同位体にはC-13及びC-14が含まれる。

【0293】

本明細書で使用する場合、「A、B、又はCのうちの1つ以上」、「1つ以上のA、B、又はC」、「A、B、及びCのうちの1つ以上」、「1つ以上のA、B、及びC」、「A、B、及びCからなる群から選択される」、「A、B、及びCから選択される」などの表現は、互換的に使用され、別途明記しない限り、すべて、A、B、及び／又はCからなる群からの選択、すなわち、1つ以上のA、1つ以上のB、1つ以上のC、又はそれらの任意の組み合わせを指す。

10

【0294】

本開示は、本明細書に記載の式のいずれかの化合物の合成方法を提供することを理解されたい。本開示はまた、以下のスキーム並びに実施例に示されるスキームに従った、様々な開示される本開示の化合物の詳細な合成方法を提供する。

【0295】

本明細書全体を通じて、組成物が特定の成分を有する、含む(include)、又は含む(comprise)と記載されている場合、組成物はまた、記載された成分から本質的に成るか、又はそれらから成ることを企図されることを理解されたい。同様に、方法又はプロセスが特定のプロセスステップを有する、含む(include)、又は含む(comprise)と記載されている場合、プロセスもまた、本質的に列挙された処理ステップからなるか、又はそれらから成る。さらに、本発明が動作可能である限り、ステップの順序又は特定の動作を行う順序は重要ではないことを理解されたい。さらに、2つ以上のステップ又は動作を同時に行うことができる。

20

【0296】

本開示の合成プロセスは広範な官能基を許容でき、したがって、様々な置換出発物質を使用することができることを理解されたい。プロセスは一般に、プロセス全体の終了時又は終了近くで所望の最終化合物を提供するが、いくつかの場合では、化合物をその薬学的に許容される塩にさらに変換することが望ましい場合もある。

【0297】

本開示の化合物は、市販の出発物質、文献で知られている化合物、又は容易に調製される中間体を使用し、当業者に知られているか又は本明細書の教示を考慮すれば当業者には明らかである標準的な合成方法及び手順を使用することによって、様々な方法で調製することができることを理解されたい。標準的な合成方法、並びに有機分子の調製並びに官能基の変換及び操作のための手順は、関連する科学文献又は当該分野の標準的な教科書から取得することができる。任意の1つ又はいくつかの情報源に限定されないが、参照により本明細書に組み込まれるSmith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 及びL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)などの古典的なテキストは、当業者に知られている有機合成の有用かつ認識された参考テキストである。

30

40

【0298】

50

別途記載しない限り、治療方法の任意の記載には、本明細書に記載されるような治療又は予防を提供するための化合物の使用、及びそのような状態を治療又は防止するための薬剤を調製するための化合物の使用が含まれることを理解されたい。治療には、ヒト又は齧歯動物及び他の疾患モデルを含む非ヒト動物の治療が含まれる。

【0299】

本明細書で使用する場合、「対象」という用語は、「それを必要とする対象」という用語と互換的であり、両方とも疾患を有するか、又は疾患を発症するリスクが高い対象を指す。「対象」には哺乳動物が含まれる。哺乳動物は、例えば、ヒト又は適切な非ヒト哺乳動物、例えば、霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、若しくはブタであり得る。対象はまた、鳥類又は家禽であり得る。一実施形態では、哺乳動物はヒトである。

10

【0300】

本明細書で使用する場合、「治療すること」又は「治療する」という用語は、疾患、状態、又は障害を闘うことを目的とした患者の管理及びケアを説明し、疾患、状態、若しくは障害の症状若しくは合併症を軽減するために、又は疾患、状態、若しくは障害を排除するために、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形、若しくは溶媒和物を投与することを含む。「治療する」という用語はまた、インビトロの細胞又は動物モデルの治療を含むことができる

【0301】

本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形、若しくは溶媒和物は、関連する疾患、状態、若しくは障害を予防するために使用するか、又はそのような目的のために好適な候補を同定するために使用することができ、あるいはそのために使用されてもよいことを理解されたい。

20

【0302】

本明細書で使用する場合、「予防すること」、「予防する」、又は「から保護する」という用語は、そのような疾患、状態、又は障害の症状又は合併症の発症を軽減又は排除することを表す。

【0303】

当業者であれば、本明細書で論じられている既知の技術又は同等の技術の詳細な説明について、一般的な参考文献テキストを参照し得ることを理解されたい。これらのテキストには、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Finglet al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990), Mandell, et al., Principles and Practice of Infectious Diseases, Saunders Publishing (8th edition, 2014)が含まれる。もちろん、これらのテキストはまた、本開示の一態様を製造又は使用する際に参照することができる。

30

40

【0304】

本明細書で使用する場合、「組み合わせ治療薬」又は「共治療薬」という用語には、これらの治療薬の共作用による有益な効果を提供することを意図した特定の治療レジメンの

50

一部として、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、多形、若しくは溶媒和物、及び少なくとも第2の薬剤の投与が含まれる。組み合わせの有益な効果には、治療薬の組み合わせから生じる薬物動態学的又は薬力学的共作用が含まれるが、これらに限定されない。

【0305】

本開示はまた、本明細書に記載の任意の化合物を少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤又は担体と組み合わせて含む医薬組成物を提供することを理解されたい。

【0306】

本明細書で使用する場合、「医薬組成物」という用語は、対象への投与に好適な形態の本開示の化合物を含む製剤である。一実施形態では、医薬組成物は、バルク又は単位剤形である。単位剤形は、例えば、カプセル剤、IVバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器の単一ポンプ又はバイアルを含む、様々な形態のいずれかである。組成物の単位用量中の活性成分（例えば、開示された化合物又はその塩、水和物、溶媒和物、若しくは異性体の製剤）の量は有効量であり、関与する特定の治療に従って変動する。当業者であれば、患者の年齢及び状態に応じて投与量を日常的に変更する必要がある場合があることを理解するであろう。投与量はまた、投与経路に依存する。経口、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、口腔、舌下、胸腔内、髄腔内、鼻腔内などを含む、様々な経路が企図される。本開示の化合物の局所又は経皮投与のための剤形には、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチ剤、及び吸入剤が含まれる。一実施形態では、活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体及び必要とされる任意の保存剤、緩衝剤、又は噴射剤と混合される。

【0307】

薬剤又は化合物の「有効量」及び「治療有効量」という用語は、所望の効果又は利益を提供するための非毒性であるが十分な量の活性な薬剤又は化合物を指すために最も広い意味で使用される。

【0308】

「利益」という用語は、最も広い意味で使用され、任意の望ましい効果を指し、具体的には本明細書で定義される臨床上の利益が含まれる。臨床上の利益は、様々なエンドポイント、例えば、遅延及び完全な停止を含む、疾患の進行のある程度までの阻害；疾患事象及び／若しくは症状の数の減少；病変サイズの縮小；隣接する末梢器官及び／若しくは組織への疾患細胞の浸潤の阻害（すなわち、低減、遅延、若しくは完全な停止）；疾患拡散の阻害（すなわち、低減、遅延、若しくは完全な停止）；必ずしもではないが疾患病変の退行若しくは除去をもたらし得る、自己免疫反応の低減；障害に関連する1つ以上の症状のある程度までの軽減；治療後の無病症状の期間、例えば、無増悪生存期間の増加；全生存期間の増加；より高い奏効率；並びに／又は治療後の所与の時点での死亡率の低下を評価することによって測定することができる。

【0309】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内であり、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに好適であり、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症がなく、合理的な利益／リスク比に見合った、化合物、アニオン、カチオン、材料、組成物、担体、及び／又は剤形を指す。

【0310】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、一般に安全であり、非毒性であり、生物学的にもその他でも望ましくないものではない医薬組成物を調製するのに有用な賦形剤を意味し、獣医学的使用及びヒト医薬品使用に許容される賦形剤を含む。本明細書及び特許請求の範囲で 사용되는「薬学的に許容される賦形剤」には、1つ及び2つ以上の両方のそのような賦形剤が含まれる。

【0311】

本開示の医薬組成物はその意図された投与経路に適合するように製剤化されることを理解されたい。投与経路の例には、非経口、例えば、静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、

吸入)、経皮(局所)、及び経粘膜投与が含まれる。非経口、皮内、又は皮下適用に使用される溶液又は懸濁液には、次の成分:滅菌希釈剤、例えば、注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒;抗菌剤、例えば、ベンジルアルコール又はメチルパラベン;抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸又は亜硫酸水素ナトリウム;キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸;緩衝剤、例えば、酢酸塩、クエン酸塩、又はリン酸塩;及び張度調整剤、例えば、塩化ナトリウム又はデキストロースが含まれる。pHは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの酸又は塩基を用いて調整することができる。非経口製剤は、ガラス若しくはプラスチック製の、アンプル、使い捨て注射器、又は複数回投与用バイアルに封入することができる。

【0312】

10

本開示の化合物又は医薬組成物は化学治療治療のために現在使用されている周知の方法の多くで対象に投与することができることを理解されたい。例えば、本開示の化合物は、血流若しくは体腔に注射されてもよく、経口摂取されてもよく、又はパッチを用いて皮膚を通して適用されてもよい。選択される用量は、有効な治療を構成するのに十分である必要があるが、許容できない副作用を引き起こすほど高すぎてはいけない。疾患の状態及び患者の健康状態は、好ましくは、治療中及び治療後の適切な期間にわたって注意深く監視することが必要である。

【0313】

本明細書で使用する場合、「治療有効量」という用語は、特定された疾患若しくは状態を治療、改善、若しくは予防するための、又は検出可能な治療効果若しくは阻害効果を示すための薬剤の量を指す。効果は、当該技術分野で知られている任意のアッセイ法によって検出することができる。対象についての正確な有効量は、対象の体重、サイズ、及び健康状態、状態の性質及び程度、並びに投与のために選択された治療薬又は治療薬の組み合わせに依存する。所与の状態に対する治療有効量は、臨床医の技術及び判断の範囲内にある日常的な実験によって決定することができる。

20

【0314】

任意の化合物について、治療有効量は、腫瘍細胞などの細胞培養アッセイ又は動物モデル(通常はラット、マウス、ウサギ、イヌ、又はブタ)のいずれかで最初に推定することができることを理解されたい。動物モデルをまた、適切な濃度範囲及び投与経路を決定するために使用することができる。次いで、そのような情報は、ヒトへの投与に有用な用量及び投与経路を決定するために使用することができる。治療/予防有効性及び毒性は、細胞培養物又は実験動物における標準的な薬学的手順、例えば、ED₅₀(集団の50%において治療上有効な用量)及びLD₅₀(集団の50%において致死的な用量)によって決定されてもよい。毒性効果と治療効果との間の用量比は治療指数であり、これはLD₅₀/ED₅₀の比として表すことができる。大きな治療指数を示す医薬組成物が好ましい。用量は、使用される剤形、患者の感受性、及び投与経路に応じて、この範囲内で変動し得る。

30

【0315】

用量及び用法は、十分なレベルの活性薬剤を提供するか、又は所望の効果を維持するように調整される。考慮され得る要因には、疾患状態の重症度、対象の全身の健康状態、対象の年齢、体重、及び性別、食事、投与の時間及び頻度、薬剤の組み合わせ、反応感受性、並びに治療に対する忍容性/反応が含まれる。長時間作用型医薬組成物は、特定の製剤の半減期及びクリアランス率に応じて、3~4日毎、1週間毎、又は2週間毎に1回投与され得る。

40

【0316】

本開示の活性化合物を含む医薬組成物は、一般に知られている方法、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、微粒子化(levigating)、乳化、カプセル化、封入、又は凍結乾燥プロセスによって製造されてもよい。医薬組成物は、活性化合物を医薬的に使用することができる製剤に加工するのを容易にする賦形剤及び/又は助剤を含む1つ以上の薬学的に許容される担体を使用して従来の方法で製剤化されてもよい。勿論、適切な製

50

剤は選択される投与経路に依存する。

【0317】

注射用に好適な医薬組成物には、滅菌水溶液（水溶性の場合）又は分散液、及び滅菌注射液又は分散液を即時調製するための滅菌粉末が含まれる。静脈内投与の場合、好適な担体には、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（登録商標）（BASF、ニュージャージー州パーシッパニー）、又はリン酸緩衝食塩水（PBS）が含まれる。すべての場合において、組成物は無菌である必要があり、容易に注射可能な程度に液体である必要がある。これは、製造及び保存の条件下で安定している必要があり、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用から保護される必要がある。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの好適な混合物を含む溶媒又は分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合には必要な粒子サイズの維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば糖類、マンニトール及びソルビトールなどの多価アルコール、並びに塩化ナトリウムを含めることが好ましい。注射用組成物の持続的な吸収は、吸収を遅らせる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物中に含めることによって達成することができる。

10

【0318】

滅菌注射用溶液は、必要に応じて、上記で列挙した成分の1つ又は組み合わせとともに、必要な量の活性化合物を適切な溶媒に組み込み、その後に濾過滅菌することによって調製することができる。一般に、分散液は、塩基性分散媒及び上記で列挙したもののからの必要な他の成分を含む滅菌ビヒクルに活性化合物を組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合、調製方法は真空乾燥及び凍結乾燥であり、これらにより、事前に滅菌濾過した溶液から活性成分及び任意の追加の所望の成分の粉末を得る。

20

【0319】

経口用組成物は、一般に、不活性希釈剤又は食用の薬学的に許容される担体を含む。これらはゼラチンカプセル剤に封入するか、又は錠剤へと圧縮することができる。経口治療投与の目的で、活性化合物を賦形剤とともに組み込んで、錠剤、トローチ剤、又はカプセル剤の形態で使用するすることができる。経口用組成物はまた、流体担体中の化合物を経口適用し、口の中でブクブクさせ、吐き出し、又は飲み込むうがい薬として使用するために、流体担体を使用して調製することができる。薬学的に適合性のある結合剤及び／又は助剤材料を組成物の一部として含めることができる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の成分又は同様の性質の化合物のいずれかを含むことができる：微結晶セルロース、トラガカントゴム、若しくはゼラチンなどの結合剤；デンプン若しくはラクトースなどの賦形剤；アルギン酸、プリモゲル、若しくはコーンスターチなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム若しくはステロテス（Sterotes）などの滑沢剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；スクロース若しくはサッカリンなどの甘味料；又はペパーミント、サリチル酸メチル、オレンジ香料などの香味剤。

30

【0320】

吸入による投与では、化合物は、好適な噴射剤、例えば、二酸化炭素などのガスを含む加圧容器若しくはディスペンサー又はネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で送達される。

【0321】

全身投与はまた、経粘膜又は経皮手段によることができる。経粘膜又は経皮投与では、浸透すべきバリアに適切な浸透剤が製剤中で使用される。このような浸透剤は当該技術分野で一般に知られており、例えば、経粘膜投与では、界面活性剤、胆汁酸塩、及びフシジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、スプレー式点鼻薬又は座薬の使用によって達成するこ

40

50

とができる。経皮投与では、活性化合物は、当該技術分野で一般に知られているように、軟膏剤、軟膏剤、ゲル剤、又はクリーム剤中に製剤化される。

【0322】

活性化合物は、インプラント及びマイクロカプセル化送達システムを含む放出制御製剤などの、化合物を体内からの急速な除去から保護する薬学的に許容される担体とともに調製することができる。生分解性、生体適合性ポリマー、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸を使用することができる。このような製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。材料は、Alza Corporation及びNova Pharmaceuticals, Inc. から商業的に入手することができる。リボソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を含む感染細胞を標的化するリボソームを含む）もまた、薬学的に許容される担体として使用できる。これらは、例えば米国特許第4,522,811号に記載されている、当業者に既知の方法に従って調製することができる。

10

【0323】

投与の容易性及び投与量の均一性のために、経口又は非経口組成物を投与単位形態で製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される投与単位形態は、治療される対象に対する単位投与量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な薬学的担体と共同して所望の治療効果を生ずるように計算された所定量の活性化合物を含む。本開示の投与単位形態の仕様は、活性化合物の固有の特性及び達成される特定の治療効果によって決定され、これらに直接依存する。

20

【0324】

治療用途において、本開示に従って使用される医薬組成物の投与量は、選択される投与量に影響を与える他の要因の中でも特に、薬剤、レシピエント患者の年齢、体重、及び臨床状態、並びに治療を施す臨床医又は医療専門家の経験及び判断に応じて変動する。一般に、用量は、疾患の症状を遅延させ、好ましくは退行させ、さらに好ましくは疾患の完全な退行を引き起こすのに十分な量で必要がある。薬剤の有効量は、臨床医又は他の資格のある観察者によって指摘される客観的に識別可能な改善をもたらす量である。生存及び成長の改善は退行を示す。本明細書で使用する場合、「投与量有効的」という用語は、対象又は細胞において所望の生物学的効果を生ずるための活性化合物の量を指す。

【0325】

医薬組成物は、投与説明書とともに容器、包装、又はディスペンサーに含めることができることを理解されたい。

30

【0326】

さらに塩を形成することができる本開示の化合物では、これらの形態のすべてがまた、特許請求の範囲に記載の開示内にあることが企図されていることを理解されたい。

【0327】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物がその酸塩又は塩基塩を生成することによって修飾された、本開示の化合物の誘導体を指す。いくつかの実施形態では、化合物（例えば、本明細書に記載のβ-ラクタム化合物又はプロベネシド）の薬学的に許容される塩はまた、その化合物のプロドラッグである。薬学的に許容される塩の例には、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩又は有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ又は有機塩など含まれるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩には、例えば非毒性無機酸又は有機酸から形成される親化合物の慣用的な非毒性塩又は第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、そのような慣用的な非毒性塩には、2-アセトキシ安息香酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリルアルサルニル酸（glycollyarsanilic acid）、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸（hydrabamic acid）、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、

40

50

ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スバセチン酸 (subacetic acid)、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸から選択される無機酸及び有機酸、及び一般的に存在するアミノ酸、例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどから誘導されたものが含まれるが、これらに限定されない。

【0328】

本明細書で使用する場合、「代謝産物」という用語は、インビボで、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、ジアステレオマー、及び多形と同様の活性を示す、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、ジアステレオマー、及び多形の代謝産物を意味する。

【0329】

薬学的に許容される塩の他の例には、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ-[2,2,2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第四級ブチル酢酸、ムコン酸等が含まれる。本開示はまた、親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオンによって置換されるか、又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位するときに形成される塩を包含する。塩の形態では、化合物と塩のカチオン又はアニオンとの比は、1:1、又は1:1以外の任意の比、例えば、3:1、2:1、1:2、若しくは1:3であり得ることを理解されたい。

【0330】

薬学的に許容される塩へのすべての言及には、同じ塩の、本明細書で定義される溶媒付加形態 (溶媒和物) 又は結晶形態 (多形) が含まれることを理解されたい。

【0331】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」という用語は、哺乳動物に投与したときに、全体又は一部が標的化合物 (例えば、本明細書に記載のフマギロール誘導体のいずれか) に変換される任意の薬剤を指す。いくつかの実施形態では、化合物のプロドラッグ (例えば、本明細書に記載のフマギロール誘導体のいずれか) はまた、化合物の薬学的に許容される塩である。

【0332】

本開示の化合物はまた、エステル、例えば、薬学的に許容されるエステルとして調製することができることを理解されたい。例えば、化合物中のカルボン酸官能基は、その対応するエステル、例えば、メチル、エチル、又は他のエステルに変換することができる。化合物のアルコール基はまた、対応するエステル、例えば、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、又は他のエステルに変換することができる。

【0333】

化合物又はその薬学的に許容される塩は、経口、経鼻、経皮、肺、吸入、口腔、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸、胸腔内、髄腔内、及び非経口投与される。一実施形態では、化合物は経口投与される。当業者は、特定の投与経路の利点を認識しているであろう。

【0334】

化合物を利用する投与レジメンは、患者の種類、種、年齢、体重、体表面積 (BSA)、性別、及び病状、治療する状態の重症度、投与経路、患者の腎臓及び肝臓の機能、並びに使用される特定の化合物又はその塩を含む様々な要因に従って選択される。通常の熟練した医師又は獣医師は、状態の進行を予防し、妨げ、又は阻止するために必要な薬剤の有効量を容易に決定し、処方することができる。

10

20

30

40

50

【0335】

本開示の開示された化合物の製剤及び投与のための技術は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)に見出すことができる。一実施形態では、本明細書に記載の化合物及びその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される担体又は希釈剤と組み合わせて医薬製剤中で使用される。好適な薬学的に許容される担体には、不活性固体充填剤又は希釈剤、及び滅菌水溶液又は有機溶液が含まれる。化合物は、そのような医薬組成物中に、本明細書に記載の範囲内の所望の投与量を提供するのに十分な量で存在するであろう。

【0336】

本開示の他の特徴及び利点は、異なる実施例から明らかである。提供された実施例は、本開示を実施する際に有用な構成要素及びコンポーネント及び方法論を例示する。実施例は特許請求に記載の開示を限定するものではない。本開示に基づいて、当業者は、本開示を実施するために有用な他の構成要素及び方法論を特定し、使用することができる。

【0337】

本明細書に記載の合成スキームにおいて、化合物は簡略化のために1つの特定の配置で描かれている場合がある。このような特定の配置は、本開示を1つ又は別の異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体に限定するものとして解釈されるべきではなく、異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体の混合物を除外するものでもない。しかしながら、所与の異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体は、別の異性体、互変異性体、位置異性体、又は立体異性体よりも高いレベルの活性を有し得ることが理解されるであろう。

【0338】

上記の方法によって設計、選択、及び／又は最適化された化合物は、生成されると、当業者に知られている様々なアッセイを使用して特徴付けられ、化合物が生物学的活性を有するかどうかを決定することができる。例えば、分子は、本明細書に記載されるアッセイを含むがこれらに限定されない従来のアッセイによって特徴付けられ、それらが予測された又は予想外の活性、標的結合活性、及び／又は結合特異性を有するかどうかを決定することができる。

【0339】

さらに、このようなアッセイを使用した分析を高速化するために、ハイスループットスクリーニングを使用することができる。結果として、当該技術分野で知られている技術を使用して、本明細書に記載の分子を活性について迅速にスクリーニングすることが可能となり得る。ハイスループットスクリーニングを実施するための一般的な方法論は、例えば、Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker及び米国特許第5,763,263号に記載されている。ハイスループットアッセイでは、以下に記載するものを含むがこれらに限定されない、1つ以上の異なるアッセイ技術を使用することができる。

【実施例】

【0340】

実施例1

【0341】

以下は、本開示のMetAP2阻害剤及びCDK4／6阻害剤ががんを治療するために組み合わせて使用することができることを示す非限定的な例である。さらに、以下の非限定的な実施例は、本開示のMetAP2阻害剤及びCDK4／6阻害剤の組み合わせが、いずれかの薬剤単独の使用と比較して、予想外に優れた抗腫瘍活性を示すことを実証する。

【0342】

以下の実験では、MCF-7腫瘍を有するマウスをビヒクル対照、化合物1単独、パルボシクリブ単独、又は化合物1及びパルボシクリブの組み合わせのいずれかで治療した。

10

20

30

40

50

細胞接種の3日前に、雌ヌードマウス（Charles River）にまず90日用（0.72mg）の β -エストラジオールペレット1つを移植した。MCF-7細胞（1:1 PBS/マトリゲル中 5×10^6 個）をマウスの第4乳腺に注射した。群の平均腫瘍体積が125～175mm³となり、腫瘍が100mm³未満になったときに様々な治療薬の投与を開始した。実験過程にわたって、腫瘍体積及び体重を週に2回測定し、全体的な観察を毎日行った。研究終了時に、全血球計数（CBC）のために、治療したマウスから心臓穿刺によって全血を採取した。さらに、マウスの腫瘍を解剖して分析した。

【0343】

実験設計を表2に纏める。

【表2】

10

表2

実験群 番号	群の説明	マウ スの 数	ビヒクル （2日目に 開始して研 究終了まで QD）	化合物1 （1日目に 開始して研 究終了まで Q4D）	パルボシク リブ （2日目に 開始して研 究終了まで QD）
1	ビヒクル（PO）	10	X		
2	化合物18mg/kg （SC）	10		X	
3	化合物18mg/kg （SC）+パルボシク リブ20mg/kg （PO）	10		X	X
4	化合物18mg/kg （SC）+パルボシク リブ40mg/kg （PO）	10		X	X
5	パルボシクリブ20mg/kg （PO）	10			X
6	パルボシクリブ40mg/kg （PO）	10			X

20

30

【0344】

第1群のマウス（群番号1）には、研究2日目に開始して試験の終了まで、ビヒクル対照を1日1回（QD）強制経口投与により投与した。

【0345】

40

第2群のマウス（群番号2）には、研究1日目に開始して研究の終了まで、8mg/kgの用量の化合物1を4日毎に（Q4D）皮下注射により投与した。

【0346】

第3群のマウス（群番号3）には、研究1日目に開始して研究終了まで、8mg/kgの用量の化合物1を4日毎に皮下注射により投与し、研究2日目に開始して研究の終了まで、20mg/kgの用量のパルボシクリブを1日1回（QD）強制経口投与により投与した。

【0347】

第4群のマウス（群番号4）には、研究1日目に開始して研究終了まで、8mg/kgの用量の化合物1を4日毎に皮下注射により投与し、研究の2日目に開始して研究終了ま

50

で、40 mg / kg の用量のバルボシクリブを1日1回（QD）強制経口投与により投与した。

【0348】

第5群のマウス（群番号5）には、研究2日目を開始して研究終了まで、20 mg / kg の用量のバルボシクリブを1日1回（QD）強制経口投与により投与した。

【0349】

第6群のマウス（群番号6）には、試験2日目を開始して研究終了まで、40 mg / kg の用量のバルボシクリブを1日1回（QD）強制経口投与により投与した。

【0350】

化合物1を5%マンニトール水溶液（w / v）に溶解し、滅菌濾過した後、皮下注射によりマウスに投与した。 10

【0351】

バルボシクリブを乳酸緩衝液（50 mM、pH 4.0）に溶解し、滅菌濾過した後、強制経口投与によりマウスに投与した。

【0352】

図1は、研究過程にわたるMCF腫瘍体積の分析を示す。図2は、研究終了時（31日目）におけるMCF腫瘍体積を示す。図1及び図2に示されるように、化合物1及びバルボシクリブの組み合わせは、化合物1単独又はバルボシクリブ単独と比較して、腫瘍体積のより大きな低下をもたらした。

【0353】

20

図3は、様々な実験群における体重変化を示す。

【0354】

図4は、研究過程にわたる各実験群の生存率を示している。

【0355】

当業者には理解されるように、いくつかの遺伝子及び細胞経路は、サイクリンE1、CDK2、CDK4、Aktシグナル伝達、オートファジー経路、及びがん幹細胞開始経路を含むがこれらに限定されない、バルボシクリブ及びリボシクリブなどのCDK4 / 6阻害剤に対する耐性の獲得に関与している。その目的のために、本開示のMetAP2阻害剤及びCDK4 / 6阻害剤を組み合わせることで投与することがCDK4 / 6阻害剤耐性に関する様々なタンパク質の発現にどのような影響を与え得るかを決定するために、研究終了時に収集した腫瘍試料において様々なタンパク質の発現レベルを分析した。 30

【0356】

図5は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるサイクリンD1タンパク質の発現レベルを示す。

【0357】

図6は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるサイクリンE1タンパク質の発現レベルを示す。当業者には理解されるように、転移性乳がんにおけるサイクリンE1発現レベルは、バルボシクリブに対する反応と関連している。具体的には、ER+ / Her2-転移性乳がんを有する女性の臨床試験では、腫瘍が高レベルのサイクリンE1を発現している場合、サイクリンE1発現が低い腫瘍と比較して、バルボシクリブ及びフルベストラントは、有効性が有意に低かった（無増悪生存期間が短かった）（Turner, DOI: 10.1200/JCO.18.00925 Journal of Clinical Oncology 37, no. 14 (May 10, 2019) 1169-1178）。 40

【0358】

図7は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるサイクリンE2タンパク質の発現レベルを示す。図7に示されるように、化合物1及びバルボシクリブの組み合わせによる治療は、ビヒクル対照、化合物1単独又はバルボシクリブ単独による治療の両方と比較して、腫瘍試料におけるサイクリンE2タンパク質レベルの低下をもたらした。当業者には理解されるように、サイクリンE2の発現レベルは、ER+乳がんにおける 50

腫瘍進行と関連し、サイクリンE2発現が高い患者では全生存期間又は無再発生存期間がより短いことが観察される (Sieuwert, 2006, *Clinical Cancer Research* 12 3319-3328 (<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0225>; Millioli, *Endocrine-Related Cancer* (2020) 27, R93-R112)。

【0359】

図8は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるp21タンパク質の発現レベルを示す。

【0360】

図9は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるCDK4タンパク質の発現レベルを示す。図9に示されるように、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、ビヒクル対照、化合物1単独又はパルボシクリブ単独による治療の両方と比較して、腫瘍試料におけるCDK4タンパク質レベルの低下をもたらした。

【0361】

図10は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるCDK2タンパク質の発現レベルを示す。図10に示されるように、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、ビヒクル対照、化合物1単独又はパルボシクリブ単独による治療の両方と比較して、腫瘍試料におけるCDK2タンパク質レベルの低下をもたらした。

【0362】

図11は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるRbタンパク質の発現レベルを示す。図11に示されるように、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、ビヒクル対照、化合物1単独又はパルボシクリブ単独による治療の両方と比較して、腫瘍試料におけるRbタンパク質レベルの低下をもたらした。当業者には理解されるように、転移性乳がんにおけるRbタンパク質の発現レベルは、パルボシクリブに対する応答と関連している。具体的には、ER+/Her2-転移性乳がんを有する女性の臨床試験では、腫瘍が高レベルのRbタンパク質を発現している場合、Rbタンパク質発現が低い腫瘍と比較して、パルボシクリブ及びフルベストラントは有効性が有意に低かった (無増悪生存期間が短かった) (Turner, DOI: 10.1200/JCO.18.00925 *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 14 (May 10, 2019) 1169-1178)。

【0363】

図12は、研究終了時に腫瘍組織において測定されたオートファジータンパク質LC3Bの変化を示す。当業者には理解されるように、LC3Bはオートファジーのマーカーである。当業者には理解されるように、CDK4/6阻害剤はオートファジーを誘導することができる (Vijayaraghavan, S. et al. *CDK4/6 and autophagy inhibitors synergistically induce senescence in Rb positive cytoplasmic cyclin E negative cancers*: *Nat. Commun.* 8, 15916 doi: 10.1038/ncomms15916 (2017))。図12に示されるように、パルボシクリブ及び化合物1の組み合わせは、LC3Bオートファジータンパク質の誘導を低減する。

【0364】

図13は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるAktタンパク質の発現レベルを示す。図13に示されるように、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、ビヒクル対照、化合物1単独又はパルボシクリブ単独による治療の両方と比較して、腫瘍試料におけるAktタンパク質レベルの低下をもたらした。

【0365】

図14は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるホスホ-Aktタンパク質の発現レベルを示す。図14に示されるように、化合物1単独及び高用量のパル

10

20

30

40

50

ボシクリブと組み合わせた化合物 1 での治療は、低用量のパルボシクリブと組み合わせた化合物 1 及びパルボシクリブ単独と比較して、ホスホ-Akt タンパク質レベルの低下をもたらした。

【0366】

図 15 は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるエストロゲン受容体アルファ (ER α) - 62 kDa タンパク質の発現レベルを示す。図 15 に示されるように、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、ER α - 62 kDa タンパク質レベルの低下をもたらした。

【0367】

図 16 は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における ER α - 55 kDa タンパク質の発現レベルを示す。図 16 に示されるように、化合物 1 及び 20 mg / kg のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、20 mg / kg のパルボシクリブ単独により治療したときの ER α - 55 kDa タンパク質の低下よりも大きい、ER α - 55 kDa タンパク質レベルの低下をもたらした。

10

【0368】

図 17 は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における ER α - 55 kDa タンパク質及び ER α - 62 kDa タンパク質の発現レベルの合計を示す。

【0369】

図 18 は、各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における PHGDH タンパク質の発現レベルを示す。図 18 に示されるように、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、化合物 1 単独又はパルボシクリブ単独により治療したときの PHGDH タンパク質の低下よりも大きい、PHGDH タンパク質レベルの低下をもたらした。

20

【0370】

図 19 は、各実験群における研究終了時に収集した全血中の好中球の数を示す。図 19 に示されるように、パルボシクリブ及び SDX-7320 単独は両方とも、ビヒクル処置マウスと比較して好中球レベルを 30 ~ 40 % 抑制したが、SDX-7320 及びパルボシクリブ (40 mg / kg) の組み合わせは、ビヒクル処置マウスと比較して好中球を 49 % 増加させた。当業者には理解されるように、好中球減少症は、パルボシクリブの主な副作用である。したがって、理論に束縛されることを望むものではないが、これらの結果は、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせがパルボシクリブ誘導性好中球減少症を軽減し、それにより、血液学的安全性プロファイルが改善されることを示す。

30

【0371】

この実施例に示される結果は、本開示の MetAP2 阻害剤及び CDK4 / 6 阻害剤、より具体的にはパルボシクリブの組み合わせが、がんを治療し、CDK4 / 6 治療抵抗性を予防するために使用することができることを示している。さらに、この実施例に示される結果は、本開示の MetAP2 阻害剤及び CDK4 / 6 阻害剤の組み合わせが、患者の生存率の増加及び CDK4 / 6 阻害剤耐性レベルの低下と一致する遺伝子発現の変化を誘導することを示している。理論に束縛されることを望むものではないが、遺伝子発現におけるこれらの変化は、本開示の MetAP2 阻害剤及び CDK4 / 6 阻害剤を組み合わせで投与することにより、CDK4 / 6 阻害剤治療の既存の限界を克服することができることを示している。

40

【0372】

実施例 2

【0373】

以下は、本開示の MetAP2 阻害剤及び CDK4 / 6 阻害剤を組み合わせで使用してがんを治療することができることを示す非限定的な例である。さらに、以下の非限定的な実施例は、本開示の MetAP2 阻害剤及び CDK4 / 6 阻害剤の組み合わせが、いずれかの薬剤単独の使用と比較して、予想外に優れた抗腫瘍活性を示すことを実証する。当業者には理解されるように、いくつかの遺伝子及び細胞経路は、サイクリン E1、CDK2、CDK4、Akt シグナル伝達、オートファジー経路、及びがん幹細胞開始経路を含む

50

がこれらに限定されない、パルボシクリブ及びリボシクリブなどのCDK4／6阻害剤に対する耐性の獲得に関与している。その目的のために、本開示のMetAP2阻害剤及びCDK4／6阻害剤を組み合わせることで投与することがCDK4／6阻害剤耐性に関与する様々なタンパク質の発現にどのような影響を与え得るかを決定するために、研究終了時に収集した腫瘍試料において様々なタンパク質の発現レベルを分析した。

【0374】

実施例1で治療したマウスからの腫瘍試料をさらなる分析に供した。簡単に述べると、マウスから単離した腫瘍をRNALater溶液に入れ、次いで-70℃で凍結させた。次いで、PolyA+RNAを単離し、cDNAに逆転写した。次いで、cDNAを配列決定によって分析した。配列決定したデータをヒトゲノム(GRCh38)に対してアラインして、各動物及びGRCh38において言及される各遺伝子の相対RNA発現レベルを提供した。次いで、マウスを単独治療で治療した場合とは対照的に、マウスを化合物1及びパルボシクリブの組み合わせによって治療したときに特有に調節される遺伝子及び経路を同定するために統計分析を行った。

【0375】

当業者には理解されるように、当該技術分野で標準的な方法を使用して、遺伝子セット濃縮分析(GSEA)を行った。具体的には、遺伝子セットKEGG__ONE__CARBON__POOL__BY__FOLATEを、2つの治療群：8mg/kgの化合物1(SC)及び40mg/kgのパルボシクリブ(PO)の組み合わせを受けたマウス、及び40mg/kgのパルボシクリブのみ(PO)で治療されたマウスからの腫瘍において分析した。GSEA分析により、遺伝子MTHFD1L、TYMS、ALDH1L1、MTHFD1、MTHFD2、GART、SHMT1、DHFR、MTR、SHMT2、及びMTFMTが、パルボシクリブのみで治療したマウスからの腫瘍と比較して、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせで処置したマウスからの腫瘍においてより低く発現したことが実証された。当業者には理解されるように、前述の遺伝子は代謝に生物学的に関連している。

【0376】

前述の分析に基づいて、実施例1で示された各治療群から単離された腫瘍試料において、遺伝子PHGDH、PSPH、TYMS、MTHFD1L、MTHFD1、MTHFD2、SHMT1、SHMT2、及びDHFRの発現レベルを分析した。

【0377】

図20は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるPHGDH(ホスホグリセリン酸デヒドロゲナーゼ)の発現レベルを示す。図20に示されるように、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、化合物1単独又はパルボシクリブ単独による治療と比較して、PHGDHレベルのより大きな低下をもたらした。当業者には理解されるように、PHGDHの低下は、がん細胞が複数の細胞プロセスについて依存していることが示されているセリン及びグリシンのデノボ合成を低減させる(Zhao X, Fu J, Du J, Xu W. Int J Biol Sci. 2020;16(9):1495-1506を参照のこと)。さらに、図30に示されるように、PHGDHの発現レベルが高い対象では、ER+乳がんの再発リスクが増加する。したがって、理論に束縛されることを望むものではないが、化合物1及びCDK4／6阻害剤の組み合わせによる治療によって誘導されるPHGDHの発現の低下は、ER+乳がんを含むがんを有する対象における再発のリスクを低下させ、生存期間を延長するのに役立ち得る。

【0378】

図21は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるPSPH(ホスホセリンホスファターゼ)の発現レベルを示す。図21に示されるように、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、化合物1単独又はパルボシクリブ単独による治療と比較して、PSPHレベルのより大きな低下をもたらした。

【0379】

10

20

30

40

50

図 2 2 は、実施例 1 で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における T Y M S (チミジル酸シンテターゼ) の発現レベルを示す。図 2 2 に示されるように、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、化合物 1 単独又はパルボシクリブ単独による治療と比較して、T Y M S レベルのより大きな低下をもたらした。当業者には理解されるように、T Y M S 1 の発現の低下は、特にがん細胞の関連において、D N A 合成及び細胞増殖に不可欠なピリミジンヌクレオチドの生成を遅延させる。さらに、図 3 1 に示されるように、T Y M S の発現レベルが高い対象では、E R + 乳がんの再発リスクが増加する。したがって、理論に束縛されることを望むものではないが、化合物 1 及び C D K 4 / 6 阻害剤の組み合わせによる治療によって誘導される T Y M S の発現の低減は、E R + 乳がんを含むがんを有する対象における再発のリスクを低下させ、生存期間を延長するのに役立ち得る。

10

【0380】

図 2 3 は、実施例 1 で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における M T H F D 1 L (メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ様 1) の発現レベルを示す。図 2 3 に示されるように、化合物 1 及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、高用量又は低用量のパルボシクリブによる治療と比較して、M T H F D 1 L レベルのより大きな低下をもたらした。化合物 1 単独による治療は、M T H F D 1 L の発現の増加をもたらした。

【0381】

図 2 4 は、実施例 1 で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における M T H F D 1 (メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ) の発現レベルを示す。図 2 4 に示されるように、化合物 1 及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、化合物 1 単独又はパルボシクリブ単独による治療と比較して、M T H F D 1 レベルのより大きな低下をもたらした。

20

【0382】

図 2 5 は、実施例 1 で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における M T H F D 2 (メチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼ (N A D P + 依存性) 2) の発現レベルを示す。図 2 5 に示されるように、化合物 1 及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、高用量のパルボシクリブ単独による治療と比較して、M T H F D 2 レベルのより大きな低下をもたらした。化合物 1 単独及びより低用量のパルボシクリブによる治療は、M T H F D 2 の発現の増加をもたらした。

30

【0383】

図 2 6 は、実施例 1 で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における S H M T 1 (セリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ 1) の発現レベルを示す。図 2 6 に示されるように、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独による治療と比較して、S H M T 1 レベルのより大きな低下をもたらした。

【0384】

図 2 7 は、実施例 1 で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における S H M T 2 (セリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ 2) の発現レベルを示す。図 2 7 に示されるように、化合物 1 及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独による治療と比較して、S H M T 2 レベルのより大きな低下をもたらした。化合物 1 単独による治療は、S H M T 2 の発現の増加をもたらした。

40

【0385】

図 3 3 は、実施例 1 で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における D H F R (ジヒドロ葉酸レダクターゼ) の発現レベルを示す。図 3 3 に示されるように、化合物 1 及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、高用量のパルボシクリブ単独及び化合物 1 単独による治療と比較して、D H F R レベルのより大きな低下をもたらした。

【0386】

さらに、腫瘍試料の配列決定分析により、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせに

50

よって治療したマウスの腫瘍では、化合物 1 単独で治療したマウスの腫瘍と比較して、酵素 3-ホスホグリセリン酸デヒドロゲナーゼ (PHGDH) 及びチミジル酸シンターゼ (TYMS) が下方制御されたことが示された。理論に束縛されることを望むものではなく、かつ、当業者には理解されるように、PHGDH の低下は、がん細胞が複数の細胞プロセスについて依存することが知られているセリン及びグリシンのデノボ合成を低減させ、酵素 TS の発現の低下は、DNA 合成及び細胞増殖に不可欠なプリンヌクレオチドの生成を遅延させる。

【0387】

実施例 1 で示された各実験群から単離した腫瘍試料において、PI3K 経路における遺伝子の発現レベルも分析した。

【0388】

図 28 は、実施例 1 で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における PIK3IP1 の発現レベルを示す。図 28 に示されるように、化合物 1 及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、化合物 1 単独又はパルボシクリブ単独による治療と比較して、PIK3IP1 発現の劇的な増加をもたらした。当業者には理解されるように、PIK3IP1 は、内因性 PI3K 阻害剤及び腫瘍発生の抑制剤である (Hex, Zhu Z, Johnson C, et al. Cancer Res. 2008; 68 (14): 5591-5598 を参照のこと)。したがって、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、予想外に、腫瘍抑制因子の発現の増加をもたらす。図 32 に示されるように、PIK3IP1 の発現レベルが低い対象では、ER+乳がんの再発リスクが増加する。したがって、理論に束縛されることを望むものではないが、化合物 1 及び CDK4/6 阻害剤の組み合わせによる治療によって誘導される PIK3IP1 発現の増加は、ER+乳がんを有する対象における再発のリスクを低下させ、生存期間を延長するのに役立ち得る。

【0389】

図 29 は、実施例 1 で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における Greb1 の発現レベルを示す。図 29 に示されるように、化合物 1 及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独による治療と比較して、Greb1 レベルのより大きな低下をもたらした。化合物 1 単独による治療は、Greb1 の発現の増加をもたらした。当業者には理解されるように、Greb1 は、乳がんにおいてエストロゲンによって調節される増殖プロモーターであることが知られており、インビトロでは PI3K 活性化因子であることが示されている (Haines et al, Carcinogenesis, 2020, Vol. 41, No. 12, 1660-1670 を参照のこと)。したがって、化合物 1 及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、予想外に、腫瘍プロモーターの発現の低減をもたらす。

【0390】

上記の遺伝子に加えて、乳がん再発について、Onc to Type 21 遺伝子パネル (Paik, 2004, NEJM, 351 (27): 2817-26 を参照のこと) における遺伝子も分析した。これらの遺伝子には、MybL2、Ki-67、BIRC5/サイピン、CCNB1/サイクリン B1、及び SCUBE2 が含まれる。

【0391】

図 34 は、実施例 1 で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における MybL2 (MYB がん原遺伝子様 2) の発現レベルを示す。図 34 に示されるように、化合物 1 及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独による治療と比較して、MybL2 レベルのより大きな低下をもたらした。

【0392】

図 35 は、実施例 1 で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料における BIRC5/サイピン (バキュロウイルス IAP リピート含有 5) の発現レベルを示す。図 35 に示されるように、化合物 1 及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独及び化合物 1 単独による治療と比較して、BIRC5/サバ

10

20

30

40

50

イピンレベルのより大きな低下をもたらした。

【0393】

図36は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるKi-67の発現レベルを示す。図36に示されるように、化合物1及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独及び化合物1単独による治療と比較して、Ki-67レベルのより大きな低下をもたらした。

【0394】

図37は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるCCNB1／サイクリンB1の発現レベルを示す。図37に示されるように、化合物1及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独及び化合物1単独による治療と比較して、CCNB1／サイクリンB1レベルのより大きな低下をもたらした。

10

【0395】

図38は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるSCUBE2の発現レベルを示す。図38に示されるように、化合物1及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独及び化合物1単独による治療と比較して、SCUBE2レベルのより大きな増加をもたらした。当業者には理解されるように、SCUBE2は、乳がんにおけるBMP及びβ-カテニンシグナル伝達経路の協調的な抑制を介して作用する腫瘍抑制因子である（Cheng, Cancer Res April 15 2009 (69) (8) 3634-3641を参照のこと）。

20

【0396】

上記の遺伝子に加えて、細胞増殖、細胞代謝、細胞転移、及び／又は細胞生存率を調節する他のいくつかの遺伝子を分析した。

【0397】

図39は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるリボヌクレオチドレダクターゼ（RNR）のサブユニットであるRRM2の発現レベルを示す。図39に示されるように、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独及び化合物1単独による治療と比較して、RRM2レベルのより大きな低下をもたらした。当業者には理解されるように、いくつかの化学治療剤はRNRの活性を阻害し、これをがんの治療における薬物標的として確立する。

30

【0398】

図40は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるPClAF（PCNA関連因子）の発現レベルを示す。図40に示されるように、化合物1及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独及び化合物1単独による治療と比較して、PClAFレベルのより大きな低下をもたらした。当業者には理解されるように、PClAFの発現は乳がんにおいて上昇し、がん幹細胞（CSC）の特徴（CSCは疾患の早期再発と関連している）及び患者の転帰の悪化と関連している（Wang, Nat Commun. 2016; 7:10633）。

【0399】

図41は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるSLC7A5／LAT1の発現レベルを示す。図41に示されるように、化合物1及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独による治療と比較して、SLC7A5／LAT1レベルのより大きな低下をもたらした。さらに、化合物1単独による処理は、SLC7A5／LAT1発現の増加をもたらした。化合物1単独。当業者には理解されるように、SLC7A5／LAT1は、ER+乳がんにおいて上方制御されるアミノ酸輸送体である。より高い発現は、内分泌治療に対する耐性の発生及び有意により高い乳がん再発リスクと関連している（Mihaly, Breast Cancer Res Treat. 2013; 140:219-232及びEl Ansari et al. Breast Cancer Research (2018) 20(1): 21を参照のこと）。

40

50

【0400】

図42は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるSLC3A2の発現レベルを示す。図42に示されるように、化合物1及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独による治療と比較して、SLC3A2レベルのより大きな低下をもたらした。さらに、化合物1単独による処理は、SLC3A2発現の増加をもたらした。当業者には理解されるように、SLC3A2は、SLC7A5に結合して機能的なアミノ酸輸送体複合体を形成する。

【0401】

図43は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるEVL(Ena-VASP様)の発現レベルを示す。図43に示されるように、化合物1及びパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独による治療と比較して、EVLレベルのより大きな増加をもたらした。当業者には理解されるように、EVLは、アクチン結合タンパク質であり、細胞の細胞骨格を調節する。プロフィリン-2と一緒に、EVLは乳がんの転移挙動を抑制し、EVL発現が最も低い患者は有意に高い転帰不良のリスクを有する(Padilla-Rodriguez, Nat Commun. 2018; 9(1): 2980及びMouneimne, Cancer Cell. 2012; 22(5): 615-630を参照のこと)。

【0402】

図44は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるANP32E(酸性ロイシンリッチ核リンタンパク質32)の発現レベルを示す。図44に示されるように、化合物1及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独及び化合物1単独による治療と比較して、ANP32Eレベルのより大きな低下をもたらした。当業者には理解されるように、ANP32Eは、変異ヒストンタンパク質H2AZ1に対する特異的なヒストンシャペロンであり、DNAからH2AZ1を除去する。乳がんにおけるANP32Eの発現上昇は、発現が低い腫瘍と比較して転移及び転帰の悪化と関連している(Obri, Nature, 2014, 505: 648-653; Xiong, Molecular Oncology, 2018, 12: 896-912を参照のこと)。

【0403】

図45は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるH2AZ1の発現レベルを示す。図45に示されるように、化合物1及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独及び化合物1単独による治療と比較して、ANP32Eレベルのより大きな低下をもたらした。当業者には理解されるように、H2AZ1は、細胞周期タンパク質の転写を調節することによって細胞増殖を促進し、転移を開始する細胞作用機序である上皮間葉転換(EMT)も調節する。H2AZ1の発現は乳がんを含む多くのがんで上方制御されており、発現の上昇は乳がんの転帰不良と関連している(Quenet D., Int Rev Cell Mol Biol. 2018; 335: 1-39)。

を参照のこと)。

【0404】

図46は、実施例1で示された各実験群における研究終了時に収集した腫瘍試料におけるH2AXの発現レベルを示す。図46に示されるように、化合物1及び高用量のパルボシクリブの組み合わせによる治療は、パルボシクリブ単独及び化合物1単独による治療と比較して、H2AXレベルのより大きな低下をもたらした。当業者には理解されるように、H2AXは、DNA損傷応答、並びに細胞分裂中の有糸分裂の進行を調節する有糸分裂紡錘体の形成におけるその役割で知られている。より低いH2AXレベルは、染色体異常、放射線に対する感受性の増加、DNAの二本鎖切断(DSB)に対する反応障害をもたらす(Ferrand, Cells, 2020; 9(11): 2424)を参照のこと)。

【0405】

この実施例で示される結果は、M e t A P 2 阻害剤及びC D K 4 / 6 阻害剤の組み合わせによる治療が、腫瘍の縮小、転移の減少、及び患者の生存率の増加に関連する遺伝子発現の変化をもたらすので、本開示のM e t A P 2 阻害剤及びC D K 4 / 6 阻害剤の組み合わせががんの治療に使用することができることを実証している。理論に束縛されることを望むものではないが、遺伝子発現のこれらの変化は、本開示のM e t A P 2 阻害剤及びC D K 4 / 6 阻害剤を組み合わせることで投与することによってC D K 4 / 6 阻害剤治療の既存の限界を克服することができることを実証している。より具体的には、上記の結果は、化合物1及びC D K 4 / 6 阻害剤の組み合わせが、いずれかの化合物単独での治療では観察されない、腫瘍細胞の生存及び転移のために依存する遺伝子の発現において予想外に大きな低減をもたらすことを示している。当業者には理解されるように、遺伝子発現に対するこの効果は、化合物1及びC D K 4 / 6 阻害剤の両方を投与したときの腫瘍縮小が増加することに寄与し得る。

10

【0406】

実施例3

【0407】

以下は、本開示のM e t A P 2 阻害剤及びC D K 4 / 6 阻害剤を組み合わせることで使用して、がんを治療することができることを実証する非限定的な例である。さらに、以下の非限定的な実施例は、本開示のM e t A P 2 阻害剤及びC D K 4 / 6 阻害剤の組み合わせが、M e t A P 2 阻害剤単独の使用と比較して、予想外に優れた抗腫瘍活性を示すことを実証する。

20

【0408】

以下の実験では、M C F - 7 腫瘍を有するマウスをビヒクル対照、化合物1単独、リボシクリブ単独、又は化合物1及びリボシクリブの組み合わせのいずれかで治療した。

【0409】

M C F - 7 を10% F B Sを補充したD M E M中で培養した。移植日に、細胞をリン酸緩衝生理食塩水(P B S)で1回洗浄した。洗浄後、細胞をペレット化し(1000rpmで5分間、室温)、次いでヘモサイトメーターで計数した。マウスあたり 5×10^6 個の細胞濃度を、適切な量のP B S及び1:1マトリゲルに再懸濁した。移植するまで懸濁液を氷上で保持した。細胞移植の48時間前に、17- β エストラジオールペレット(0.36mg、60日間の徐放ペレット)を各雌N u / jマウスの肩甲骨間に皮下移植した。

30

【0410】

誘導チャンバー中で、マウスを4%イソフルラン及び2.5L/分のO₂の組み合わせで麻酔した。麻酔をかけたら、マウスを腹側を上にして配置し、適合するノーズコーンを通して麻酔を維持した。M C F - 7 細胞懸濁液を、マウス1匹あたり 5×10^6 個の細胞を含む100 μ lの量で乳腺脂肪体に注射した。

【0411】

細胞移植の5日後から開始して、U W A V E - Rと組み合わせたワイヤレスデジタルカリパスを使用して腫瘍を週に2回測定し(長さ $\times$ 幅)、測定値を記録した。平均腫瘍体積が約50mm³((長さ $\times$ 幅²) $\pi/6$)に達したら、動物を平均腫瘍体積によってランダム化し、各々10匹のマウスの6つの治療群に分けた。

40

【0412】

治療1日目を「1日目」とした。表3に纏めた実験設計に示すように、マウスに皮下(S C)、経口(P O)、又は両方の投与経路で投与した。投与量を個々の体重によって計算した。

50

【表 3】

表 3

実験群番号	群の説明	マウスの数	投与頻度
1	ビヒクル (P O)	1 0	Q D
2	化合物 1 8 m g / k g (S C)	1 0	Q 4 D
3	化合物 1 8 m g / k g (S C) + リボシクリブ 3 5 m g / k g (P O)	1 0	Q 4 D Q D
4	化合物 1 8 m g / k g (S C) + リボシクリブ 7 0 m g / k g (P O)	1 0	Q 4 D Q D
5	リボシクリブ 3 5 m g / k g (P O)	1 0	Q D
6	リボシクリブ 7 0 m g / k g (P O)	1 0	Q D

10

【0 4 1 3】

第 1 群のマウス (群番号 1) には、ビヒクル対照を 1 日 1 回経口投与によって投与した (Q D)。

20

【0 4 1 4】

第 2 群のマウス (群番号 2) には、8 m g / k g の用量の化合物 1 で 4 日毎に (Q 4 D) 皮下注射によって投与した。

【0 4 1 5】

第 3 群のマウス (群番号 3) には、8 m g / k g の用量の化合物 1 を 4 日毎に皮下注射によって投与し、3 5 m g / k g の用量のリボシクリブを 1 日 1 回 (Q D) 経口投与によって投与した。

【0 4 1 6】

第 4 群のマウス (群番号 4) には、8 m g / k g の用量の化合物 1 を 4 日毎に皮下注射によって投与し、7 0 m g / k g の用量のリボシクリブを 1 日 1 回 (Q D) 経口投与によって投与した。

30

【0 4 1 7】

第 5 群のマウス (群番号 5) には、3 5 m g / k g の用量のリボシクリブを 1 日 1 回 (Q D) 経口投与によって投与した。

【0 4 1 8】

第 6 群のマウス (群番号 6) には、7 0 m g / k g の用量のリボシクリブを 1 日 1 回 (Q D) 経口投与によって投与した。

【0 4 1 9】

研究過程にわたって、週に 2 回、体重及び腫瘍の測定値を記録した。投与及び測定は、腫瘍が 1 0 0 0 m m ³ の最大体積に達するか、又は健康に有害な事象 (例えば、2 0 % を超える体重減少、極度の嗜眠、腫瘍壊死など) が観察されるまで行い、その時点でマウスを安楽死させた。安楽死の際、心穿刺によって最大体積の終末血試料 (terminal blood sample) を取得し、血漿分離のために 2 0 0 μ L を K 2 E D T A M i n i C o l l e c t チューブ中に分け入れ、半数のマウスについて臨床化学分析のために 4 2 0 μ L を M i n i C o l l e c t 血清分離チューブ中に分け入れた。他の半分のマウスについては、C B C 分析のために 2 0 0 μ L 超の血液を K 2 E D T A M i n i C o l l e c t チューブ (L T T) に採取した。血漿及び血清の両方の M i n i C o l l e c t 血液チューブを 8 0 0 0 r p m で 5 分間遠心分離した。バイオマーカー分析のために血漿を - 8 0 ° C で保存し、血清及び全血 (L T T) をさらに分析した。さらに、マウスからの腫瘍を解剖し、

40

50

重さを測定し、2つの部分に分けた。腫瘍の半分を緩衝ホルマリンに入れ、室温で保存した。腫瘍の半分を液体窒素中で急速冷凍し、 -80°C で保存した。脂肪組織（腹骨盤、後腹膜、及び鼠径部）も解剖し、重さを測定した。最後に、腫瘍転移（肺、肝臓、リンパ節）を検査するために肉眼解剖（gross necropsies）を行った。

【0420】

表4は、各治療群における研究14日目に測定された腫瘍増殖阻害（TGI%）を示す。表4に示すように、化合物1及び低用量のリボシクリブの組み合わせによる治療は63%の腫瘍増殖阻害をもたらし、化合物1及び高用量のリボシクリブの組み合わせによる治療は72%の腫瘍増殖阻害をもたらした。図47は、研究の最初の14日間の過程にわたるMCF腫瘍体積の分析を示す。図48は、研究14日目のMCF腫瘍体積を示す。

10

【表4】

表4

実験群番号	TGI %
1	—
2	41
3	63
4	72
5	57
6	70

20

【0421】

研究16日目に、実験群3、4、5、及び6のマウスは、表3に示す量の10倍のリボシクリブ投与量を受けた。すなわち、実験群2及び5のマウスは $350\text{mg}/\text{kg}$ のリボシクリブを受け、実験群4及び6のマウスは $700\text{mg}/\text{kg}$ のリボシクリブを受けた。17日目に、実験群3、4、5、及び6のマウスは、表3に示すリボシクリブ投与量を受けた。18日目に、マウスの腫瘍の測定を行った。表5は、各治療群において研究18日目に測定された腫瘍増殖阻害（TGI%）を示す。表5に示されるように、化合物1及び低用量のリボシクリブの組み合わせによる治療は71%の腫瘍増殖阻害をもたらし、化合物1及び高用量のリボシクリブの組み合わせによる治療は79%の腫瘍増殖阻害をもたらした。図49は、研究の最初の18日間の過程にわたるMCF腫瘍体積の分析を示す。図50は、研究18日目のMCF腫瘍体積を示す。

30

40

50

【表 5】

表 5

実験群番号	T G I %
1	—
2	4 4
3	7 1
4	7 9
5	6 0
6	7 0

【0 4 2 2】

この実施例に示される結果は、本開示の M e t A P 2 阻 害 剤 及 び C D K 4 / 6 阻 害 剤、より具体的にはリボシクリブの組み合わせが、がんを治療し、C D K 4 / 6 治 療 抵 抗 性 を 予 防 する ため に 使 用 する こと が でき る こと を 実 証 し て い る。

【図面】

【図 1】

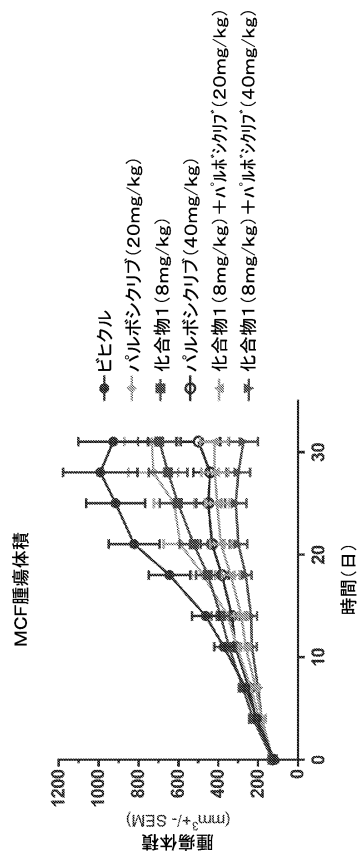


FIG. 1

【図 2】

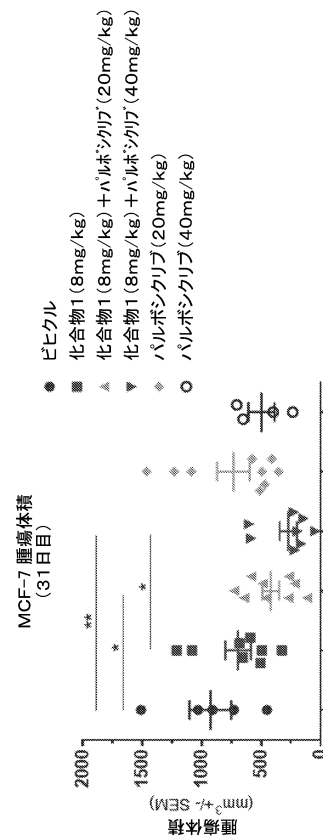


FIG. 2

*p<0.05, **p<0.01 for vehicle or compound 1;
multiple comparison using one-way ANOVA
Tumor was excluded from the vehicle group

10

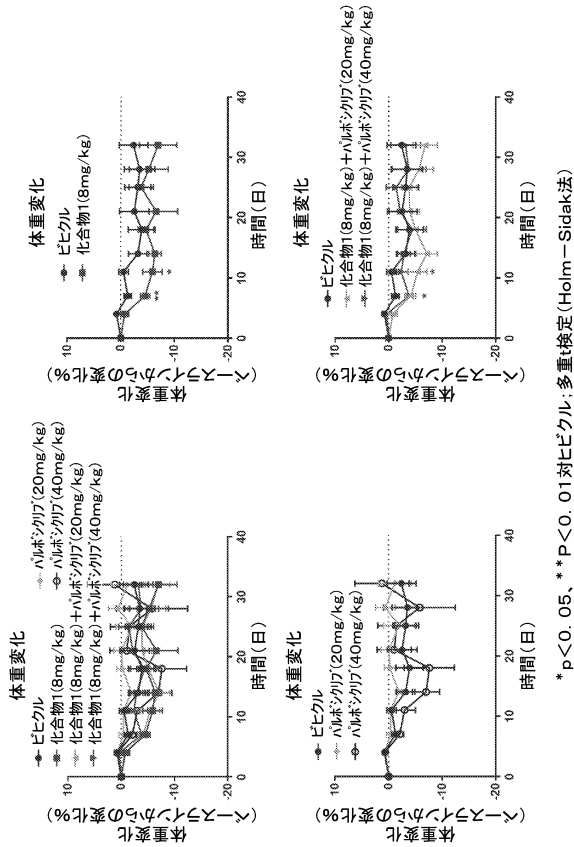
20

30

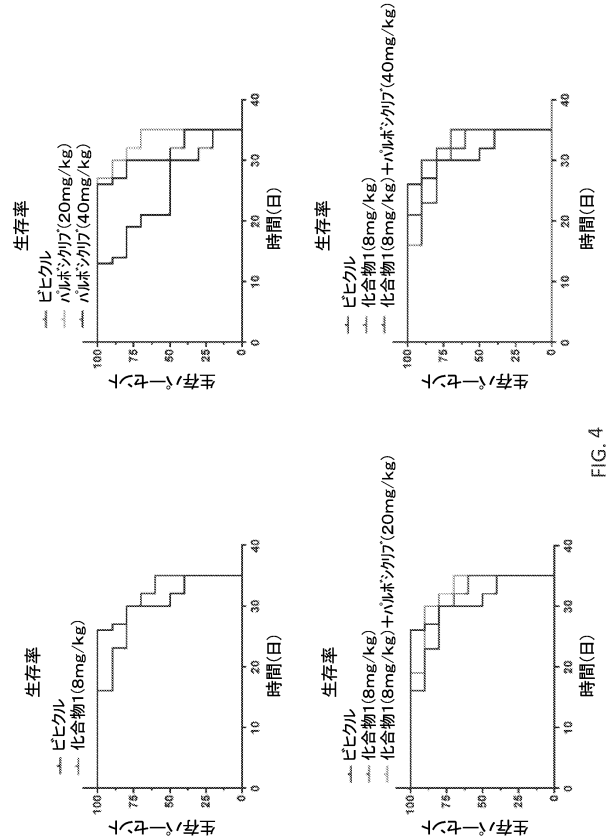
40

50

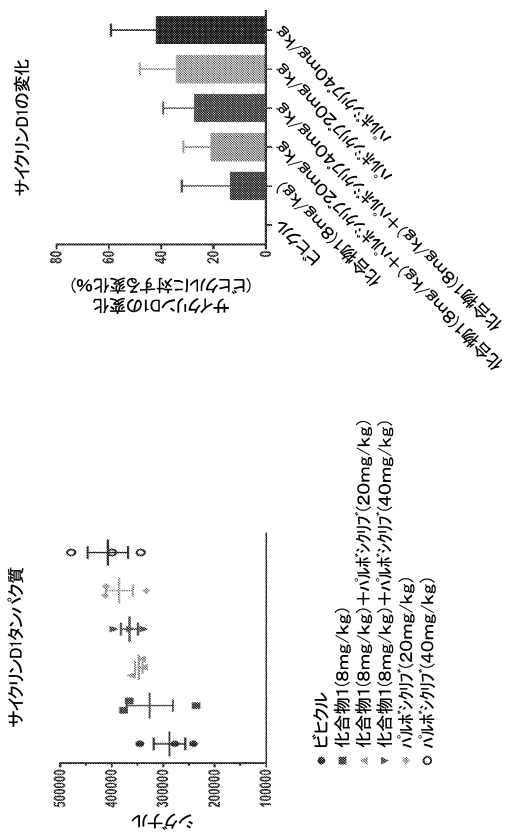
【図 3】



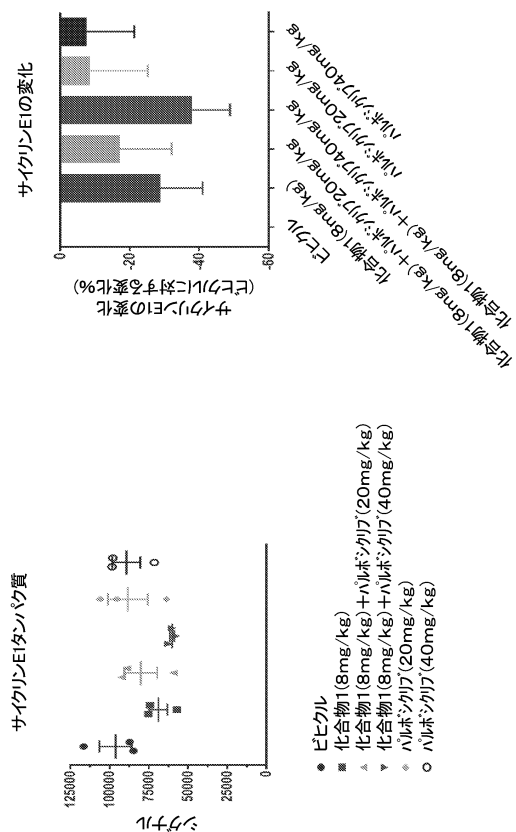
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

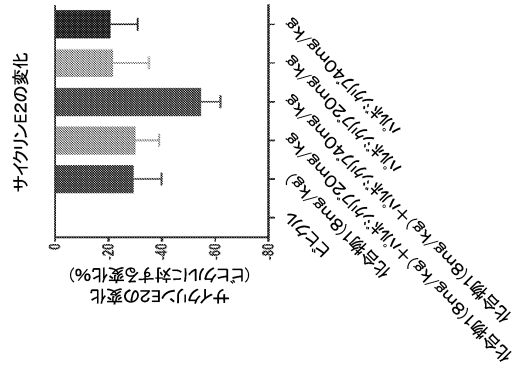
20

30

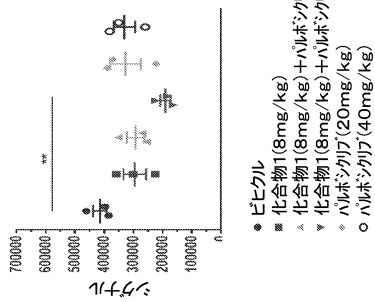
40

50

【図 7】



サイクリンE2タンパク質



* $P < 0.01$ 対ピヒクル;
多重比較法を用いた一元配置分散分析

FIG. 7

【図 8】

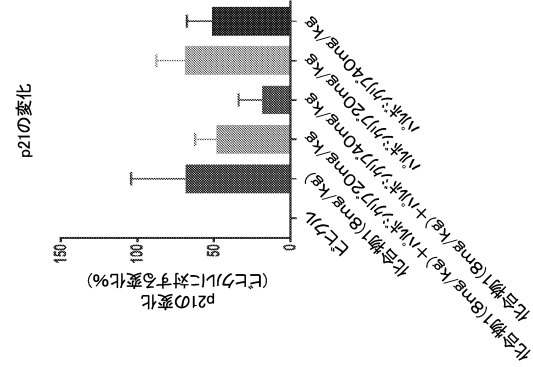
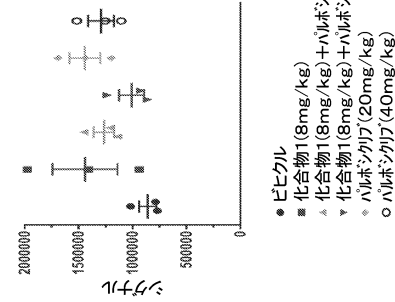
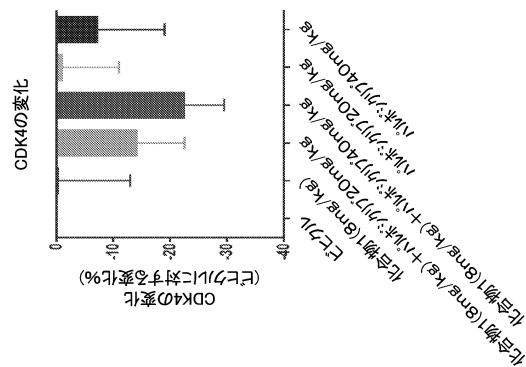


FIG. 8

p21タンパク質



【図 9】



CDK4タンパク質

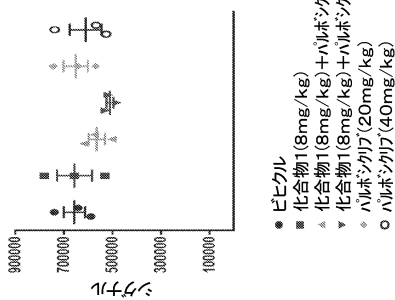
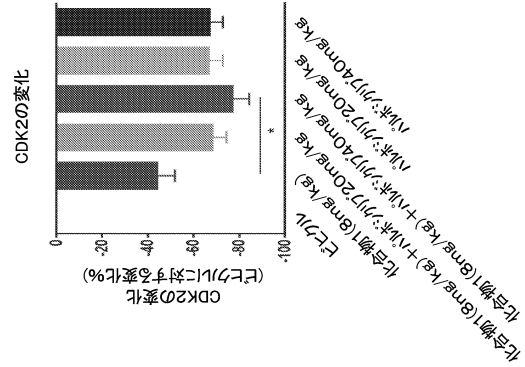


FIG. 9

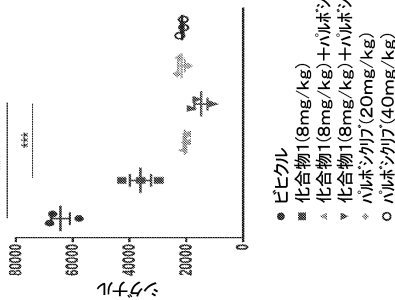
【図 10】



* $P < 0.05$ 対化合物1;
多重比較法を用いた一元配置分散分析

FIG. 10

CDK2タンパク質



*** $p < 0.005$, **** $p < 0.001$ 対化合物1 + 化合物2(40mg/kg); 多重比較法を用いた一元配置分散分析

10

20

30

40

50

【図 1 1】

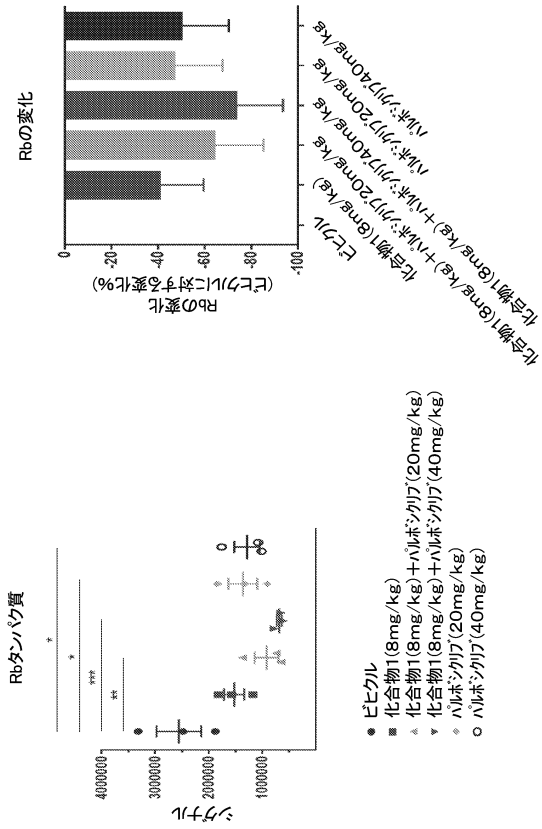


FIG. 11

【図 1 2】

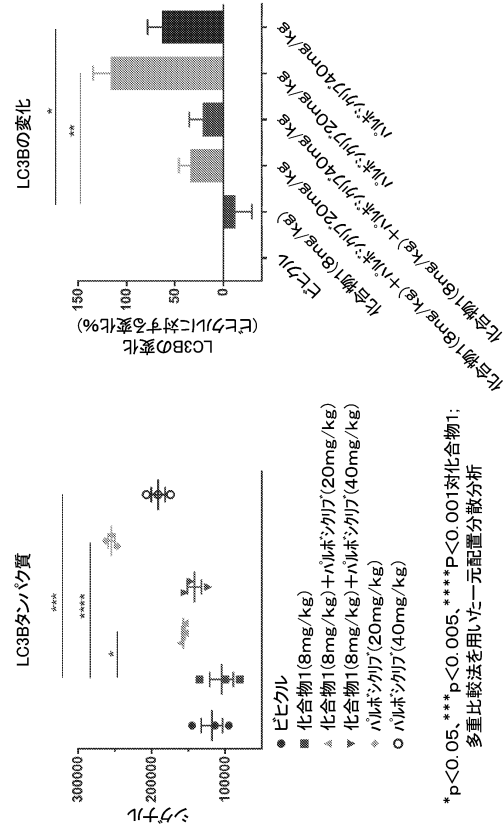


FIG. 12

【図 1 3】

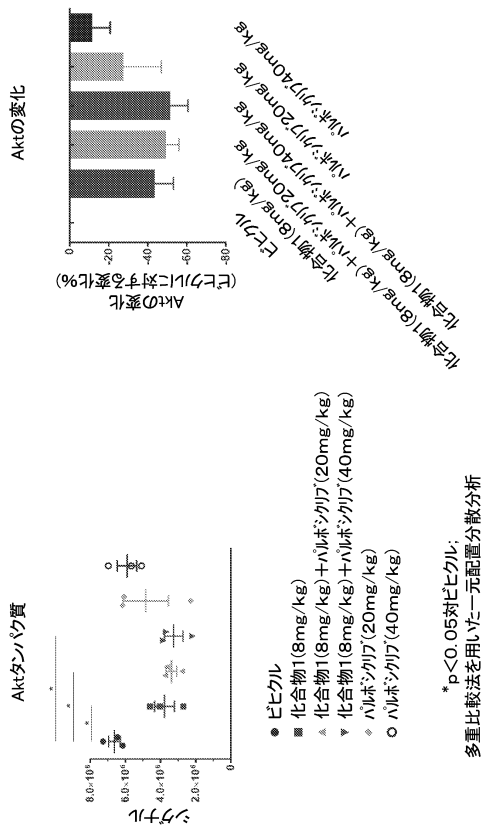


FIG. 13

【図 1 4】

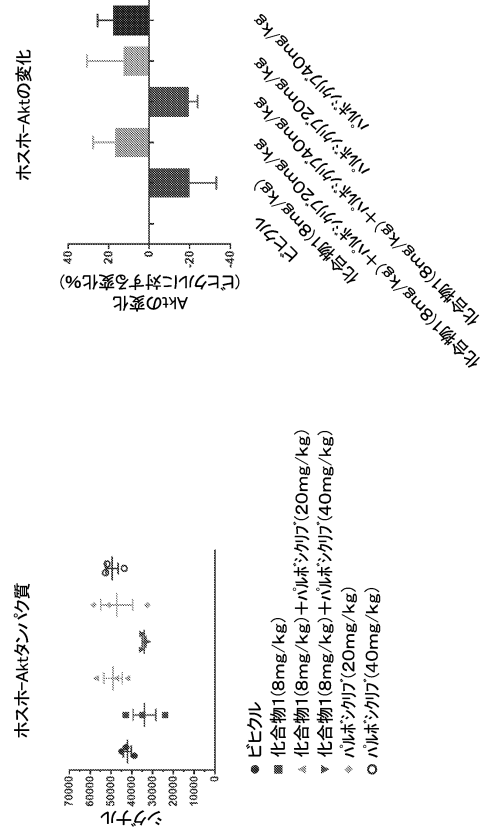


FIG. 14

10

20

30

40

50

【図 15】

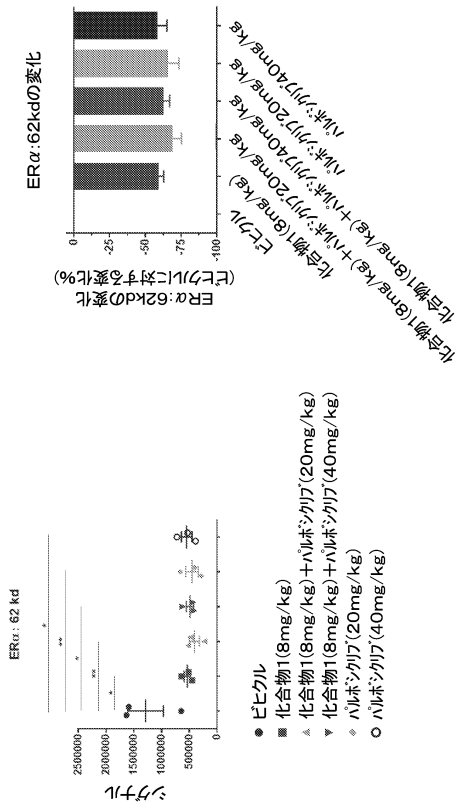


FIG. 15

【図 16】

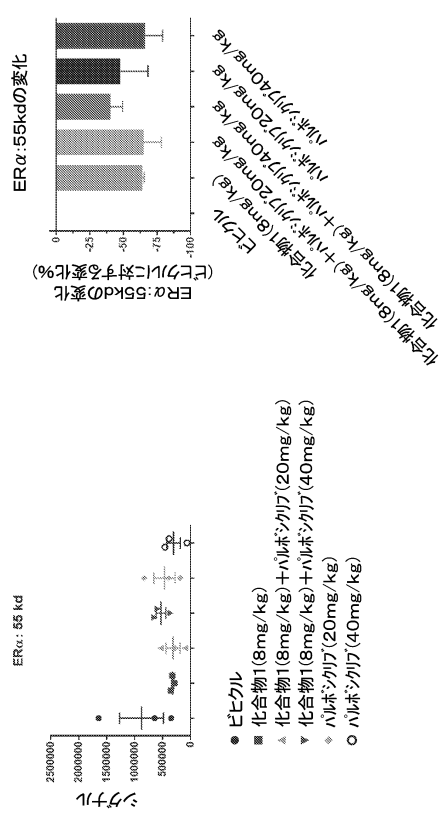


FIG. 16

【図 17】

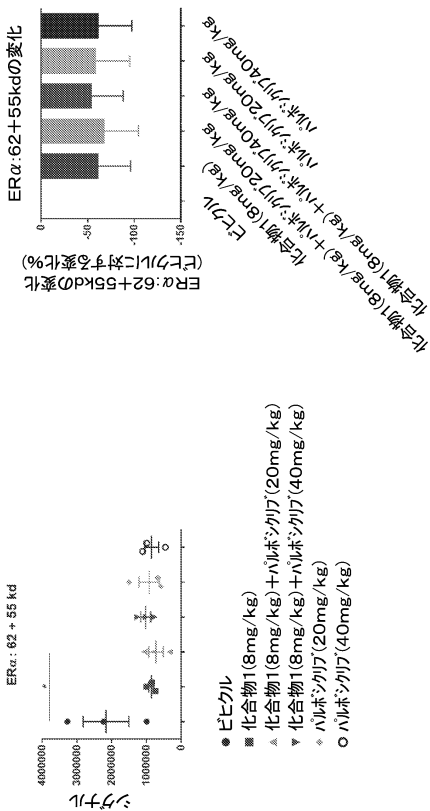


FIG. 17

【図 18】

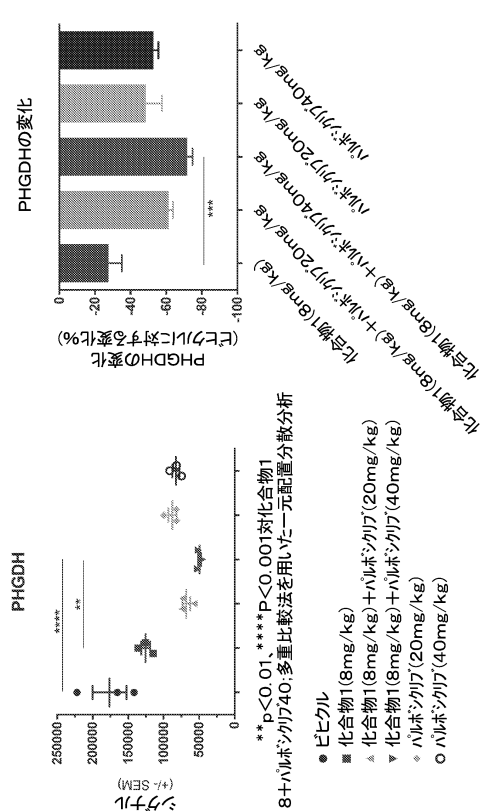


FIG. 18

***p<0.005対化合物1+Nlボシクリン20mg/kg;
多重比較法を用いた一元配置分散分析

10

20

30

40

50

【図 19】

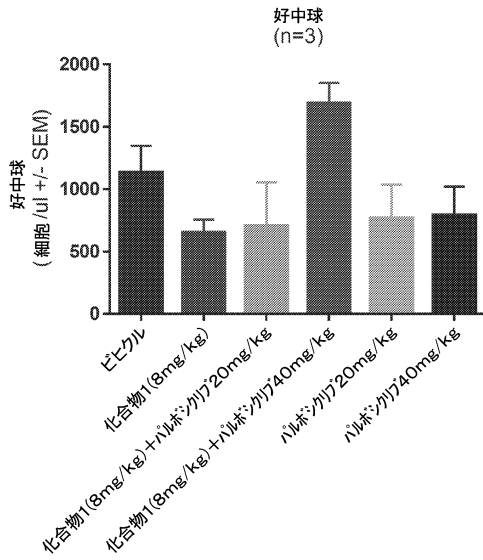


FIG. 19

【図 20】

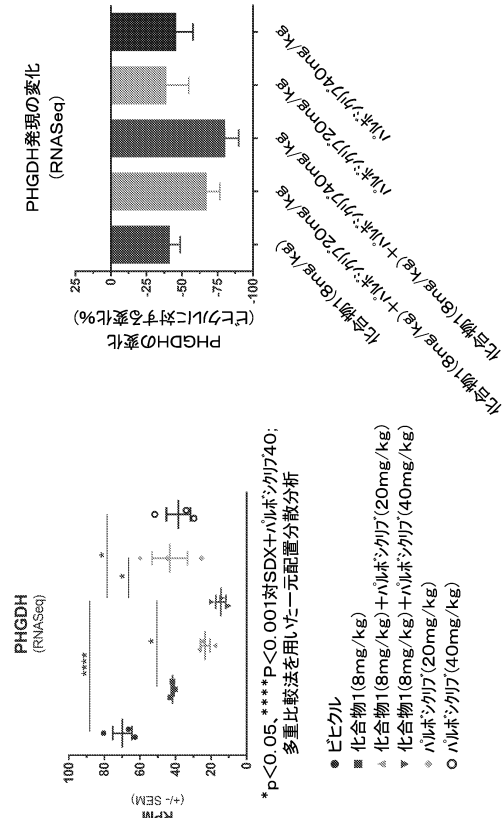


FIG. 20

【図 21】

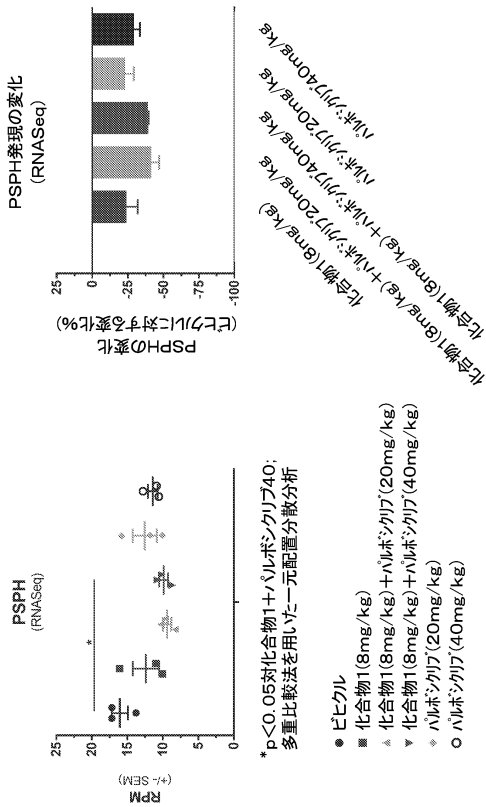


FIG. 21

【図 22】

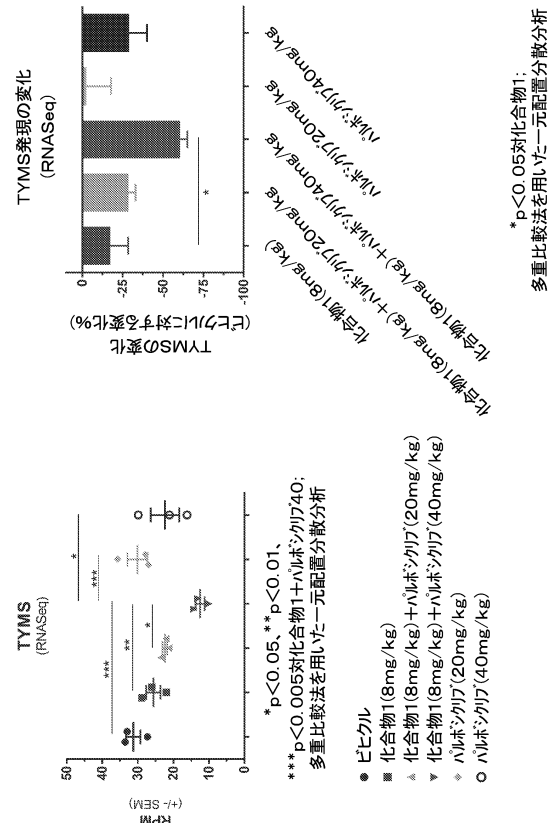


FIG. 22

10

20

30

40

50

【図 2 3】

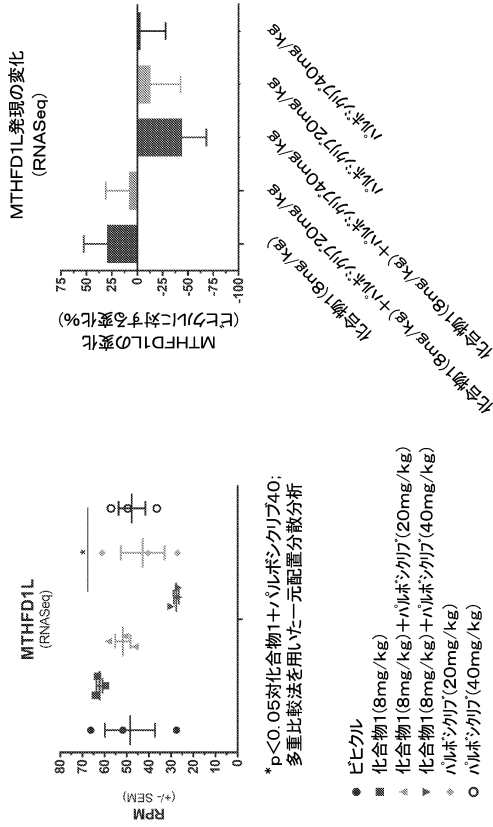


FIG. 23

【図 2 4】

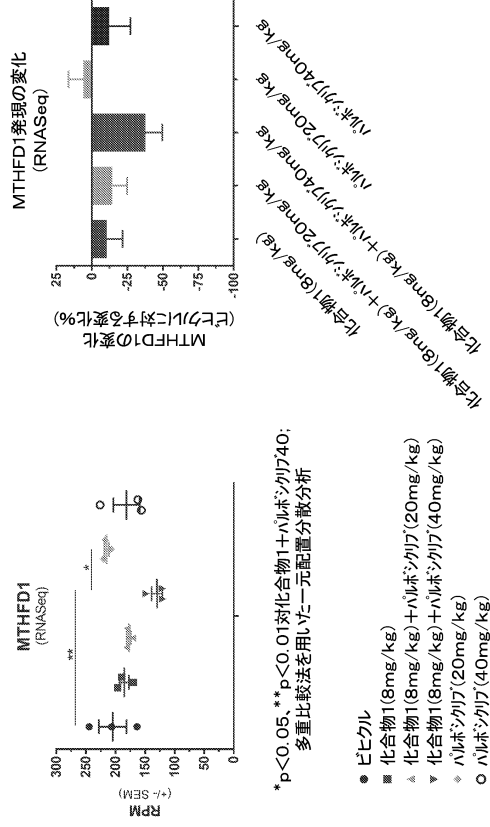


FIG. 24

【図 2 5】

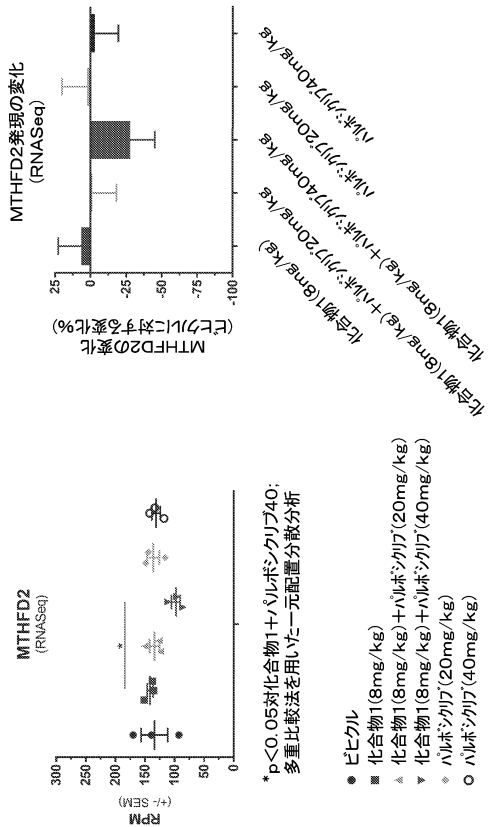


FIG. 25

【図 2 6】

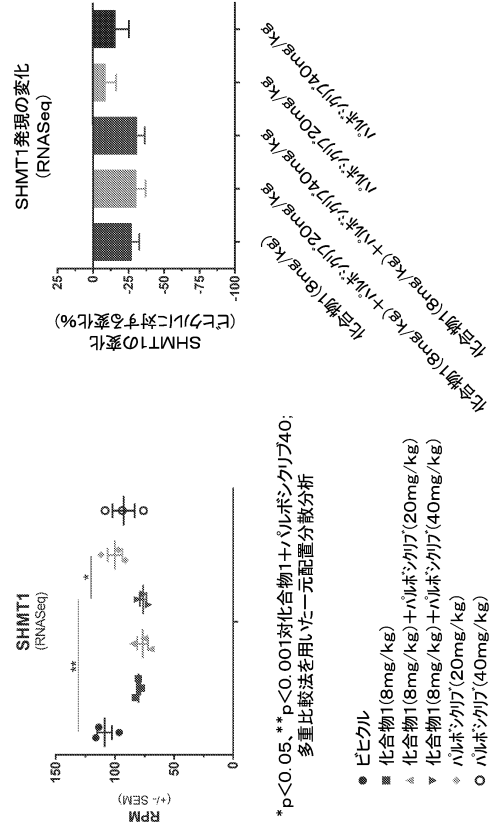


FIG. 26

10

20

30

40

50

10

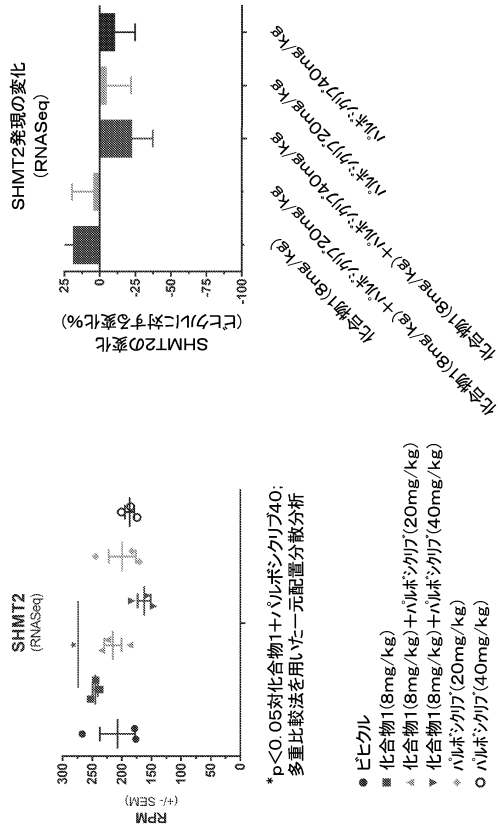
20

30

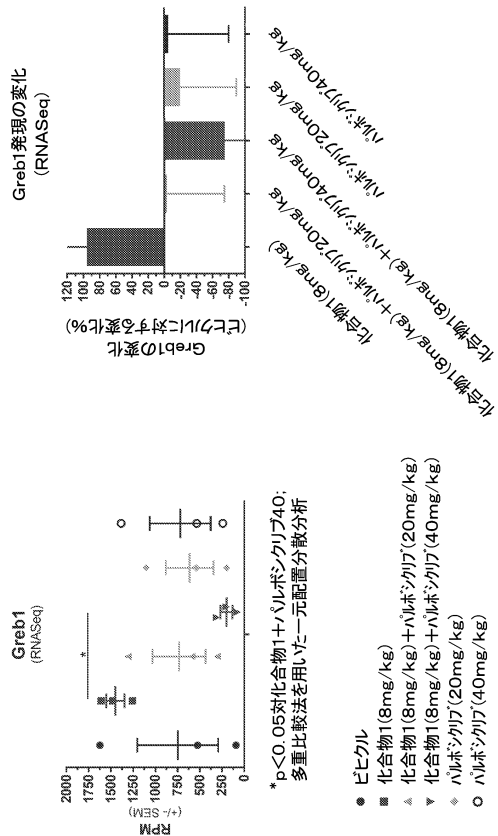
40

50

【図 27】



【図 29】



【図 28】

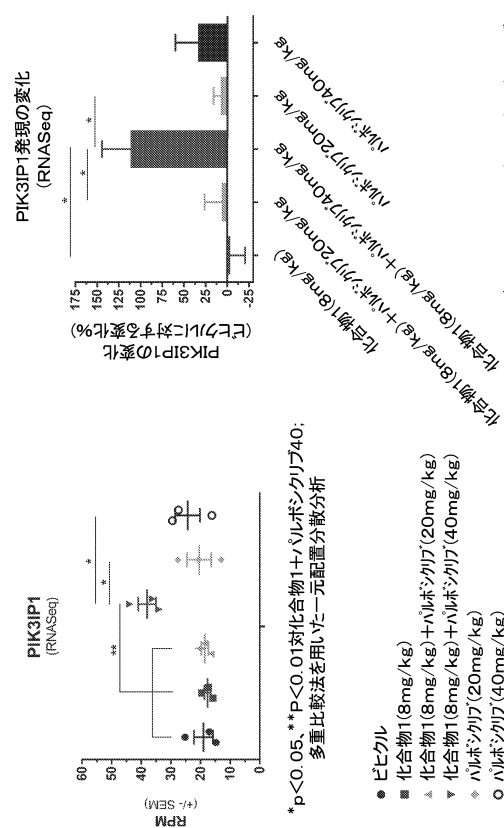


FIG. 27

FIG. 28

【図 30】

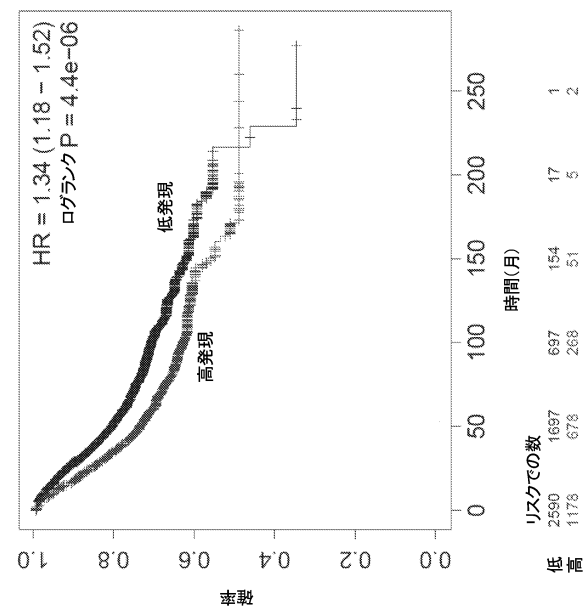


FIG. 30

FIG. 29

【図 3 1】

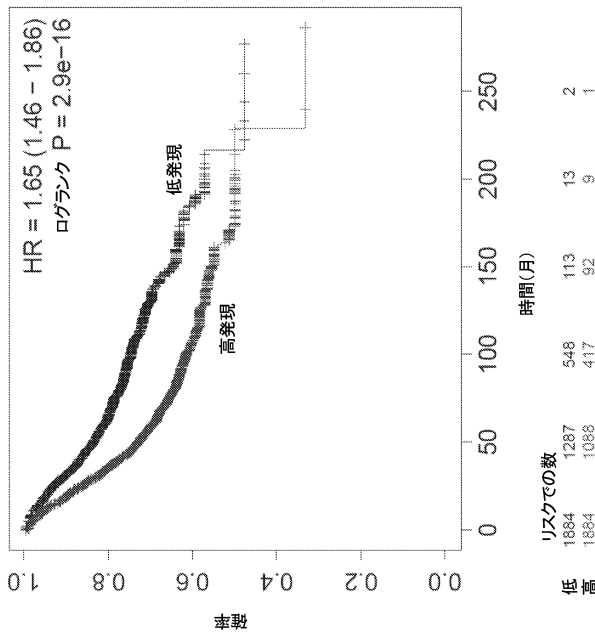


FIG. 31

【図 3 2】

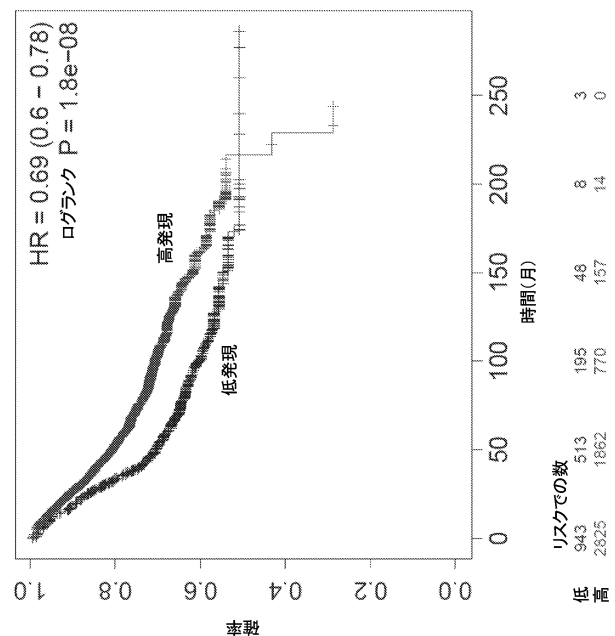


FIG. 32

【図 3 3】

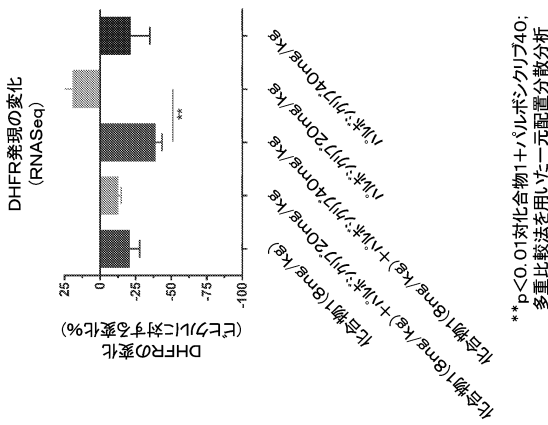


FIG. 33

【図 3 4】

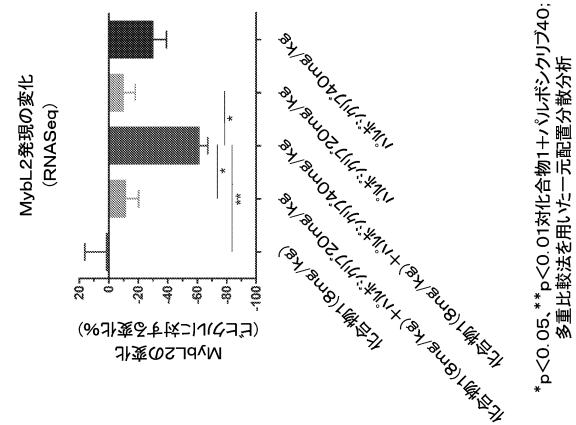
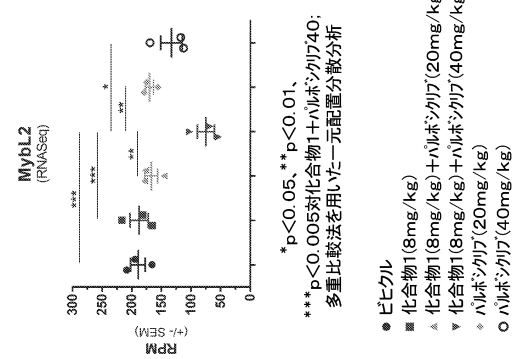
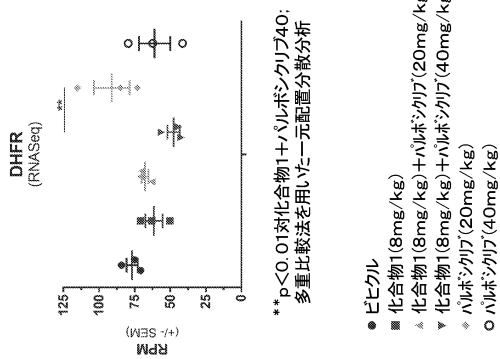


FIG. 34



【図 35】

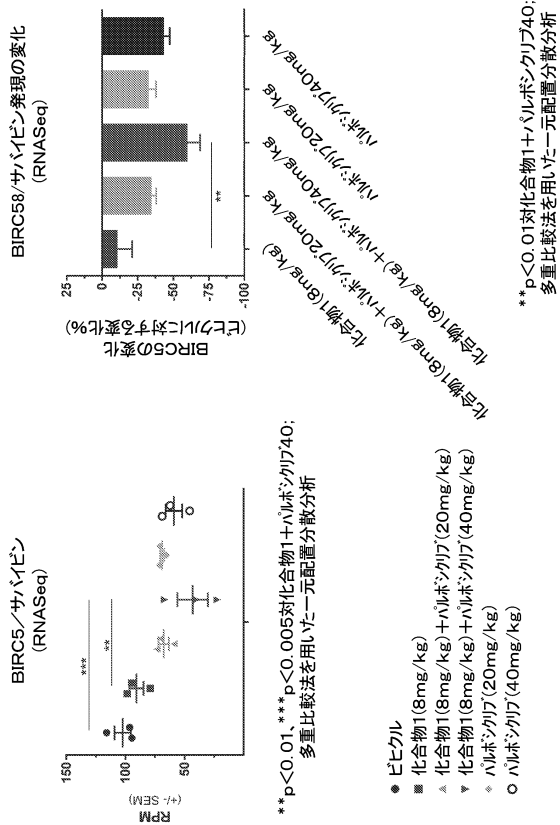


FIG. 35

【図 36】

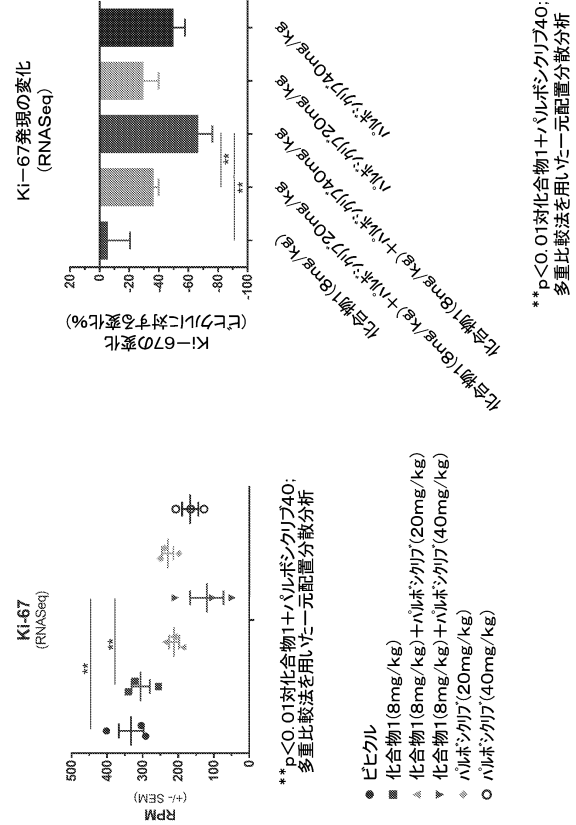


FIG. 36

【図 37】

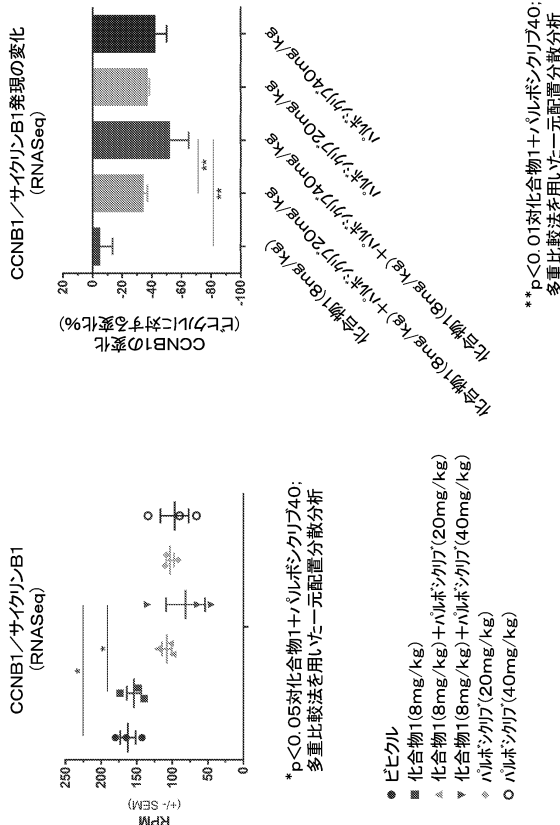


FIG. 37

【図 38】

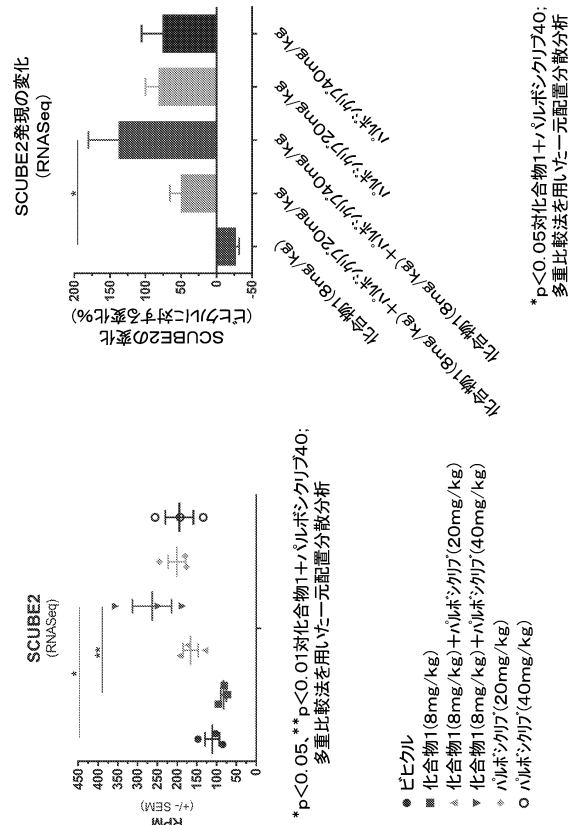


FIG. 38

10

20

30

40

50

【図 39】

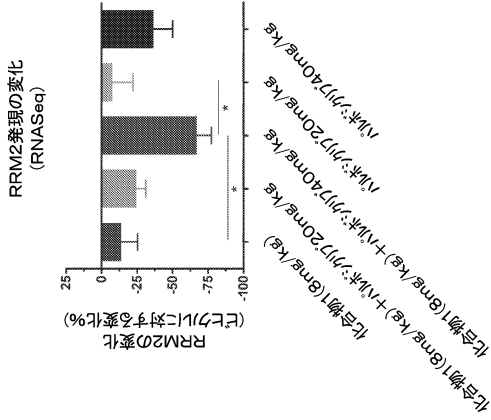


FIG. 39

【図 40】

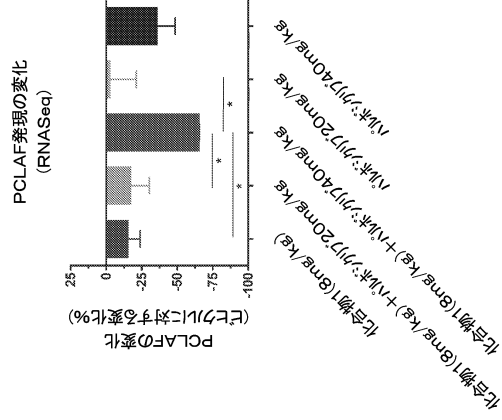


FIG. 40

【図 41】

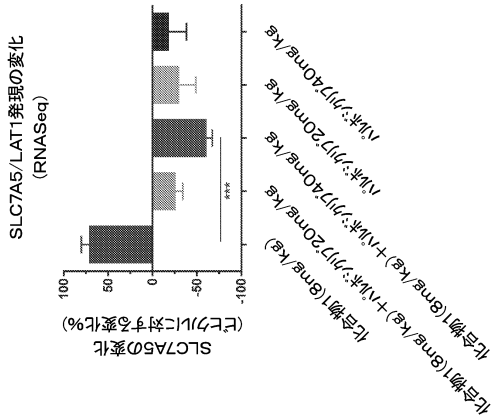


FIG. 41

【図 42】

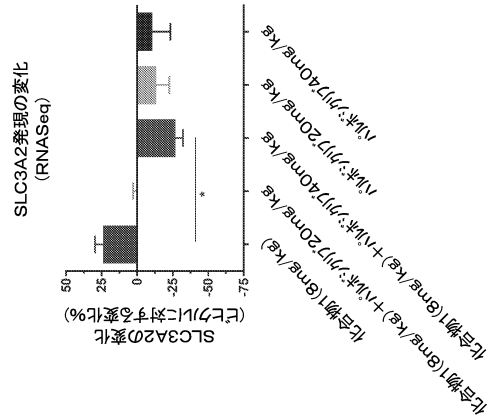
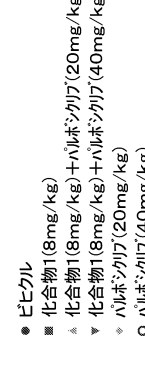
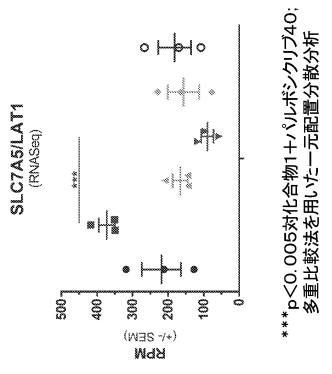
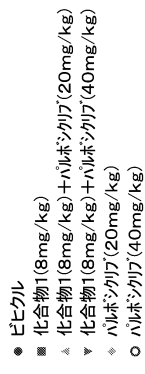
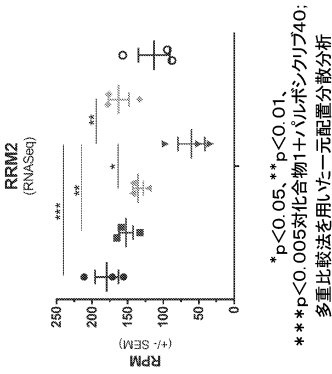


FIG. 42



10

20

30

40

50

【図 4 3】

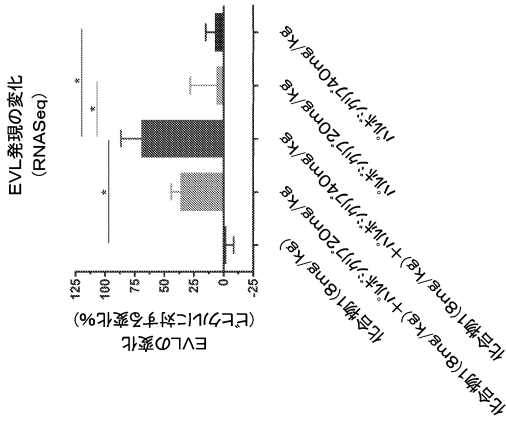


FIG. 43

【図 4 4】

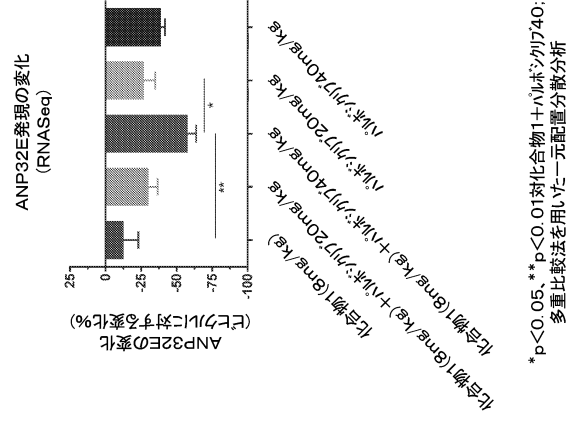


FIG. 44

【図 4 5】

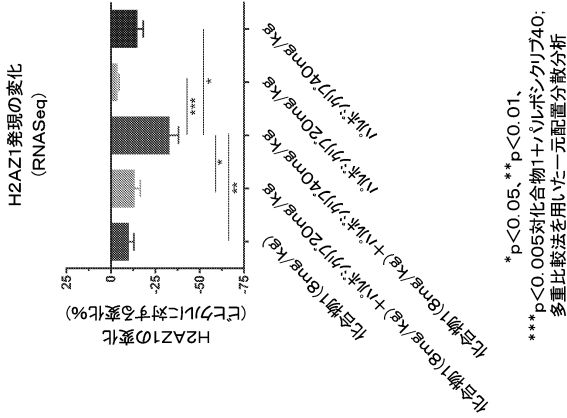


FIG. 45

【図 4 6】

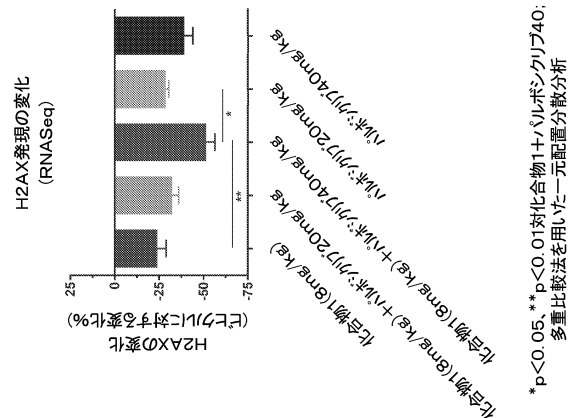


FIG. 46

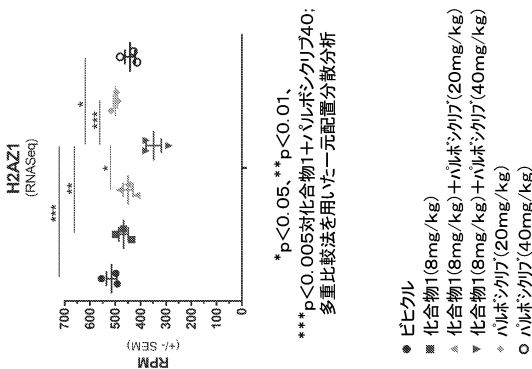


FIG. 45

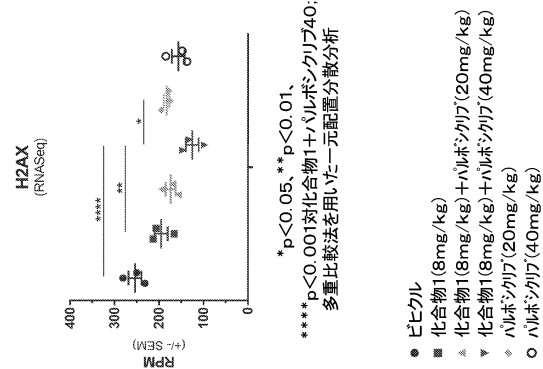


FIG. 46

【図 47】

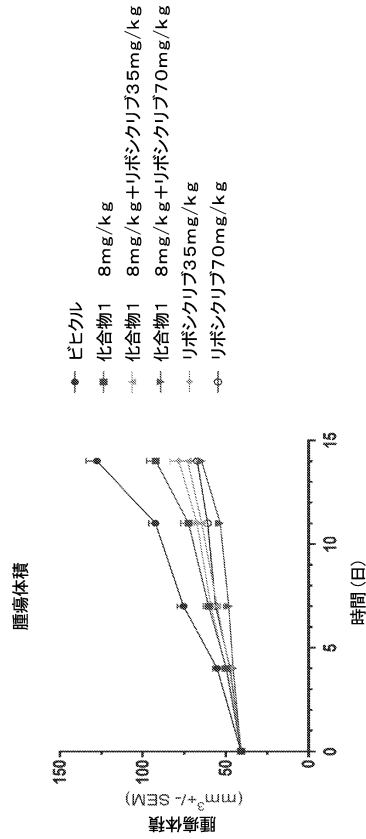


FIG. 47

【図 48】

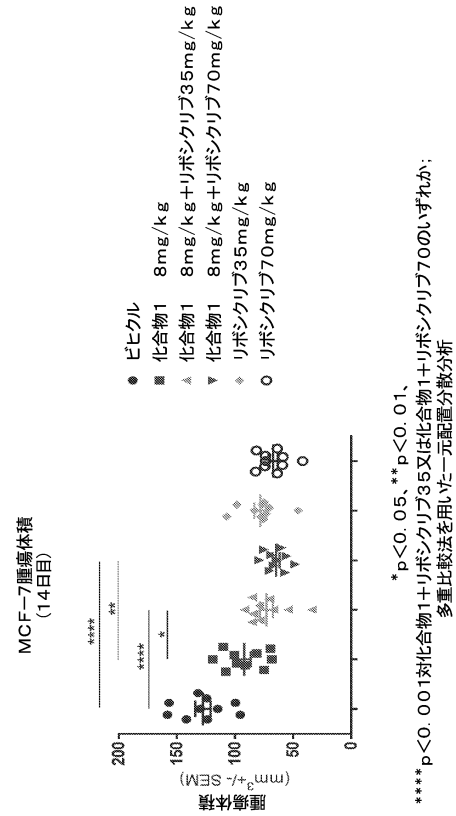


FIG. 48

【図 49】

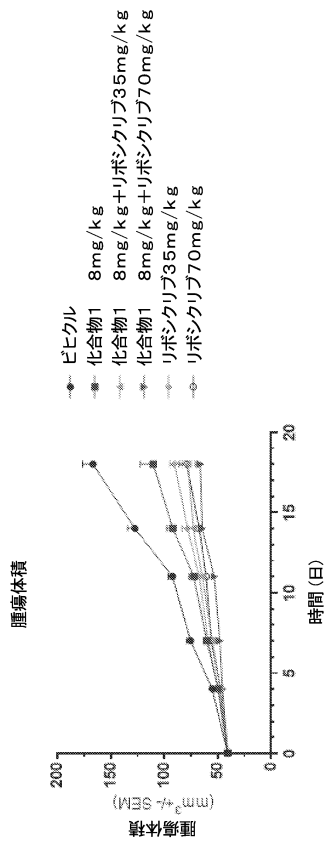


FIG. 49

【図 50】

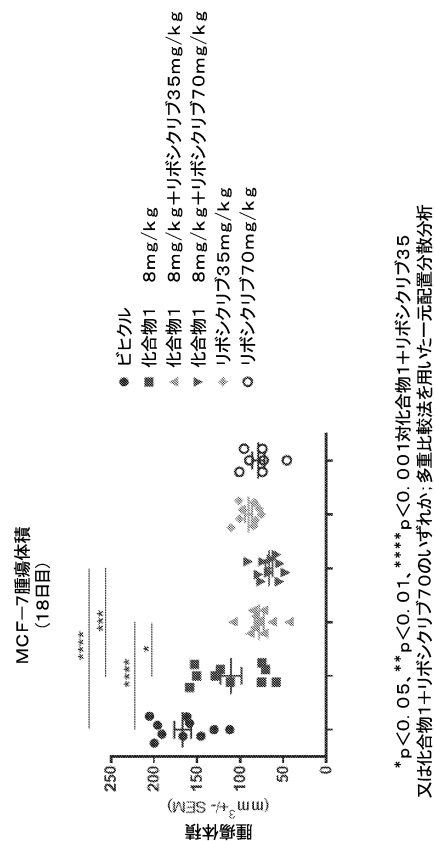


FIG. 50

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/058775

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/336 A61K31/519 A61K45/06 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHEN XIU ET AL: "Latest Overview of the Cyclin-Dependent Kinases 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: The Past, the Present and the Future", JOURNAL OF CANCER, vol. 10, no. 26, 1 January 2019 (2019-01-01), pages 6608-6617, XP055814039, AU ISSN: 1837-9664, DOI: 10.7150/jca.33079 Retrieved from the Internet: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6856891/pdf/jcav10p6608.pdf page 6612, last paragraph - page 6613, column 1 ----- -/--	1-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2022

Date of mailing of the international search report

04/03/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Büttner, Ulf

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/058775

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Mita Monica M ET AL: "Abstract CT153: SDX-7320 elicits improvements in tumor-related and metabolic biomarkers: Results of a phase 1 dose-escalation study in patients with advanced refractory or late-stage solid tumors", , 15 August 2020 (2020-08-15), XP055892793, Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/article/80/16_Supplement/CT153/645285/Abstract-CT153-SDX-7320-elicits-improvements-in [retrieved on 2022-02-16] page 2 -----	1-28
Y	FRIESE-HAMIM MANJA ET AL: "Abstract 3075: Antitumor activity of M8891, a potent and reversible inhibitor of methionine aminopeptidase 2", EXPERIMENTAL AND MOLECULAR THERAPEUTICS, 1 July 2019 (2019-07-01), pages 3075-3075, XP055845456, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2019-3075 Retrieved from the Internet: URL:http://dx.doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-3075> the whole document -----	1-28
Y	WO 2019/070755 A1 (BROAD INST INC [US]; MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY [US] ET AL.) 11 April 2019 (2019-04-11) claims 20-28 -----	1-28
X,P	Virgil Hayley: "Addition of SDX-7320 to Palbociclib Inhibits Tumor Growth in Breast Cancer Xenografts", , 16 April 2021 (2021-04-16), XP055892788, Retrieved from the Internet: URL:https://www.onclive.com/view/addition-of-sdx-7320-to-palbociclib-inhibits-tumor-growth-in-breast-cancer-xenografts [retrieved on 2022-02-16] the whole document -----	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/058775

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019070755 A1	11-04-2019	EP 3695408 A1	19-08-2020
		US 2020347456 A1	05-11-2020
		WO 2019070755 A1	11-04-2019

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/78 (2006.01)
A 6 1 K 31/18 (2006.01)
A 6 1 K 31/15 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
A 6 1 K 31/4196(2006.01)
A 6 1 K 31/506(2006.01)
A 6 1 K 31/519(2006.01)
A 6 1 K 31/397(2006.01)
A 6 1 K 31/4155(2006.01)
A 6 1 K 31/403(2006.01)
A 6 1 K 31/496(2006.01)
A 6 1 K 31/40 (2006.01)
A 6 1 K 31/4523(2006.01)
A 6 1 K 31/4427(2006.01)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)
C 0 7 D 303/02 (2006.01)
C 0 7 D 223/12 (2006.01)
C 0 7 D 409/12 (2006.01)
C 0 7 D 403/14 (2006.01)
C 0 7 D 405/12 (2006.01)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)
C 0 7 D 207/277 (2006.01)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)
C 0 7 D 487/20 (2006.01)
C 0 7 D 498/08 (2006.01)
C 0 7 D 473/16 (2006.01)
C 0 7 D 231/14 (2006.01)
C 0 7 D 491/107 (2006.01)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/78
A 6 1 K 31/18
A 6 1 K 31/15
A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/397
A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/403
A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/4523
A 6 1 K 31/4427
A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 303/02
C 0 7 D 223/12 Z
C 0 7 D 409/12
C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 487/04 1 4 6
C 0 7 D 207/277
C 0 7 D 471/04 1 1 8 Z
C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 487/04 1 4 0
C 0 7 D 487/20
C 0 7 D 498/08
C 0 7 D 473/16
C 0 7 D 231/14
C 0 7 D 491/107
C 0 7 D 519/00 3 0 1

,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,D
 K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
 A(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,B
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,
 LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,
 RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,Z
 W

弁理士 池田 達則

(72)発明者 ピーター コーニーリアス

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 6 3 7 1, フレーミングハム, ウッドストック ドライブ 5

(72)発明者 ジェイムズ シャナハン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 1 4 1, ケンブリッジ, シックス ストリート 4 0

(72)発明者 ブラッドリー ジェイ. カーバー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 1 4 2, ケンブリッジ, ワン ブロードウェイ, フォーティ
 ーンズ フロア

F ターム (参考) 4C050 AA01 AA04 AA07 BB04 BB06 BB07 CC08 CC16 DD02 EE01
 EE03 EE04 FF01 FF02 FF03 FF10 GG03 GG04 HH04
 4C063 AA01 AA03 BB02 BB07 BB08 BB09 CC29 CC75 CC92 DD03
 DD12 DD41 EE01
 4C065 AA04 BB11 CC01 DD03 EE02 HH02 HH04 HH09 JJ04 KK01

F ターム (参考)

LL07 PP04 PP12 PP15
4C072 AA03 AA06 BB02 BB07 CC04 CC11 DD10 EE09 FF09 GG01
MM08 UU01
4C076 AA11 BB01 BB16 CC27 FF11 FF68
4C084 AA20 MA02 MA16 MA17 MA52 MA66 NA05 ZB26 ZC75
4C086 AA01 AA02 BA02 BC02 BC07 BC08 BC10 BC17 BC21 BC31
BC36 BC42 BC50 BC60 BC73 CB05 CB07 CB09 CB22 FA03 FA06
GA02 GA04 GA07 GA08 GA12 MA02 MA04 MA16 MA17 MA52 MA66
NA05 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 HA03 JA13 MA02 MA04 MA36 MA37 MA72 MA86
NA05 ZB26 ZC75