

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-508016

(P2025-508016A)

(43)公表日 令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/573(2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 P 35/00(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02(2006.01)	A 6 1 P 35/02	

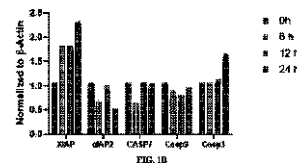
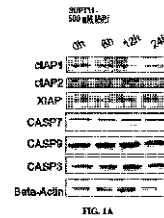
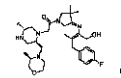
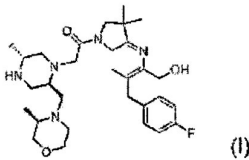
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全53頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-552797(P2024-552797)	(71)出願人	000207827 大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町 1 - 2 7
(86)(22)出願日	令和5年3月3日(2023.3.3)	(74)代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85)翻訳文提出日	令和6年11月1日(2024.11.1)	(74)代理人	100123582 弁理士 三橋 真二
(86)国際出願番号	PCT/US2023/063669	(74)代理人	100117019 弁理士 渡辺 陽一
(87)国際公開番号	WO2023/168394	(74)代理人	100138210 弁理士 池田 達則
(87)国際公開日	令和5年9月7日(2023.9.7)	(74)代理人	100166165 弁理士 津田 英直
(31)優先権主張番号	63/316,680	(71)出願人	500039463 ボード オブ リージェンツ, ザ ユニバ
(32)優先日	令和4年3月4日(2022.3.4)		最終頁に続く
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV)		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 I A P アンタゴニスト化合物を用いたがんの治療方法及び併用療法

(57)【要約】

本開示は、概して、がん、特に白血病を治療するための併用療法における、ASTX660とも呼ばれる式(I)の化合物の使用に関する。

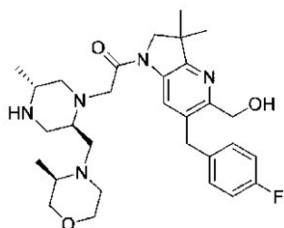


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

対象におけるがんを治療する方法であって、必要とする前記対象に、式 I の化合物

## 【化 1】



I、

10

又はその薬学的に許容される塩と、

B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、方法。

## 【請求項 2】

前記 Bcl - 2 阻害剤が、ベネトクラクス (ABT - 199) 又はナビトクラクス (ABT - 263) である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記がんが、固形腫瘍又は悪性リンパ種である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

20

## 【請求項 4】

前記がんが、再発 / 転移性頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)、再発性又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、進行性又は再発性末梢 T 細胞リンパ腫 (PTCL)、再発性又は難治性皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL)、又は子宮頸がんである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記がんが、白血病である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記白血病が、T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T - ALL) である、請求項 5 に記載の方法。

30

## 【請求項 7】

前記がんが、デキサメタゾンに耐性である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

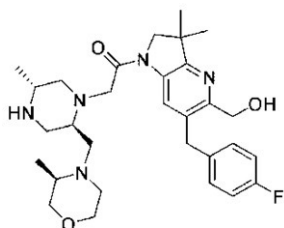
## 【請求項 8】

前記対象にデキサメタゾンを投与することを更に含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

がんが化学療法に対して難治性である場合に前記がんを前記化学療法に対して感受性にする方法であって、必要とする対象に、式 I の化合物

## 【化 2】



I、

40

又はその薬学的に許容される塩と、

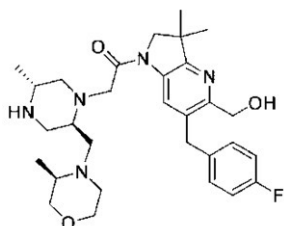
前記化学療法と、を投与することを含む、方法。

50

## 【請求項 10】

必要とする対象におけるデキサメタゾン耐性白血病を治療する方法であって、前記対象に式 I の化合物

## 【化 3】



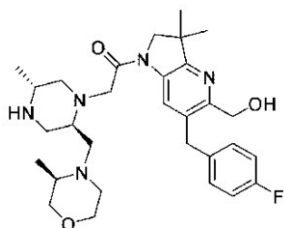
10

I、又はその薬学的に許容される塩と、  
デキサメタゾンと、を投与することを含む、方法。

## 【請求項 11】

デキサメタゾン耐性白血病細胞株をデキサメタゾンに対して感受性にする方法であって、前記デキサメタゾン耐性白血病細胞株を、式 I の化合物

## 【化 4】



20

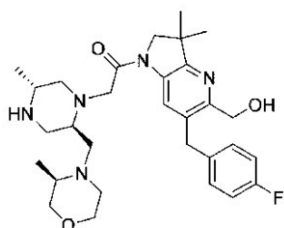
I、

又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

## 【請求項 12】

対象における T - A L L を治療する方法であって、必要とする前記対象に、式 I の化合物

## 【化 5】



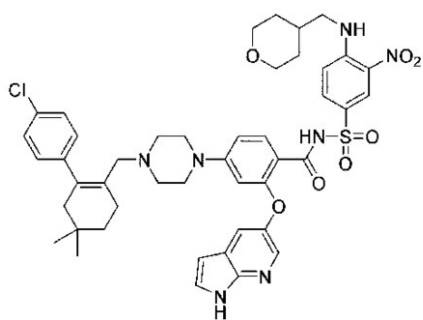
30

I、

又はその薬学的に許容される塩と、  
式 I I の化合物（ベネトクラクス）

40

## 【化 6】



II、

10

又はその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、方法。

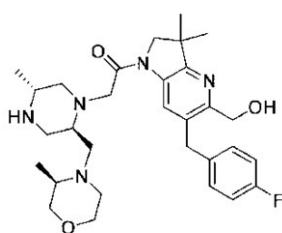
## 【請求項 1 3】

前記対象にデキサメタゾンを投与することを更に含む、請求項 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 4】

対象におけるデキサメタゾン耐性 T - A L L を治療する方法であって、必要とする前記対象に、式 I の化合物

## 【化 7】



I、

20

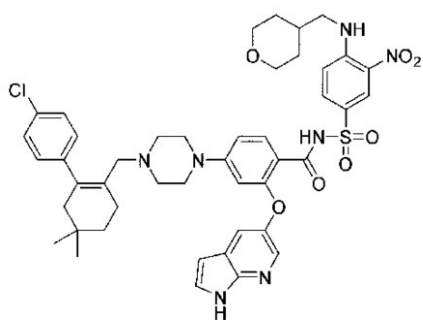
又はその薬学的に許容される塩と、デキサメタゾンと、を投与することを含む、方法。

## 【請求項 1 5】

式 I I の化合物

30

## 【化 8】



II、

40

又はその薬学的に許容される塩を投与することを更に含む、請求項 1 4 に記載の方法。

## 【請求項 1 6】

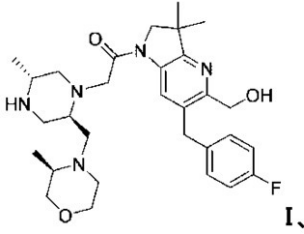
前記式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、各 2 8 日間のサイクルの隔週で 7 日間連続して 1 日 1 回投与される、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 1 7】

式 I の化合物

50

## 【化 9】



又はその薬学的に許容される塩と、

B cell leukemia / lymphoma - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又は  
その薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物。 10

## 【請求項 18】

前記 B c l - 2 阻害剤が、ベネトクラクス ( A B T - 1 9 9 ) 又はナビトクラックス ( A B T - 2 6 3 ) である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 19】

1 つ以上の薬学的に許容される添加剤を更に含む、請求項 17 又は 18 に記載の医薬組成物。

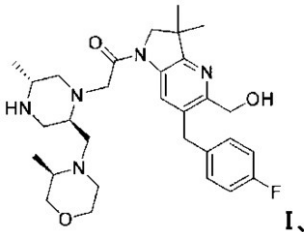
## 【請求項 20】

請求項 17 ~ 19 のいずれか一項に記載の医薬組成物と、デキサメタゾンと、を含む、  
キット。 20

## 【請求項 21】

がんの治療に使用するための医薬組成物であって、式 I の化合物

## 【化 10】



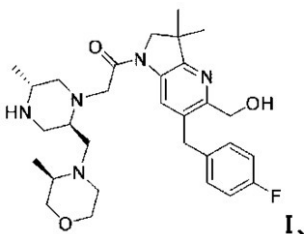
又はその薬学的に許容される塩と、

B cell leukemia / lymphoma - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又は  
その薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物。 30

## 【請求項 22】

がんの治療に使用するための式 I の化合物

## 【化 11】



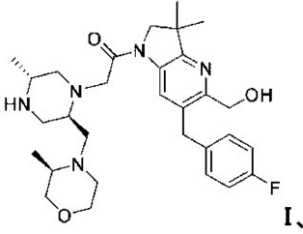
又はその薬学的に許容される塩の医薬組成物であって、

B cell leukemia / lymphoma - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又は  
その薬学的に許容される塩と併用して使用される、医薬組成物。 40

## 【請求項 23】

がんの治療に使用するための式 I の化合物

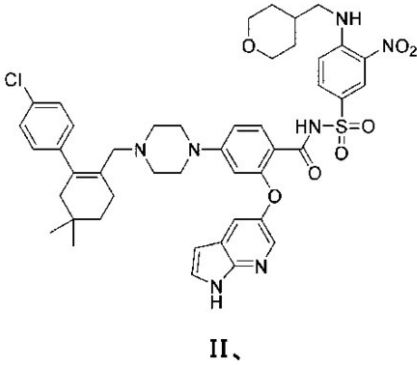
## 【化 1 2】



又はその薬学的に許容される塩の医薬組成物であって、  
式 I I の化合物（ベネトクラクス）

10

## 【化 1 3】



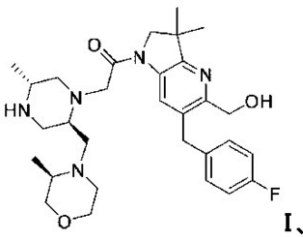
20

又はその薬学的に許容される塩と併用して使用される、医薬組成物。

## 【請求項 2 4】

がんを治療するための医薬品の製造における使用のための医薬組成物であって、式 I の化合物

## 【化 1 4】



30

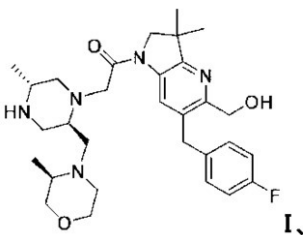
又はその薬学的に許容される塩と、

B cell leukemia / lymphoma - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又は  
その薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物。

## 【請求項 2 5】

がんを治療するための医薬品の製造における使用のための式 I の化合物

## 【化 1 5】



40

又はその薬学的に許容される塩の医薬組成物であって、

B cell leukemia / lymphoma - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又は  
その薬学的に許容される塩と併用される医薬組成物。

50

## 【請求項 26】

前記 Bcl-2 阻害剤が、ベネトクラクス (ABT-199) 及びナビトクラクス (ABT-263) から選択される、請求項 22 ~ 25 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

## 【請求項 27】

前記がんが、固形腫瘍又は悪性リンパ腫である、請求項 22 ~ 26 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

## 【請求項 28】

前記がんが、再発/転移性頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)、再発性又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、進行性又は再発性末梢 T 細胞リンパ腫 (PTCL)、再発性又は難治性皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL)、又は子宮頸がんである、請求項 22 ~ 27 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

10

## 【請求項 29】

前記がんが、白血病である、請求項 22 ~ 26 のいずれか一項に記載の使用のための組成物。

## 【請求項 30】

前記白血病が、T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL) である、請求項 29 に記載の使用のための医薬組成物。

## 【請求項 31】

前記がんが、デキサメタゾンに耐性である、請求項 22 ~ 30 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年3月4日に提出された米国仮特許出願第63/316,680号に対する米国特許法第119条(e)項に基づく利益を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

本出願は、IAPアンタゴニスト化合物を用いてがんを治療する方法及びIAPアンタゴニスト化合物を含む併用療法に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0003】

アポトーシスタンパク質阻害物質 (IAP) は、細胞死 (アポトーシス) を遮断し、細胞周期の進行を促進する抗アポトーシスタンパク質のファミリーである。がん細胞は IAP を過剰発現して、がん細胞を生存させ腫瘍を増殖させる。IAP の過剰発現は、様々な固形腫瘍及び血液悪性腫瘍における予後マーカーである。8 つの異なるヒト IAP、すなわち、XIAP、hILP-2、c-IAP1、c-IAP2、ML-IAP、NAIP、サバイピン及びアポロンが明らかにされている。IAP は悪性細胞で優先的に発現されることから、IAP を抑制することにより、アポトーシスパスウェイを再確立して、がんの細胞死を誘導できる可能性がある。

40

## 【0004】

抗がん剤に対する耐性の発現などの特定の欠点を克服することができるがんの治療法が必要とされている。

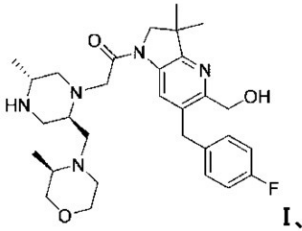
## 【発明の概要】

## 【0005】

抗がん剤に対する耐性がより広まるにつれて、IAP を標的とすることは、難治性のがん細胞を既存の化学療法に対して再び感受性にするための戦略となる。いくつかの実施形態において、本明細書は、対象におけるがんを治療する方法を提供し、方法は、必要とする対象に、式 I の化合物

50

## 【化1】



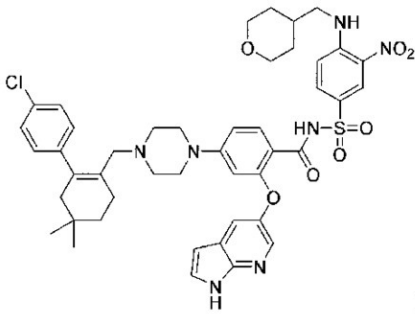
又はその薬学的に許容される塩と、

B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又は  
その薬学的に許容される塩と、を投与することを含む。 10

## 【0006】

いくつかの実施形態において、本明細書は、対象におけるがんを治療する方法を提供し、方法は、必要とする対象に、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、式 I I の化合物

## 【化2】

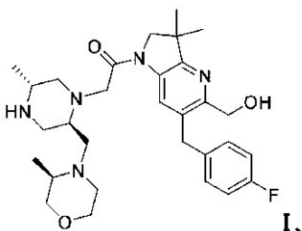


又はその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む。

## 【0007】

いくつかの実施形態において、本明細書は、がんが化学療法に対して難治性である場合に、がんを該化学療法に対して感受性にする方法を提供し、該方法は、必要とする対象に  
、式 I の化合物 30

## 【化3】



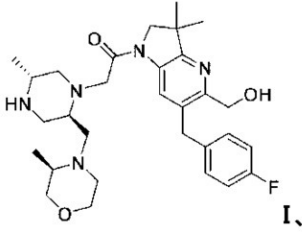
又はその薬学的に許容される塩と、

該化学療法と、を投与することを含む。 40

## 【0008】

いくつかの実施形態において、本明細書は、必要とする対象におけるデキサメタゾン耐性がん（例えば、白血病）を治療する方法を提供し、該方法は、対象に、式 I の化合物

## 【化4】



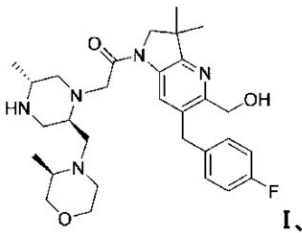
又はその薬学的に許容される塩と、  
デキサメタゾンと、を投与することを含む。

10

## 【0009】

いくつかの実施形態において、本明細書は、デキサメタゾン耐性がん細胞株（例えば、白血病細胞株）をデキサメタゾンに感受性にする方法を提供し、該方法は、デキサメタゾン耐性白血病細胞株を、式 I の化合物

## 【化5】



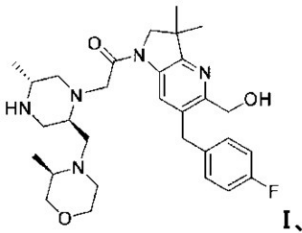
又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む。

20

## 【0010】

いくつかの実施形態において、本明細書は、医薬組成物を提供し、医薬組成物は、式 I の化合物

## 【化6】



30

又はその薬学的に許容される塩と、B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む。

## 【0011】

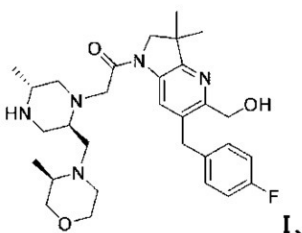
いくつかの実施形態において、本明細書は、医薬組成物を含むキットを提供する。

## 【0012】

いくつかの実施形態において、本明細書は、がんの治療に使用するための医薬組成物を提供し、該医薬組成物は、式 I の化合物

40

## 【化7】



又はその薬学的に許容される塩と、B cell leukemia / lymphoma

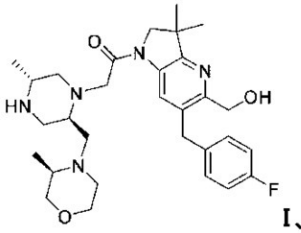
50

a - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態において、本明細書は、がんを治療するための医薬品の製造における使用のための医薬組成物を提供し、該医薬組成物は、式 I の化合物

【 化 8 】



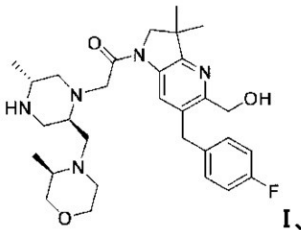
10

又はその薬学的に許容される塩と、B c e l l l e u k e m i a / l y m p h o m a - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む。

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態において、本明細書は、がんの治療における医薬組成物の使用を提供し、該医薬組成物は、式 I の化合物

【 化 9 】



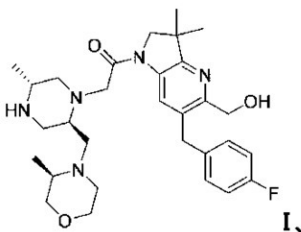
20

又はその薬学的に許容される塩と、B c e l l l e u k e m i a / l y m p h o m a - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態において、本明細書は、がんの治療のための医薬品の製造における医薬組成物の使用を提供し、該医薬組成物は、式 I の化合物

【 化 1 0 】



30

又はその薬学的に許容される塩と、B c e l l l e u k e m i a / l y m p h o m a - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 6 】

【 図 1 A 】 示された時点での S U P T 1 1 細胞における I A P 及びカスパーゼの発現を示すウェスタンブロット解析である。

【 0 0 1 7 】

【 図 1 B 】 ウェスタンブロットにおいて - アクチンに対して正規化したタンパク質レベルを示すグラフである。

【 0 0 1 8 】

【 図 2 A 】 様々な濃度のデキサメタゾン ( D E X ) 及び化合物 I ( I A P i ) をそれぞれ単独で、及び併用で用いて処理した T - A L L S U P T 1 1 細胞の絶対細胞数を示すグ

50

ラフである。

【0019】

【図2B】様々な濃度のデキサメタゾン（DEX）及び化合物I（IAPi）をそれぞれ単独で、及び併用で用いて処理したT-ALL SUPT11細胞の細胞死のパーセントを示すグラフである。CIは併用係数を指す。

【0020】

【図3A】様々な濃度のデキサメタゾン（DEX）及び化合物I（IAPi）をそれぞれ単独で、及び併用で用いて処理したT-ALL CCRF-CEM細胞の絶対細胞数を示すグラフである。

【0021】

【図3B】様々な濃度のデキサメタゾン（DEX）及び化合物I（IAPi）をそれぞれ単独で、及び併用で用いて処理したT-ALL CCRF-CEM細胞の細胞死のパーセントを示すグラフである。CIは併用係数を指す。

【0022】

【図4A】様々な濃度のデキサメタゾン（DEX）及び化合物I（IAPi）をそれぞれ単独で、及び併用で用いて処理したPDX由来細胞（CD45<sup>+</sup>CD7<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>）の細胞死のパーセントを示すグラフである。

【0023】

【図4B】様々な濃度のデキサメタゾン（DEX）及び化合物I（IAPi）をそれぞれ単独で、及び併用で用いて処理した白血病幹細胞（LIC、CD45<sup>+</sup>CD7<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>CD34<sup>+</sup>）の細胞死のパーセントを示すグラフである。

【0024】

【図5A】様々な濃度の化合物II（ABT199）及び化合物I（IAPi）をそれぞれ単独で、及び併用で用いて処理したT-ALL LOUCY細胞の絶対細胞数を示すグラフである。

【0025】

【図5B】様々な濃度の化合物II（ABT199）及び化合物I（IAPi）をそれぞれ単独で、及び併用で用いて処理したT-ALL LOUCY細胞の絶対細胞数を示すグラフである。CIは併用係数を指す。

【0026】

【図6A】様々な濃度の化合物II（ABT199）及び化合物I（IAPi）をそれぞれ単独で、及び併用で用いて処理したPDX由来細胞（CD45<sup>+</sup>CD7<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>）の細胞死のパーセントを示すグラフである。

【0027】

【図6B】様々な濃度の化合物II（ABT199）及び化合物I（IAPi）をそれぞれ単独で、及び併用で用いて処理した白血病幹細胞（LIC、CD45<sup>+</sup>CD7<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>CD34<sup>+</sup>）の細胞死のパーセントを示すグラフである。

【0028】

【図7】化合物I（IAPi）単独及び化合物II（ABT199）との併用に応答したLOUCY細胞におけるcIAP2及びポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）の発現の減少ならびに切断型カスパーゼ-7の増加を示すウェスタンブロット解析である。

【0029】

【図8A】様々な濃度の化合物II（ABT199）、化合物I（IAPi）、及びデキサメタゾン（DEX）をそれぞれ単独で、及び3剤併用で用いて処理したT-ALL CCRF-CEM細胞の絶対細胞数を示すグラフである。

【0030】

【図8B】様々な濃度の化合物II（ABT199）、化合物I（IAPi）、及びデキサメタゾン（DEX）をそれぞれ単独で、及び3剤併用で用いて処理したT-ALL CCRF-CEM細胞の細胞死のパーセントを示すグラフである。CIは併用係数を指す。

10

20

30

40

50

## 【0031】

【図9A】様々な濃度の化合物II (ABT199)、化合物I (IAPi)、及びデキサメタゾン (DEX) をそれぞれ単独で、及び3剤併用で用いて処理したT-ALL SUP T11細胞の絶対細胞数を示すグラフである。

## 【0032】

【図9B】様々な濃度の化合物II (ABT199)、化合物I (IAPi)、及びデキサメタゾン (DEX) をそれぞれ単独で、及び3剤併用で用いて処理したT-ALL SUP T11細胞の細胞死のパーセントを示すグラフである。CIは併用係数を指す。

## 【0033】

【図10A】様々な濃度の化合物II (ABT199)、化合物I (IAPi)、及びデキサメタゾン (DEX) をそれぞれ単独で、及び3剤併用で用いて処理した原発性T-ALLの患者試料における絶対細胞数を示すグラフである。 10

## 【0034】

【図10B】様々な濃度の化合物II (ABT199)、化合物I (IAPi)、及びデキサメタゾン (DEX) をそれぞれ単独で、及び3剤併用で用いて処理した原発性T-ALLの患者試料における細胞死のパーセントを示すグラフである。フローサイトメトリーに基づくビーズ計数及びアネキシンV結合アッセイによって、幹細胞/前駆細胞 (CD34 + ve) における細胞増殖とアポトーシスを測定した。

## 【0035】

【図11A-1】デキサメタゾン (DEX) 及び化合物I (IAPi) をそれぞれ単独で、及び併用で用いた処理の48時間後のSUP T11細胞におけるKi-67、切断型PARP及び切断型カスパーゼ3のレベルを示す単一細胞のプロテオミクス解析である。 20

【図11A-2】デキサメタゾン (DEX) 及び化合物I (IAPi) をそれぞれ単独で、及び併用で用いた処理の48時間後のSUP T11細胞におけるKi-67、切断型PARP及び切断型カスパーゼ3のレベルを示す単一細胞のプロテオミクス解析である。

## 【0036】

【図11B】デキサメタゾン (DEX) 及び化合物I (IAPi) をそれぞれ単独で、及び併用で用いた処理の48時間後のアポトーシス、増殖及びストレス応答に關与する複数の表面分子及び細胞内分子を示す単一細胞のプロテオミクス解析である。

## 【発明を実施するための形態】 30

## 【0037】

## 定義

以下の説明では、本技術の例示的な実施形態を記載する。しかしながら、そのような説明は、本開示の範囲に対する制限として意図されるものではなく、代わりに例示的な実施形態の説明として提供されることを認識されたい。

## 【0038】

本明細書中で使用される場合、以下の単語、句及び記号は、一般に、それらが使用される文脈によって別途示される場合を除いて、以下に示される意味を有することが意図される。

## 【0039】 40

本明細書における「約 (about)」の値又はパラメータへの言及は、その値又はパラメータ自体を指向する実施形態を含む (及び説明する)。特定の実施形態において、「約」という用語は、示された量  $\pm 10\%$  を含む。他の実施形態において、「約」という用語は、示された量  $\pm 5\%$  を含む。特定の他の実施形態において、「約」という用語は、示された量  $\pm 1\%$  を含む。また、「Xについて (about X)」という用語は、「X」の説明を含む。また、単数形「1つの (a)」及び「その (the)」は、文脈上明らかに別段の定めがない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「化合物 (the compound)」への言及は複数のそのような化合物を含み、「アッセイ (the assay)」への言及は1つ以上のアッセイ及び当業者に公知のその同等物への言及を含む。

## 【0040】 50

本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、互変異性形態、多形体、及びプロドラッグも提供される。「薬学的に許容される」又は「生理学的に許容される」とは、家畜又はヒトの医薬的使用に適した医薬組成物の調製に有用な化合物、塩、組成物、剤形及び他の材料を指す。

#### 【0041】

所与の化合物の「薬学的に許容される塩」という用語は、所与の化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、生物学的に又は他の点で望ましくないものではない塩を指す。「薬学的に許容される塩」又は「生理学的に許容される塩」としては、例えば、無機酸との塩及び有機酸との塩が挙げられる。加えて、本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基は、酸塩の溶液を塩基性にすることによって得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基の場合、塩基性化合物から酸付加塩を調製する従来の手順に従って、遊離塩基を適当な有機溶媒に溶解し、その溶液を酸で処理することにより、付加塩、特に薬学的に許容される付加塩を生成することができる。当業者であれば、毒性のない薬学的に許容される付加塩を調製するために使用することができる様々な合成方法論を認識するであろう。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸から調製することができる。無機酸から誘導される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。有機酸から誘導される塩としては、例えば、酢酸、乳酸（すなわち、L - (+) - 乳酸、D - (-) - 乳酸、DL - 乳酸）、プロピオン酸、グルコン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。同様に、薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基から調製することができる。無機塩基から誘導される塩としては、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、及びマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基から誘導される塩としては、これらに限定されないが、 $\text{NH}_3$ 、又は一級、二級、三級アミンの塩、例えば、N含有複素環、N含有複素芳香環から誘導される塩、又は式 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_3$ （例えば、 $\text{HN}^+(\text{R}^{\text{N}})_3$ 又は $(\text{アルキル})\text{N}^+(\text{R}^{\text{N}})_3$ ）であり、式中、各 $\text{R}^{\text{N}}$ は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、各々は任意で、1つ以上（例えば、1～5個又は1～3個）の置換基（例えば、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、又はハロアルコキシ）などによって置換されていてもよいアミンから誘導される塩が挙げられる。適切なアミンの具体例としては、ほんの一例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソプロピル）アミン、トリ（n - プロピル）アミン、エタノールアミン、2 - ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N - エチルピペリジンなどが挙げられる。

#### 【0042】

「アルキル」とは、非分枝又は分枝飽和炭化水素鎖を指す。本明細書で使用される場合、アルキルは、1～20個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_{1-20}$ アルキル）、1～8個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_{1-8}$ アルキル）、1～6個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル）、又は1～4個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル）を有する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、ペンチル、2 - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2 - ヘキシル、3 - ヘキシル、及び3 - メチルペンチルが挙げられる。特定の数の炭素を有するアルキル残基が化学名によって命名されるか、又は分子式によって識別される場合、その数の炭素を有する全ての位置異性体を包含することができ、したがって、例えば、「ブチル」は、n - ブチル（すなわち、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ）、sec - ブチル（すなわち、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）、イソブチル（すなわち、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ）及びtert - ブチル（すなわち、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ）を含み、また、「プロピル」は、n - プロピル（すなわち、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ）及びイソプロピ

ル（すなわち、 $-CH(CH_3)_2$ ）を含む。

【0043】

「アルケニル」とは、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有し、2～20個の炭素原子（すなわち、 $C_{2-20}$ アルケニル）、2～8個の炭素原子（すなわち、 $C_{2-8}$ アルケニル）、2～6個の炭素原子（すなわち、 $C_{2-6}$ アルケニル）、又は2～4個の炭素原子（すなわち、 $C_{2-4}$ アルケニル）を有するアルキル基を指す。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、ブタジエニル（1,2-ブタジエニル及び1,3-ブタジエニルを含む）が挙げられる。

【0044】

「アルキニル」とは、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有し、2～20個の炭素原子（すなわち、 $C_{2-20}$ アルキニル）、2～8個の炭素原子（すなわち、 $C_{2-8}$ アルキニル）、2～6個の炭素原子（すなわち、 $C_{2-6}$ アルキニル）、又は2～4個の炭素原子（すなわち、 $C_{2-4}$ アルキニル）を有するアルキル基を指す。「アルキニル」という用語はまた、1つの三重結合と1つの二重結合を有する基を含む。

【0045】

「アルコキシ」とは、「アルキル-O-」基を指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、及び1,2-ジメチルブトキシが挙げられる。

【0046】

「ハロアルキル」とは、上で定義されたアルキル基を指し、「ハロアルコキシ」とは、上で定義されたアルコキシ基を指し、ここで、アルキル又はアルコキシ基の1つ以上の水素原子がハロゲンによって置き換えられている。

【0047】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、式 $-N(R^N)_2$ のアミンを指し、式中、各 $R^N$ は独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリールであり、各々は任意で、1つ以上の（例えば、1～5又は1～3個の）置換基（例えば、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル） $_2$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、又はハロアルコキシ）などによって置換されていてもよい。

【0048】

「アリール」とは、単環（例えば、単環式）又は縮合系を含む多環（例えば、二環式又は三環式）を有する芳香族炭素環式基を指す。本明細書で使用される場合、アリールは、6～20個の環炭素原子（すなわち、 $C_{6-20}$ アリール）、6～12個の環炭素原子（すなわち、 $C_{6-12}$ アリール）、又は6～10個の環炭素原子（すなわち、 $C_{6-10}$ アリール）を有する。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、及びアントリルが挙げられる。しかしながら、アリールは、下に定義されるヘテロアリールを包含しないか、又はいかなる形でも重複しない。1つ以上のアリール基がヘテロアリールと縮合している場合、生じた環系はヘテロアリールである。1つ以上のアリール基がヘテロシクリルと縮合している場合、生じた環系はヘテロシクリルである。

【0049】

「シクロアルキル」とは、単環又は縮合、架橋及びスピロ環系を含む多環を有する飽和又は部分的に不飽和の環状アルキル基を指す。「シクロアルキル」という用語は、シクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1つの二重結合を有する環状基）を含む。本明細書で使用される場合、シクロアルキルは、3～20個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3-20}$ シクロアルキル）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3-12}$ シクロアルキル）、3～10個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3-10}$ シクロアルキル）、3～8個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3-8}$ シクロアルキル）、又は3～6個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3-6}$ シクロアルキル）を有する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シク

ロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0050】

「ハロゲン」又は「ハロ」には、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードが含まれる。

【0051】

「ヘテロアリアル」とは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を含む単環、多環、又は縮合多環を有する芳香族基を指す。本明細書で使用される場合、ヘテロアリアルは、1～20個の環炭素原子（すなわち、 $C_{1-20}$ ヘテロアリアル）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3-12}$ ヘテロアリアル）、又は3～8個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3-8}$ ヘテロアリアル）を含み、かつ、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子、1～4個のヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子、又は1個の環ヘテロ原子を含む。ヘテロアリアル基の例としては、ピリミジニル、プリニル、ピリジニル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、及びピラゾリルが挙げられる。縮合ヘテロアリアル環の例としては、これらに限定されないが、ベンゾ[d]チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、及びイミダゾ[1,5-a]ピリジニルが挙げられ、ここで、ヘテロアリアルは縮合系のいずれかの環を介して結合することができる。少なくとも1個のヘテロ原子を含有する単一の又は複数の縮合環を有する任意の芳香環は、分子の残りの部分への結合様式（すなわち、縮合環のいずれか1つを介して）にかかわらずヘテロアリアルと見なされる。ヘテロアリアルは、上で定義されたアリアルを包含しないが、又は重複しない。

【0052】

「ヘテロシクリル」とは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を含む飽和又は不飽和環状アルキル基を指す。「ヘテロシクリル」という用語は、ヘテロシクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1つの二重結合を有するヘテロシクリル基）、架橋ヘテロシクリル基、縮合ヘテロシクリル基、及びスピロヘテロシクリル基を含む。ヘテロシクリルは、単環であっても多環であってもよく、ここで、多環は、縮合、架橋、又はスピロであってもよい。少なくとも1個のヘテロ原子を含有する全ての非芳香環は、結合様式（すなわち、炭素原子又はヘテロ原子を介して結合することができる）にかかわらず、ヘテロシクリルと見なされる。更に、ヘテロシクリルという用語は、少なくとも1個のヘテロ原子を含有する全ての非芳香環を包含することを意図し、その環は、分子の残りの部分への結合様式にかかわらず、アリアル又はヘテロアリアル環に縮合していてもよい。本明細書で使用される場合、ヘテロシクリルは、2～20個の環炭素原子（すなわち、 $C_{2-20}$ ヘテロシクリル）、2～12個の環炭素原子（すなわち、 $C_{2-12}$ ヘテロシクリル）、2～10個の環炭素原子（すなわち、 $C_{2-10}$ ヘテロシクリル）、2～8個の環炭素原子（すなわち、 $C_{2-8}$ ヘテロシクリル）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3-12}$ ヘテロシクリル）、3～8個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3-8}$ ヘテロシクリル）、又は3～6個の環炭素原子（すなわち、 $C_{3-6}$ ヘテロシクリル）を有し、窒素、硫黄又は酸素から独立して選択される1～5個の環ヘテロ原子、1～4個の環ヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子、又は1個の環ヘテロ原子を有する。ヘテロシクリル基の例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、ジオキサニル、アゼチジニル、及びモルホリニルが挙げられる。本明細書で使用される場合、「架橋ヘテロシクリル」という用語は、ヘテロシクリルの2つの隣接していない原子において、少なくとも1つのヘテロ原子を有する1つ以上（例えば、1又は2）の4～10員環部分と結合している4～10員環部分を指し、ここで、各ヘテロ原子は独立して、窒素、酸素、及び硫黄から選択される。本明細書で使用される場合、架橋ヘテロシクリルは、二環式及び三環式の環系を含む。また、本明細書で使用される場合、「スピロ-ヘテロシクリル」という用語は、3～10員ヘテロシクリルが1つ以上の追加の環を有し、ここで、1つ以上の追加の環が3～10員シクロアルキル又は3～10員ヘテロシクリルであり、1つ以上の追加の環の1つの原子が3～10員ヘテロシクリルの原子でもある環系を指す。スピロ-ヘテロシクリル環の例としては、2-オキサ-

7 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタニル、及び 6 - オキサ - 1 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニルなどの二環式及び三環式の環系が挙げられる。縮合ヘテロシクリル環の例としては、これらに限定されないが、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [ 2, 3 - c ] ピリジニル、インドリニル、及びイソインドリニルが挙げられ、ヘテロシクリルは縮合系のいずれかの環を介して結合することができる。

#### 【 0 0 5 3 】

化合物のいくつかは互変異性体として存在する。互変異性体は互いに平衡状態にある。例えば、アミド含有化合物は、イミド酸互変異性体と平衡状態で存在し得る。どの互変異性体が示されているかにかかわらず、また互変異性体間の平衡の性質にかかわらず、化合物は、アミドとイミド酸の互変異性体の両方を含むことが当業者によって理解される。したがって、アミド含有化合物は、それらのイミド酸互変異性体を含むと理解される。同様に、イミド酸含有化合物は、それらのアミド互変異性体を含むと理解される。

10

#### 【 0 0 5 4 】

本明細書で示される全ての式又は構造はまた、化合物の非標識形態ならびに同位体標識形態を表すことが意図される。同位体標識化合物は、1つ以上の原子が、選択された原子の質量又は質量数を有する原子によって置き換えられていることを除いて、本明細書で与えられた式によって示された構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば、これらに限定されないが、 $^2\text{H}$  (重水素、D)、 $^3\text{H}$  (トリチウム)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$  及び  $^{125}\text{I}$  が挙げられる。本開示の様々な同位体標識化合物は、例えば、 $^3\text{H}$  及び  $^{14}\text{C}$  などの放射性同位体が組み込まれたものであり得る。このような同位体標識化合物は、代謝研究、反応速度研究、薬物又は基質の組織分布アッセイ又は患者の放射性治療を含む陽電子放出断層撮影 (PET) 又は単一光子放射コンピュータ断層撮影 (SPECT) などの検出又は画像化技術において有用であり得る。

20

#### 【 0 0 5 5 】

本開示はまた、炭素原子に結合した 1 ~ n 個の水素が重水素によって置き換えられた式 I 又は II の「重水素化アナログ」を含み、ここで n は分子中の水素の数である。このような化合物は、代謝に対して増強された耐性を示し、したがって、哺乳動物、特にヒトに投与された場合に、式 I の化合物の半減期を延長させるために有用である。例えば、Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,」 Trends Pharmacol. Sci., 5 (12) : 524 - 527 (1984) . このような化合物は、当分野で公知の手段によって、例えば、1つ以上の水素が重水素によって置換されている出発物質を使用することによって合成される。

30

#### 【 0 0 5 6 】

本開示の重水素で標識又は置換された治療用化合物は、分布、代謝及び排出 (ADME) に関して、改善された DMPK (薬物代謝及び薬物動態) 特性を有し得る。重水素などのより重い同位体で置換することにより、代謝安定性が増し、例えば、インビボの半減期の延長、又は必要投与量の減少、及び / 又は治療指数の改善という特定の治療上の利点を得ることができる。 $^{18}\text{F}$  標識化合物は、PET 又は SPECT 研究に有用であり得る。本開示の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、一般に、容易に入手できる同位体標識試薬で非同位体標識試薬を置き換えて、下に記載されるスキーム又は実施例と調製に開示された手順を実施することによって調製することができる。この文脈における重水素は、式 I 又は II の化合物における置換基とみなされることが理解される。

40

#### 【 0 0 5 7 】

そのようなより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本開示の化合物において、特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定な同位体を表していることを意味する。特に明記しない

50

限り、位置が「H」又は「水素」として具体的に指定されている場合、その位置は、その天然の存在比の同位体組成で水素を有すると理解される。したがって、本開示の化合物において、重水素(D)として具体的に指定された全ての原子は、重水素を表していることを意味する。

【0058】

本明細書で使用される場合、「化合物I」と「式Iの化合物」は互換的に使用される。本明細書で使用される場合、「化合物II」と「式IIの化合物」は互換的に使用される。

【0059】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容されるキャリア」又は「薬学的に許容される添加剤」は、任意の及び全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などを含む。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体及び薬剤の使用は、当分野で公知である。任意の従来媒体又は薬剤が活性成分と適合しない場合を除いて、治療用組成物におけるその使用が企図される。補助的な活性成分もまた、組成物に組み込むことができる。

10

【0060】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物との相互作用によって形成される。本明細書に記載の化合物の塩の溶媒和物もまた提供される。本明細書に記載の化合物の水和物もまた提供される。

【0061】

20

化合物

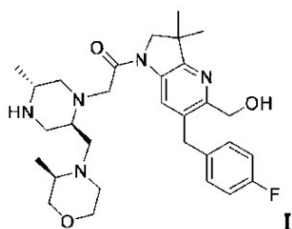
式Iの化合物は、IAPアンタゴニストであり、米国特許第9,783,538号に記載されており、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。化合物Iは以下のように命名される。

1 - (6 - (4 - フルオロベンジル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3,3 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ[3,2 - b]ピリジン - 1 - イル) - 2 - ((2R,5R) - 5 - メチル - 2 - ((R) - 3 - メチルモルホリノ)メチル)ピペラジン - 1 - イル)エタン - 1 - オン(あるいは、1 - {6 - [(4 - フルオロフェニル)メチル] - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3,3 - ジメチル - 1H,2H,3H - ピロロ[3,2 - b]ピリジン - 1 - イル} - 2 - [(2R,5R) - 5 - メチル - 2 - {(3R) - 3 - メチルモルホリン - 4 - イル]メチル}ピペラジン - 1 - イル]エタン - 1 - オン)。

30

式Iの化合物は、本明細書中で「化合物I」と呼ばれる場合がある。

【化11】



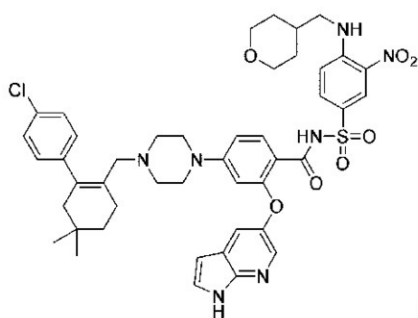
40

【0062】

式IIの化合物は、Bcl-2阻害剤であり、米国特許第8,546,399号に記載されており、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。化合物IIは、ベネトクラクス又は2 - ((1H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イル)オキシ) - 4 - (4 - ((4' - クロロ - 5,5 - ジメチル - 3,4,5,6 - テトラヒドロ - [1,1' - ビフェニル] - 2 - イル)メチル)ピペラジン - 1 - イル) - N - ((3 - ニトロ - 4 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル)アミノ)フェニル)スルフォニル)ベンズアミド(又はABT-199)と命名される。式IIの化合物は、本明細書中で「化合物II」と呼ばれる場合がある。

50

## 【化 1 2】



II

10

## 【0063】

## 治療方法及び使用

「治療」又は「治療すること」とは、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためのアプローチである。有益な又は所望の臨床結果としては、以下のうちの1つ以上を挙げることができる。すなわち、a) 疾患又は状態を抑制すること（例えば、疾患又は状態に起因する1つ以上の症状を軽減させる、及び/又は疾患又は状態の程度を低下させる）、b) 疾患又は状態に関連する1つ以上の臨床症状の進展を遅延又は停止させること（例えば、疾患又は状態を安定させる、疾患又は状態の悪化もしくは進行を予防あるいは遅延させる、及び/又は疾患又は状態の拡散（例えば、転移）を予防あるいは遅延させる）、及び/又は、c) 疾患を軽減すること、すなわち、臨床症状の軽減を引き起こすこと（例えば、疾患状態を改善する、疾患又は状態の部分的又は完全な寛解をもたらす、別の薬剤の効果を増強する、疾患の進行を遅延させる、生活の質を向上させる、及び/又は生存期間を延長する）である。

20

## 【0064】

「予防」又は「予防すること」とは、疾患又は状態の臨床症状を発現させない疾患又は状態の任意の処置を意味する。いくつかの実施形態において、化合物は、疾患又は状態のリスクがあるか、又はその家族歴を有する対象（ヒトを含む）に投与することができる。

## 【0065】

「対象」とは、治療、観察又は実験の対象であったか、又は対象となる哺乳動物（ヒトを含む）などの動物を指す。本明細書に記載の方法は、ヒトの治療及び/又は家畜への適用において有用であり得る。いくつかの実施形態において、対象は哺乳動物である。一実施形態において、対象はヒトである。

30

## 【0066】

本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログの「治療有効量」又は「有効量」という用語は、対象に投与されたときに、症状の改善又は疾患の進行の遅延などの治療上の利益を得るような治療効果に十分な量を意味する。治療有効量は、治療される対象及び疾患又は状態、対象の体重及び年齢、疾患又は状態の重症度、投与方法に応じて変化してもよく、当業者によって容易に決定できる。

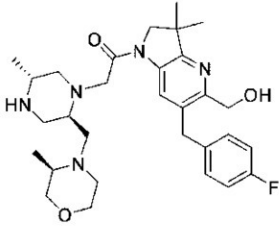
40

## 【0067】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象におけるがんを治療する方法を提供し、該方法は、必要とする対象に、式 I の化合物

50

## 【化 1 3】



I、

又はその薬学的に許容される塩と、

B cell leukemia / lymphoma - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む。

10

## 【 0 0 6 8 】

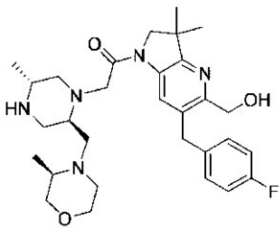
いくつかの実施形態において、B c l - 2 阻害剤は、ベネトクラクス ( A B T - 1 9 9 ) 及びナビトクラクス ( A B T - 2 6 3 ) から選択される。いくつかの実施形態において、B c l - 2 阻害剤は、ベネトクラクス ( A B T - 1 9 9 ) 又はその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、B c l - 2 阻害剤は、オパトクラクス、s u b a t o c l a x、マリトクラクス、ナビトクラクス、ゴシポール、アポゴシポール、A B T - 7 3 7、T W - 3 7、U M I - 7 7、及びB D A - 3 6 6 から選択される。

## 【 0 0 6 9 】

いくつかの実施形態において、対象におけるがんを治療する方法を提供し、方法は、必要とする対象に式 I の化合物

20

## 【化 1 4】



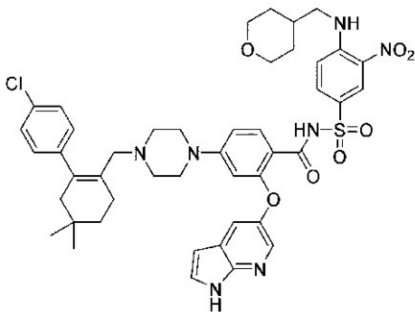
I、

又はその薬学的に許容される塩と、

式 I I の化合物 ( ベネトクラクス )

30

## 【化 1 5】



II、

又はその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む。

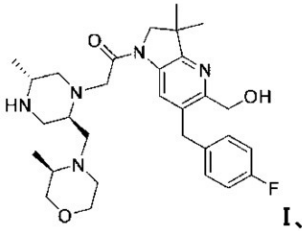
## 【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態において、がんが化学療法に対して難治性である場合にがんを該化学療法に対して感受性にするための方法を提供し、該方法は、必要とする対象に式 I の化合物

40

50

## 【化 16】



又はその薬学的に許容される塩と、  
該化学療法と、を投与することを含む。

10

## 【0071】

いくつかの実施形態において、がんは固形腫瘍又は悪性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、がんは血液がんである。いくつかの実施形態において、がんは白血病、悪性リンパ腫又は骨髄腫である。いくつかの実施形態において、がんは骨髄異形成症候群である。いくつかの実施形態において、がんは非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、がんは、再発/転移性頭頸部扁平上皮がん(HNSCC)、再発性又は難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、進行性又は再発性末梢T細胞リンパ腫(PTCL)、再発性又は難治性皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、又は子宮頸がんである。いくつかの実施形態において、がんは白血病である。いくつかの実施形態において、白血病は、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病 CLL)である。いくつかの実施形態において、白血病は、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)である。

20

## 【0072】

いくつかの実施形態において、がんは既存の化学療法に対して難治性である。いくつかの実施形態において、治療レジメンにIAPアンタゴニスト(例えば、式Iの化合物)を加えることによって、既存の化学療法に対して難治性のがんを再び感受性にする。

## 【0073】

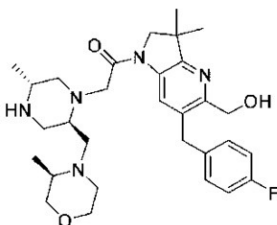
いくつかの実施形態において、がんはデキサメタゾンに耐性である。いくつかの実施形態において、本方法は、対象にデキサメタゾンを投与することを更に含む。そのような実施形態のいくつかにおいて、本明細書に記載の方法は、デキサメタゾン耐性がんをデキサメタゾンに対して感受性にする。そのような実施形態のいくつかにおいて、デキサメタゾン耐性がんは白血病である。

30

## 【0074】

いくつかの実施形態において、必要とする対象におけるデキサメタゾン耐性白血病を治療する方法を提供し、該方法は、対象に式Iの化合物

## 【化 17】



I、

又はその薬学的に許容される塩と、デキサメタゾンと、を投与することを含む。いくつかの実施形態において、ボルテゾミブ、メルファラン、プレドニゾンを、デキサメタゾンの代わりに、又はデキサメタゾンに加えて更に投与することができる。

40

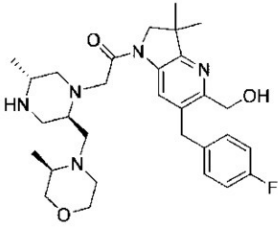
## 【0075】

いくつかの実施形態において、デキサメタゾン耐性白血病細胞株をデキサメタゾンに対して感受性にする方法を提供し、該方法は、デキサメタゾン耐性白血病細胞株を式Iの化

50

合物

【化 1 8】



I、

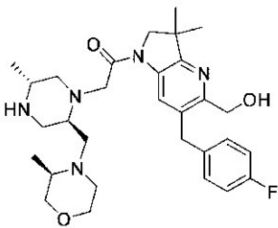
10

又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む。

【0076】

いくつかの実施形態において、対象における T - A L L を治療する方法を提供し、方法は、必要とする対象に、式 I の化合物

【化 1 9】

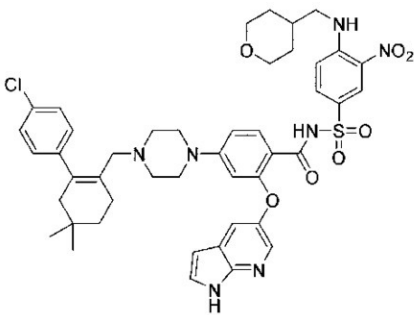


I、

20

又はその薬学的に許容される塩と、  
式 I I の化合物（ベネトクラクス）

【化 2 0】



II、

30

又はその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む。

【0077】

いくつかの実施形態において、本方法は、対象にデキサメタゾンを投与することを更に含む。

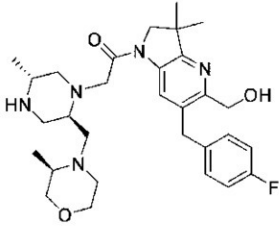
40

【0078】

いくつかの実施形態において、対象におけるデキサメタゾン耐性 T - A L L を治療する方法を提供し、方法は、必要とする対象に、式 I の化合物

50

## 【化 2 1】



I、

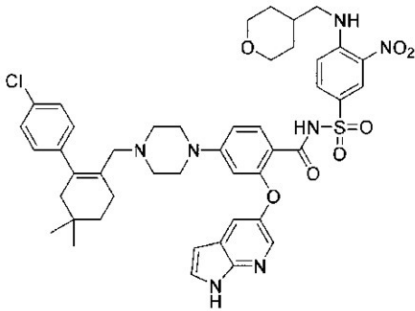
又はその薬学的に許容される塩と、デキサメタゾンと、を投与することを含む。

10

## 【0079】

いくつかの実施形態において、本方法は、式 I I の化合物

## 【化 2 2】



II、

又はその薬学的に許容される塩を投与することを更に含む。

20

## 【0080】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、各 28 日間のサイクルの隔週で 7 日間連続して 1 日 1 回投与される。

## 【0081】

本明細書は、がんの治療における式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩と、 B cell leukemia / lymphoma - 2 ( Bcl - 2 ) 阻害剤又はその薬学的に許容される塩との使用を提供する。

30

## 【0082】

本明細書は、がんの治療における式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩と、 B cell leukemia / lymphoma - 2 ( Bcl - 2 ) 阻害剤又はその薬学的に許容される塩との使用を提供し、ここで、化合物は、1つ以上の他の化合物又は療法と併用して使用される。

## 【0083】

がんの治療に使用するための、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び B cell leukemia / lymphoma - 2 ( Bcl - 2 ) 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

40

## 【0084】

B cell leukemia / lymphoma - 2 ( Bcl - 2 ) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と併用で使用するための式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

## 【0085】

がんの治療に使用するための、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、化合物は、 B cell leukemia / lymphoma - 2 ( Bcl - 2 ) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と併用して使用される。

## 【0086】

50

B c e l l l e u k e m i a / l y m p h o m a - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤又はその薬学的に許容される塩との併用療法において使用するための式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、化合物 I は、任意で 1 つ以上の他の化合物又は療法と併用して使用される。

【 0 0 8 7 】

がんの治療に使用するための医薬品の製造のための式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供し、ここで、化合物は、B c e l l l e u k e m i a / l y m p h o m a - 2 ( B c l - 2 ) 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される。

【 0 0 8 8 】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態において、デキサメタゾンと化合物 I は、例えば、図 2 A 及び図 2 B に示されるように、1 : 1 の用量比で投与される。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態において、化合物 I I と化合物 I は、例えば、図 5 A 及び図 5 B に示されるように、化合物 I I : 化合物 I が 1 : 1 0 の用量比で、又は他の実施形態では、化合物 I I : 化合物 I が 5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1、1 . 5 : 1、1 : 1、1 : 1 . 5、1 : 2、1 : 2 . 5、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 1 0、もしくは 1 : 1 2 . 5 の用量比で投与される。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態において、化合物 I I、化合物 I、及びデキサメタゾンは、例えば、図 8 A、図 8 B、図 9 A、及び図 9 B に示されるように、1 : 1 : 1 の用量比で投与される。いくつかの実施形態において、デキサメタゾンの薬物濃度は約 3 0 0 n M ~ 約 5 0 0 0 n M の範囲であり、化合物 I の薬物濃度は約 3 0 0 n M ~ 約 5 0 0 0 n M の範囲である。いくつかの実施形態において、化合物 I I の薬物濃度は約 6 . 2 5 n M ~ 約 1 0 0 n M の範囲であり、化合物 I の薬物濃度は約 6 2 . 5 n M ~ 約 1 0 0 0 n M の範囲である。いくつかの実施形態において、デキサメタゾン、化合物 I 及び化合物 I I のそれぞれの薬物濃度は約 3 0 0 n M ~ 約 5 0 0 0 n M の範囲である。

【 0 0 8 9 】

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態において、ナビトクラックス及び化合物 I は、ナビトクラックス : 化合物 I が 1 : 1 0 の用量比で投与され、又は他の実施形態では、ナビトクラックス : 化合物 I が 5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1、1 . 5 : 1、1 : 1、1 : 1 . 5、1 : 2、1 : 2 . 5、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 6、1 : 7、1 : 8、1 : 9、1 : 1 0、もしくは 1 : 1 2 . 5 の用量比で投与される。本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態において、ナビトクラックス、化合物 I、及びデキサメタゾンは、1 : 1 : 1 の用量比で投与される。いくつかの実施形態において、ナビトクラックスの薬物濃度は約 6 . 2 5 n M ~ 約 1 0 0 n M の範囲であり、化合物 I の薬物濃度は約 6 2 . 5 n M ~ 約 1 0 0 0 n M の範囲である。いくつかの実施形態において、デキサメタゾン、化合物 I 及びナビトクラックスのそれぞれの薬物濃度は約 3 0 0 n M ~ 約 5 0 0 0 n M の範囲である。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、放射線療法と組み合わせて使用されてもよい。

【 0 0 9 1 】

キット

本明細書は、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログと、適切な包装と、を含む、キットを提供する。一実施形態において、キットは、本明細書に記載の B c e l l l e u k e m i a / l y m p h o m a - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤から選択される第 2 の治療剤を更に含む。一実施形態において、キットは、本明細書に記載の医薬組成物を含む。例えば、キットは、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩と、B c e l l l e u k e m i a / l y m p h o m a - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物を含むことができる。一実施形態において、キットは医薬組成

10

20

30

40

50

物に加えてデキサメタゾンを更にも含む。一実施形態において、キットは使用説明書を更にも含む。一態様において、キットは、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログ、及び式 I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログ、ならびに本明細書に記載の疾患又は状態を含む適応症の治療における化合物の使用のためのラベル及び / 又は説明書を含む。

【 0 0 9 2 】

本明細書は、本明細書に記載の化合物もしくは化合物の組合せ、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログを適切な容器中に含む製造品もまた提供する。容器は、バイアル、ジャー、アンプル、プレフィルドシリンジ、及び静注バッグであってもよい。

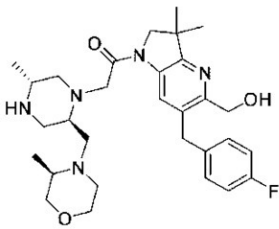
10

【 0 0 9 3 】

医薬組成物及び投与様式

いくつかの実施形態において、医薬組成物を提供し、医薬組成物は、式 I の化合物

【 化 2 3 】



I、

20

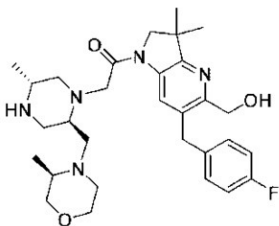
又はその薬学的に許容される塩と、

B c e l l l e u k e m i a / l y m p h o m a - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む。

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態において、医薬組成物を提供し、医薬組成物は、式 I の化合物

【 化 2 4 】



I、

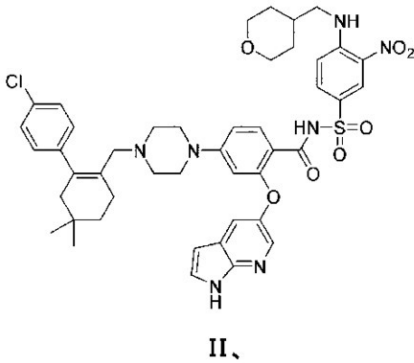
30

又はその薬学的に許容される塩と、

式 I I の化合物 ( ベネトクラクス )

40

## 【化 2 5】



10

又はその薬学的に許容される塩と、を含む。

## 【0095】

本明細書に記載の医薬組成物のいずれも、がんの治療及び/又はがんを治療するための医薬品の製造に使用することができる。いくつかの実施形態において、がんは固形腫瘍又は悪性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、がんは血液がんである。いくつかの実施形態において、がんは白血病、悪性リンパ腫又は骨髄腫である。いくつかの実施形態において、がんは骨髄異形成症候群である。いくつかの実施形態において、がんは非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、がんは、再発/転移性頭頸部扁平上皮がん(HNSCC)、再発性又は難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、進行性又は再発性末梢T細胞リンパ腫(PTCL)、再発性又は難治性皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、又は子宮頸がんである。いくつかの実施形態において、がんは白血病である。いくつかの実施形態において、白血病は、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)である。いくつかの実施形態において、白血病は、T細胞急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)である。

20

## 【0096】

いくつかの実施形態において、がんは既存の化学療法に対して難治性である。いくつかの実施形態において、治療レジメンにIAPアントゴニスト(例えば、式Iの化合物)を加えることによって、既存の化学療法に対して難治性のがんを再び感受性にする。

30

## 【0097】

いくつかの実施形態において、がんはデキサメタゾンに耐性である。いくつかの実施形態において、本方法は、対象にデキサメタゾンを投与することを更に含む。そのような実施形態のいくつかにおいて、本明細書に記載の方法は、デキサメタゾン耐性がんをデキサメタゾンに対して感受性にする。そのような実施形態のいくつかにおいて、デキサメタゾン耐性がんは白血病である。

## 【0098】

本明細書で提供される化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。したがって、本明細書は、本明細書に記載の1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログと、キャリア、アジュバント及び添加剤から選択される1つ以上の薬学的に許容されるビヒクルと、を含有する、医薬組成物もまた提供する。適切な薬学的に許容されるビヒクルとしては、例えば、不活性固体希釈剤及び充填剤、滅菌水溶液及び種々の有機溶媒を含む希釈剤、透過促進剤、可溶化剤及びアジュバントを挙げることができる。このような組成物は、医薬分野で公知の方法で調製される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); 及び Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.) を参照する。

40

50

## 【0099】

医薬組成物は、単回用量又は複数回用量のいずれかで投与することができる。特定の実施形態において、医薬組成物は、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、又は経口で投与され得る。

## 【0100】

投与のための1つの様式は、非経口、例えば、注射又は静脈内である。本明細書に記載の医薬組成物を注射又は静脈内点滴による投与のために組み込むことができる形態としては、例えば、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、あるいはピーナッツ油、ならびにエリキシル剤、マンニトール、デキストロースを含む水性又は油性懸濁液、又はエマルジョン、又は滅菌水溶液、及び同様の医薬用ビヒクルが挙げられる。

10

## 【0101】

経口投与は、本明細書に記載の化合物の別の投与経路であり得る。投与は、例えば、カプセル又は腸溶コーティング錠剤を介してもよい。本明細書に記載の少なくとも1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログを含む医薬組成物の製造において、活性成分は、通常、添加剤によって希釈され、及び/又はカプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態であり得るキャリア内に封入される。添加剤が希釈剤として働く場合、それは、固体、半固体、又は液体材料の形態であってもよく、それは、活性成分のためのビヒクル、キャリア、又は媒体として機能する。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体として、又は液体媒体中）、例えば最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏剤、ソフトゼラチンカプセル剤及びハードゼラチンカプセル剤、滅菌注射用溶液、ならびに滅菌包装散剤の形態であり得る。

20

## 【0102】

適切な添加剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱油などの滑沢剤、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、ヒドロキシ安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤、甘味剤、及び香味剤を更に含んでもよい。

30

## 【0103】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要活性成分を医薬添加剤と混合して、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログの均質な混合物を含有する固体の予備製剤組成物を形成してもよい。これらの予備製剤組成物を均質と呼ぶ場合、活性成分は、組成物全体に均一に分散され、したがって、組成物は、例えば、錠剤、丸剤及びカプセル剤のような等しく有効な単位剤形に容易に小分けすることができる。

## 【0104】

本明細書に記載の化合物の錠剤又は丸剤は、持続性作用の利点をもたらす剤形を提供するために、又は胃の酸性条件から保護するためにコーティングされてもよく、又は他の方法で配合されてもよい。例えば、錠剤又は丸剤は、内層投薬成分と外層投薬成分を含んでもよく、後者は前者を覆う外膜の形態である。2つの成分は、胃での崩壊に抵抗して内層成分が十二指腸にそのまま通過するか、又は放出を遅延させるように働く腸溶層によって分けることができる。様々な材料をこのような腸溶層又はコーティングに使用することができ、このような材料としては、多くのポリマー酸、及びポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースのような材料との混合物が挙げられる。

40

## 【0105】

投与

任意の特定の対象についての本出願の化合物の具体的な用量レベルは、使用される具体

50

的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、及び排出速度、薬物の併用、ならびに治療を受けている対象における特定の疾患の重症度を含む様々な因子に依存する。例えば、投与量は、対象の体重1キログラム当たりの本明細書に記載の化合物（例えば、デキサメタゾン、化合物I、化合物II、ナビトクラックス）のミリグラム数（mg/kg）として表すことができる。約0.01～150 mg/kgの用量が適切であり得る。いくつかの実施形態において、約0.03及び100 mg/kgが適切であり得る。他の実施形態において、0.1～60 mg/kgの用量が適切であり得る。対象の体重に従って正規化することは、小児及び成人の両方に薬物を使用する場合、又はイヌなどの非ヒト対象における有効用量をヒト対象に適した用量に変換する場合に生じるような、体格が大きく異なる対象の間で用量を調整する場合に特に有用である。他の実施形態では、投与量は体表面積当たり（mg/m<sup>2</sup>）で表されてもよい。

10

#### 【0106】

1日用量はまた、投与当たり又は1日当たりに投与される本明細書に記載の化合物（例えば、デキサメタゾン、化合物I、化合物II、又はナビトクラックス）の総量として記載されてもよい。例えば、式Iの化合物の1日用量は、遊離形態又は塩として、約1 mg～4,000 mg、約2,000～4,000 mg/日、約1～2,000 mg/日、約1～1,000 mg/日、約10～500 mg/日、約10～300 mg/日、約10～180 mg/日、約20～500 mg/日、約10～180 mg/日、約50～300 mg/日、約50～180 mg/日、約75～200 mg/日、又は約15～150 mg/日であり得る。

20

#### 【0107】

経口投与される場合、ヒト対象のための本明細書に記載の化合物（例えば、デキサメタゾン、化合物I、化合物II、又はナビトクラックス）の総1日用量は、1 mg～1,000 mg、約1,000～2,000 mg/日、約10～500 mg/日、約50～300 mg/日、約10～180 mg/日、約75～200 mg/日、又は約100～150 mg/日であり得る。

#### 【0108】

いくつかの実施形態において、本方法は、約1～800 mgの本明細書に記載の化合物の初期1日用量を対象に投与して、臨床での有効性が得られるまで用量を漸増させることを含む。約5、10、25、50、又は100 mgの増分を用いて用量を増加させてもよい。

30

#### 【0109】

本出願の化合物（例えば、デキサメタゾン、化合物I、化合物II、ナビトクラックス）又はその組成物は、上記の任意の適切な様式を使用して、1日1回、2回、3回又は4回投与することができる。また、化合物を用いた投与又は治療は数日間継続してもよく、例えば、一般的に、治療は、治療の1サイクルの間に、少なくとも7日間、14日間、又は28日間継続する。治療サイクルはがんの化学療法において公知であり、サイクルの間の約1～28日間、一般的には約7日間又は約14日間の休薬期間と頻りに交互に行われる。他の実施形態では、治療サイクルはまた、連続的であってもよい。化合物は、1日1回又は2回以上投与してもよい。化合物は、連続的に投与されてもよい（すなわち、治療レジメンの継続期間にわたって中断なく毎日投与される）。あるいは、化合物は、間欠的に投与されてもよい（すなわち、治療レジメンの継続期間を通して、1週間などの所与の期間にわたって連続的に投与され、次いで、1週間などの期間にわたって中断され、次いで、1週間などの次の期間にわたって連続的に投与されるなど）。間欠投与を含む治療レジメンの例としては、1週間投与して1週間休薬、又は2週間投与して1週間休薬、又は3週間投与して1週間休薬、又は2週間投与して2週間休薬、又は4週間投与して2週間休薬、又は1週間投与して3週間休薬のサイクルで、1回以上のサイクル、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10回以上のサイクルであるレジメンが挙げられる。いくつかの実施形態において、第1の化合物（例えば、化合物I）及び追加の治療剤（例えば、化合物IIなどのBcl-2阻害剤及び/又はデキサメタゾン）は、一緒に投与

40

50

することができる。いくつかの実施形態において、第1の化合物（例えば、化合物I）及び追加の治療剤（例えば、化合物IIなどのBcl-2阻害剤及び/又はデキサメタゾン）は、順に投与することができる。いくつかの実施形態において、第1の化合物（例えば、化合物I）及び追加の治療剤（例えば、化合物IIなどのBcl-2阻害剤及び/又はデキサメタゾン）は、異なる投薬レジメンを用いて投与することができる。例えば、デキサメタゾンは、典型的には、治療サイクルにおいて5日間連続して投与されるが、化合物Iは、各28日間のサイクルの隔週で7日間連続して1日1回投与される。

【0110】

しかしながら、最終的には、投与される化合物の量及び使用される組成物の種類は、治療される疾患又は生理学的状態の性質に応じたものであり、医師の裁量による。

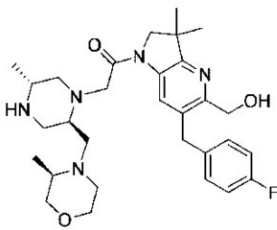
10

【0111】

実施形態

実施形態1．対象におけるがんを治療する方法であって、必要とする対象に、式Iの化合物

【化26】



I、

20

又はその薬学的に許容される塩と、B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl-2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、方法。

【0112】

実施形態2．Bcl-2阻害剤がベネトクラクス (ABT-199) 又はナビトクラクス (ABT-263) である、実施形態1に記載の方法。

【0113】

実施形態3．がんが、固形腫瘍又は悪性リンパ腫である、実施形態1又は2に記載の方法。

30

【0114】

実施形態4．がんが、再発/転移性頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)、再発性又は難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、進行性又は再発性末梢T細胞リンパ腫 (PTCL)、再発性又は難治性皮膚T細胞リンパ腫 (CTCL)、又は子宮頸がんである、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【0115】

実施形態5．がんが、白血病である、実施形態1又は2に記載の方法。

【0116】

実施形態6．白血病が、T細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL) である、実施形態5に記載の方法。

40

【0117】

実施形態7．がんが、デキサメタゾンに耐性である、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

【0118】

実施形態8．対象にデキサメタゾンを投与することを更に含む、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

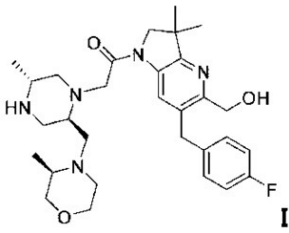
【0119】

実施形態9．対象におけるがんを治療する方法であって、必要とする対象に、式Iの化

50

合物

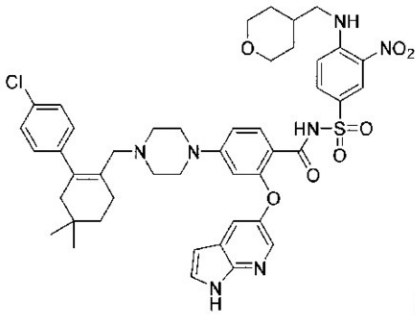
【化 2 7】



又はその薬学的に許容される塩と、式 I I の化合物（ベネトクラクス）

10

【化 2 8】



II、

20

又はその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、方法。

【0 1 2 0】

実施形態 1 0 . がんが、固形腫瘍又は悪性リンパ種である、実施形態 9 に記載の方法。

【0 1 2 1】

実施形態 1 1 . がんが、再発 / 転移性頭頸部扁平上皮がん ( H N S C C )、再発性又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L )、進行性又は再発性末梢 T 細胞リンパ腫 ( P T C L )、再発性又は難治性皮膚 T 細胞リンパ腫 ( C T C L )、又は子宮頸がんである、実施形態 9 又は 1 0 に記載の方法。

【0 1 2 2】

実施形態 1 2 . がんが、白血病である、実施形態 9 に記載の方法。

30

【0 1 2 3】

実施形態 1 3 . 白血病が、T 細胞急性リンパ芽球性白血病 ( T - A L L ) である、実施形態 1 2 に記載の方法。

【0 1 2 4】

実施形態 1 4 . T - A L L が、デキサメタゾンに耐性である、実施形態 1 3 に記載の方法。

【0 1 2 5】

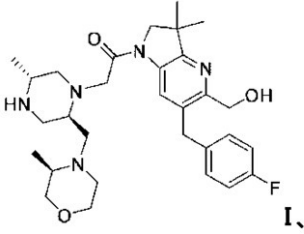
実施形態 1 5 . 対象にデキサメタゾンを投与することを更に含む、実施形態 9 ~ 1 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0 1 2 6】

実施形態 1 6 . がんが、化学療法に対して難治性である場合にがんを該化学療法に対して感受性にする方法であって、必要とする対象に、式 I の化合物

## 【化 2 9】



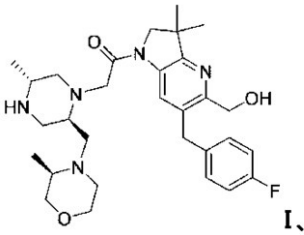
又はその薬学的に許容される塩と、該化学療法と、を投与することを含む、方法。

## 【0 1 2 7】

10

実施形態 17 . 必要とする対象におけるデキサメタゾン耐性白血病を治療する方法であって、対象に式 I の化合物

## 【化 3 0】



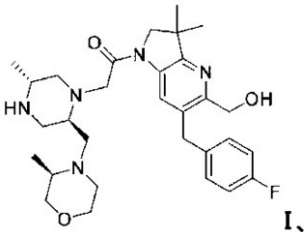
又はその薬学的に許容される塩と、デキサメタゾンと、を投与することを含む、方法。

20

## 【0 1 2 8】

実施形態 18 . デキサメタゾン耐性白血病細胞株をデキサメタゾンに対して感受性にする方法であって、デキサメタゾン耐性白血病細胞株を、式 I の化合物

## 【化 3 1】



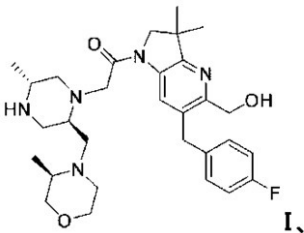
又はその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

30

## 【0 1 2 9】

実施形態 19 . 対象における T - A L L を治療する方法であって、必要とする対象に、式 I の化合物

## 【化 3 2】

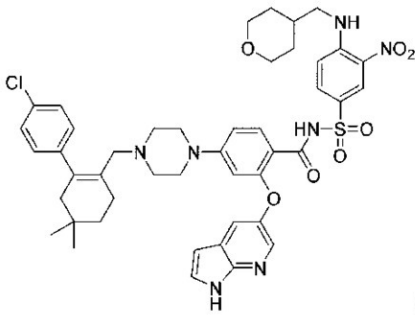


又はその薬学的に許容される塩と、式 I I の化合物（ベネトクラクス）

40

50

## 【化 3 3】



10

又はその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、方法。

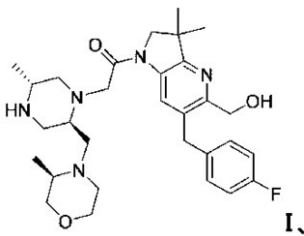
## 【0 1 3 0】

実施形態 20 . 対象にデキサメタゾンを投与することを更に含む、実施形態 19 に記載の方法。

## 【0 1 3 1】

実施形態 21 . 対象におけるデキサメタゾン耐性 T - A L L を治療する方法であって、必要とする対象に、式 I の化合物

## 【化 3 4】



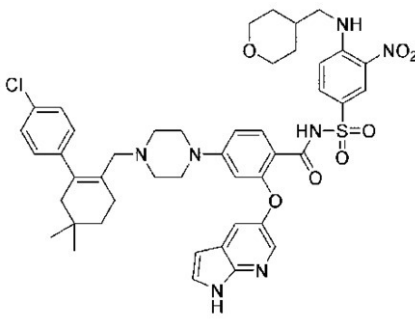
20

又はその薬学的に許容される塩と、デキサメタゾンと、を投与することを含む、方法。

## 【0 1 3 2】

実施形態 22 . 式 I I の化合物

## 【化 3 5】



30

又はその薬学的に許容される塩を投与することを更に含む、実施形態 21 に記載の方法。

40

## 【0 1 3 3】

実施形態 23 . 式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩が、各 28 日間のサイクルの隔週で 7 日間連続して 1 日 1 回投与される、先行実施形態のいずれかに記載の方法。

## 【0 1 3 4】

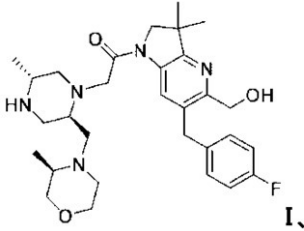
実施形態 24 . 式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の用量が、1 日 10 m g ~ 180 m g である、実施形態 23 に記載の方法。

## 【0 1 3 5】

実施形態 25 . 式 I の化合物

50

## 【化 3 6】



又はその薬学的に許容される塩と、B c e l l l e u k e m i a / l y m p h o m a - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物。 10

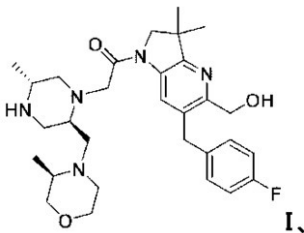
## 【0 1 3 6】

実施形態 2 6 . B c l - 2 阻害剤がベネトクラクス ( A B T - 1 9 9 ) 又はナピトクラックス ( A B T - 2 6 3 ) である、実施形態 2 5 に記載の医薬組成物。

## 【0 1 3 7】

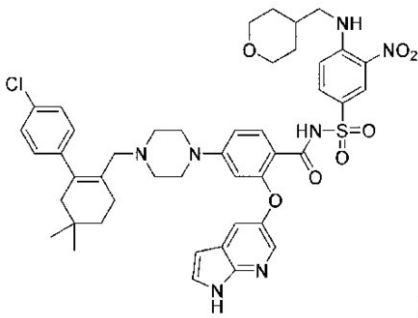
実施形態 2 7 . 式 I の化合物

## 【化 3 7】



又はその薬学的に許容される塩と、式 I I の化合物 ( ベネトクラクス )

## 【化 3 8】



又はその薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物。

## 【0 1 3 8】

実施形態 2 8 . 1 つ以上の薬学的に許容される添加剤を更に含む、実施形態 2 5 ~ 2 7 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

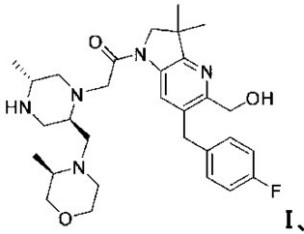
## 【0 1 3 9】

実施形態 2 9 . 実施形態 2 5 ~ 2 8 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物と、デキサメタゾンと、を含む、キット。 40

## 【0 1 4 0】

実施形態 3 0 . がんの治療に使用するための医薬組成物であって、式 I の化合物

## 【化39】



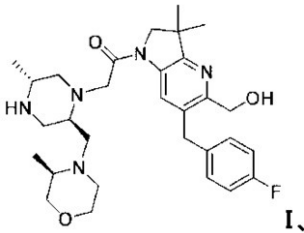
又はその薬学的に許容される塩と、B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物。

10

## 【0141】

実施形態31. がんの治療に使用するための式Iの化合物

## 【化40】



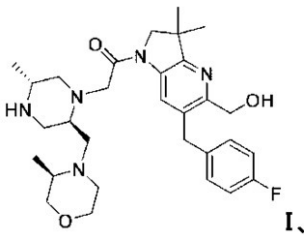
20

又はその薬学的に許容される塩の医薬組成物であって、B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と併用して使用される医薬組成物。

## 【0142】

実施形態32. がんを治療するための医薬品の製造における使用のための医薬組成物であって、式Iの化合物

## 【化41】



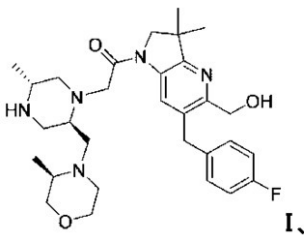
30

又はその薬学的に許容される塩と、B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物。

## 【0143】

実施形態33. がんを治療するための医薬品の製造における使用のための式Iの化合物

## 【化42】



40

又はその薬学的に許容される塩の医薬組成物であって、B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と併用される医薬組成物。

## 【0144】

50

実施形態 34 . B c l - 2 阻害剤が、ベネトクラクス ( A B T - 1 9 9 ) 及びナビトクラクス ( A B T - 2 6 3 ) から選択される、実施形態 30 ~ 33 の使用のための医薬組成物。

【 0 1 4 5 】

実施形態 35 . がんが、固形腫瘍又は悪性リンパ腫である、実施形態 30 ~ 34 のいずれか 1 つに記載の使用のための医薬組成物。

【 0 1 4 6 】

実施形態 36 . がんが、再発 / 転移性頭頸部扁平上皮がん ( H N S C C )、再発性又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L )、進行性又は再発性末梢 T 細胞リンパ腫 ( P T C L )、再発性又は難治性皮膚 T 細胞リンパ腫 ( C T C L )、又は子宮頸がんである、実施形態 30 ~ 35 のいずれか 1 つに記載の使用のための医薬組成物。

10

【 0 1 4 7 】

実施形態 37 . がんが、白血病である、実施形態 30 ~ 34 のいずれか 1 つに記載の使用のための医薬組成物。

【 0 1 4 8 】

実施形態 38 . 白血病が、T 細胞急性リンパ芽球性白血病 ( T - A L L ) である、実施形態 37 に記載の使用のための医薬組成物。

【 0 1 4 9 】

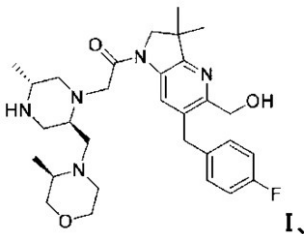
実施形態 39 . がんが、デキサメタゾンに耐性である、実施形態 30 ~ 38 のいずれか 1 つに記載の使用のための医薬組成物。

20

【 0 1 5 0 】

実施形態 40 . がんの治療における医薬組成物の使用であって、該医薬組成物が式 I の化合物

【 化 4 3 】



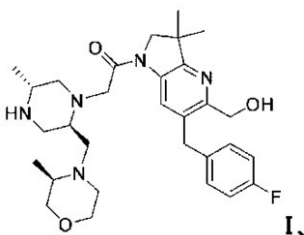
30

又はその薬学的に許容される塩と、B c e l l l e u k e m i a / l y m p h o m a - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物の使用。

【 0 1 5 1 】

実施形態 41 . がんの治療における式 I の化合物

【 化 4 4 】



40

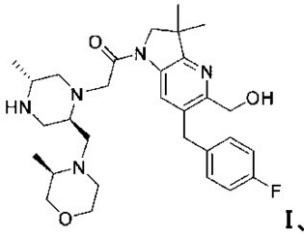
又はその薬学的に許容される塩の使用であって、それが、B c e l l l e u k e m i a / l y m p h o m a - 2 ( B c l - 2 ) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と併用して使用される使用。

【 0 1 5 2 】

実施形態 42 . がんを治療するための医薬品の製造における医薬組成物の使用であって、該医薬組成物が式 I の化合物

50

## 【化 4 5】

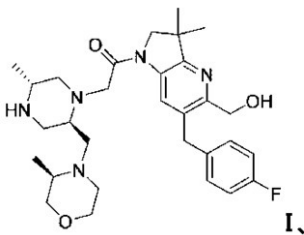


又はその薬学的に許容される塩と、B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物の使用。 10

## 【0153】

実施形態 4 3 . がんを治療するための医薬品の製造における式 I の化合物

## 【化 4 6】



又はその薬学的に許容される塩の使用であって、それが、B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と併用される使用。 20

## 【0154】

実施形態 4 4 . Bcl - 2 阻害剤が、ベネトクラクス (ABT - 199) 及びナビトクラクス (ABT - 263) から選択される、実施形態 3 9 ~ 4 3 に記載の使用のための医薬組成物。

## 【0155】

実施形態 4 5 . がんが、固形腫瘍又は悪性リンパ種である、実施形態 3 9 ~ 4 3 に記載の使用のための医薬組成物。 30

## 【0156】

実施形態 4 6 . がんが、再発 / 転移性頭頸部扁平上皮がん (HNSCC)、再発性又は難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、進行性又は再発性末梢 T 細胞リンパ腫 (PTCL)、再発性又は難治性皮膚 T 細胞リンパ腫 (CTCL)、又は子宮頸がんである、実施形態 3 9 ~ 4 3 のいずれか 1 つに記載の使用のための医薬組成物。

## 【0157】

実施形態 4 7 . がんが、白血病である、実施形態 3 9 ~ 4 3 に記載の使用のための医薬組成物。

## 【0158】

実施形態 4 8 . 白血病が、T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL) である、実施形態 4 6 に記載の使用のための医薬組成物。 40

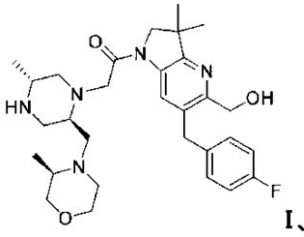
## 【0159】

実施形態 4 9 . がんが、デキサメタゾンに耐性である、実施形態 4 0 ~ 4 7 のいずれか 1 つに記載の使用のための医薬組成物。

## 【0160】

実施形態 5 0 . がんの治療に使用するためのキットであって、1) 式 I の化合物

## 【化 4 7】

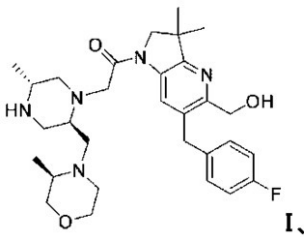


又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と、2) B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と、を含む、キット。 10

## 【0161】

実施形態 5 1 . がんの治療に使用するための医薬品又は薬剤であって、式 I の化合物

## 【化 4 8】

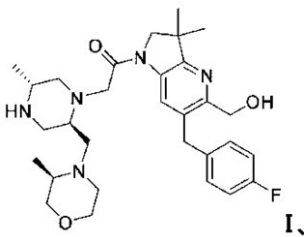


又はその薬学的に許容される塩と、B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、医薬品又は薬剤。 20

## 【0162】

実施形態 5 2 . がんの治療に使用するための医薬品又は薬剤であって、式 I の化合物

## 【化 4 9】

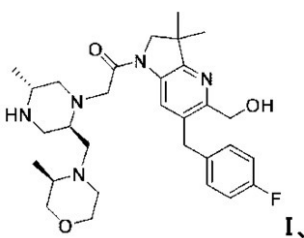


又はその薬学的に許容される塩を含み、それが、B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と併用して使用される医薬品又は薬剤。 30

## 【0163】

実施形態 5 3 . T細胞リンパ腫の治療に使用するための併用であって、式 I の化合物

## 【化 5 0】



又はその薬学的に許容される塩と、B cell leukemia / lymphoma - 2 (Bcl - 2) 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、併用。 40

## 【実施例】

## 【0164】

以下の実施例は、本開示の特定の実施形態を実証するために含まれる。それらの実施例において開示される技術は、本開示の実施において十分に機能する技術を表し、したがって、その実施のための特定の様式を構成すると考えることができることが、当業者によって理解されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、開示されている特定の実施形態に多くの変更を行うことができ、それでも本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく同様又は類似の結果を得ることができることを理解すべきである。

## 【0165】

## 実施例 1

インビトロ及びエクスビボで患者由来の異種移植片 (PDX) を使用して T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL) における化合物 I I 及びデキサメタゾン (DEX) と併用した化合物 I の活性を、以下のように試験した。

## 【0166】

8つのヒト T-ALL 細胞株 (SUPT11、JURKAT、CCRF-CEM、MOLT4、MOLT16、PF382、LOUCY、ALL-SIL) のパネルを使用して、化合物 I の単剤活性を分析した。T-ALL 細胞 ( $0.1 \times 10^6 / \text{ml}$ ) を、漸増濃度の化合物 I と共に 5 日間インキュベートして、用量反応を決定した。アポトーシスを、アネキシン V-APC (Biolegend, USA #640941) 及び DAPI (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) で染色した後、フローサイトメトリー (Gallios Flow Cytometer; Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) を用いて分析した。細胞を、CountBright ビーズ (Invitrogen #C36950) を含有する PBS 中に再懸濁して、絶対細胞数を測定できるようにした。CalcuSyn ソフトウェア (BIOSOF T, Cambridge, UK) を用いて半最大阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を計算した。T 急性リンパ芽球性白血病細胞株 Loucy (LOUCY) 及びスタンフォード大学の小児 T 細胞株 11 (SUPT11) が最も感受性であった (それぞれ IC<sub>50</sub> = 190 nM 及び 309 nM)。T リンパ芽球様細胞株 CCRF-CEM 及びヒト T-ALL 細胞株 (ALL-SIL) は、化合物 I に対して中程度の感受性を示したが、Jurkat、MOLT16、MOLT4 及び PF382 は最も感受性が低かった。

## 【0167】

イムノプロットングのために、T-ALL 細胞を、1×プロテアーゼカクテル阻害剤の存在下で、RIPA 緩衝液 (1% NP-40、0.5% デオキシコール酸ナトリウム、0.1% ドデシル硫酸ナトリウム、50 mM の Tris-Cl、pH 7.5、150 mM の NaCl) 中で溶解させた。可溶性の溶解物をドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲルで電気泳動して、ポリフッ化ビニリデン膜 (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) に転写した。膜を特異的抗体でプローブした。シグナルを、Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences, Lincoln, NE, USA) を使用して可視化し、Image Studio Lite ソフトウェア (LI-COR Biosciences) を使用して定量化した。-アクチンをローディング対照として使用した。イムノプロット法では、単剤としての化合物 I に応答して、cIAP1 及び cIAP2 のレベルの減少を示し、XIAP は変化しなかった。

## 【0168】

図 1A に、示された時点での SUPT11 細胞におけるウェスタンブロット解析を使用した IAP 及びカスパーゼの発現に対する化合物 I の効果を示す。図 1B に、-アクチンに正規化されたウェスタンブロットにおけるタンパク質レベルを示す。表 1 に、T-ALL 細胞株のそれぞれに対する化合物 I の IC<sub>50</sub> (nM) を示す。

10

20

30

40

50

【表 1】  
表 1

Cell Line	Mutation profile	IC <sub>50</sub> (nM)
SUPT11	NOTCH1 (wt), TP53 (pm)	309.59
JURKAT	PTEN (ins/del), TP53 (pm), CREBB(Del), NOTCH1 ins, CDKN2A (Del), JAK1 (pm)	N/A
CCRF-CEM	KRAS, PTEN (del), TP53 (pm), FLT3(pm), FBXW7(pm), NOTCH1 (Ins), CDKN2A (Del)	17774
MOLT4	NOTCH1 HD (pm), PEST (del), PTEN (del), JAK1 (del/pm), NRAS (pm), p53 (pm)	N/A
MOLT16	JAK1 (pm), PTEN ins, TP53 (pm), CDKN2A (del)	N/A
PF382	NRAS (pm), HRAS (pm), PTEN (ins), TP53 (pm), CREBB(pm), NOTCH1 ins (pm), CDKN2A (Del), JAK1 (pm)	N/A
Loucy	JAK1 (pm), TP53 (pm), SET-NUP214	190.1
ALL-SIL	JAK1 (pm), (ABL1-NUP214), NOTCH1(pm)	11753

10

20

30

40

50

## 【0169】

## 実施例 2

次に、デキサメタゾン (DEX) と化合物 I との併用の効果を、T-ALL 細胞株において、漸増濃度のデキサメタゾン (DEX)、化合物 I、又はそれらの併用 (1:1) を用いて、実施例 1 に記載の方法によって試験した。CCRF-CEM 細胞株は再発患者由来であり、DEX に耐性である。この併用は CCRF-CEM 細胞株に対して相乗的であり、用量比 1:1 の化合物 I:DEX を用いた場合、DEX 単独による  $20 \pm 3\%$  と比較して、 $50 \pm 4\%$  の細胞死であり、CI は 0.26 であった。

## 【0170】

SUPT11 細胞では、細胞の減少及びアポトーシスの誘導の両方に関して強い相乗作用が観察された。化合物 I は、SUPT11 細胞を DEX に対して感受性にし、DEX 処理の ED<sub>50</sub> 値約  $2 \mu\text{M}$  と比較して、併用の ED<sub>50</sub> 値は  $542 \text{ nM}$  であった。

## 【0171】

図 2A に、デキサメタゾン (DEX) 及び化合物 I (IAPi) のそれぞれ単独、又は併用に曝露された SUPT11 細胞の絶対細胞数の用量反応曲線を示す。図 2B に、デキサメタゾン (DEX) 及び化合物 I (IAPi) のそれぞれ単独、又は併用に曝露された

S U P T 1 1 細胞の細胞死のパーセントの用量反応曲線を示す。

【 0 1 7 2 】

図 3 A に、デキサメタゾン ( D E X ) 及び化合物 I ( I A P i ) のそれぞれ単独、又は併用に曝露された C C R F - C E M 細胞の絶対細胞数の用量反応曲線を示す。図 3 B に、デキサメタゾン ( D E X ) 及び化合物 I ( I A P i ) のそれぞれ単独、又は併用に曝露された C C R F - C E M 細胞の細胞死のパーセントの用量反応曲線を示す。

【 0 1 7 3 】

実施例 1 に記載されるように、絶対細胞数及びアポトーシスは、フローサイトメトリーに基づくビーズ計数及びアネキシン V 結合アッセイによって決定した。併用係数 ( C I ) 及び  $I C_{50}$  は、C a l c u s y n ( B I O S O F T , C a m b r i d g e , U K ) を使用して決定した。

10

【 0 1 7 4 】

表 2 に、S U P T 1 1 細胞における  $I C_{50}$  及び  $E D_{50}$  を示す。

【表 2】

表 2

	$I C_{50}$ (nM)	$E D_{50}$ (nM)
併用	26. 7	542. 4
DEX	350. 3	1997. 3
IAPi	11. 69	N/A

20

【 0 1 7 5 】

表 3 に、C C R F - C E M 細胞における  $I C_{50}$  及び  $E D_{50}$  を示す。

【表 3】

表 3

	$I C_{50}$ (nM)	$E D_{50}$ (nM)
併用	307. 06	16046
DEX	1167. 6	77069
IAPi	17774	N/A

30

【 0 1 7 6 】

P 5 3 の点変異及び C D K N 2 A の欠失を有する M O L T 1 6 細胞株において、化合物 I : D E X が 1 : 1 の用量比を用いると、絶対細胞数は、単剤の I A P i 又は D E X のいずれとも比較して、併用においてより減少し、C I は 0 . 0 5 であった。

【 0 1 7 7 】

R A S 、 P T E N 、 P 5 3 、 N O T C H 1 及び C D K N 2 1 に突然変異を有する P F 3 8 2 細胞において、化合物 I : D E X が 1 : 1 の用量比を用いると、細胞数の減少に関しては相乗作用があるが、単剤又は併用のいずれを用いてもアポトーシスの誘導はなかった。

【 0 1 7 8 】

デキサメタゾン ( D E X ) と化合物 I との併用の効果をまた、T - A L L P D X 細胞株 ( D F A T - 7 2 0 3 2 、 D F A T - 2 8 5 3 7 、 C B A T - 3 7 6 1 4 、 C B A T - 9 3 9 1 7 、 C B A T - 4 4 1 7 9 、 6 5 0 6 8 7 0 、 D 1 1 5 ) において試験した。T - A L L P D X 細胞を、漸増濃度のデキサメタゾン ( D E X ) 、化合物 I 、又はそれらの併用 ( 1 : 1 ) と共にインキュベートした。5 日後に、細胞をアネキシン V - A P C ( B i o l e g e n d , U S A # 6 4 0 9 4 1 ) 、C D 4 5 - P E - C y 7 ( B i o l e g e n d , U S A # 3 0 4 0 1 6 ) 、C D 3 4 - P E ( B D B i o s c i e n c e s # 3 4 8 0 5 7 ) 、C D 1 9 - P E R - C P ( B D B i o s c i e n c e s # 3 4 7 5 4 4 ) 及び C D 7 - F I T C ( B D B i o s c i e n c e s # 3 4 7 4 8 3 ) で染色し、次いで洗浄し、D A P I で染色した後、漸増濃度のデキサメタゾン ( D E X ) 、化合物 I 、

40

50

又はそれらの併用（1：1）を用いてフローサイトメトリーを使用して分析した。図4Aに、T-ALL PDX細胞の絶対細胞数に対する、デキサメタゾン（DEX）及び化合物I（IAPi）のそれぞれ単独及び併用での効果を示す。図4Bに、T-ALL PDX細胞の細胞死のパーセントに対する、デキサメタゾン（DEX）及び化合物I（IAPi）のそれぞれ単独及び併用での効果を示す。

#### 【0179】

T-ALL PDX細胞を、実施例1に記載の方法を使用して、イムノプロットイングによって更に解析した。図11Aに、切断型PARP及び切断型カスパーゼ3のレベルに対する、デキサメタゾン（DEX）及び化合物I（IAPi）のそれぞれ単独及び併用での効果を示す。図11Bに、処理後48時間における単一細胞プロテオミクス解析を使用した、アポトーシス、増殖及びストレス応答に關与する複数の表面分子及び細胞内分子に対する、デキサメタゾン（DEX）及び化合物I（IAPi）のそれぞれ単独及び併用での効果を示す。

10

#### 【0180】

図11A及び11Bに示されるように、デキサメタゾン（DEX）と併用した化合物I（IAPi）の処理は、切断型PARPと切断型カスパーゼ3のレベルを上昇させ、アポトーシスの増加を示唆した。単一細胞プロテオミクス解析を使用した細胞増殖、ストレス応答及びDNA損傷の同時解析は、増殖（Ki-67）、ストレス応答（ATF4、LC3B）のダウンレギュレーション及び切断型PARPと切断型カスパーゼ3のレベルの上昇を示し、化合物I（IAPi）とDEXとの併用によるアポトーシスの増加を示唆した。

20

#### 【0181】

##### 実施例3

化合物IとBcl2阻害剤ベネトクラクス（ABT-199、化合物II）との併用の効力を試験した。化合物IとBcl2阻害剤ベネトクラクス（ABT-199、化合物II）との併用の効果を、実施例1に記載の方法によって、漸増濃度の化合物II、化合物I、又はそれらの併用（1：10）を用いて、T-ALL細胞株において試験して、併用係数（CI値）を計算した。化合物II：化合物Iの用量比が1：10である化合物Iと化合物IIの併用は、LOUCY細胞株において相乗的であり、併用係数（CI）は0.14であった。細胞死は、化合物II単独での $27 \pm 0.9\%$ と比較して、併用では $64 \pm 3\%$ に増加した。実施例1の記載と同じ方法を使用して行ったウェスタンプロットイングは、化合物I単独又は化合物II単独と比較して、併用では、cIAP2の減少及び切断型カスパーゼ7と切断型カスパーゼ9のレベルの上昇を示し、アポトーシスの誘導の増加を示唆した。T-ALL PDX細胞における化合物IとBcl2阻害剤ベネトクラクス（ABT-199、化合物II）の併用の効果を、漸増濃度の化合物II、化合物I、又はそれらの併用（1：10）を用いて、実施例2に記載の方法によって試験した。化合物Iと化合物IIによる患者由来の異種移植片細胞（PDX由来細胞）のエクスピボ処理は、CD45+パルク（ $46 \pm 0.7\%$ 対 $63 \pm 6\%$ 、 $p < 0.0001$ ）及び白血病幹細胞（LIC、CD45<sup>+</sup>、CD7<sup>+</sup>、CD19<sup>-</sup>、CD34<sup>+</sup>）（ $39 \pm 3\%$ 対 $54 \pm 8\%$ 、 $p = 0.003$ ）におけるアポトーシスの誘導において、単剤療法よりも有効であった。

30

40

#### 【0182】

図5Aに、T-ALL LOUCY細胞の絶対細胞数に対する、化合物II（ABT199）及び化合物I（IAPi）のそれぞれ単独及び併用での効果を示す。図5Bに、T-ALL LOUCY細胞の細胞死のパーセントに対する、化合物II（ABT199）及び化合物I（IAPi）のそれぞれ単独及び併用での効果を示す。CIは併用係数を指す。

#### 【0183】

図6Aに、T-ALL PDX細胞の絶対細胞数に対する、化合物II（ABT199）及び化合物I（IAPi）のそれぞれ単独及び併用での効果を示す。図6Bに、T-ALL

50

L L P D X細胞の細胞死のパーセントに対する、化合物 I I ( A B T 1 9 9 ) 及び化合物 I ( I A P i ) のそれぞれ単独及び併用での効果を示す。

【 0 1 8 4 】

本明細書に記載のように、フローサイトメトリーに基づくビーズ計数及びアネキシン V 結合アッセイによって、絶対細胞数及びアポトーシスを決定した。併用係数及び I C <sub>50</sub> は、C a l c u s y n ( B I O S O F T , C a m b r i d g e , U K ) を使用して決定した。

【 0 1 8 5 】

表 4 に、L O U C Y 細胞における I C <sub>50</sub> 及び E D <sub>50</sub> を示す。

【 表 4 】

表 4

	IC <sub>50</sub> (nM)	ED <sub>50</sub> (nM)
併用	2. 27	48. 78
ABT199	8. 18	314. 91
IAPi	190. 1	67838

【 0 1 8 6 】

図 7 に、化合物 I ( I A P i ) 単独及び化合物 I I ( A B T 1 9 9 ) との併用に応答した L O U C Y 細胞における c I A P 2 と P A R P の発現の減少及び切断型カスパーゼ - 7 の増加を示すウェスタンブロット解析を示す。

【 0 1 8 7 】

A L L - S I L 細胞において、化合物 I I : 化合物 I が 1 : 2 . 5 の用量比を用いると、絶対細胞数は、それぞれ個別の薬剤単独と比較して併用でより大きく減少し、I C <sub>50</sub> 値は、単剤と比較して併用を用いた場合の相乗作用を示している。

【 0 1 8 8 】

実施例 4

T - A L L 細胞株及び T - A L L P D X 細胞に対する、用量比 1 : 1 : 1 の D E X 、化合物 I 及び化合物 I I の 3 剤併用、ならびに D E X + 化合物 I I の 2 剤併用での効果を、フローサイトメトリーを使用して分析し、併用係数及び I C <sub>50</sub> を、先の実施例に記載したように決定した。イムノブロッティングも先の実施例に記載したように行った。1 : 1 : 1 の用量比の D E X 、化合物 I 及び化合物 I I の 3 剤併用は、アポトーシスが 5 2 . 4 ± 2 % までしか誘導されなかった D E X + 化合物 I I の 2 剤併用と比較して、アポトーシス応答を 8 2 . 9 ± 1 % まで増加させた。

【 0 1 8 9 】

S U P T 1 1 細胞では、細胞の減少及びアポトーシスの誘導の両方に関する相乗作用が観察された。化合物 I は、S U P T 1 1 細胞を D E X に対して感受性にし、D E X のみの処理の E D <sub>50</sub> 値約 2 μ M と比較して、併用の E D <sub>50</sub> 値は 5 4 2 n M であった。単一細胞プロテオミクス解析を使用した細胞増殖、ストレス応答及び D N A 損傷の同時解析は、増殖 ( K i - 6 7 ) 、ストレス応答 ( A T F 4 、 L C 3 B ) のダウンレギュレーション及び切断型 P A R P 、切断型カスパーゼ 3 のレベルの上昇を示し、化合物 I と D E X との併用に応答したアポトーシスの増加を示唆した。化合物 I による P D X のエクスピボ処理は、C D 4 5 + バルク ( 5 8 ± 2 % 対 7 1 ± 0 . 1 % 、 p < 0 . 0 0 0 1 ) 及び L I C ( 6 2 ± 2 % 対 7 8 ± 0 . 9 % 、 p < 0 . 0 0 0 1 ) における D E X の細胞毒性効果を増強した。

【 0 1 9 0 】

図 8 A に、T - A L L C C R F - C E M 細胞の絶対細胞数に対する、化合物 I I ( A B T 1 9 9 ) 、化合物 I ( I A P i ) 、及びデキサメタゾン ( D E X ) のそれぞれ単独、及び 3 剤併用での効果を示す。図 8 B に、T - A L L C C R F - C E M 細胞の細胞死のパーセントに対する、化合物 I I ( A B T 1 9 9 ) 、化合物 I ( I A P i ) 、及びデキサメタゾン ( D E X ) のそれぞれ単独、及び 3 剤併用での効果を示す。C I は併用係数を指

10

20

30

40

50

す。

【0191】

図9Aに、T - A L L S U P T 1 1細胞の絶対細胞数に対する、化合物II ( A B T 1 9 9 )、化合物I ( I A P i )、及びデキサメタゾン ( D E X )のそれぞれ単独、及び3剤併用での効果を示す。図9Bに、T - A L L S U P T 1 1細胞の細胞死のパーセントに対する、化合物II ( A B T 1 9 9 )、化合物I ( I A P i )、及びデキサメタゾン ( D E X )のそれぞれ単独、及び3剤併用での効果を示す。C Iは併用係数を指す。

【0192】

本明細書に記載のように、フローサイトメトリーに基づくビーズ計数及びアネキシンV結合アッセイによって、絶対細胞数及びアポトーシスを決定した。併用係数は、C a l c u s y n ( B I O S O F T , C a m b r i d g e , U K )を使用して決定した。併用係数は、化合物II ( A B T 1 9 9 )とデキサメタゾン ( A B T 1 9 9 + D E X )の2剤併用に対する化合物I ( I A P i )の併用についてのものである。

10

【0193】

図10Aに、原発性T - A L Lの患者試料中の絶対細胞数に対する、化合物II ( A B T 1 9 9 )、化合物I ( I A P i )、及びデキサメタゾン ( D E X )のそれぞれ単独、及び3剤併用での効果を示す。図10Bに、原発性T - A L Lの患者試料中の細胞死のパーセントに対する、化合物II ( A B T 1 9 9 )、化合物I ( I A P i )、及びデキサメタゾン ( D E X )のそれぞれ単独、及び3剤併用での効果を示す。

【0194】

アポトーシスの誘導に関して、化合物I、化合物II、及びD E Xの3剤併用は有効であった。3剤併用の併用係数は0.5未満であり、良好な相乗作用を示唆した。D E X + I A P i (化合物I)の2剤併用も有効であった。D E X + A B T 1 9 9 (化合物II)の2剤併用(データは示さず)は中程度に有効であった。

20

【0195】

化合物Iは、化合物II及びD E Xの抗白血病活性と相乗作用することが確認され、がんの治療におけるI A Pアンタゴニストの治療的根拠が確立された。データは、化合物Iの単剤及びA B T 1 9 9との併用に応答したc I A P - 2の減少と切断型カスパーゼ-7の増加を示している。更に、化合物I、A B T 1 9 9及びD E Xの3剤併用は、図10A ~ 10Bに示されるように、単剤療法及び/又は2剤療法と比較して、白血病幹細胞 ( L I C、C D 4 5 +、C D 7 +、C D 1 9 -、C D 3 4 + )においてはるかに大きな程度のアポトーシスを誘導した。B c l 2阻害(例えば、化合物II)及びデキサメタゾンと併用したI A Pの阻害(例えば、化合物Iによる)は、T - A L L前駆細胞において単剤の細胞増殖抑制効果を細胞毒性効果にシフトさせ、L I Cにおいてアポトーシスを増加させると考えられる。

30

【0196】

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する分野の当業者に共通して理解される意味と同じ意味を有する。

【0197】

本明細書に例示的に説明される本発明は、本明細書に具体的に開示されていないいかなる要素、制限も存在せずに適切に実施することができる。したがって、例えば、用語「含む (comprising)」、「含む (including)」、「含有する (containing)」などは、拡張的に、かつ制限なく読まれるものとする。加えて、本明細書で使用される用語及び表現は、限定ではなく説明の用語として使用されており、そのような用語及び表現の使用において、図示及び説明される特徴又はその一部の任意の同等物を除外する意図はないが、請求される本発明の範囲内で様々な修正が可能であることが認識される。

40

【0198】

したがって、本発明は、好ましい実施形態及び任意の特徴によって具体的に開示されているが、本明細書で開示されている実施形態で具体化された本発明の修正、改良及び変更を当業者は行なうことができ、そのような修正、改良及び変更は本発明の範囲内であると

50

見なされることを理解されたい。本明細書で提供される材料、方法、及び実施例は、好ましい実施形態の代表であり、例示的であり、本発明の範囲に対する限定として意図されるものではない。

【0199】

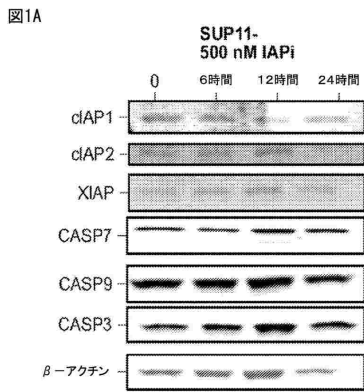
本明細書中で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、それぞれが個別に参照により組み込まれた場合と同じ程度に、その全体が参照により明示的に組み込まれる。矛盾する場合には、定義を含む本明細書が優先するものとする。

【0200】

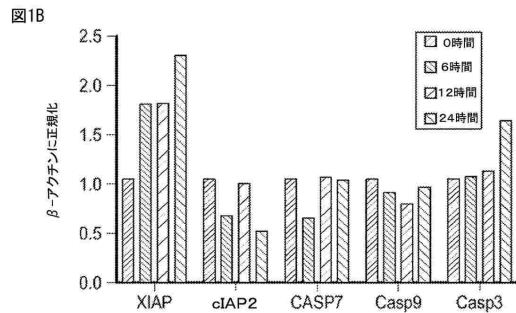
本開示は、上記の実施形態と併せて説明されているが、前述の説明及び実施例は、本開示の範囲を例示することを意図しており、限定することを意図するものではないことを理解されたい。本開示の範囲内の他の態様、利点、及び修正は、本開示が関係する当業者には明らかであろう。

【図面】

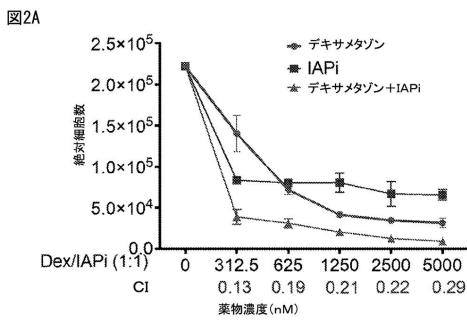
【図1A】



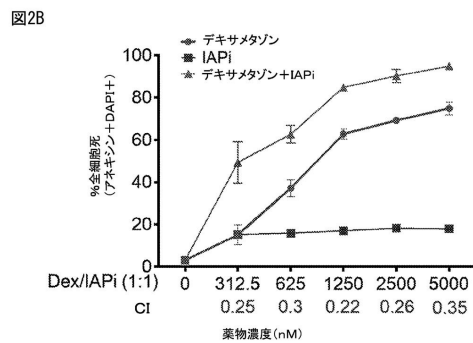
【図1B】



【図2A】

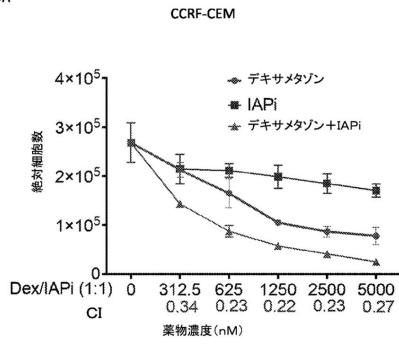


【図2B】



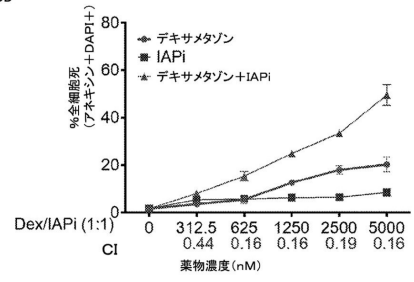
【 図 3 A 】

図3A



【 図 3 B 】

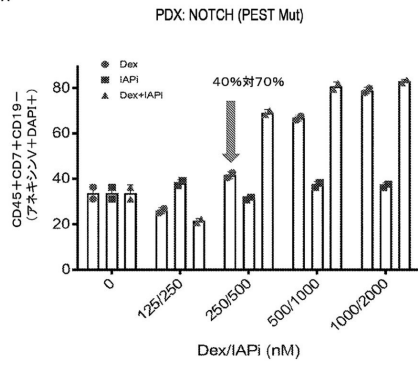
図3B



10

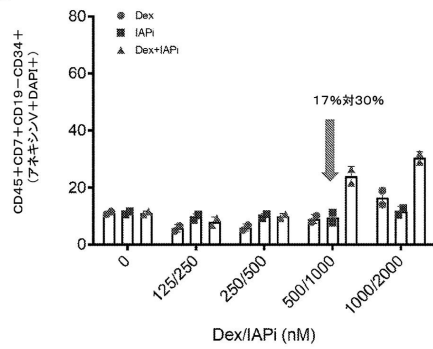
【 図 4 A 】

図4A



【 図 4 B 】

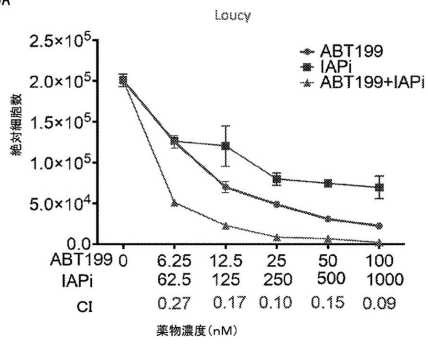
図4B



20

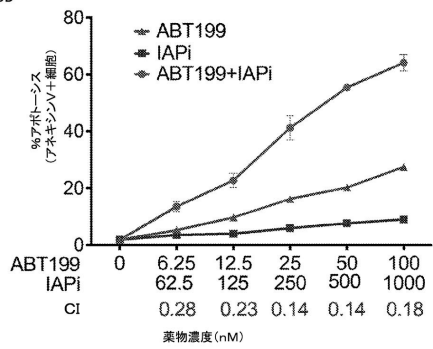
【 図 5 A 】

図5A



【 図 5 B 】

図5B

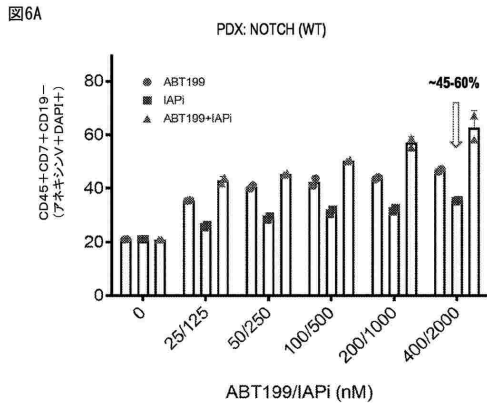


30

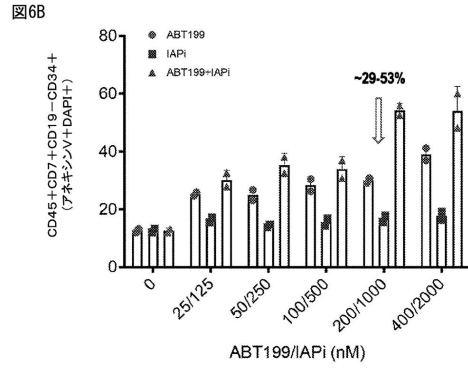
40

50

【 図 6 A 】

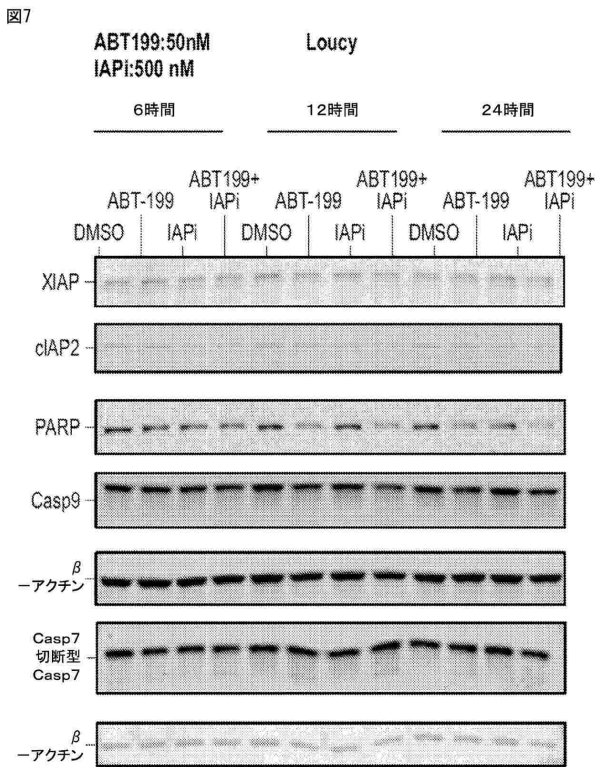


【 図 6 B 】

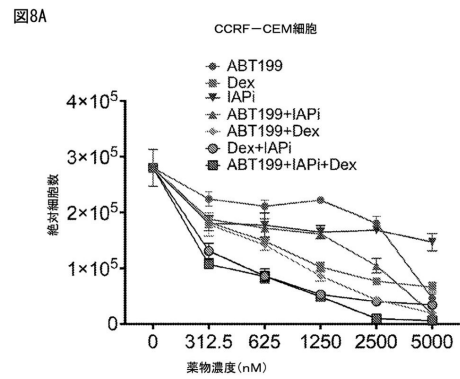


10

【 図 7 】



【 図 8 A 】



20

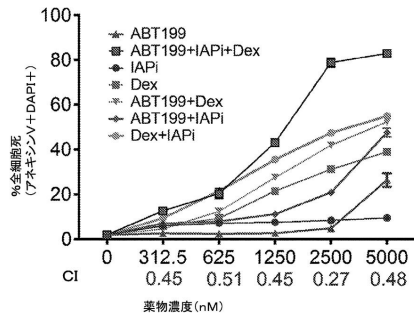
30

40

50

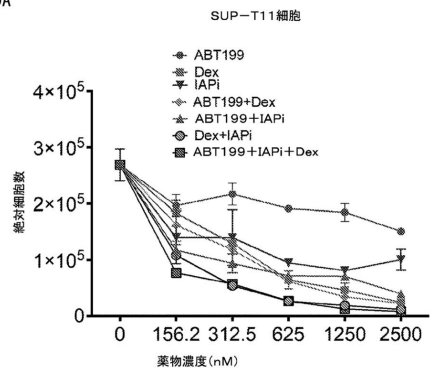
【 図 8 B 】

図8B



【 図 9 A 】

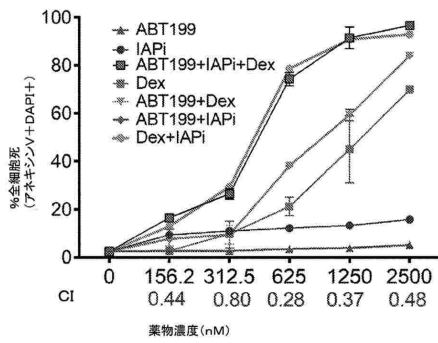
図9A



10

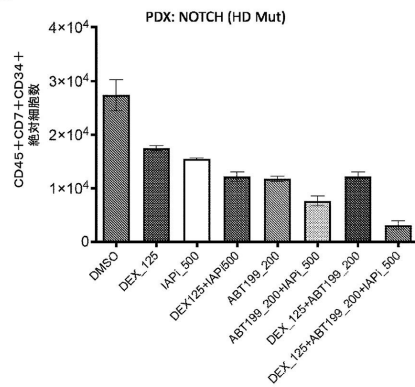
【 図 9 B 】

図9B



【 図 1 0 A 】

図10A



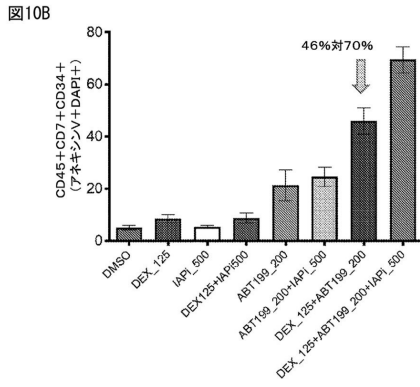
20

30

40

50

【 図 1 0 B 】



【 図 1 1 A - 1 】

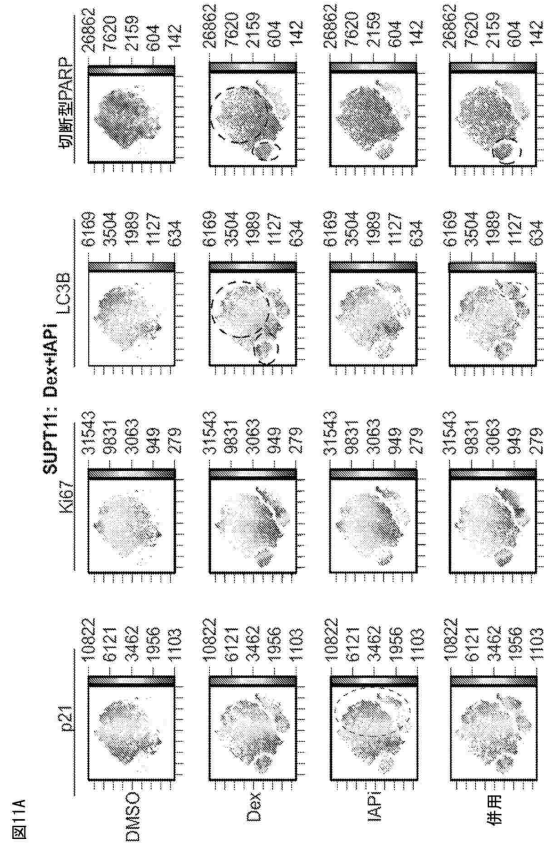


図11A

10

20

【 図 1 1 A - 2 】

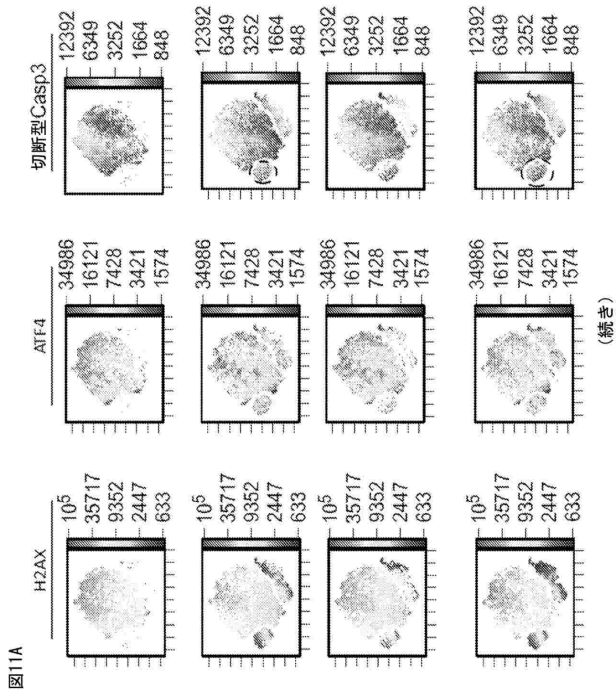
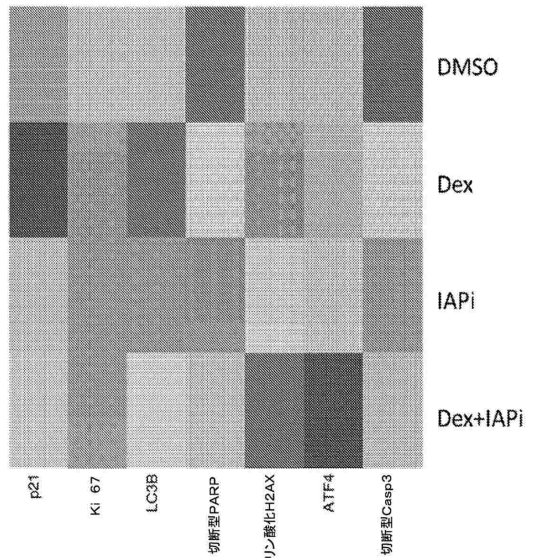


図11A

(続き)

【 図 1 1 B 】

図11B



30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No <b>PCT/US2023/063669</b>
--

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV.	<b>A61K31/5377 A61K31/573 A61K31/635 A61P35/00 A61P35/02</b>	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>A61K A61P</b>		
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) <b>EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<b>X</b>	<b>WARD G A ET AL: "802. Combining the iap antagonist tolinapant with a dna hypomethylating agent enhances immunogenic cell death in preclinical models of t-cell lymphoma", BLOOD; 63RD ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); ATLANTA, GA, USA; DECEMBER 11 -14, 2021, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY NLD, US, vol. 138, no. SUPPL 1, November 2021 (2021-11), page 3986, XP009543892, ISSN: 1528-0020, DOI: 10.1182/BLOOD-2021-152176 [retrieved on 2021-11-05] abstract</b>  -----  -/--	<b>1</b>
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search <b>6 June 2023</b>	Date of mailing of the international search report <b>07/08/2023</b>	
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 <b>Rodríguez-Palmero, M</b>	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

page 1 of 2

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
**PCT/US2023/063669**

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

10

2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

20

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see additional sheet**

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

30

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:  
**1-8, 12, 13, 17-31**

40

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2023/063669

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/130682 A2 (OTSUKA PHARMA CO LTD [JP]) 1 July 2021 (2021-07-01) page 187, lines 20-35; example 7 claims 43-45	1
X	----- HASHIMOTO MARI ET AL: "Combined inhibition of XIAP and BCL2 drives maximal therapeutic efficacy in genetically diverse aggressive acute myeloid leukemia", NATURE CANCER, vol. 2, no. 3, March 2021 (2021-03), pages 340-356, XP055882211, DOI: 10.1038/s43018-021-00177-w abstract figures 6, 7	1-8,12, 13,17-31
X,P	----- SHARMA P ET AL: "Abstract 5337: Tolinapant (ASTX660) enhances the anti-leukemic activity of Venetoclax and Dexamethasone in T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL)", CANCER RESEARCH, vol. 82, no. 12 suppl, 15 June 2022 (2022-06-15), page 5537, XP093049602, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2022-5337 abstract	1-8,12, 13,17-31
A	----- SAMANIEGO F ET AL: "PRELIMINARY RESULTS OF ASTX660, A NOVEL NON-PEPTIDOMIMETIC cIAP1/2 AND XIAP ANTAGONIST, IN RELAPSED/REFRACTORY PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA AND CUTANEOUS T CELL LYMPHOMA", HEMATOLOGICAL ONCOLOGY, WILEY, CHICHESTER, US, vol. 37, 12 June 2019 (2019-06-12), page 527, XP071579899, ISSN: 0278-0232, DOI: 10.1002/HON.211_2631 the whole document	1-8,12, 13,17-31

10

20

30

40

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
**PCT/US2023/063669**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
<b>WO 2021130682 A2</b>	<b>01-07-2021</b>	<b>AU 2020414482 A1</b>	<b>09-06-2022</b>
		<b>BR 112022012444 A2</b>	<b>06-09-2022</b>
		<b>CA 3162624 A1</b>	<b>01-07-2021</b>
		<b>CN 115066614 A</b>	<b>16-09-2022</b>
		<b>EP 4081801 A2</b>	<b>02-11-2022</b>
		<b>IL 293934 A</b>	<b>01-08-2022</b>
		<b>JP 2023508165 A</b>	<b>01-03-2023</b>
		<b>KR 20220119423 A</b>	<b>29-08-2022</b>
		<b>TW 202135803 A</b>	<b>01-10-2021</b>
		<b>WO 2021130682 A2</b>	<b>01-07-2021</b>

---

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/US2023 /063669

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-8, 12, 13, 17-31

A method for treating cancer in a subject comprising administering to the subject in need thereof a compound of formula I as defined in the claims or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a B-cell leukemia/lymphoma-2 (Bcl-2) inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

---

2. claims: 9, 10, 14-16

A method for sensitizing/treating a cancer to a chemotherapy when the cancer is refractory/resistant to said chemotherapy, the method comprising administering to a subject in need thereof a compound of formula I as defined in the claims or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and said chemotherapy.

---

3. claim: 11

A method of sensitizing a dexamethasone-resistant leukemia cell line to dexamethasone, the method comprising contacting the dexamethasone-resistant leukemia cell line with a compound of formula I as defined in the claims or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

---

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 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ZW

ーシティ オブ テキサス システム

BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM  
 アメリカ合衆国 7 8 7 0 1 テキサス州, オースティン, ウェスト 7 番 ストリート 2 1 0  
 2 1 0 West 7 th Street Austin, Texas 7 8 7 0 1 U . S . A .

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100166165

弁理士 津田 英直

(72)発明者 シムズ, マーティン ジョン

イギリス国, ケンブリッジシャー シービー4 0 キューエー, ケンブリッジ, ミルトン ロード,  
 ケンブリッジ サイエンス パーク 4 3 6, シー/オー アステックス セラピューティクス リミ  
 テッド

(72)発明者 ウォード, ジョージ アルバート

イギリス国, ケンブリッジシャー シービー4 0 キューエー, ケンブリッジ, ミルトン ロード,  
 ケンブリッジ サイエンス パーク 4 3 6, シー/オー アステックス セラピューティクス リミ  
 テッド

(72)発明者 スミス, トモコ

イギリス国, ケンブリッジシャー シービー4 0 キューエー, ケンブリッジ, ミルトン ロード,  
 ケンブリッジ サイエンス パーク 4 3 6, シー/オー アステックス セラピューティクス リミ  
 テッド

(72)発明者 ボルタクール, ゴータム

アメリカ合衆国, テキサス州 7 8 7 0 1, オースティン, ウェスト セブンス ストリート 2 1  
 0, シー/オー ボード オブ リージェンツ, ザ ユニバーシティ オブ テキサス システム

F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 ZB26 ZB27 ZC75

4C086 AA01 AA02 BC73 CB05 DA10 GA02 GA07 GA09 MA02 MA04  
 NA05 ZB26 ZB27 ZC75