

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-524835

(P2021-524835A)

(43) 公表日 令和3年9月16日 (2021.9.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 239/48 (2006.01)	C 0 7 D 239/48	C S P 2 G 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1 4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 252 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2020-523746 (P2020-523746)
 (86) (22) 出願日 平成31年4月5日 (2019.4.5)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年7月14日 (2020.7.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/026094
 (87) 国際公開番号 W02019/195753
 (87) 国際公開日 令和1年10月10日 (2019.10.10)
 (31) 優先権主張番号 62/698,638
 (32) 優先日 平成30年7月16日 (2018.7.16)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/760,882
 (32) 優先日 平成30年11月13日 (2018.11.13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 510055334
 スミトモ ダイニッポン ファーマ オン
 コロジー, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 3 9, ケンブリッジ, メモリアル
 ドライブ 6 4 0
 (74) 代理人 100145403
 弁理士 山尾 憲人
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦
 (74) 代理人 100162695
 弁理士 釜平 双美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 A X L キナーゼ阻害剤およびその使用

(57) 【要約】

構造 (I)

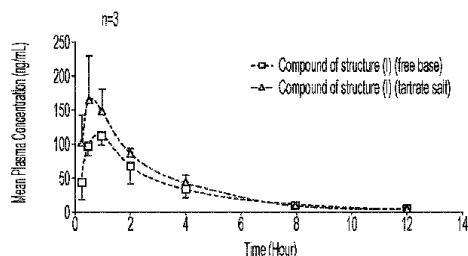
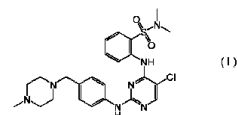
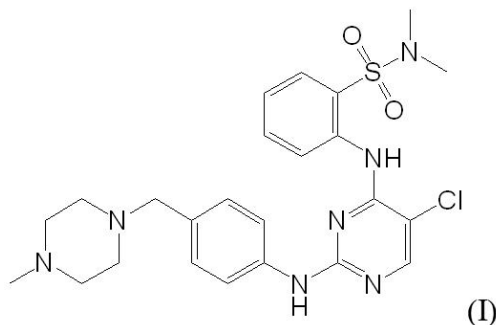


FIG. 2

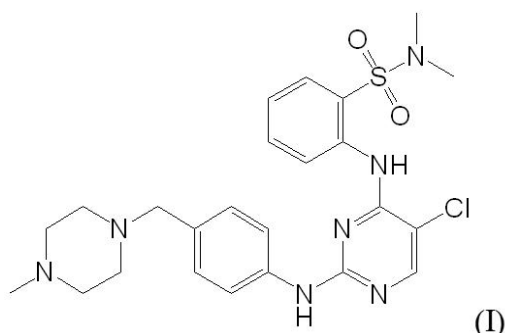
の化合物の酒石酸塩、その結晶形態および固形腫瘍(例えば、進行型固形腫瘍)または造血器癌の処置のためのその治療適用。またここに提供されるのは、酒石酸塩およびその結晶形態の合成方法である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造 (I)

【化 1】



10

の化合物の酒石酸塩。

【請求項 2】

約 1 : 1 ~ 約 2 : 1 の酒石酸対構造 (I) の化合物のモル比を有する、請求項 1 に記載の酒石酸塩。

【請求項 3】

約 2 : 1 の酒石酸対構造 (I) の化合物のモル比を有する、請求項 2 に記載の酒石酸塩。

【請求項 4】

酒石酸塩は L-(+)-酒石酸の塩である、請求項 1 ~ 3 の何れかに記載の酒石酸塩。

20

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の酒石酸塩の結晶形態。

【請求項 6】

約 2 : 1 の酒石酸対構造 (I) の化合物のモル比を有する結晶形態 A である、請求項 5 に記載の結晶形態。

【請求項 7】

形態 A を含む、請求項 6 に記載の結晶形態。

【請求項 8】

本質的に形態 A からなる、請求項 7 に記載の結晶形態。

30

【請求項 9】

形態 A が実質的に純粋な形態である、請求項 8 に記載の結晶形態。

【請求項 10】

2θ 単位で、 11.2 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 および 19.9 ± 0.2 にピークを含む X 線粉末回折 (XRPD) パターンにより特徴づけられる、請求項 7 ~ 9 の何れかに記載の結晶形態。

【請求項 11】

さらに 2θ 単位で、 15.4 ± 0.2 にピークを含む、請求項 10 に記載の結晶形態。

【請求項 12】

さらに 2θ 単位で、 7.0 ± 0.2 にピークを含む、請求項 11 に記載の結晶形態。

40

【請求項 13】

2θ 単位で、 7.0 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 および 25.5 ± 0.2 から選択される 3 以上のピークを含む XRPD パターンにより特徴づけられる、請求項 7 ~ 9 の何れかに記載の結晶形態。

【請求項 14】

XRPD パターンが 2θ 単位で、 7.0 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 および 25.5 ± 0.2 から選択される 4、5、6、7 または 8 ピークを含む、請求項 13 に記載の結晶形態。

【請求項 15】

50

X R P D パターンが図 6 1 に示す X R P D パターンと実質的に同一である、請求項 1 4 に記載の結晶形態。

【請求項 1 6】

℃単位で約 1 8 5 . 0 ~ 1 9 4 . 0 の吸熱ピークを含む示差走査熱量測定 (D S C) サーマグラムにより特徴づけられる、請求項 7 ~ 1 5 の何れかに記載の結晶形態。

【請求項 1 7】

吸熱ピークが約 1 8 6 . 3 ℃の開始温度を有する、請求項 1 6 に記載の結晶形態。

【請求項 1 8】

℃単位で約 1 0 7 . 8、約 1 5 2 . 1 および約 1 8 9 . 1 に吸熱ピークを含む D S C サーマグラムにより特徴づけられる、請求項 1 7 に記載の結晶形態。

10

【請求項 1 9】

D S C サーマグラムが図 6 4 に示すサーモグラムと実質的に同一である、請求項 1 8 に記載の結晶形態。

【請求項 2 0】

1 6 0 ℃で約 1 . 8 %の重量喪失を示す熱重量分析 (T G A) サーマグラムにより特徴づけられる、請求項 7 ~ 1 9 の何れかに記載の結晶形態。

【請求項 2 1】

T G A サーマグラムが図 6 4 に示すサーモグラムと実質的に同一である、請求項 2 0 に記載の結晶形態。

【請求項 2 2】

20

少なくとも 9 9 %の初期純度および約 2 5 ℃± 2 ℃で、6 0 ± 5 %の相対湿度で約 1 5 日まで保管後少なくとも 9 9 %のその後の純度を有する、請求項 7 ~ 2 1 の何れかに記載の結晶形態。

【請求項 2 3】

少なくとも 9 9 %の初期純度および約 4 0 ℃± 2 ℃で、7 5 ± 5 %の相対湿度で約 1 5 日まで保管後少なくとも 9 9 %のその後の純度を有する、請求項 7 ~ 2 2 の何れかに記載の結晶形態。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の酒石酸塩または請求項 5 ~ 2 3 の何れかに記載の結晶形態を含む、組成物。

30

【請求項 2 5】

純粋な形態の形態 A を含む、請求項 2 4 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

少なくとも 9 0 重量 % 形態 A を含む、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

本質的に結晶形態 A からなる、請求項 2 5 または請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

組成物が医薬組成物であり、さらに薬学的に許容される担体または希釈剤を含む、請求項 2 4 ~ 2 7 の何れかに記載の組成物。

【請求項 2 9】

40

さらに 1 以上のさらなる治療剤を含む、請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

1 以上のさらなる治療剤がホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤、細胞増殖因子および細胞増殖因子受容体作用を阻害するための薬剤から独立して選択される、請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

医薬組成物が経口投与用に製剤される、請求項 2 4 ~ 3 0 の何れかに記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

医薬組成物がカプセル剤または錠剤として製剤される、請求項 3 1 に記載の医薬組成物

50

。

【請求項 3 3】

請求項 2 4～3 2 の何れかに記載の医薬組成物を含む単位用量であって、約 1～1 0 0 mg の酒石酸塩を含む、単位用量。

【請求項 3 4】

約 1 mg、4 mg、1 6 mg、2 5 mg、5 0 mg、7 5 mg または 1 0 0 mg の酒石酸塩を含む、請求項 3 3 に記載の単位用量。

【請求項 3 5】

経口投与用ゼラチン硬カプセルに製剤される、請求項 3 3 または 3 4 に記載の単位用量

。

【請求項 3 6】

処置を必要とする対象に治療有効量の請求項 1～4 の何れかに記載の酒石酸塩または請求項 5～2 3 の何れかに記載の結晶形態または請求項 2 4～3 2 の何れかに記載の医薬組成物または請求項 3 3～3 5 の何れかに記載の単位用量を投与することを含む、癌を処置する方法。

【請求項 3 7】

対象に治療有効量の酒石酸対構造 (I) の化合物の約 2 : 1 のモル比を有する酒石酸塩を投与することを含む、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

対象に治療有効量の結晶形態 A を投与することを含む、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

形態 A が実質的に純粋な形態である、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

対象がヒトである、請求項 3 6～3 9 の何れかに記載の方法。

【請求項 4 1】

癌が固形腫瘍または血液癌である、請求項 3 6～4 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 4 2】

固形腫瘍が骨、消化器、生殖器、頭部、頸部、肺、心臓、皮膚、神経系、内分泌系、神経内分泌系、泌尿器系、軟組織または脳の腫瘍である、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

造血器癌が多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群 (M D S)、急性骨髄性白血病 (A M L)、急性リンパ芽球性白血病 (A L L)、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ行性白血病、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、小リンパ球性リンパ腫 (S L L)、マントル細胞リンパ腫、汎発性大 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫または非ホジキンリンパ腫である、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 4】

癌が進行型固形腫瘍であるおよび／または 1 以上の先の癌治療を受けた後疾患進行を示している、請求項 4 1～4 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 4 5】

固形腫瘍が抵抗性、再発性、難治性または再発した固形腫瘍である、請求項 4 1～4 4 の何れかに記載の方法。

【請求項 4 6】

1 以上の先の癌治療がホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞表面受容体阻害剤を含む、請求項 4 4 または請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

化学療法剤がアルキル化剤、プラチナ製剤、代謝拮抗剤、抗癌抗生物質または植物由来抗癌剤である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

化学療法剤がカルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチンおよびオキサリプラチンからなる群から選択される、請求項 4 7 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 4 9】

1 以上の先の癌治療が免疫療法、化学療法またはこれらの組み合わせを含む、請求項 4 4 または請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 5 0】

固形腫瘍が非小細胞肺癌 (N S C L C)、結腸直腸癌 (C R C)、卵巣癌、黒色腫、乳癌、神経内分泌癌、前立腺癌、胆管細胞癌、子宮癌および膵臓癌からなる群から選択される、請求項 4 1 ~ 4 2 および 4 4 ~ 4 9 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 1】

対象が免疫療法を受けた後少なくとも疾患安定である、請求項 3 6 ~ 5 0 の何れかに記載の方法。

10

【請求項 5 2】

対象が最大 2 サイクルの免疫療法を受けている、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

対象が E G F R + N S C L C を有する、請求項 3 6 ~ 5 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 4】

対象が 1 以上のチロシンキナーゼ阻害剤 (T K I) を含む 1 以上の化学療法を受けた後疾患進行を示している、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

1 以上の T K I が E G F R T K I を含む、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

対象が 2 種類までの T K I の後少なくとも疾患安定である、請求項 5 3 ~ 5 5 の何れかに記載の方法。

20

【請求項 5 7】

対象が B R A F、K R A S または N R A S 変異結腸直腸癌 (C R C) を有する、請求項 3 6 ~ 5 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 8】

対象が持続性または再発性卵巣癌を有する、請求項 3 6 ~ 5 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 5 9】

対象がプラチナ製剤に難治性または抵抗性である、先の治療を受けているまたは両者である、請求項 5 8 に記載の方法。

30

【請求項 6 0】

プラチナ製剤がカルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチンまたはオキサリプラチンである、請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 1】

対象が B R A F 変異黒色腫を有する、請求項 3 6 ~ 5 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 6 2】

対象が免疫療法後、1 以上の B R A F / M E K 阻害剤を含む化学療法またはこれらの組み合わせ疾患進行している、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

対象が免疫療法に抵抗性であり、さらに、同じ免疫療法を対象に受けさせることを含む、請求項 3 6 ~ 6 2 の何れかに記載の方法。

40

【請求項 6 4】

免疫療法が抗 P D - 1 剤または抗 P D - L 1 剤を含む、請求項 6 3 に記載の方法。

【請求項 6 5】

対象が T K I を含む化学療法に抵抗性であり、さらに対象に同じ免疫療法を受けさせることを含む、請求項 3 6 ~ 6 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 6 6】

対象が 1 5 mg / 日のプレドニゾンに相当する量でのステロイドを摂取していない、請求項 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

50

方法さらに対象に併用ステロイドを投与することを含む、請求項 65 または請求項 66 に記載の方法。

【請求項 68】

対象が酒石酸塩の最初の投与前少なくとも 1 か月以内に抗癌治療を受けていない、酒石酸塩の最初の投与前少なくとも 7 日以内に CYP2C19 代謝群および／または H2-受容体アンタゴニストを受けていない、請求項 36～67 の何れかに記載の方法。

【請求項 69】

対象が、酒石酸塩の約 1.0、1.5、3.0、6.0、9.0、12.0、16.0、21.0、28.0、37.0、49.0 または 65.0 mg/m² の 1 日用量で酒石酸塩、その結晶形態またはそれを含む医薬組成物を経口投与される、請求項 36～68 の何れかに記載の方法。

10

【請求項 70】

対象が酒石酸の約 20～100 mg、所望により約 25～75 mg の 1 日用量で酒石酸塩、その結晶形態または医薬組成物を経口投与される、請求項 36～68 の何れかに記載の方法。

【請求項 71】

酒石酸塩の 1 日用量が約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg または約 100 mg である、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

方法が 1 以上の処置サイクルを含み、サイクル各々が約 28 日からなり、ここで、各処置サイクルにおいて、酒石酸塩、その結晶形態または医薬組成物は対象に 21 日間連日投与され、続いて 7 日間の休薬期間がある、請求項 36～71 の何れかに記載の方法。

20

【請求項 73】

血液癌が慢性リンパ球性白血病 (CLL) または小リンパ球性リンパ腫 (SLL) である、請求項 44 または請求項 45 に記載の方法。

【請求項 74】

対象が CLL または SLL の 1 以上の先の治療を受けている、請求項 73 に記載の方法。

【請求項 75】

対象が先の治療に不耐性であるまたは先の治療の後疾患進行している、請求項 73 または請求項 74 に記載の方法。

30

【請求項 76】

先の治療が B 細胞受容体アンタゴニスト、BCL-2 アンタゴニストまたはこれらの組み合わせを含む、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 77】

対象が他の癌治療の併用処置がない、請求項 73～76 の何れかに記載の方法。

【請求項 78】

対象が酒石酸塩の約 20 mg～100 mg、所望により約 25～75 mg の 1 日量で酒石酸塩、その結晶形態または医薬組成物を経口投与される、請求項 73～77 の何れかに記載の方法。

40

【請求項 79】

酒石酸塩の 1 日用量が約 25 mg、約 33 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 58 mg、約 75 mg または約 100 mg である、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 80】

さらに対象に BTK 阻害剤を投与することを含む、請求項 73～79 の何れかに記載の方法。

【請求項 81】

BTK 阻害剤がイブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブおよび LOXO-305 からなる群から選択される、請求項 80 に記載の方法。

50

【請求項 8 2】

B T K 阻害剤がイブルチニブである、請求項 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

対象が B T K 阻害剤での先の処置に付され、B T K 阻害剤処置で進行した、請求項 8 0 ~ 8 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 8 4】

対象が酒石酸塩の約 2 0 mg ~ 1 0 0 mg の 1 日用量で酒石酸塩、その結晶形態またはそれを含む医薬組成物を投与される、請求項 8 0 ~ 8 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 8 5】

酒石酸塩の 1 日用量が約 2 0 mg、約 2 5 mg、約 3 3 mg、約 4 5 mg、約 5 0 mg、約 5 8 mg、約 7 5 mg または約 1 0 0 mg である、請求項 8 4 に記載の方法。 10

【請求項 8 6】

さらに腫瘍崩壊症候群 (T L S) について対象をモニタリングすることを含む、請求項 7 3 ~ 8 5 の何れかに記載の方法。

【請求項 8 7】

さらに対象に抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤またはこれらの組み合わせを投与することを含む、請求項 7 3 ~ 8 6 の何れかに記載の方法。

【請求項 8 8】

方法が 1 以上の処置サイクルを含み、サイクルの各々が約 2 8 日からなり、ここで、各サイクルにおいて、対象が 2 8 日間酒石酸塩、その結晶形態またはそれを含む医薬組成物を 1 日 1 回経口投与される、請求項 7 3 ~ 8 7 の何れかに記載の方法。 20

【請求項 8 9】

対象が可溶性 A X L、G A S 6 または間葉性転写因子の対照レベルに比して可溶性 A X L のレベル、A X L 発現および／またはリン酸化、成長停止特異的遺伝子 6 (G A S 6)、間葉性転写因子またはこれらの組み合わせが上昇している、請求項 3 6 ~ 8 8 の何れかに記載の方法。

【請求項 9 0】

さらに、投与ステップ前に、可溶性 A X L、A X L 発現および／またはリン酸化、成長停止特異的遺伝子 6 (G A S 6)、間葉性転写因子またはこれらの組み合わせのレベルが可溶性 A X L、G A S 6 または間葉性転写因子の対照レベルに比して高い対象を同定することを含む、請求項 3 6 ~ 8 9 の何れかに記載の方法。 30

【請求項 9 1】

同定ステップが、候補対象の末梢血サンプルまたは骨髓サンプルを得て、該末梢血サンプルまたは骨髓サンプルの可溶性 A X L のレベル、G A S 6 のレベル、間葉性転写因子のレベルまたはこれらの組み合わせを測定することにより実施される、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】

さらに、投与ステップ後、下痢、悪心、嘔吐、味覚異常、貧血および血小板減少症の 1 以上の症状について対象を検査することを含む、請求項 3 6 ~ 9 1 の何れかに記載の方法。 40

【請求項 9 3】

さらに 1 以上の症状が検出されたら、酒石酸塩の 1 日用量を減らすかまたは処置を停止することを含む、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 4】

さらに対象に 1 以上の治療剤の有効量を投与することを含む、請求項 3 6 ~ 9 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 9 5】

1 以上の治療剤が 1 以上のチロシンキナーゼ阻害剤を含む、請求項 9 4 に記載の方法。

【請求項 9 6】

1 以上のチロシンキナーゼ阻害剤が E G F R 阻害剤を含む、請求項 9 5 に記載の方法。 50

【請求項 97】

1 以上の治療剤が免疫チェックポイント阻害剤を含む、請求項 95 または請求項 96 に記載の方法。

【請求項 98】

免疫チェックポイント阻害剤が PD-1 阻害剤または PD-L1 阻害剤である、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 99】

免疫チェックポイント阻害剤がペンブロリズマブ、ニボルマブまたはこれらの組み合わせである PD-1 阻害剤である、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 100】

免疫チェックポイント阻害剤がアテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブまたはこれらの組み合わせである PD-L1 阻害剤である、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 101】

1 以上の治療剤が CDK 阻害剤を含む、請求項 95～100 の何れかに記載の方法。

【請求項 102】

CDK 阻害剤が CDK 9 阻害剤である、請求項 101 に記載の方法。

【請求項 103】

CDK 9 阻害剤がアルボシジブまたはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである、請求項 102 に記載の方法。

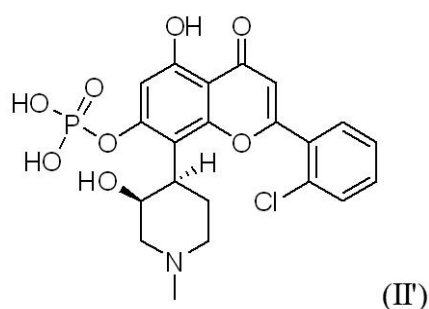
【請求項 104】

CDK 9 阻害剤がアルボシジブのプロドラッグである、請求項 103 に記載の方法。

【請求項 105】

プロドラッグが次の構造(II'))

【化 2】



の化合物またはその薬学的に許容される塩または双性イオン形態である、請求項 104 に記載の方法。

【請求項 106】

1 以上の治療剤がプラチナベースの化学療法剤を含む、請求項 95～105 の何れかに記載の方法。

【請求項 107】

1 以上の治療剤がカルボプラチン、ゲムシタビン、ベバシズマブ、トポテカン、ルカパリブ、オラパリブ、ニラパリブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、イピリムマブまたはこれらの組み合わせを含む、請求項 95 に記載の方法。

【請求項 108】

対象に構造(I)

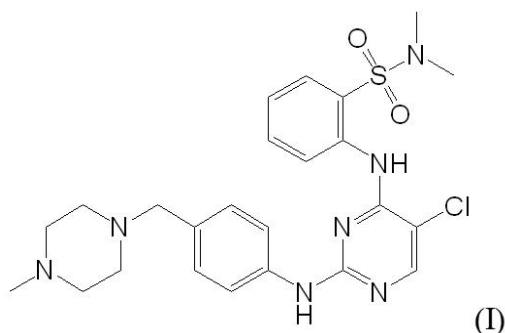
10

20

30

40

【化 3】



10

、
 の化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶形態を投与することを含み、
 該化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶形態が対象に 1 日 1 回約 1.5 mg/
 m^2 ～約 6.5 mg/ m^2 の用量または約 20 mg～約 100 mg の用量、所望により約 2.5 mg～
 約 7.5 mg で経口投与される、癌を処置する方法。

【請求項 109】

構造 (I) の化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶形態が約 1.0、約 1.5、
 約 3.0、約 6.0、約 9.0、約 12.0、約 16.0、約 21.0、約 28.0、約 37.0、
 約 49.0 または約 65.0 mg/ m^2 の用量で経口投与される、請求項 108 に記載の
 方法。

20

【請求項 110】

構造 (I) の化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶形態が対象に単独抗癌剤
 として約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 5
 5 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 9
 5 mg または約 100 mg の用量で投与される、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 111】

構造 (I) の化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶形態が第二の抗癌剤と同
 時に対象に経口投与され、構造 (I) の化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶
 形態の 1 日用量が約 20 mg、約 25 mg、約 33 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 58 mg、約 7
 5 mg または約 100 mg である、請求項 108 に記載の方法。

30

【請求項 112】

第二抗癌剤が BTK 阻害剤である、請求項 108 に記載の方法。

【請求項 113】

BTK 阻害剤がイブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブおよび LOXO-3
 05 からなる群から選択される、請求項 112 に記載の方法。

【請求項 114】

BTK 阻害剤がイブルチニブである、請求項 113 に記載の方法。

【請求項 115】

対象が BTK 阻害剤での先の処置を受けており、BTK 阻害剤処置で進行している、請
 求項 112～114 の何れかに記載の方法。

40

【請求項 116】

対象が固形腫瘍または造血器癌を有するヒト患者である、請求項 108～115 の何れ
 かに記載の方法。

【請求項 117】

ヒト患者が進行型固形腫瘍を有する、請求項 116 に記載の方法。

【請求項 118】

固形腫瘍が骨、消化器、生殖器、頭部、頸部、肺、心臓、皮膚、神経系、内分泌系、神
 経内分泌系、泌尿器系または軟組織の腫瘍である、請求項 116 または請求項 117 に記
 載の方法。

【請求項 119】

50

造血器癌が多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群(MDS)、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ行性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、マントル細胞リンパ腫、汎発性大B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫または非ホジキンリンパ腫である、請求項116に記載の方法。

【請求項120】

癌が進行型固形腫瘍であるおよび／または1以上の先の癌治療を受けた後疾患進行を示している、請求項116～119の何れかに記載の方法。

【請求項121】

固形腫瘍が抵抗性、再発性、難治性または再発した固形腫瘍である、請求項116～120の何れかに記載の方法。

10

【請求項122】

1以上の先の癌治療がホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞表面受容体阻害剤を含む、請求項120または請求項121に記載の方法。

【請求項123】

化学療法剤がアルキル化剤、プラチナ製剤、代謝拮抗剤、抗癌抗生物質または植物由来抗癌剤である、請求項122に記載の方法。

【請求項124】

化学療法剤がカルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチンおよびオキサリプラチンからなる群から選択される、請求項123に記載の方法。

20

【請求項125】

1以上の先の癌治療が免疫療法、化学療法またはこれらの組み合わせを含む、請求項123または請求項124に記載の方法。

【請求項126】

固形腫瘍が非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌(CRC)、卵巣癌、黒色腫、乳癌、神経内分泌癌、前立腺腺癌、胆管細胞癌、子宮癌および膵臓癌からなる群から選択される、請求項125に記載の方法。

【請求項127】

対象が免疫療法を受けた後少なくとも疾患安定である、請求項108～126の何れかに記載の方法。

30

【請求項128】

対象が最大2サイクルの免疫療法を受けている、請求項127に記載の方法。

【請求項129】

対象がEGFR⁺NSCLCを有する、請求項108～128の何れかに記載の方法。

【請求項130】

対象が1以上のチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)を含む1以上の化学療法を受けた後疾患進行を示している、請求項129に記載の方法。

【請求項131】

1以上のTKIがEGFR TKIを含む、請求項130に記載の方法。

【請求項132】

対象が2種類までのTKIの後少なくとも疾患安定である、請求項129～131の何れかに記載の方法。

40

【請求項133】

対象がBRAF、KRASまたはNRAS変異結腸直腸癌(CRC)を有する、請求項108～128の何れかに記載の方法。

【請求項134】

対象が持続性または再発性卵巣癌を有する、請求項108～133の何れかに記載の方法。

【請求項135】

対象がプラチナ製剤に難治性または抵抗性である、先の治療を受けているまたは両者で

50

ある、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

プラチナ製剤がカルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチンまたはオキサリプラチンである、請求項 1 3 5 に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

対象が B R A F 変異黒色腫を有する、請求項 1 0 8 ～ 1 2 8 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 3 8】

対象が免疫療法後、1 以上の B R A F / M E K 阻害剤を含む化学療法またはこれらの組み合わせで疾患進行している、請求項 1 3 7 に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

対象が免疫療法に抵抗性であり、ここで、方法がさらに、同じ免疫療法を対象に受けさせることを含む、請求項 1 0 8 ～ 1 3 8 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 4 0】

免疫療法が抗 P D - 1 剤または抗 P D - L 1 剤を含む、請求項 1 3 9 に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

対象が T K I を含む化学療法に抵抗性であり、ここで、方法がさらに対象に同じ免疫療法を受けさせることを含む、請求項 1 0 8 ～ 1 4 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 4 2】

対象が 1 5 mg / 日のプレドニゾンに相当する量でのステロイドを摂取していない、請求項 1 4 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

方法がさらに対象に併用ステロイドを投与することを含む、請求項 1 4 1 または請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

対象が酒石酸塩の最初の投与前少なくとも 1 か月以内に抗癌治療を受けていない、酒石酸塩の最初の投与前少なくとも 7 日以内に C Y P 2 C 1 9 代謝剤および / または H 2 - 受容体アンタゴニストを受けていない、請求項 1 0 8 ～ 1 4 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 4 5】

方法が 1 以上の処置サイクルを含み、サイクルの各々が 2 8 日からなり、各サイクルにおいて、酒石酸塩、その結晶形態またはそれを含む医薬組成物が対象に 2 1 日間連日投与され、続いて 7 日間の休薬期間がある、請求項 1 0 8 ～ 1 4 4 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 4 6】

血液癌が慢性リンパ球性白血病 (C L L) または小リンパ球性リンパ腫 (S L L) である、請求項 1 2 0 または請求項 1 2 1 に記載の方法。

【請求項 1 4 7】

対象が C L L または S L L の 1 以上の先の治療を受けている、請求項 1 4 6 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

対象が先の治療に不耐性であるまたは先の治療の後疾患進行している、請求項 1 4 6 または請求項 1 4 7 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

先の治療が B 細胞受容体アンタゴニスト、B C L - 2 アンタゴニストまたはこれらの組み合わせを含む、請求項 1 4 8 に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

対象が他の癌治療の併用処置がない、請求項 1 4 6 ～ 1 4 9 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5 1】

さらに腫瘍崩壊症候群 (T L S) について対象をモニタリングすることを含む、請求項 1 4 6 ～ 1 5 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5 2】

さらに対象に抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤またはこれらの組み合わせを投与する

10

20

30

40

50

ことを含む、請求項 1 4 6 ～ 1 5 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5 3】

方法が 1 以上の処置サイクルを含み、サイクルの各々が約 2 8 日からなり、ここで、各サイクルにおいて、対象が 2 8 日間酒石酸塩、その結晶形態またはそれを含む医薬組成物を 1 日 1 回経口投与される、請求項 1 4 6 ～ 1 5 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5 4】

対象が可溶性 A X L、G A S 6 または間葉性転写因子の対照レベルに比して可溶性 A X L のレベル、A X L 発現および／またはリン酸化、成長停止特異的遺伝子 6 (G A S 6)、間葉性転写因子またはこれらの組み合わせが上昇している、請求項 1 0 8 ～ 1 5 3 の何れかに記載の方法。

10

【請求項 1 5 5】

さらに、投与ステップ前に、可溶性 A X L、A X L 発現および／またはリン酸化、成長停止特異的遺伝子 6 (G A S 6)、間葉性転写因子またはこれらの組み合わせのレベルが可溶性 A X L、G A S 6 または間葉性転写因子の対照レベルに比して高い対象を同定することを含む、請求項 1 0 8 ～ 1 5 4 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5 6】

同定ステップが、候補対象の末梢血サンプルまたは骨髓サンプルを得て、該末梢血サンプルまたは骨髓サンプルの可溶性 A X L のレベル、G A S 6 のレベル、間葉性転写因子のレベルまたはこれらの組み合わせを測定することにより実施される、請求項 1 5 5 に記載の方法。

20

【請求項 1 5 7】

さらに、投与ステップ後、下痢、悪心、嘔吐、味覚異常、貧血および血小板減少症の 1 以上の症状について対象を検査することを含む、請求項 1 0 8 ～ 1 5 6 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 5 8】

さらに 1 以上の症状が検出されたら、酒石酸塩の 1 日用量を減らすかまたは処置を停止することを含む、請求項 1 5 7 に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

さらに対象に 1 以上の治療剤の有効量を投与することを含む、請求項 1 0 8 ～ 1 5 8 の何れかに記載の方法。

30

【請求項 1 6 0】

1 以上の治療剤が 1 以上のチロシンキナーゼ阻害剤を含む、請求項 1 5 9 に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

1 以上のチロシンキナーゼ阻害剤が E G F R 阻害剤を含む、請求項 1 6 0 に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

1 以上の治療剤が免疫チェックポイント阻害剤を含む、請求項 1 5 9 ～ 1 6 1 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 6 3】

免疫チェックポイント阻害剤が P D - 1 阻害剤または P D - L 1 阻害剤である、請求項 1 6 2 に記載の方法。

40

【請求項 1 6 4】

免疫チェックポイント阻害剤がペンブロリズマブ、ニボルマブまたはこれらの組み合わせである P D - 1 阻害剤である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 5】

免疫チェックポイント阻害剤がアテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブまたはこれらの組み合わせである P D - L 1 阻害剤である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

【請求項 1 6 6】

1 以上の治療剤が C D K 阻害剤を含む、請求項 1 5 9 ～ 1 6 5 の何れかに記載の方法。

50

【請求項 1 6 7】

C D K 阻害剤が C D K 9 阻害剤である、請求項 1 6 6 に記載の方法。

【請求項 1 6 8】

C D K 9 阻害剤がアルボシジブまたはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグである、請求項 1 6 7 に記載の方法。

【請求項 1 6 9】

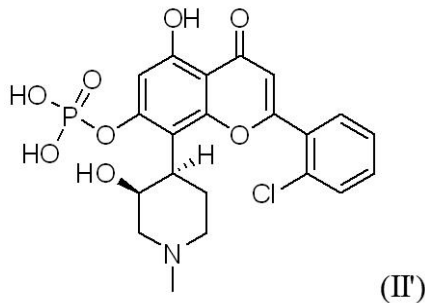
C D K 9 阻害剤がアルボシジブのプロドラッグである、請求項 1 6 8 に記載の方法。

【請求項 1 7 0】

プロドラッグが次の構造(II'))

【化 4】

10



の化合物またはその薬学的に許容される塩または双性イオン形態である、請求項 1 6 9 に記載の方法。

20

【請求項 1 7 1】

1 以上の治療剤がプラチナベースの化学療法剤を含む、請求項 1 5 9 ~ 1 7 0 の何れかに記載の方法。

【請求項 1 7 2】

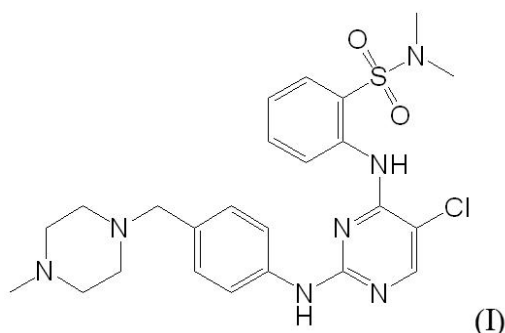
1 以上の治療剤がカルボプラチン、ゲムシタビン、ベバシズマブ、トポテカン、ルカパリブ、オラパリブ、ニラパリブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、イピリムマブまたはこれらの組み合わせを含む、請求項 1 5 9 に記載の方法。

【請求項 1 7 3】

癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)

【化 5】

30



40

、
の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、ここで、癌が E G F R + 非小細胞肺癌；B R A F、K R A S または N R A S 変異結腸直腸癌；持続性または再発性卵巣癌；B R A F 変異黒色腫、炎症性乳癌および三種陰性乳癌からなる群から選択される、方法。

【請求項 1 7 4】

対象が 1 以上の先の癌治療を受けた後疾患進行を示している、請求項 1 7 3 に記載の方法。

【請求項 1 7 5】

50

癌が抵抗性、難治性、再発性または再発した癌である、請求項 173 または請求項 174 に記載の方法。

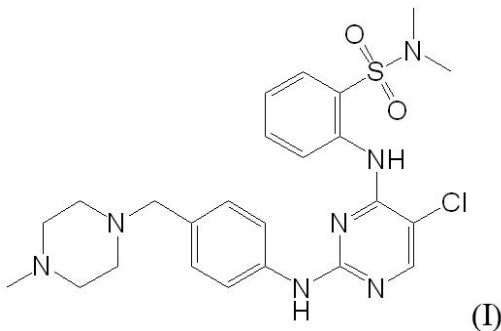
【請求項 176】

1 以上の先の癌治療がホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞表面受容体阻害剤を含む、請求項 174 に記載の方法。

【請求項 177】

癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)

【化 6】



10

、
の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、ここで、対象が進行型
固形癌または造血器癌を有し、対象が先の化学療法、免疫療法またはこれらの組み合わせ
後疾患進行を示している、方法。

20

【請求項 178】

固形腫瘍が骨、消化器、生殖器、頭部、頸部、肺、心臓、皮膚、神経系、内分泌系、神
経内分泌系、泌尿器系または軟組織の腫瘍である、請求項 177 に記載の方法。

【請求項 179】

造血器癌が多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群(MDS)、急性骨髄性白血病(AML)、急
性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ行性白血病、慢性リ
ンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、マントル細胞リンパ腫、汎発
性大B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫または非ホジキンリンパ腫である、請求項 177 に
記載の方法。

30

【請求項 180】

先の化学療法および／または免疫療法がホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤また
は細胞表面受容体阻害剤を含む、請求項 177～179 の何れかに記載の方法。

【請求項 181】

化学療法剤がアルキル化剤、プラチナ製剤、代謝拮抗剤、抗癌抗生物質または植物由来
抗癌剤である、請求項 180 に記載の方法。

【請求項 182】

化学療法剤がカルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチンおよびオキ
サリプラチンからなる群から選択される、請求項 181 に記載の方法。

【請求項 183】

対象が化学療法、免疫療法またはこれらの組み合わせと同時に処置される、請求項 17
7～181 の何れかに記載の方法。

40

【請求項 184】

対象が免疫療法に抵抗性であり、ここで、方法がさらに、同じ免疫療法を対象に受けさ
せることを含む、請求項 177～183 の何れかに記載の方法。

【請求項 185】

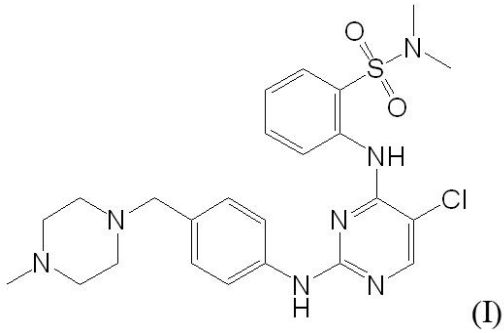
対象がTKIを含む化学療法に抵抗性であり、ここで、方法がさらに対象に同じ免疫療
法を受けさせることを含む、請求項 177～183 の何れかに記載の方法。

【請求項 186】

構造(I)

50

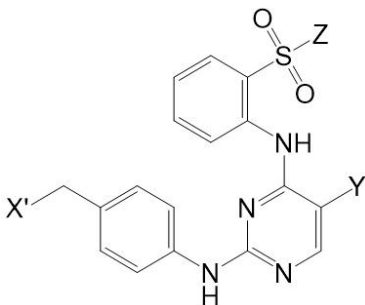
【化 7】



10

の化合物またはその薬学的に許容される塩を製造する方法であって、次の構造

【化 8】



20

〔式中、

X' は脱離基であり；

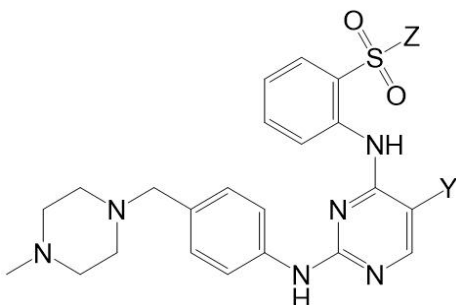
Y はハロであり；

Z はハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり；そして

R^1 および R^2 が各々独立して、水素または $C_1 - C_8$ アルキルである。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩と N-メチルピペラジンまたはその塩を反応させて、次の構造

【化 9】



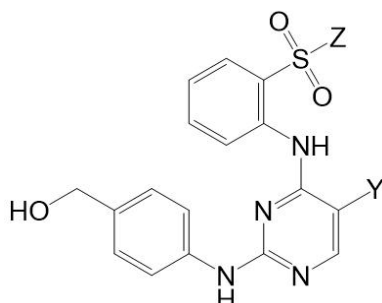
30

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を得ることを含む、方法。

【請求項 187】

さらに次の構造

【化 10】



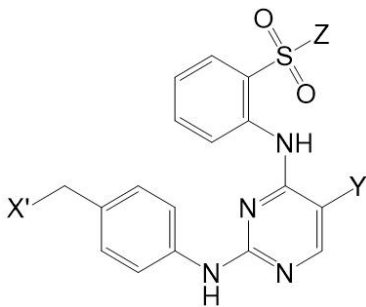
40

〔式中、

Y はハロであり；

50

Zはハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり；そして
 R^1 および R^2 が各々独立して、水素または C_1-C_8 アルキルである。]
 を有する化合物またはその薬学的に許容される塩と活性化剤を反応させて、構造
 【化11】



10

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を得る工程を含む、請求項186に記載の方法。

【請求項188】

活性化剤がスルホニルクロライド官能基を含む、請求項187に記載の方法。

【請求項189】

X'がハロまたはスルホネートである、請求項186～188の何れかに記載の方法。

【請求項190】

X'がクロロである、請求項189に記載の方法。

20

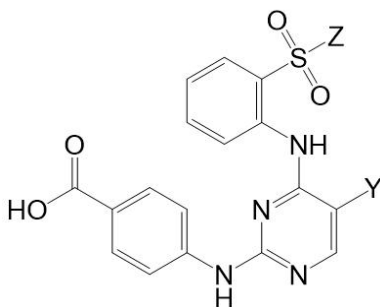
【請求項191】

活性化剤が塩化チオニルである、請求項190に記載の方法。

【請求項192】

さらに次の構造

【化12】



30

〔式中、

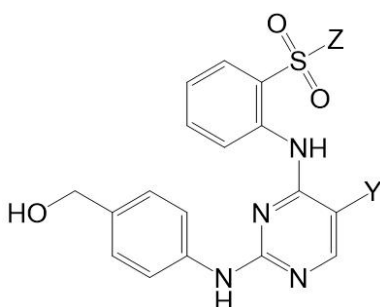
Yはハロであり；

Zはハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり；そして

R^1 および R^2 が各々独立して、水素または C_1-C_8 アルキルである。]

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩と還元剤を反応させて、構造

【化13】



40

を有する化合物を得る工程を含む、請求項187に記載の方法。

【請求項193】

還元剤がリチウムアルミニウムヒドライド、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム、ポ

50

ランまたはこれらの組み合わせである、請求項 192 に記載の方法。

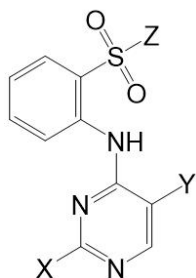
【請求項 194】

還元剤がボランである、請求項 186 ～ 193 の何れかに記載の方法。

【請求項 195】

さらに次の構造

【化 14】



10

〔式中、

Xは脱離基であり；

Yはハロであり；

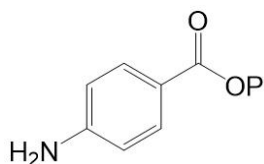
Zはハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり；そして

R^1 および R^2 が各々独立して、水素または $C_1 - C_8$ アルキルである。〕

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩と、次の構造

20

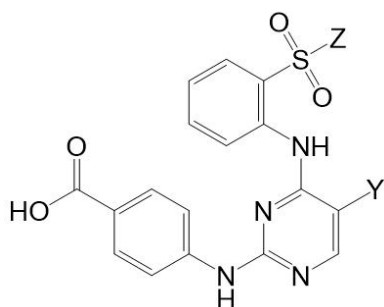
【化 15】



〔式中、PはHまたは保護基である。〕

を有する化合物を反応させて、次の構造

【化 16】



30

を有する化合物を得る工程を含む、請求項 192 に記載の方法。

【請求項 196】

Xがハロまたはスルホネートである、請求項 195 に記載の方法。

40

【請求項 197】

Xがクロロである、請求項 196 に記載の方法。

【請求項 198】

PがHである、請求項 195 ～ 197 の何れかに記載の方法。

【請求項 199】

Yがクロロである、請求項 186 ～ 198 の何れかに記載の方法。

【請求項 200】

Zが $-NR^1(R^2)$ である、請求項 186 ～ 199 の何れかに記載の方法。

【請求項 201】

R^1 が $C_1 - C_8$ アルキルである、請求項 186 ～ 200 の何れかに記載の方法。

50

【請求項 202】

R¹ がメチルである、請求項 201 に記載の方法。

【請求項 203】

R² が C₁ - C₈ アルキルである、請求項 186 ~ 202 の何れかに記載の方法。

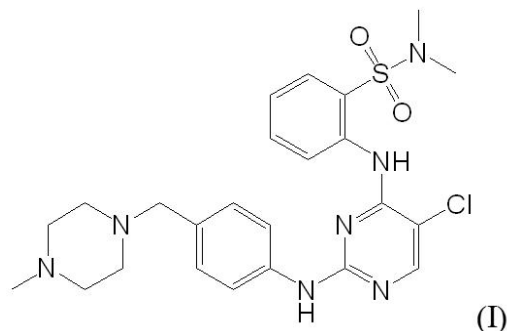
【請求項 204】

R² がメチルである、請求項 203 に記載の方法。

【請求項 205】

構造 (I)

【化 17】



10

の化合物の酒石酸塩を製造する方法であって、構造 (I) の化合物と酒石酸を混合することを含む、方法。

20

【請求項 206】

酒石酸が L-(+)-酒石酸である、請求項 205 に記載の方法。

【請求項 207】

酒石酸塩が結晶形態 A のものであり、方法が

(a) 構造 (I) の化合物をアニソールおよびエタノールを含む溶媒に溶解して第一溶液を得て；

(b) (L)-酒石酸のエタノール溶液を第一溶液に加えて第二溶液を得て；そして

(c) 構造 (I) の酒石酸塩を第二溶液から結晶化させる

ことを含む、請求項 205 または請求項 206 に記載の方法。

【請求項 208】

30

工程 (a) の溶媒がアニソールおよびエタノールを約 2.5 : 1 (w/w) の比で含むおよび／または約 70 °C の温度を有する、請求項 207 に記載の方法。

【請求項 209】

工程 (b) の (L)-酒石酸と工程 (a) の構造 (I) の化合物のモル比が約 2 : 1 であるおよび／または酒石酸の溶液を約 1 時間にわたって第一溶液に加える、請求項 207 または請求項 208 に記載の方法。

【請求項 210】

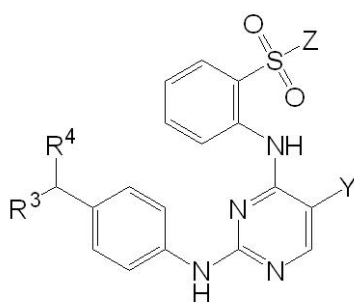
第二溶液を約 20 °C に冷却するおよび／または約 5 時間攪拌する、請求項 207 ~ 209 の何れかに記載の方法。

【請求項 211】

40

次の構造 (III)

【化 1 8】



10

(III)

〔式中、

Yはハロであり；

Zはハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり； R^1 および R^2 が各々独立して、水素または C_1-C_8 アルキルであり； R^3 はハロまたは OR^a であり； R^4 は水素またはオキソであり；そして R^a は水素または C_1-C_8 アルキルである。〕

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体。

20

【請求項 2 1 2】

Yがクロロである、請求項 2 1 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1 3】

Zが $-NR^1(R^2)$ である、請求項 2 1 1 または請求項 2 1 2 に記載の化合物。

【請求項 2 1 4】

 R^1 および R^2 が C_1-C_8 アルキルである、請求項 2 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 1 5】

 R^1 および R^2 がメチルである、請求項 2 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 1 6】

 R^3 が OR^a である、請求項 2 1 1 ～ 2 1 5 の何れかに記載の化合物。

30

【請求項 2 1 7】

 R^a がHである、請求項 2 1 6 に記載の化合物。

【請求項 2 1 8】

 R^3 がハロである、請求項 2 1 1 ～ 2 1 7 の何れかに記載の化合物。

【請求項 2 1 9】

 R^3 がクロロである、請求項 2 1 8 に記載の化合物。

【請求項 2 2 0】

 R^4 が水素である、請求項 2 1 1 ～ 2 1 9 の何れかに記載の化合物。

【請求項 2 2 1】

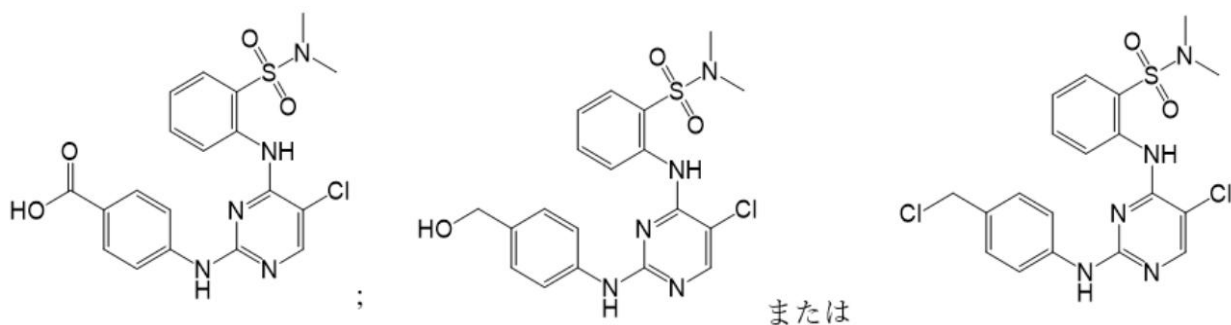
 R^4 がオキソである、請求項 2 1 1 ～ 2 2 0 の何れかに記載の化合物。

40

【請求項 2 2 2】

化合物が次の構造の一つを有する、請求項 2 1 1 ～ 2 2 1 の何れかに記載の化合物。

【化 1 9】

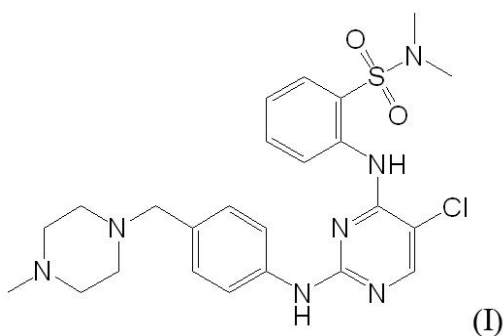


10

【請求項 2 2 3】

次の構造 (I)

【化 2 0】



20

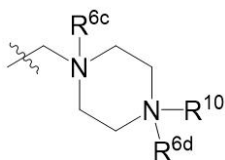
〔式中、

A は 6 員芳香環または 6 員炭素環であり；

 R^{1a} および R^{1b} は各々独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-OH$ であり； R^2 および R^3 は各々独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはハロであり； R^4 は H、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-OH$ であり； R^{5a} および R^{5b} は各々独立して H、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはハロであり； R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} および R^{6d} は各々独立して存在しないかまたは $-O^-$ であり； R^7 は H、 $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $-OH$ であるかまたは存在せず； R^8 は存在しないかまたは次の構造を有し

30

【化 2 1】



；

 R^9 は存在しないかまたはアルケニルであるが、ただし、 R^8 または R^9 の少なくとも一方は存在し；

40

 R^{10} は H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；そして

【化 2 2】

は二重結合または単結合を表し；そして

全ての原子価は充足され；

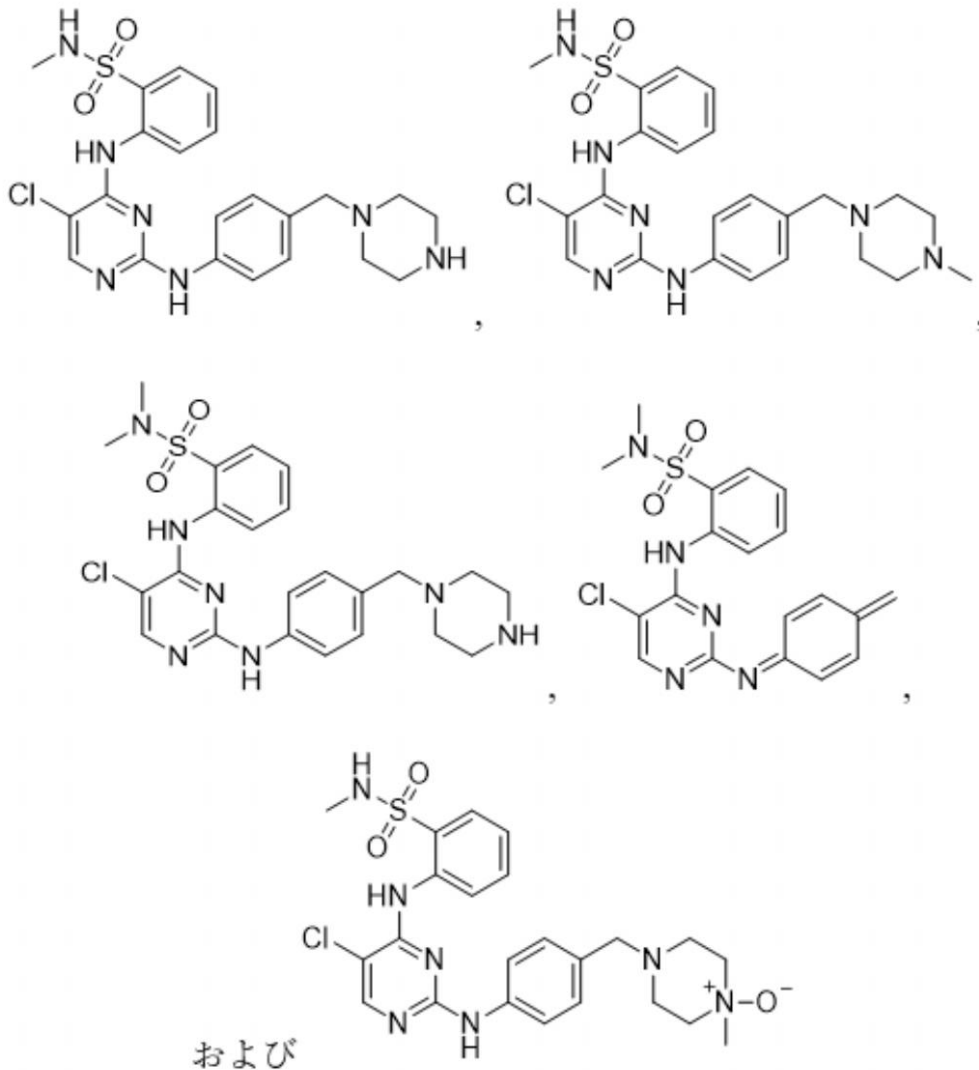
ただし、 R^{1a} および R^{1b} の両者がメチルであるならばa. R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} および R^9 の少なくとも一つは $-O^-$ である；b. R^7 は $C_1 - C_6$ アルキルもしくは $-OH$ であるかまたは存在しない；および／またはc. R^{10} は H である。]

50

を有する化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 2 2 4】

【化 2 3】



からなる群の化合物その薬学的に許容される塩から選択される、請求項 2 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 2 5】

請求項 2 1 1 ～ 2 2 4 の何れかに記載の化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはプロドラッグおよび薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む、医薬組成物。

【請求項 2 2 6】

対照における癌を処置する方法であって、有効量の請求項 2 1 1 ～ 2 2 4 の何れかに記載の化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはプロドラッグまたは請求項 2 2 3 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 2 2 7】

対象の代謝プロファイルを決定する方法であって、対象の細胞集団と治療剤を接触させ；そして請求項 2 1 1 ～ 2 2 4 の何れかに記載の化合物である第一代謝物質の濃度を決定することを含む、方法。

【請求項 2 2 8】

治療剤が次の構造(VI)

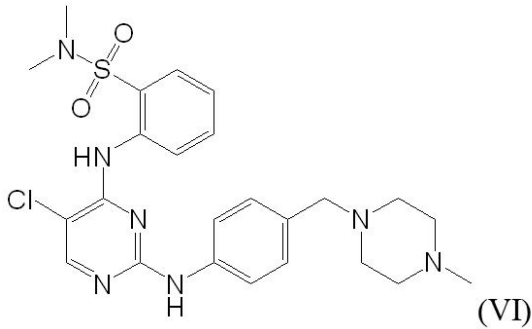
10

20

30

40

【化 2 4】



10

を有するまたは薬学的に許容される塩またはその結晶形態である、請求項 2 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 2 9】

癌が黒色腫、乳癌または脳腫瘍である、請求項 3 6、1 0 8、1 7 7 および 2 2 6 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 3 0】

黒色腫が転移黒色腫である、請求項 2 2 9 に記載の方法。

【請求項 2 3 1】

乳癌が炎症性乳癌および／または三種陰性乳癌である、請求項 2 3 0 に記載の方法。

【請求項 2 3 2】

脳腫瘍が多形膠芽細胞腫 (G B M) である、請求項 2 2 9 に記載の方法。

20

【請求項 2 3 3】

対象が免疫療法で処置後、疾患進行、再発または再燃を示す、請求項 2 2 9 ～ 2 3 2 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 3 4】

さらに免疫療法剤を対象に投与することを含む、請求項 2 2 9 ～ 2 3 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 2 3 5】

免疫療法はチェックポイント阻害剤または C T L A - 4 阻害剤である、請求項 2 3 4 に記載の方法。

30

【請求項 2 3 6】

免疫療法剤がペンブロリズマブである、請求項 2 3 4 に記載の方法。

【請求項 2 3 7】

方法が請求項 6 9 ～ 7 2 および 7 8 ～ 1 0 7 の何れかに示される条件下に実施される、請求項 1 7 3 ～ 1 8 5 の何れかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

相互参照

本出願は、2 0 1 9 年 3 月 4 日に本願の米国仮出願 U . S . S . N . 6 2 / 8 1 3 , 7 0 5、2 0 1 8 年 1 2 月 1 2 日に本願の米国仮出願 U . S . S . N . 6 2 / 7 7 8 , 8 5 6、2 0 1 8 年 1 1 月 1 4 日に本願の米国仮出願 U . S . S . N . 6 2 / 7 6 7 , 4 7 5、2 0 1 8 年 1 1 月 1 3 日に本願の米国仮出願 U . S . S . N . 6 2 / 7 6 0 , 8 8 2、2 0 1 8 年 7 月 1 6 日に本願の米国仮出願 U . S . S . N . 6 2 / 6 9 8 , 6 3 8、2 0 1 8 年 7 月 9 日に本願の米国仮出願 U . S . S . N . 6 2 / 6 9 5 , 6 0 9、2 0 1 8 年 6 月 2 1 日に本願の米国仮出願 U . S . S . N . 6 2 / 6 8 8 , 1 6 1、2 0 1 8 年 5 月 3 1 日に本願の米国仮出願 U . S . S . N . 6 2 / 6 7 8 , 9 8 0、2 0 1 8 年 4 月 2 6 日に本願の米国仮出願 U . S . S . N . 6 2 / 6 6 3 , 1 4 6 および 2 0 1 8 年 4 月 5 日に本願の米国仮出願 U . S . S . N . 6 2 / 6 5 3 , 3 9 4 に基づく優先権を 35 U.S.C. § 119(e) に従い請求し、これら各々の内容全体を、引用により本明細書に包含させる。

40

50

【背景技術】

【0002】

発明の背景

A X Lは、T A Mファミリーの細胞表面受容体チロシンキナーゼである。A X L受容体は、ビタミンK依存性タンパク質成長停止特異的遺伝子6 (G A S 6)などの増殖因子に結合し、細胞外マトリクスから細胞質にシグナル伝達する。A X Lは、自然免疫応答の阻害因子であり、細胞成長および発達に関連する複数の細胞プロセスに役割を有し得ると報告されている。

【0003】

A X Lは、癌細胞増殖、侵襲性および遊走を含む腫瘍成長の種々の態様ならびに幹細胞性、血管形成および免疫調節への関与が判明している。すなわち、A X Lは有望な癌処置標的となっている。

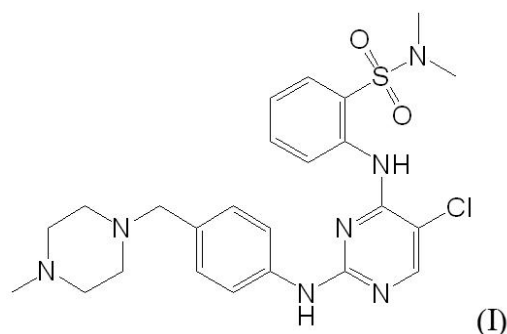
【発明の概要】

【0004】

発明の要約

一つの態様において、本発明は、構造(I)

【化1】



の化合物の酒石酸塩化合物を提供する。

【0005】

ある実施態様において、ここに開示する酒石酸塩は、約1:1～約2:1の酒石酸対構造(I)の化合物のモル比を有し得る。例えば、酒石酸塩は、約2:1の酒石酸対構造(I)の化合物のモル比を有し得る。ここに開示する酒石酸塩の何れもL-(+)-酒石酸の塩であり得る。

【0006】

他の態様において、本発明は、ここに開示する酒石酸塩の何れかの結晶形態を提供する。ある実施態様において、結晶形態は、約2:1の酒石酸対構造(I)の化合物のモル比を有する結晶形態Aである。幾つかの例において、形態Aは実質的に純粋な形態であり得る。ある実施態様において、結晶形態は形態Aを含む。ある実施態様において、結晶形態は本質的に形態Aからなる。

【0007】

ここに開示する結晶形態の何れも2θ単位で、 11.2 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 および 19.9 ± 0.2 にピークを含むX線粉末回折(XRPD)パターンにより特徴づけられ得る。所望により、結晶形態は、さらに、2θ単位で、 15.4 ± 0.2 にピークを含み得る。これとは別にまたはこれに加えて、結晶形態は、さらに2θ単位で、 7.0 ± 0.2 にピークを含み得る。幾つかの例において、ここに開示する結晶形態は、2θ単位で、 7.0 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 および 25.5 ± 0.2 から選択される3以上のピークを含むXRPDパターンにより特徴づけられ得る。他の例において、XRPDパターンは、2θ単位で、 7.0 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 および 25.5 ± 0.2 から選択される4、5、6、7または8ピークを含み得る。ある具体例において、XRPDパターンは、図61に示すX

R P D パターンと実質的に同一である。

【0008】

これとは別にまたはこれに加えて、ここに開示する結晶形態の何れも℃単位で約185.0～194.0の吸熱ピークを含む示差走査熱量測定(DSC)サーモグラムにより特徴づけられ得る。ある実施態様において、吸熱ピークは約186.3℃の開始温度を有する。ある実施態様において、ここに開示する結晶形態は、℃単位で約107.8、約152.1および約189.1に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムにより特徴づけられ得る。ある具体例において、結晶形態は、図64に示すサーモグラムと実質的に同一であるDSCサーモグラムを有し得る。

【0009】

さらに、ここに開示する結晶形態の何れも160℃で約1.8%の重量喪失を示す熱重量分析(TGA)サーモグラムにより特徴づけられ得る。例えば、TGAサーモグラムは、図64に示すサーモグラムと実質的に同一である。

【0010】

ここに開示する結晶形態の何れも、少なくとも99%の初期純度および約25℃±2℃で、60±5%の相対湿度で約15日まで保管後少なくとも99%のその後の純度を有し得る。ある実施態様において、結晶形態は、少なくとも99%の初期純度および約40℃±2℃で、75±5%の相対湿度で約15日まで保管後少なくとも99%のその後の純度を有し得る。

【0011】

また本発明の範囲内であるのは、ここに開示する酒石酸塩の何れかまたはここに開示する結晶形態の何れかを含む、組成物である。ある実施態様において、組成物は、純粋な形態の形態Aを含む。ある実施態様において、組成物は、重量で少なくとも90%形態Aを含む。ある実施態様において、組成物は、本質的に結晶形態Aからなる。

【0012】

ここに開示する組成物の何れも医薬組成物であり得て、さらに薬学的に許容される担体または希釈剤を含む。ある実施態様において、医薬組成物は、さらに1以上のさらなる治療剤、例えば、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤、細胞増殖因子または細胞増殖因子受容体作用を阻害するための薬剤を含み得る。ここに開示する医薬組成物の何れも、経口投与用に製剤され得る。例えば、医薬組成物はカプセル剤または錠剤として製剤され得る。

【0013】

さらに、本発明は、ここに開示する医薬組成物の何れかを含む単位用量を提供する。単位用量は、約1～100mgの酒石酸塩を含み得る。ある実施態様において、ここに開示する単位用量は、約1mg、4mg、16mg、25mg、50mg、75mgまたは100mgの酒石酸塩を含み得る。ある実施態様において、単位用量は、経口投与用のゼラチン硬カプセル剤に製剤され得る。

【0014】

他の態様において、本発明は、癌を処置する方法であって、それを必要とする対象(例えば、ヒト)に、ここに開示する酒石酸塩の何れか、ここに開示する結晶形態の何れか、それを含む医薬組成物の何れかまたは同様にここに開示する単位用量の治療有効量を投与することを含む、方法を提供する。

【0015】

ある実施態様において、ここに開示する方法は、対象に約2:1の酒石酸対構造(I)の化合物のモル比を有する酒石酸塩の治療有効量を投与することを含む。幾つかの例において、方法は、対象に、実質的に純粋な形態であり得る結晶形態Aの治療有効量を投与することを含む。

【0016】

さらなる態様において、ここに提供されるのは、対象に構造(I)

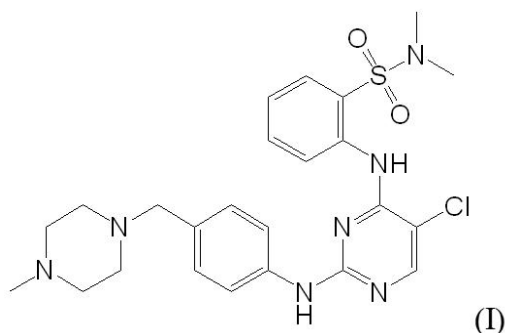
10

20

30

40

【化 2】



10

の化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶形態を投与することを含む、対象における癌を処置する方法である。化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶形態は、対象に約 1.5 mg/m^2 ～約 6.5 mg/m^2 の用量または約 20 mg ～約 100 mg の用量で 1 日 1 回経口投与され得る。対象は、ここに開示する腫瘍(例えば、進行型固形腫瘍)または造血器癌の何れかを有し得る。ある実施態様において、対象は、例えば、ここに開示する、1 以上の先の癌治療を受けていてよい。

【0017】

ある実施態様において、構造 (I) の化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶形態は、約 1.0 mg/m^2 、約 1.5 mg/m^2 、約 3.0 mg/m^2 、約 6.0 mg/m^2 、約 9.0 mg/m^2 、約 12.0 mg/m^2 、約 16.0 mg/m^2 、約 21.0 mg/m^2 、約 28.0 mg/m^2 、約 37.0 mg/m^2 、約 49.0 mg/m^2 または約 65.0 mg/m^2 の用量で経口投与され得る。例えば、構造 (I) の化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶形態は、約 25 mg 、約 33 mg 、約 45 mg 、約 50 mg 、約 58 mg 、約 75 mg または約 100 mg の 1 日用量で、単独抗癌剤として対象に投与され得る。具体例において、構造 (I) の化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶形態は、第二の抗癌剤と同時に対象に経口投与され、構造 (I) の化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶形態の 1 日用量は約 20 mg 、約 25 mg 、約 30 mg 、約 35 mg 、約 40 mg 、約 45 mg 、約 50 mg 、約 55 mg 、約 60 mg 、約 65 mg 、約 70 mg 、約 75 mg 、約 80 mg 、約 85 mg 、約 90 mg 、約 95 mg または約 100 mg である。

20

【0018】

30

ここに開示する何れの方法においても、癌は固形腫瘍または血液癌であり得る。固形腫瘍の例は、骨、消化器、生殖器、頭部、頸部、肺、心臓、皮膚、神経系、内分泌系、神経内分泌系、泌尿器系、軟組織または脳の腫瘍を含むが、これらに限定されない。造血器癌の例は、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群(MDS)、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ行性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、マントル細胞リンパ腫、汎発性大B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫または非ホジキンリンパ腫を含むが、これらに限定されない。

【0019】

40

ある実施態様において、癌は進行型固形腫瘍であるおよび／または 1 以上の先の癌治療を受けた後疾患進行を示している。例えば、固形腫瘍は、抵抗性、再発性、難治性または再発した固形腫瘍であり得る。幾つかの例において、1 以上の先の癌治療は、ホルモン療法剤、化学療法剤(例えば、アルキル化剤、プラチナ製剤、代謝拮抗剤、抗癌抗生物質または植物由来抗癌剤)、免疫療法剤または細胞表面受容体阻害剤を含む。化学療法剤の例は、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチンおよびオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない。

【0020】

ある実施態様において、対象は、免疫療法、化学療法またはこれらの組み合わせを含み得る 1 以上の先の癌治療を受けている。

【0021】

50

ある実施態様において、対象は、非小細胞肺癌(N S C L C)、結腸直腸癌(C R C)、卵巣癌、黒色腫、乳癌、神経内分泌癌、前立腺腺癌、胆管細胞癌、子宮癌および膵臓癌であり得る固形腫瘍を有する。

【0022】

ある実施態様において、対象は、免疫療法を受けた後、少なくとも疾患安定であり得る。例えば、対象は、2サイクルまでの免疫療法を受けていてよい。

【0023】

ある実施態様において、対象はE G F R⁺ N S C L Cを有し得る。幾つかの例において、対象は、1以上のチロシンキナーゼ阻害剤(T K I)(E G F R T K Iを含み得る)を含む1以上の化学療法を受けた後、疾患進行を示したものであり得る。幾つかの例において、対象は、2種類までのT K Iを摂取した後、少なくとも疾患安定に至ったものであり得る。

10

【0024】

ある実施態様において、対象は、B R A F、K R A SまたはN R A S変異結腸直腸癌(C R C)を有し得る。

【0025】

ある実施態様において、対象は持続性または再発性卵巣癌を有し得る。例えば、対象はプラチナ製剤に対して難治性または抵抗性である、または同剤による先行治療を受けているあるいはその両者である可能性がある。幾つかの例において、プラチナ製剤はカルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチンまたはオキサリプラチンである。

20

【0026】

ある実施態様において、対象はB R A F変異黒色腫を有し得る。幾つかの例において、対象は、免疫療法、1以上のB R A F/M E K阻害剤を含む化学療法またはこれらの組み合わせの後疾患が進行していてよい。

【0027】

ある実施態様において、対象は、免疫療法に抵抗性であってよく、ここで、方法はさらに対象に同じ免疫療法を受けさせることを含む。幾つかの例において、免疫療法は、抗P D-1剤または抗P D-L 1剤を含む。

【0028】

ここに開示する何れの方法においても(例えば、E G F R⁺ N S C L Cを処置する方法)、対象は、T K Iを含む化学療法に抵抗性であり得る。このような方法は、さらに、対象に同じ免疫療法を受けさせることを含み得る。

30

【0029】

ここに開示する何れの方法においても、対象は、15mg/日のプレドニゾンに相当する量でのステロイドを摂取していない。これとは別にまたはこれに加えて、方法は、対象に併用ステロイドを投与することをさらに含み得る。ある実施態様において、対象は、酒石酸塩の最初の投与前少なくとも1か月以内に抗癌治療を受けていない、酒石酸塩の最初の投与前少なくとも7日以内にC Y P 2 C 1 9代謝群および/またはH 2-受容体アンタゴニストを受けていないものであり得る。

【0030】

ここに開示する何れの方法においても、対象は、酒石酸塩の約1.0mg/m²、1.5mg/m²、3.0mg/m²、6.0mg/m²、9.0mg/m²、12.0mg/m²、16.0mg/m²、21.0mg/m²、28.0mg/m²、37.0mg/m²、49.0mg/m²または65.0mg/m²の1日量で、酒石酸塩、その結晶形態またはそれを含む医薬組成物を経口投与され得る。幾つかの例において、対象は、酒石酸塩の約20~100mg、所望により約25~75mg、例えば、約50mgの1日量で、酒石酸塩、その結晶形態または医薬組成物を経口投与され得る。

40

【0031】

ここに開示する方法の何れも1以上の処置サイクルを含み得て、各々約28日からなり、ここで、各処置サイクルにおいて、酒石酸塩、その結晶形態または医薬組成物は対象に

50

2 1日間連日投与され、続いて7日間の休薬期間がある。

【0032】

他の実施態様において、ここに開示する方法の何れかにより処置される対象は、慢性リンパ球性白血病(CLL)または小リンパ球性リンパ腫(SLL)であり得る血液癌を有し得る。ある実施態様において、対象は、CLLまたはSLLの1以上の先の治療を受けている。ある実施態様において、対象は先の治療に不耐性であるかまたは先の治療の後疾患が進行してよい。幾つかの例において、先の治療は、B細胞受容体アンタゴニスト、BCL-2アンタゴニストまたはこれらの組み合わせを含み得る。他の実施態様において、対象は、他の癌治療と同時に処置され得ない。幾つかの例において、対象は、約20~100mg、所望により約25mg~100mgの酒石酸塩、例えば、約25mg、約33mg、約45mg、約50mg、約58mg、約75mgまたは約100mgの1日量で、酒石酸塩、その結晶形態または医薬組成物を経口投与され得る。

10

【0033】

幾つかの例において、造血器癌を処置する方法は、対象にイブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブおよびLOXO-305であり得るBTK阻害剤を投与することをさらに含み得る。ある具体例において、BTK阻害剤はイブルチニブであり得る。幾つかの例において、対象は、BTK阻害剤での先の処置に付され、BTK阻害剤処置で進行した。幾つかの例において、対象は、約20mg~100mg(例えば、約25~75mg)の酒石酸塩、例えば、約20mg、約25mg、約33mg、約45mg、約50mg、約58mg、約75mgまたは約100mgの1日量で、酒石酸塩、その結晶形態またはそれを含む医薬組成物を投与され得る。

20

【0034】

ある実施態様において、ここに開示する方法の何れも1以上の処置サイクルを含んでよく、各々約28日からなり、ここで、各サイクルにおいて、対象は、28日間酒石酸塩、その結晶形態またはそれを含む医薬組成物を1日1回経口投与される。

【0035】

ここに開示する方法の何れも、さらに(a)腫瘍崩壊症候群(TLS)について対象をモニタリングする；(b)対象に抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤またはこれらの組み合わせを投与することを含み得る。

【0036】

ある実施態様において、対象は、可溶性AXL、AXL発現および／またはリン酸化、成長停止特異的遺伝子6(GAS6)、間葉性転写因子またはこれらの組み合わせのレベルが、可溶性AXL、GAS6または間葉性転写因子の対照レベルに比して上昇し得る。幾つかの例において、方法は、さらに、投与ステップ前に、可溶性AXL、AXL発現および／またはリン酸化、成長停止特異的遺伝子6(GAS6)、間葉性転写因子またはこれらの組み合わせのレベルが可溶性AXL、GAS6または間葉性転写因子の対照レベルに比して高い対象を同定することを含み得る。幾つかの例において、同定ステップは、候補対象の末梢血サンプルまたは骨髓サンプルを得て、末梢血サンプルまたは骨髓サンプルにおける可溶性AXLのレベル、GAS6のレベル、間葉性転写因子のレベルまたはこれらの組み合わせを測定することにより実施され得る。

30

40

【0037】

ここに開示する方法の何れも、さらに、投与ステップ後、下痢、悪心、嘔吐、味覚異常、貧血および血小板減少症の1以上の症状について対象を検査することを含み得る。さらに、方法は、さらにこれら1以上の症状が検出されたら、酒石酸塩の1日用量を減らすかまたは処置を中止することを含み得る。

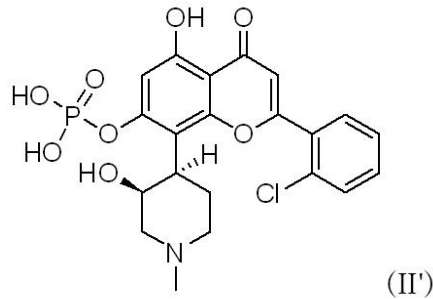
【0038】

ある実施態様において、ここに開示する方法は、さらに1以上の治療剤の有効量を対象に投与することを含み得る。1以上の治療剤は1以上のチロシンキナーゼ阻害剤を含み得る。幾つかの例において、1以上のチロシンキナーゼ阻害剤はEGFR阻害剤を含み得る。他の例において、1以上の治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤、例えば、PD-1

50

阻害剤またはPD-L1阻害剤を含み得る。PD-1阻害剤の例は、ペンブロリズマブ、ニボルマブまたはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。PD-L1阻害剤の例は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブまたはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。これとは別にまたはこれに加えて、1以上の治療剤は、CDK阻害剤、例えば、CDK9阻害剤を含み得て、これは、幾つかの例では、アルボシジブまたはその薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグであり得る。幾つかの例において、CDK9阻害剤は、アルボシジブのプロドラッグであり、これは、次の構造(II')

【化3】



10

またはその薬学的に許容される塩または双性イオン形態を有し得る。

【0039】

幾つかの例において、1以上の治療剤はプラチナベースの化学療法剤を含む。

20

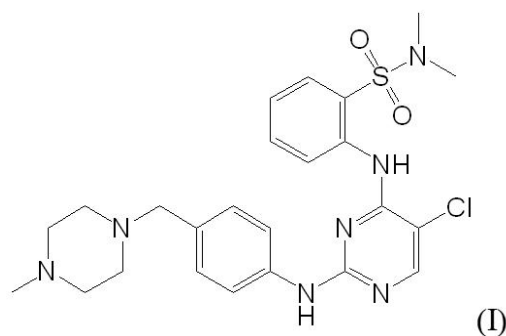
【0040】

構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、ここに開示する酒石酸塩の何れか)と組み合わせて使用されるさらなる治療剤の例は、カルボプラチン、ゲムシタビン、ベパシズマブ、トポテカン、ルカバリブ、オラバリブ、ニラバリブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、イピリムマブまたはこれらの組み合わせを含み得る。

【0041】

さらに他の態様において、本発明は、構造(I)

【化4】



30

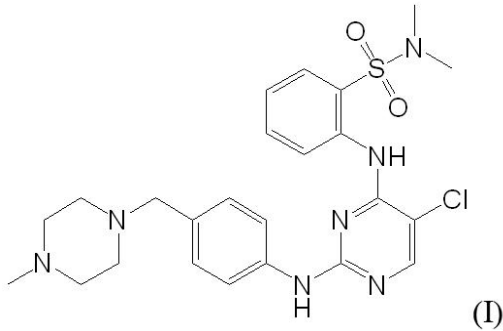
の化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、ここで、癌は、EGFR+非小細胞肺癌；BRAF、KRASまたはNRAS変異結腸直腸癌；持続性または再発性卵巣癌；BRAF変異黒色腫、炎症性乳癌および三種陰性乳癌からなる群から選択される。ある実施態様において、対象は、1以上の先の癌治療を受けた後、疾患進行を示し得る。例えば、癌は抵抗性、難治性、再発性または再発した癌である。ある実施態様において、1以上の先の癌治療はホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞表面受容体阻害剤を含む。

40

【0042】

さらに、本発明は、癌を処置する方法であって、構造(I)

【化 5】



10

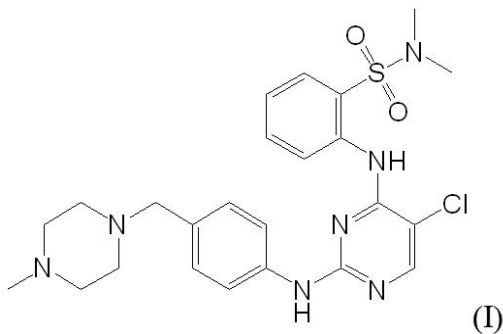
の化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含み、ここで、対象は進行型固形癌または造血器癌を有し、対象は化学療法、免疫療法またはこれらの組み合わせの後に疾患進行を示す、方法を提供する。本方法で処置される対象は、ここに開示する固形腫瘍または造血器癌の何れかを有し得る。ある実施態様において、化学療法または免疫療法は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞表面受容体阻害剤、例えば、ここに開示するものを含み得る。ある実施態様において、対象は免疫療法に抵抗性であり、ここで、方法は、さらに、同じ免疫療法を対象に受けさせることを含む。ある実施態様において、対象はTKIを含む化学療法に抵抗性であり、ここで、方法は、さらに対象に同じ免疫療法を受けさせることを含む。

20

【0043】

さらに、ここに提供されるのは、構造(I)

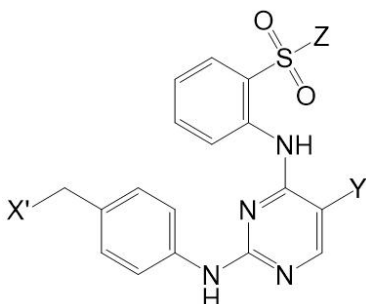
【化 6】



30

の化合物またはその薬学的に許容される塩の製造方法である。方法は、次の構造

【化 7】



40

〔式中、

X' は脱離基であり；

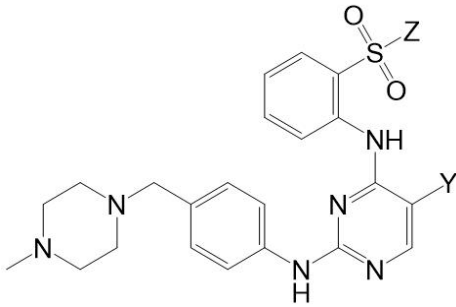
Y はハロであり；

Z はハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり；そして

R^1 および R^2 は、各々独立して、水素または $C_1 - C_8$ アルキルである。〕

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩と、N-メチルピペラジンまたはその塩を反応させて、次の構造

【化 8】



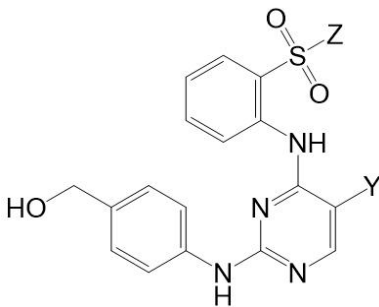
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を得ることを含み得る。

10

【0044】

ある実施態様において、方法は、さらに、次の構造

【化 9】



20

〔式中、

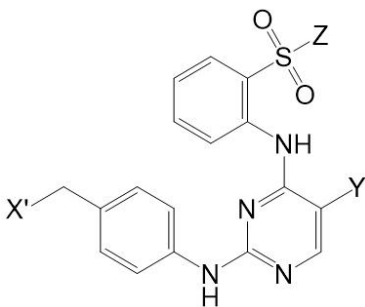
Yはハロであり；

Zはハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり；そして

R^1 および R^2 は、各々独立して、水素または C_1-C_8 アルキルである。〕

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩と、活性化剤を反応させて、構造

【化 10】



30

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を得る工程を含み得る。

【0045】

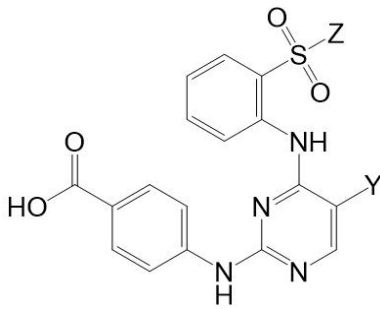
ある実施態様において、活性化剤はスルホニルクロライド官能基を含む。ある実施態様において、X'はハロまたはスルホネート(例えば、クロロ)である。これとは別にまたはこれに加えて、活性化剤は塩化チオニルである。

40

【0046】

ある実施態様において、方法は、さらに次の構造

【化 1 1】



〔式中、

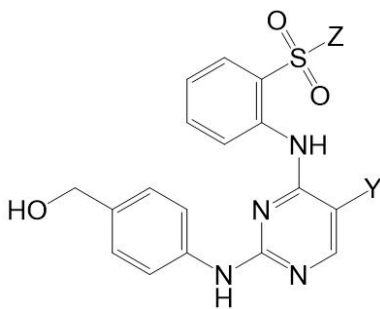
10

Yはハロであり；

Zはハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり；そして R^1 および R^2 は、各々独立して、水素または $C_1 - C_8$ アルキルである。〕

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩と、還元剤を反応させて、構造

【化 1 2】



20

を有する化合物を得る工程を含み得る。

【0047】

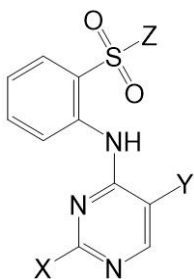
幾つかの例において、還元剤は、リチウムアルミニウムヒドライド、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム、ボランまたはこれらの組み合わせである。ある具体例において、還元剤はボランである。

【0048】

ここに開示する方法の何れも、さらに次の構造

30

【化 1 3】



〔式中、

40

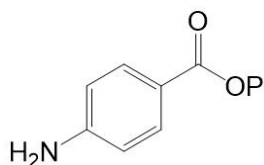
Xは脱離基であり；

Yはハロであり；

Zはハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり；そして R^1 および R^2 は、各々独立して、水素または $C_1 - C_8$ アルキルである。〕

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩と、次の構造

【化 1 4】

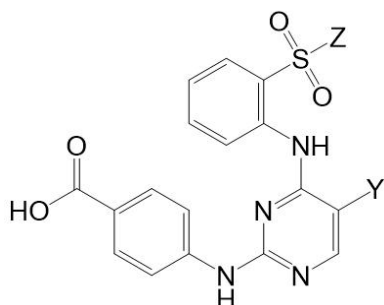


〔式中、

P は H または保護基である。

を有する化合物を反応させて、次の構造

【化 1 5】



を有する化合物を得ることを含み得る。

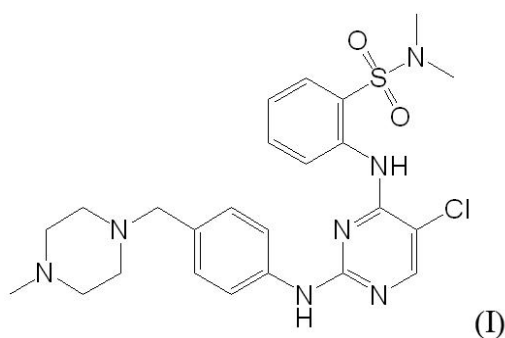
【0049】

ある実施態様において、X はハロまたはスルホネート (例えば、クロロ) であり得る。これとは別にまたはこれに加えて、P は H であってよく；Y はクロロであってよく；Z は NR^1 (R^2) であってよく； R^1 は $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル (例えば、メチル) であってよく；および／または R^2 は $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル (例えば、メチル) であってよい。

【0050】

さらに他の態様において、本発明は、構造 (I)

【化 1 6】



(I)

の酒石酸塩の化合物の製造方法を提供する。方法は、構造 (I) の化合物と酒石酸を混合することを含み得る。幾つかの例において、酒石酸は L-(+)-酒石酸であり得る。ある実施態様において、酒石酸塩は結晶形態 A のものであり、方法は、(a) 構造 (I) の化合物をアニソールおよびエタノールを含む溶媒に溶解して第一溶液を得て；(b) (L)-酒石酸のエタノール溶液を第一溶液に加えて第二溶液を得て；そして (c) 構造 (I) の酒石酸塩を第二溶液から結晶化させることを含む。

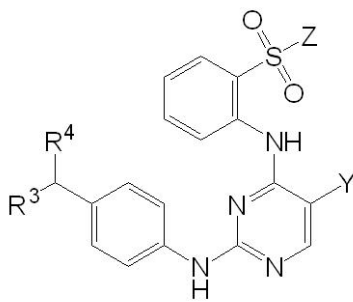
【0051】

ある実施態様において、工程 (a) の溶媒はアニソールおよびエタノールを約 2.5 : 1 (w/w) の比で含むおよび／または約 70 °C の温度を有してよい。幾つかの例において、工程 (b) の (L)-酒石酸と工程 (a) の構造 (I) の化合物のモル比は約 2 : 1 であるおよび／または酒石酸の溶液を約 1 時間にわたって第一溶液に加える。ここに開示する何れの方法においても、第二溶液を約 20 °C に冷却するおよび／または約 5 時間攪拌する。

【0052】

また本発明の範囲内であるのは、次の構造 (III)

【化 1 7】



(III)

〔式中、

Yはハロであり；

Zはハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり； R^1 および R^2 は、各々独立して、水素または $C_1 - C_8$ アルキルであり； R^3 はハロまたは OR^a であり； R^4 は水素またはオキソであり；そして R^a は水素または $C_1 - C_8$ アルキルである。〕

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体もしくは互変異性体である

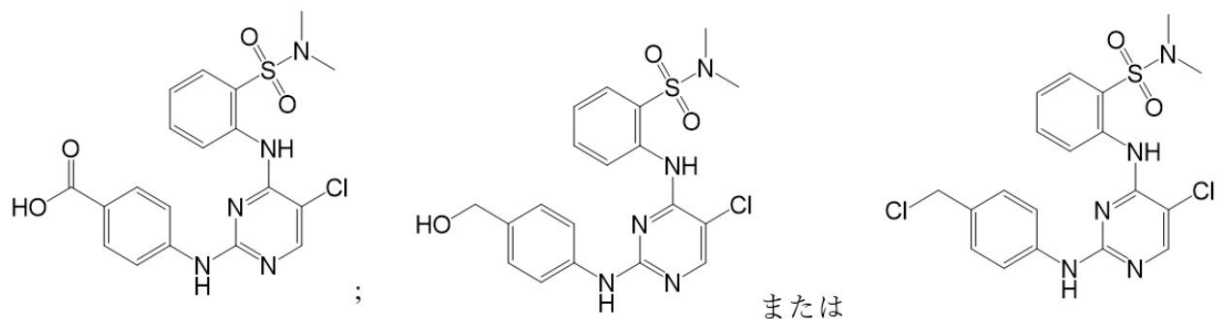
【0053】

ある実施態様において、Yはクロロであってよく；Zは $-NR^1(R^2)$ であってよく、ここで、 R^1 および R^2 は、幾つかの例では、 $C_1 - C_8$ アルキル(例えば、メチル)であってよく；および／または R^3 は OR^a であってよく、ここで、 R^a は、幾つかの例ではHであってよい。幾つかの例において、 R^3 はハロ(例えば、クロロ)であってよい。幾つかの例において、 R^4 は水素であってよい。他の例において、 R^4 はオキソであってよい。

【0054】

ある実施態様において、化合物は、次の構造

【化 1 8】



または

の一方を有し得る。

【0055】

さらに、本発明は、次の構造(I)

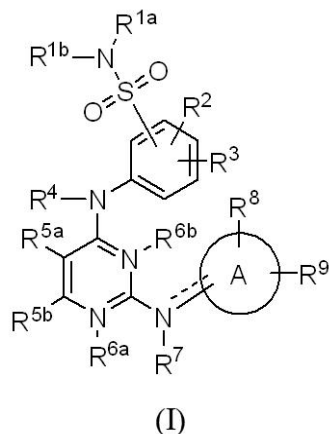
10

20

30

40

【化 1 9】



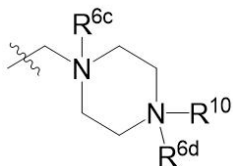
10

〔式中、

Aは6員芳香環または6員炭素環であり；

R^{1a}およびR^{1b}は各々独立してH、C₁－C₆アルキルまたは－OHであり；R²およびR³は各々独立してH、C₁－C₆アルキルまたはハロであり；R⁴はH、C₁－C₆アルキルまたは－OHであり；R^{5a}およびR^{5b}は各々独立してH、C₁－C₆アルキルまたはハロであり；R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}およびR^{6d}は各々独立して存在しないかまたは－O[－]であり； 20R⁷はH、C₁－C₆アルキルもしくは－OHであるかまたは存在せず；R⁸は存在しないかまたは次の構造

【化 2 0】



を有し；

R⁹は存在しないかまたはアルケニルであるが、ただし、R⁸またはR⁹の少なくとも一 30

方は存在し；

R¹⁰はHまたはC₁－C₆アルキルであり；そして

【化 2 1】

は二重結合または単結合を表し；そして

全ての原子価は充足され；

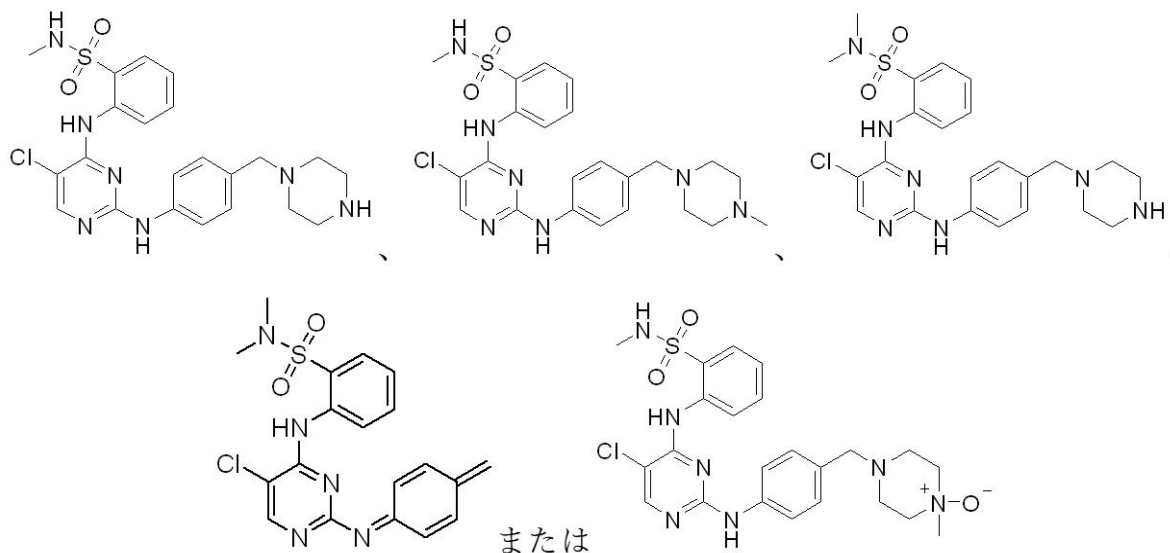
ただし、R^{1a}およびR^{1b}の両者がメチルであるならばa. R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}およびR⁹の少なくとも一つは－O[－]である；b. R⁷はC₁－C₆アルキルもしくは－OHであるかまたは存在しない；および／ま 40c. R¹⁰はHである。〕

を有する化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはプロドラッグを提供する。

【0056】

ある実施態様において、化合物は次：

【化 2 2】



の一つまたはその薬学的に許容される塩であり得る。

【0057】

さらに、本発明は、ここに開示する化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはプロドラッグの何れかおよび薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む医薬組成物を提供する。

20

【0058】

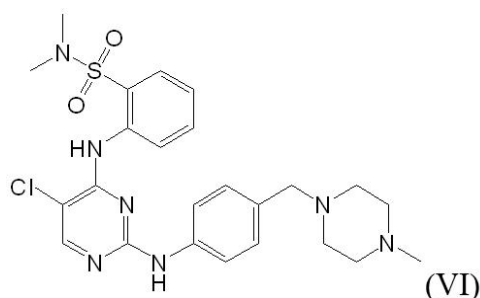
また本発明の範囲内であるのは、対象における癌を処置する方法であって、有効量のここに開示する化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはプロドラッグの何れかまたは同様にここに開示する医薬組成物を投与することを含む、方法である。

【0059】

さらに、ここに提供されるのは、対象の代謝プロファイルを決定する方法であって、対象の細胞集団と治療剤を接触させ；そしてここに開示する化合物の何れかである第一代謝物質の濃度を決定することを含む、方法である。ある実施態様において、治療剤は、次の構造(VI)

30

【化 2 3】



を有する化合物または薬学的に許容される塩またはその結晶形態であり得る。ある実施態様において、癌は黒色腫(例えば、転移黒色腫)、乳癌(例えば、炎症性乳癌および／または三種陰性乳癌)または脳腫瘍(例えば、多形膠芽細胞腫(GBM))である。ある実施態様において、対象は、免疫療法で処置後、疾患進行、再発または再燃を示す。

【0060】

ここに開示する方法は、対象に免疫療法剤を投与することをさらに含み得る。ある実施態様において、免疫療法はチェックポイント阻害剤またはCTLA-4阻害剤である。例えば、免疫療法剤はペンブロリズマブである。ある実施態様において、方法は、ここに開示する1以上の条件下で実施し得る。

【0061】

50

本発明の 1 以上の実施態様の詳細を以下に示す。本発明の他の特性または利点は、次の図面およびいくつかの実施態様の詳細な記載およびまた添付する特許請求の範囲から明らかである。

【0062】

図面の簡単な説明

図において、同じ引用番号は、類似する要素を特定する。図面の寸法および要素の相対位置は必ずしも実寸どおり描いておらず、これらの要素の一部は、図を読みやすくするために拡大し、配置されている。さらに、記載される要素の特定の形態は、その特定の要素の実際の形態に関する何らかの情報を伝えることを意図せず、図の認識の容易さのためにのみ選択している。

10

【図面の簡単な説明】

【0063】

【図 1】図 1 は、構造 (I) の化合物の複数塩形態を比較する PK 結果を示す。

【0064】

【図 2】図 2 は、遊離塩基としておよび酒石酸塩として投与したときの構造 (I) の化合物の平均血漿濃度を示す。

【0065】

【図 3】図 3 は、DOHH2 細胞における CDK 阻害剤と AXL キナーゼ阻害剤の組み合わせの細胞生存能データを提供する。

【0066】

20

【図 4】図 4 は、HCT-116 細胞における CDK 阻害剤と AXL キナーゼ阻害剤の組み合わせのさらなる細胞生存能である。

【0067】

【図 5】図 5 は、AXL キナーゼ阻害剤投与後の腫瘍内の活性 DC 数増加を示す。

【0068】

【図 6】図 6 A は、マウスにおける 4T-1 乳癌同系移植片の AXL キナーゼ阻害剤および PD-L1 抗体で処置後の腫瘍体積を示し、図 6 B は体重を示す。

【0069】

【図 7】図 7 は、マウス乳癌モデルにおける、放射線療法を併用したまたは併用しない AXL キナーゼ阻害剤および PD1 抗体での処置後の腫瘍体積を示す。

30

【0070】

【図 8】図 8 は、マウス黒色腫モデルにおける、放射線療法を併用したまたは併用しない AXL キナーゼ阻害剤および PD1 抗体での処置後の腫瘍体積を示す。

【0071】

【図 9】図 9 は、マウス結腸直腸癌モデルにおける、AXL キナーゼ阻害剤および PD1 抗体での処置後の腫瘍体積を示す。

【0072】

【図 10】図 10 は、マウス肺癌モデルにおける、AXL キナーゼ阻害剤および PD1 抗体での処置後の腫瘍体積を示す。

【0073】

40

【図 11】図 11 は、乳癌に対する同一遺伝子マウスモデルにおける構造 (I) の化合物の活性を示す。図 11 A は、本試験における動物の腫瘍体積を示し、図 11 B は体重を示す。

【0074】

【図 12】図 12 は、EGFR 変異肺癌モデルにおける AXL キナーゼ阻害剤および EGFR 阻害剤での処置後の腫瘍体積を示す。

【0075】

【図 13】図 13 は、EGFR 変異肺癌モデルにおける AXL キナーゼ阻害剤および 2 種の異なる EGFR 阻害剤で処置後の腫瘍体積を示す。

【0076】

50

【図 1 4】図 1 4 は、p A X L および総 A X L のタンパク質発現レベルを示す。

【0 0 7 7】

【図 1 5】図 1 5 A および図 1 5 B は、構造 (I) の化合物での処置後の E M T マーカー発現の変化を示す。

【0 0 7 8】

【図 1 6】図 1 6 A および図 1 6 B は、P a n c - 1 または A s p c - 1 細胞の遊走に対する構造 (I) の化合物での処置の効果を示す。

【0 0 7 9】

【図 1 7】図 1 7 A および図 1 7 B は、肺癌のインビボ異種移植片モデルにおける、エルロチニブと組み合わせた構造 (I) の化合物の処置効果を示す。

10

【0 0 8 0】

【図 1 8】図 1 8 A および図 1 8 B は、肺癌のインビボ異種移植片モデルにおける、エルロチニブと組み合わせた構造 (I) の化合物の処置効果を示す。図 1 8 C および図 1 8 D は、H 1 6 5 0 N S C L C 細胞株における構造 (I) の化合物および E G F R i 活性を示す。H 1 6 5 0 細胞を、記載する薬物存在下で 7 2 時間インキュベートし、その後細胞生存能を、CellTiter-Glo 試薬を、製造業者のプロトコルに従い使用して評価した。単剤で処置した H 1 6 5 0 細胞 (I C ₅₀) : 構造 (I) の化合物 (3 5 . 9 nM)、エルロチニブ (9 . 9 μM) または オシメルチニブ (2 . 2 μM) (図 1 8 C)。H 1 6 5 0 細胞を、構造 (I) の化合物とエルロチニブの組み合わせで処置した (図 1 8 D)。図 1 8 E および図 1 8 F は、H 1 6 5 0 異種移植片モデルにおける構造 (I) の化合物とエルロチニブの組み合わせ活性を示す。H 1 6 5 0 異種移植片腫瘍担持マウスを、構造 (I) の化合物 (4 0 mg / kg)、エルロチニブ (2 0 mpk) または組み合わせの強制経口投与により連日処置した。腫瘍体積および体重を週 2 回評価した。図 1 8 G および図 1 8 H は、H 1 6 5 0 異種移植片モデルにおける構造 (I) の化合物とオシメルチニブの組み合わせ活性を示す。H 1 6 5 0 異種移植片腫瘍担持マウスを、構造 (I) の化合物 (4 0 mg / kg)、オシメルチニブ (2 0 mpk) または組み合わせの強制経口投与により連日処置した。腫瘍体積および体重を週 2 回評価した。

20

【0 0 8 1】

【図 1 9】図 1 9 A および図 1 9 B は、ホルボールエステル (P M A) 処置 T H P - 1 細胞における構造 (I) の化合物処置の効果を調べるエフェロサイトーシスアッセイ (マクロファージ誘導) を示す。

30

【0 0 8 2】

【図 2 0】図 2 0 は、構造 (I) の化合物で処置した細胞における R A の C Y P 2 6 A 1 m R N A レベルを示す。

【0 0 8 3】

【図 2 1】図 2 1 A および図 2 1 B は、M V 4 - 1 1 細胞における C Y P 2 6 A 1 m R N A 発現を示す。

【0 0 8 4】

【図 2 2】図 2 2 A および図 2 2 B は、R A 移入関連遺伝子、S t r a 6 との A X L 共免疫沈降を示す。

【0 0 8 5】

40

【図 2 3】図 2 3 は、p A X L および総 A X L のタンパク質レベルを示す。

【0 0 8 6】

【図 2 4】図 2 4 は、構造 (I) の化合物の C Y P 2 6 A 1 基底発現阻害を示す。

【0 0 8 7】

【図 2 5】図 2 5 は、2 4 時間にわたる C Y P 2 6 A 1 発現の変化を示す。

【0 0 8 8】

【図 2 6】図 2 6 は、R 4 2 8 処置細胞における C Y P 2 6 A 1 発現を示す。

【0 0 8 9】

【図 2 7】図 2 7 は、C Y P 2 6 A 1 発現および細胞内 R A レベルの変化を示す。

【0 0 9 0】

50

【図 28】図 28 は、構造 (I) の化合物が RA 合成および代謝に関与する複数の遺伝子の発現に影響することを示す。

【0091】

【図 29】図 29 は、RA および構造 (I) の化合物に応答する遺伝子の選択された一覧を示す。

【0092】

【図 30】図 30 A および図 30 B は、(図 30 A) MV 4-11 および (図 30 B) A 549 細胞における CYP 26A1 mRNA 発現を示す。

【0093】

【図 31】図 31 は、RA 処置 A 549 細胞における CYP 26A1 タンパク質発現を示す。

10

【0094】

【図 32】図 32 は、構造 (I) の化合物で低用量処置 72 時間にわたる CYP 26A1 発現における変化を示す。

【0095】

【図 33】図 33 は、R 428 処置 MV 4-11 細胞についての 24 時間にわたる CYP 26A1 発現の変化を示す。

【0096】

【図 34】図 34 A ~ 34 D は、(図 34 A / 34 B) MV 4-11 および (図 34 C / 34 D) A 549 異種移植試験を示す。

20

【0097】

【図 35】図 35 は、処置前後のインビボでの CYP 26A1 発現変化を示す写真である。

【0098】

【図 36】図 36 は、未処置マウスと比較した、構造 (I) の化合物処置マウスにおける腫瘍の CYP 26 の経時的細胞溶解物変化を示すチャートである。

【0099】

【図 37】図 37 は、未処置マウスと比較した、構造 (I) の化合物処置マウスにおける肝臓の CYP 26 の経時的細胞溶解物変化を示すチャートである。

【0100】

【図 38-40】図 38 ~ 40 は、次の時点での GAS 6 (図 38) ; および GAS 6 および AXL (図 39 および 40) の血清レベルを示す : サイクル 1 / 1 日目投与前 (「C1D1 PRE」) ならびに投与後 2 時間および 24 時間 (それぞれ「C1D1 2」および「C1D1 24」) および サイクル 1 / 8 日目投与前 (「C1D8 PRE」)。

30

【0101】

【図 41】図 41 は、結腸直腸癌の患者由来異種移植片モデルにおける、構造 (I) の化合物での処置 20 日目 (投与 4 時間後に採取) の AXL および GAS 6 の血漿レベルを示す。

【0102】

【図 42】図 42 は、結腸直腸癌の患者由来異種移植片モデルにおける、構造 (I) の化合物で処置 20 日目の上皮間葉転換マーカーの mRNA 発現レベルを示す。

40

【0103】

【図 43】図 43 は、結腸直腸癌の患者由来異種移植片モデルにおける、構造 (I) の化合物で処置 27 日目 (最後の投与 1 週間後) の上皮間葉転換マーカーの mRNA 発現レベルを示す。

【0104】

【図 44】図 44 は、結腸直腸癌の患者由来異種移植片モデルにおける、構造 (I) の化合物で処置 20 日目 (上部パネル) および 27 日目 (最後の投与 1 週間後、下部パネル) の活性化樹状細胞のマーカー (CD 86 および CD 11c) の mRNA 発現レベルを示す。

【0105】

【図 45】図 45 A は、疾患進行 (PD) 対疾患安定 (SD) の患者からの血清におけるペー

50

スライン A X L レベルを示す。図 4 5 B は、疾患進行 (P D) 対疾患安定 (S D) の患者からの血清におけるベースライン A X L レベルを示す。

【0106】

【図 4 6】図 4 6 A は、P D 対 S D の患者からの血清におけるベースライン G A S 6 レベルを示す。図 4 6 B は、P D 対 S D の患者からの血清におけるベースライン G A S 6 レベルを示す。

【0107】

【図 4 7】図 4 7 A ~ 4 7 C は、制御性 T 細胞の構造 (I) の化合物に対する感受性を示す。

【0108】

【図 4 8】図 4 8 は、媒体または 2 5 ミリグラム (mg) / キログラム (kg) の構造 (I) の化合物で処置されたサンプルに見られる総腫瘍浸潤リンパ球 (T I L) を示す。

【0109】

【図 4 9】図 4 9 は、媒体または 2 5 mg / kg の構造 (I) の化合物で処置した 4 T 1 モデルからのサンプルに見られる樹状細胞を示す。

【0110】

【図 5 0】図 5 0 は、媒体または 2 5 mg / kg の構造 (I) の化合物で処置した 4 T 1 モデルからのサンプルに見られるマクロファージを示す。

【0111】

【図 5 1】図 5 1 は、媒体または 2 5 mg / kg の構造 (I) の化合物で処置した 4 T 1 モデルからのサンプルに見られる好中球を示す。

【0112】

【図 5 2】図 5 2 は、媒体または 2 5 mg / kg の構造 (I) の化合物で処置した 4 T 1 モデルからのサンプルに見られるナチュラルキラー (N K) 細胞を示す。

【0113】

【図 5 3】図 5 3 は、媒体または 2 5 mg / kg の構造 (I) の化合物で処置した 4 T 1 モデルからのサンプルに見られる制御性 T 細胞 (T r e g) を示す。

【0114】

【図 5 4】図 5 4 は、媒体または 2 5 mg / kg の構造 (I) の化合物で処置した 4 T 1 モデルからのサンプルにおいて見られる疲弊 C D 8⁺ T 細胞を示す。

【0115】

【図 5 5】図 5 5 は、4 T 1 モデルにおける構造 (I) の化合物と抗 P D - 1 の組み合わせ効果を示す。

【0116】

【図 5 6】図 5 6 A および図 5 6 B は、C D 8⁺ T 枯渇マウスにおける P D - 1 と組み合わせた構造 (I) の化合物の抗腫瘍効果を示す。

【0117】

【図 5 7】図 5 7 は、脾臓における免疫細胞に対する構造 (I) の化合物の効果 (1 6 日目の脾臓における総細胞として記載) を示す。

【0118】

【図 5 8】図 5 8 A および 5 8 B は、腫瘍における免疫細胞に対する構造 (I) の化合物の効果 (1 1 日目の細胞 / mg 腫瘍として記載) を示す。

【0119】

【図 5 9】図 5 9 は、腫瘍におけるサイトカインおよびケモカインの遺伝子発現に対する構造 (I) の化合物の効果を示す。

【0120】

【図 6 0】図 6 0 は、構造 (I) の化合物で処置後の腫瘍におけるサイトカインおよびケモカインの制御の経時変化を示す。

【0121】

【図 6 1】図 6 1 A は、結晶形態 A について X R P D 分析から得た x 線ディフラクトグラ

10

20

30

40

50

ムを記載する。図 6 1 B は、結晶形態 A の $^1\text{H NMR}$ スペクトルを記載する。図 6 1 C は、結晶形態 A' の $^1\text{H NMR}$ スペクトルを記載する。

【0122】

【図 6 2】図 6 2 A は、結晶形態 B について X R P D 分析から得た x 線ディフラクトグラムを記載する。図 6 2 B は、結晶形態 B の $^1\text{H NMR}$ スペクトルを記載する。

【0123】

【図 6 3】図 6 3 A は、多形形態 D について X R P D 分析から得た x 線ディフラクトグラムを記載する。図 6 3 B は、結晶形態 D の $^1\text{H NMR}$ スペクトルを記載する。

【0124】

【図 6 4】図 6 4 は、T G A および D S C プロット obtained for 結晶形態 A を示す。 10

【0125】

【図 6 5】図 6 5 は、形態 B (上部) および形態 A (下部) の比較を示す。

【0126】

【図 6 6】図 6 6 は、構造 (I) の化合物で処置した E S - 2 細胞の細胞生存能に対する効果を示す。

【0127】

【図 6 7】図 6 7 は、数化学療法抵抗性卵巢癌細胞株に対する種々の濃度の構造 (I) の化合物の効果 (上右および上左パネル) およびプラチナ抵抗性 Kuramochi 細胞株における卵巢腫瘍細胞の細胞生存能に対する構造 (I) の化合物、カボザンチニブおよびフォレチニブの比較試験の結果 (下部パネル) を示す。 20

【0128】

【図 6 8】図 6 8 は、プラチナ抵抗性 Kuramochi 細胞株におけるホスホー A X L (Y 7 0 2) レベルに対する構造 (I) の化合物およびカボザンチニブの効果を比較する。

【0129】

【図 6 9】図 6 9 は、種々の濃度の構造 (I) の化合物で処置 2 時間後の m R N A 発現分析により定量した上皮間葉 (E M T) マーカーの結果を示す。

【0130】

【図 7 0】図 7 0 は、種々の濃度の構造 (I) の化合物で処置 2 4 時間後の m R N A 発現分析により定量した上皮間葉 (E M T) マーカーの結果を示す。 30

【0131】

【図 7 1】図 7 1 は、種々の濃度の構造 (I) の化合物で処置後の E M T マーカー S n a i l および S l u g について測定したタンパク質発現レベルを示す。

【0132】

【図 7 2】図 7 2 は、スクラッチアッセイにおける卵巢腫瘍細胞の遊走に対する構造 (I) の化合物および B M S - 7 7 7 6 0 7 の効果を示す。

【0133】

【図 7 3】図 7 3 は、実施例 3 3 に記載する、各処置群における処置後のマウスの外周およびマウスの代表的写真を示す。

【0134】

【図 7 4】図 7 4 は、実施例 3 3 に記載する処置後のマウスの体重のグラフを示す。 40

【0135】

【図 7 5】図 7 5 は、構造 (I) の化合物での E S - 2 異種移植マウス処置後に測定した一団のケモカインおよびサイトカインの結果を示す。

【0136】

【図 7 6】図 7 6 は、構造 (I) の化合物で処置後の腹水からアッセイした E M T マーカーの m R N A 発現レベルを示す。

【0137】

【図 7 7】図 7 7 は、実施例 3 3 に記載する、2 5 mg/kg または 5 0 mg/kg の構造 (I) の化合物で処置後の血中の可溶性 A X L、G A S 6 および P D - L 1 レベルを示す。 50

【0138】

【図78】図78は、実施例33に記載する、処置後の血中のマウス対ヒトA X L、G A S 6およびP D-L 1の相対レベルを示す。

【0139】

【図79】図79は、実施例37に記載のとおり処置したマウスについて、構造(I)の化合物対媒体対照で処置したマウスの代表的写真(上部左)、処置マウスの体重、処置マウスの腹囲、採取腹水量およびパーセント生存を示す。

【0140】

【図80】図80は、実施例37に記載する、対照群と比較したE S-2細胞注射マウスのチューブリン、A X L総およびY 7 0 2部位でのリン酸化のウェスタンブロットおよび相対的A X Lリン酸化の結果を示す。

10

【0141】

【図81】図81は、実施例39に記載のとおり処置したマウスについて、腫瘍担持対非腫瘍担持マウスの腹囲および体重を示す。

【0142】

【図82】図82は、実施例39に記載する試験において処置したマウスの腹水量および代表的写真を示し、非腫瘍担持マウスは左側に、腫瘍担持マウスは右側に示す。

【0143】

【図83】図83は、実施例40に記載する種々の用量の構造(I)の化合物での細胞処置の結果を示す。

20

【0144】

【図84】図84は、実施例40に記載する、移植5～25日後のA 2 7 8 0 c i s異種移植マウスの外周を示す。

【0145】

【図85】図85は、実施例40に記載する、移植5～25日後のA 2 7 8 0 c i s異種移植マウスの体重を示す。

【0146】

【図86】図86は、実施例40に記載する、処置後25日目の試験におけるマウスの代表的写真を示す。

【0147】

【図87】図87は、実施例40に記載する、A 2 7 8 0 c i s異種移植マウスの腫瘍における遺伝子発現レベルを示す。

30

【0148】

【図88】図88は、実施例40に記載する、構造(I)の化合物で処置後のS n a i lおよびローディング・コントロールとしての β -アクチンについてのウェスタンブロット分析で測定したタンパク質発現レベルを示す。

【0149】

【図89】図89は、実施例40に記載する、血清におけるヒトA x l発現を示す。

【0150】

【図90-92】図90～92は、化合物VIを連続21日投与した対象からの1日目および21日目の化合物IV血漿濃度の代表的データを示す。

40

【0151】

【図93】図93は、化合物VIを連続21日投与した1日目および21日目に集めかつ曲線下面積(A U C)値として示す化合物VIおよび活性代謝物質データを提供する。

【0152】

【図94】図94は、形態Bの特徴的X R P Dピークを示す。

【0153】

【図95】図95は、形態BのT G A / D S C曲線を示す。

【0154】

【図96】図96は、形態Dの特徴的X R P Dピークを示す。

50

【0155】

【図97】図97は、形態DのTGA／DSC曲線を示す。

【0156】

【図98】図98Aは、結晶形態A、BおよびCのXRPDディフラクトグラムと比較を示す。図98Bは、結晶形態D、E、F、G、HおよびIのXRPDディフラクトグラムの比較を示す。

【0157】

【図99】図99A～99Iは、結晶形態A～Iの熱的挙動(DSC／TGAチャート)を示す。

【0158】

【図100】図100は、構造(I)の化合物がどのように多数の種に代謝変換されるかを概説する一般的スキームを示す。

【0159】

【図101】図101A～101Eは、代謝物質M2、M3、M4、M6およびM7の¹H(プロトン)NMRスペクトルを示す。

【0160】

【図102】図102A～102Bは、2種の異なるコホートにおける21日後の活性代謝物質の相対量を示す。

【0161】

【図103】図103A～103Dは、構造(I)の化合物の合成中間体の¹H(プロトン)NMRスペクトルを示す。

【0162】

【図104】図104A～104Bは、構造(I)の化合物がKRAS変異状態と無関係に結腸直腸癌(CRC)細胞株の細胞成長を阻害することを説明する。図104Aは、選択したCRC細胞株のKRAS変異状態を示す。図104Bは、構造(I)の化合物での処置72時間後のCRC細胞生存能決定およびCellTiter-Gloによる評価を示す。構造(I)の化合物は、KRAS変異状態と無関係に4.5nM～123nMのIC₅₀で効力を示した。

【0163】

【図105】図105A～105Bは、構造(I)の化合物が上皮性マーカーを調節することなく間葉性マーカーを抑制することを示す。HCT-116細胞を、示す濃度のAXL阻害剤R428、RXDX-106および構造(I)の化合物で24時間処置した。図105Aは、RT-qPCRにより定量したmRNA発現レベルを示す。図105Bは、ウェスタンブロットで分析したタンパク質発現レベルを示す。Snail発現は、500nM構造(I)の化合物で7.6倍(mRNA)および4.9倍(タンパク質)抑制された。

【0164】

【図106】図106A～106Cは、構造(I)の化合物のKRAS変異体HCT-116異種移植片モデルにおける腫瘍成長阻害を示す。胸腺ヌードマウスに、1000万細胞を背部側腹部に注射し、10マウスのコホートに層別化した。化合物を5%(w/v)TPGSおよび1%(v/v)PS80のH₂O溶液に調製し、強制経口投与により投与した。腫瘍体積(図106A)および体重を週2回測定した(図106B)。腫瘍内GAS6発現をRT-qPCRで定量した。40mg/kg 構造(I)の化合物コホートは、有害事象を伴わず、69%TGIを達成した(図106C)。

【0165】

【図107】図107A～107Bは、構造(I)の化合物のKRAS変異体PDX CRCモデルにおける腫瘍成長阻害を示す。Balb/cヌードマウスに原発ヒトCRC腫瘍の2～3mm断片を移植し、次いで10マウスのコホートに層別化した。構造(I)の化合物を、5%(w/v)TPGSおよび1%(v/v)PS80のH₂O溶液に調製し、強制経口投与により投与した。腫瘍体積(図107A)および体重(図107B)を週2回測定した。40mg/kg 構造(I)の化合物コホートは、有害事象を伴わず、44%TGIを達成した。

。

10

20

30

40

50

【0166】

【図108】図108A～108Eは、構造(I)の化合物は、KRAS変異体PDX CRCモデルにおいてWnt/ β -カテニン制御遺伝子Axin2/CCND1を下方制御しながら、sAXL/sGAS6濃度を抑制することを示す。sAXL(図108A)およびsGAS6(図108B)を、ELISAにより血清において定量した。腫瘍内GAS6(図108C)、Axin2(図108D)およびCCND1(図108E)をRT-qPCRで定量した。分析を27日処置したマウスで実施した(Axin2以外; 21日)。sAXLおよびsGAS6の抑制は、EMTの逆転を示す。Wnt/ β -カテニン関連遺伝子の構造(I)の化合物介在下方制御は、 β -カテニン安定化におけるAXLの先に報告されていた役割をさらに支持する。

10

【0167】

【図109】図109は、KRAS変異体PDX CRCモデルにおけるsAXL/sGAS6と腫瘍体積の正の相関により、それらが疾患進行のバイオマーカーである可能性が特定されることを示す。可溶性濃度を、各マウス血清で、ELISAと続く線形回帰分析により定量した。各相関の統計的有意: sAXLおよび腫瘍体積($P < .005$); およびsGAS6および腫瘍体積($P < .0005$)。

【0168】

【図110】図110A～110Bは、構造(I)の化合物処置NSCLC細胞におけるEMTマーカー発現を示す。H1650(図110A)およびA549細胞(図110B)を、2 μ Mまでの濃度の構造(I)の化合物で2時間処置し、その後snailおよびslug mRNA発現を標準qPCR方法を使用して評価した。

20

【0169】

【図111】図111A～111Bは、AXL阻害剤処置H1650およびA549細胞におけるEMTマーカータンパク質発現を示す。H1650細胞を0.1 μ M、0.5 μ Mまたは1.0 μ Mの構造(I)の化合物またはR428で24時間処置し、その後細胞を収集し、E-カドヘリンおよびsnailタンパク質発現を、標準ウェスタン免疫ブロット方法を使用して評価した(図111A)。A549細胞を、0.1 μ M、0.5 μ Mまたは1.0 μ M構造(I)の化合物またはR428で24時間処置し、その後細胞を収集し、E-カドヘリンおよびSnailタンパク質発現を、標準ウェスタン免疫ブロット方法を使用して評価した(図111B)。

30

【0170】

【図112】図112は、構造(I)の化合物処置H1650異種移植マウスにおけるslug mRNA発現を示す。H1650異種移植片腫瘍担持マウスを、構造(I)の化合物(40 mg/kg)で強制経口投与により処置し、その後腫瘍を、投与後種々の時点で採取した。SlugおよびE-カドヘリンmRNA発現を標準qPCR方法により評価した。

【0171】

【図113】図113は、構造(I)の化合物処置H1650異種移植マウスにおけるsnailタンパク質発現を示す。H1650異種移植片腫瘍担持マウスを、構造(I)の化合物(40 mg/kg)で強制経口投与により処置し、その後腫瘍を、投与後種々の時点で採取した。SlugおよびE-カドヘリンタンパク質発現を標準免疫ブロット方法により評価した。

40

【0172】

【図114】図114は、4T1モデルにおける構造(I)の化合物の薬物動態プロファイルを示す。4T1担持マウスを、60 mpkの構造(I)の化合物酒石酸塩でp.o.で処置した。腫瘍および血液を、示す時点で採取した。

【0173】

【図115】図115は、血清におけるサイトカインに対する構造(I)の化合物の効果を示す。Balb/cマウスに、4T1細胞を同所性に移植した。移植7日後、構造(I)の化合物酒石酸塩を投与した(60 mg/kg, p.o., Q.D.)。全血を、12日めの最後の投与後2時間、6時間および24時間に集めた。血清におけるサイトカインをMilliplexア

50

ッセイで測定した。正常は、腫瘍がない健常マウスを示す。n = 6 (媒体 : n = 5、正常 : n = 3)。エラーバーはSDを示す。N.Dは「データ無し」を示す。

【0174】

【図116】図116は、形態A'、A、B、CおよびDの水分収着等温線を示す。

【0175】

【図117】図117は、水分収着等温線前後の形態Aおよび形態DのXRPDパターンの比較を示す。

【0176】

【図118】図118は、形態Aおよび形態BのラマンスペクトルおよびそのPCAデータを示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0177】

発明の詳細な記載

A. 定義

次の記載において、本発明の種々の実施態様の完全な理解を提供するために、ある特定の詳細が示されている。しかしながら、当業者は、本発明がこれらの詳述を用いずに実施され得ることを理解する。

【0178】

文脈から他のことが必要でない限り、本明細書および特許請求の範囲を通して、用語「含む」および「含み」および「含んで」のようなその変形は、オープンな、包括的意味(すなわち、「含むが、限定されない」と解釈されるべきである。

20

【0179】

本明細書における「一つの実施態様」または「ある実施態様」の記載は、その実施態様に関連して記載される特定の特性、構造または特徴が、本発明の少なくとも一つの実施態様に含まれることを意味する。それ故に、本明細書の種々の場所における「一つの実施態様において」または「ある実施態様において」なる言い回しの存在は、全てが同じ実施態様を述べるとは限らない。さらに、特定の特性、構造または特徴を、1以上の実施態様において何らかの適当な方法で組み合わせ得る。

【0180】

他に定義しない限り、ここで使用する全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する分野の当業者に一般に理解されているのと同じ意味を有する。本明細書および特許請求の範囲で使用する単数表現は、文脈に明らかに反しない限り、複数を含む。

30

【0181】

「オキソ」は、=O置換基をいう。

【0182】

「アルキル」は、1~12炭素原子(C₁-C₁₂アルキル)、好ましくは1~8炭素原子(C₁-C₈アルキル)または1~6炭素原子(C₁-C₆アルキル)を有する、飽和または不飽和(すなわち、1以上の二重および/または三重結合を含む)かつ分子の残りに単結合により結合している、炭素および水素原子のみからなる直線状または分岐炭化水素鎖ラジカル、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル(イソプロピル)、n-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル(tert-ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、エテニル、プロプ-1-エニル、ブト-1-エニル、ペント-1-エニル、ペンタ-1,4-ジエニル、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどをいう。アルキルは、アルケニル(1以上の炭素-炭素二重結合)およびアルキニル(エチニルなどの1以上の炭素-炭素三重結合)を含む。本明細書において特に断らない限り、アルキル基は場合により置換されている。

40

【0183】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨードをいう。

【0184】

ここで使用する用語「置換」は、少なくとも一つの水素原子が、F、Cl、Brおよび

50

I などのハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基およびエステル基などの基の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基およびスルホキシド基などの基における硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、N-オキシド、イミドおよびエナミンなどの基における窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基およびトリアリールシリル基などの基におけるケイ素原子；および種々の他の基の他のヘテロ原子などの、しかし、これらに限定されない非水素原子への結合に置き換えられることを意味する。「置換」はまた、1 以上の水素原子が、オキソ、カルボニル、カルボキシルおよびエステル基における酸素；およびイミン、オキシム、ヒドラゾンおよびニトリルなどの基における窒素などのヘテロ原子への高次結合(例えば、二重または三重結合)に置き換わることも意味する。例えば、ある実施態様において、「置換」は、1 以上の水素原子が $-NR_g R_h$ 、 $-NR_g C(=O)R_h$ 、 $-NR_g C(=O)NR_g R_h$ 、 $-NR_g C(=O)OR_h$ 、 $-NR_g SO_2 R_h$ 、 $-OC(=O)NR_g R_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2 R_g$ 、 $-OSO_2 R_g$ 、 $-SO_2 OR_g$ 、 $=NSO_2 R_g$ および $-SO_2 NR_g R_h$ に置き換わることも意味する。「置換」はまた 1 以上の水素原子が $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_g R_h$ 、 $-CH_2 SO_2 R_g$ 、 $-CH_2 SO_2 NR_g R_h$ に置き換わることも意味する。前記において、 R_g および R_h は同一でも異なってもよく、独立して水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミニル、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリールおよび／またはヘテロアリールアルキルである。「置換」は、さらに 1 以上の水素原子がアミニル、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミニル、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリールおよび／またはヘテロアリールアルキル基への結合に置き換わることも意味する。さらに、前記置換基の各々も、上記置換基の 1 以上で場合により置換されていてよい。

【0185】

用語「有効量」または「治療有効量」は、下に定義する疾患処置を含むが、これに限定されない意図される適用に十分に有効である、ここに記載する化合物(例えば、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の酒石酸塩などの薬学的に許容される塩)の量をいう。治療有効量は、当業者により容易に決定され得る、意図される処置適用(インビボ)または処置される対象および疾患状態、例えば、対象の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与方式などにより変わり得る。本用語はまた、標的細胞における特定の応答、例えば、血小板粘着および／または細胞遊走の減少を誘発する量にも適用される。具体的用量は、選択される特定の化合物、従うべき投与レジメン、他の化合物と組み合わせて投与されるか否か、投与のタイミング、投与される組織および運搬される物理的送達系による。

【0186】

「腫瘍」を含む「癌」は、身体上の臓器および系の正常機能を妨害する、細胞の制御されない成長および／または細胞生存の異常増加および／またはアポトーシスの阻害をいう。「癌」(例えば、腫瘍)は、固形および非固形癌を含む。癌または腫瘍を有する対象は、対象体内に、客観的に測定可能な数の癌細胞が存在する。「癌」は、良性および悪性癌(例えば、それぞれ良性および悪性腫瘍)ならびに休止状態腫瘍または微小転移を含む。

【0187】

特定の治療に「抵抗性」である癌は、持続性疾患を示すまたは治療剤投与後の完全寛解が6か月以内である癌をいう。ある実施態様において、特定の治療に抵抗性である癌を有する対象は、治療に対する統計的に有意な客観的応答がないことを示す。対象は、該対象がCA-125レベル正常(例えば、46 U/mL未満)およびCTスキャン正常であるならば、「完全寛解」と見なされる。ある実施態様において、癌は、治療を受けているにも関

10

20

30

40

50

わらずまたは該治療の最後の投与から6か月以内に癌が進行するならば、その特定の治療に対して抵抗性である。

【0188】

再発性癌は、根絶または消失した部位に出現する癌をいう。処置抵抗性癌(例えば、プラチナ抵抗性)は、癌が進行したならば(例えば、造影により確認)、対象が最後の処置を受けて6か月以内に再発したならば、「再発性」である。例えば、プラチナ抵抗性癌は、対象が最後のプラチナベースの化学療法を受けて6か月以内に再発したならば、再発性である。

【0189】

AMLを有する対象に関してここで使用する用語「難治性」は、当分野で通常の意味を有し、処置後、例えば、処置後1週間以内、2週間以内、4週間以内または2か月以内に骨髓に白血病細胞が残っている対象をいい得る。

10

【0190】

癌は、無期限に長期に癌が存在するまたは同じ状態のままであるならば、「持続性」である。

【0191】

ここで使用する用語「再燃」は、当分野で通常の意味を有し、処置による完全寛解(例えば、最初の完全寛解)の期間の後のAMLまたはAMLの徴候および症状の再発をいい得る。ある実施態様において、再燃は、医師が臨床的評価により決定し得る、完全寛解後の疾患の再発をいい得る。

20

【0192】

癌は、癌が治療の最後の投与後6～12か月に進行したならば、該治療に「部分的感受性」(例えば、部分的プラチナ感受性)である。

【0193】

癌は、癌が治療の最後の投与後12か月以降に進行したならば、該治療に「感受性」(例えば、プラチナ感受性)である。「転移反応」は、癌のその原発部位からからの他の場所への拡散をいう。「転移」は、元の場所から遊走し、重要な臓器に着床する癌であり、これは、罹患臓器の機能的悪化により最終的に対象を死亡させ得る。転移反応は、癌細胞は原発腫瘍から離脱し、リンパ管および血管に浸透し、血流を介して循環し、体のどこかの正常組織における遠位病巣で増殖する(転移する)連続的過程である。新しい部位で、細胞は血液供給を確立し、命を脅かす細胞塊を形成するよう増殖し得る。転移反応は、近位または遠位であり得る。腫瘍細胞内の刺激性および阻害性両者の分子経路がこの挙動を制御し、新規部位における腫瘍細胞と宿主細胞の相互作用も顕著である。

30

【0194】

少なくとも「疾患安定」である対象は、i R E C I S Tに従い治療に対して疾患安定、部分的応答または完全応答である対象をいう。

【0195】

ここで使用する「処置」または「処置する」は、治療的利益および／または予防的利益を含むが、これらに限定されない疾患、障害または医学的状态に関する有利または所望の結果を得るアプローチをいう。治療的利益により、処置される根底の障害の根絶または改善が意味される。また、治療的利益は、対象がまだ根底の障害に罹患しているかもしれないことにかかわらず、対象において改善が観察されるように、根底の障害と関連する生理学的症状の1以上の根絶または改善により達成される。ある実施態様において、予防的利益について、組成物は、特定の疾患を発症するリスクのある対象または、疾患の診断はまだされていない場合でも、疾患の生理学的症状の1以上が報告されている対象に投与される。

40

【0196】

ここで使用する用語「処置サイクル」は、当分野で通常の意味を有し、休薬期間を含み、一定スケジュールで繰り返される、1以上の一連の処置をいい得る。

【0197】

50

「治療効果」は、その用語がここで使用される限り、上記治療的利益および／または予防的利益を包含する。予防効果は、疾患または状態の出現の遅延または排除、疾患または状態の症状の開始の遅延または排除、疾患または状態の進行の遅延、停止または逆転または任意のこれらの組み合わせを含む。

【0198】

ここで使用する用語「共投与」、「と組み合わせて投与」およびその文法上同意義のものは、ヒトを含む動物への2以上の薬剤を、両剤および／またはその代謝物質が対象に同時に存在するように投与することを含む。共投与は、別々の組成物の同時の投与、別々の組成物の異なる時間での投与または両剤が存在する組成物の投与を含む。

【0199】

「薬学的に許容される塩」は、酸および塩基両者の付加塩を含む。

【0200】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性および性質を保持し、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではなく、かつ塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのしかしこれらに限定されない無機酸および、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、樟脳酸、カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸(例えば、L-(+)-酒石酸)、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などの、しかしこれらに限定されない有機酸と形成された塩をいう。

【0201】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的有効性および性質を保持し、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない塩をいう。これらの塩は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の付加により調製される。無機塩基由来の塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などを含むが、これらに限定されない。好ましい無機塩は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩である。有機塩基由来の塩は、1級、2級および3級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えばアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ペペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩を含むが、これらに限定されない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

【0202】

ある実施態様において、薬学的に許容される塩は、4級アミンアルキルハライド塩(例えば、メチルブロマイド)などの4級アンモニウム塩を含む。

10

20

30

40

50

【0203】

「抗癌剤」、「抗腫瘍剤」または「化学療法剤」は、新生物状態の処置に有用なあらゆる薬剤をいう。抗癌剤の1群は化学療法剤を含む。「化学療法」は、静脈内、経口、筋肉内、腹腔内、膀胱内、皮下、経皮、パッカルまたは吸入または坐薬の形態を含む、種々の方法による癌患者への1以上の化学療法薬物および／または他の薬剤の投与を意味する。

【0204】

「対象」は、哺乳動物、例えばヒトなどの動物をいう。ここに記載する方法は、ヒト治療および獣医適用の両者で有用であり得る。ある実施態様において、対象は哺乳動物であり、ある実施態様において、対象はヒトである。

【0205】

「哺乳動物」は、ヒトおよび実験動物および家庭で飼うペット(例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ)などの飼育動物ならびに野生生物などの非飼育動物などを含む。

【0206】

「放射線療法」は、対象を、アルファ粒子放射性核種(例えば、アクチニウムおよびトリウム放射性核種)、低線エネルギー付与(L E T)放射線放出体(すなわち、ベータ放射体)、転換電子放射体(例えば、ストロンチウム-89およびサマリウム-153-EDTMPまたはx線、ガンマ線および中性子線を含むが、これらに限定されない高エネルギー放射線などの放射線放出体に、施術者に知られる所定の方法および組成物を使用して曝すことを意味する。

【0207】

「プロドラッグ」は、ここに記載する生物学的活性塩(例えば、構造(I)の酒石酸塩)に、生理学的条件下または加溶媒分解により変換され得る化合物を意味する。それ故に、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容される生物学的活性化合物の前駆体をいう。ある態様において、プロドラッグは、対象に投与したとき不活性であるが、インビボで、例えば、加水分解により、活性化合物に変換される。プロドラッグ化合物は、しばしば、溶解度、組織適合性または哺乳動物にける遅延放出の利点を提供する(例えば、Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 79, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)参照)。プロドラッグの記載は、Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供され、その両者を、引用により全体を本明細書に包含させる。用語「プロドラッグ」はまた何らかの共有結合担体を含むことを意味し、これは、このようなプロドラッグが哺乳動物対象に投与されたとき、インビボで活性化合物を遊離する。ここに記載する活性化合物のプロドラッグは、一般に、修飾が、所定の操作でまたはインビボで、開裂されて親活性化合物となるような方法で、活性化合物に存在する官能基を修飾することにより製造される。プロドラッグは、ヒドロキシ基、アミノ基またはメルカプト基が、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物対象に投与されたとき、それぞれ、遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離メルカプト基を形成するように任意の基に結合している、化合物を含む。プロドラッグの例は、活性化合物におけるヒドロキシ官能基の酢酸エステル、ギ酸エステルおよび安息香酸エステル誘導体またはアミン官能基のアセトアミド、ホルムアミドおよびベンズアミド誘導体などを含むが、これらに限定されない。

【0208】

用語「インビボ」は、対象体内で起こる事象をいう。

【0209】

「約」および「凡そ」は、特定の固体形態を述べるために提供される数値または値の範囲、例えば、融解、脱水、脱溶媒和またはガラス転移を述べる、例えば、特定の温度または温度範囲；例えば、温度または湿度の関数としての質量変化などの質量変化；例えば、質量またはパーセンテージでの溶媒または水分含量；または例えば、IRまたはラマンスペクトロスコピーまたはXRPDによる分析におけるピーク位置と組み合わせて使用され

10

20

30

40

50

るとき、その値または値の範囲が、特定の固体状態形態をなお表しながら、当業者に合理的であると見做される程度に逸脱し得ることを示す。具体的に、用語「約」および「凡そ」は、この文脈で使用されるとき、該数値または値の範囲が、特定の組成物または固体状態形態をなお表しながら、その記載する値または値の範囲の20%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%または0.01%変わり得ることを示す。

【0210】

ここで使用する「実質的に同一」は、サンプル位置決めもしくは取り扱いまたは追跡もしくは物理的特徴を得るために用いる装置の同一性と一般に関係する、または実験室環境または分析装置内もしくはそれらの相互間で通常起こる、他の変動または揺らぎによる、変動の範囲内のピーク位置および振幅または強度と同等である値またはデータ追跡が同等である測定された物理的特性をいう。

10

【0211】

ここで使用する「実質的に純粋」は、重量で約3%未満または約2%未満の総不純物またはより好ましくは約1重量%未満の水および／または約0.5重量%未満の分解または合成副産物または残存有機溶媒などの不純物を含む、ここに記載する化合物の固体状態形態をいう。

【0212】

ここで使用する「本質的に純粋」は、ここに記載する化合物の一つの形態であって、ここで、該形態における不純物または関連物質の合計が、1%未満、好ましくは0.75%未満、より好ましくは0.5%未満であり、かつ残存溶媒および水が1%未満、好ましくは0.75%未満、より好ましくは0.5%未満、さらに好ましくは0.25重量%未満である形態をいう。

20

【0213】

ここでの用語「結晶形態」および関連用語は、多形、溶媒和物、水和物、混合溶媒和物、共結晶および他の分子複合体を含むが、これらに限定されない、ある物質の種々の結晶形態をいう。結晶形態は、ある物質の種々の結晶形態の混合物、例えば、複数擬多形もしくは多形形態の組み合わせ、1以上の多形形態と1以上の擬多形の組み合わせまたはこのような形態と非晶質もしくは非固体状態形態の物質の組み合わせなどであってもよいが、それらに限らない。典型的組み合わせは、ある多形形態とある擬多形形態の混合物または多形もしくは擬多形形態と非晶質物質の混合物などの2以上の多形または擬多形形態のものである。一般に結晶形態は、XRPDパターンにより互いに区別できる。種々の結晶形態を有するが、XRPDパターンが本質的に同一である固体状態形態は、種々の形態が物理的形態と関連する種々の性質を示し得るため、異なる結晶形態と考えられる。物理的形態と関連する性質は、溶解速度、安定性、吸湿性、機械的性質、例えば硬度、引張強度、適合性(打錠)および取り扱い、例えば、流動させる、濾過する、混合することに関連するものならびに種々の多形についてここに記載する他の物理的または製剤学的性質を含む。

30

【0214】

ここに開示する本発明の実施態様はまた、1以上の原子が異なる原子質量または質量数を有する原子に置き換えられた、同位体標識されている構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩も包含する(すなわち、構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩の「同位体形態」)。開示する化合物に取り込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I および ^{125}I を含む。これらの放射標識化合物は、例えば、作用の部位もしくは方式または薬理学的に重要な作用部位への結合親和性の特徴づけにより、化合物の有効性を決定または測定するのに有用である。ある同位体標識した構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩、例えば、放射性同位体が組み込まれたものは、薬物および／または基質の組織分布試験に有用である。放射性同位体トリチウム(すなわち ^3H)および炭素-14(すなわち ^{14}C)は、その取り込みの容易さおよび検出手段が用意できる点で

40

50

、この目的のために特に有用である。

【0215】

重水素(すなわち、 ^2H)などの思い同位体での置換は、大きな代謝安定性に起因するある治療的利点、例えば、インビボ半減期延長または必要投与量減少を提供できるため、ある状況において好ましい。

【0216】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N などの陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占拠を試験する陽電子放射断層撮影(PET)試験に有用であり得る。構造(I)の化合物の同位体標識した塩は、一般に当業者に知られる慣用方法によりまたは下に示す実施例に記載したものに準ずる方法で、予め用いた非標識反応材の代わりに適切な同位体標識した反応材を使用して、製造され得る。

10

【0217】

本明細書に記載する式の置換基および／または可変基の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらすときのみ許容されることは理解される。「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度で単離し、かつ有効な治療剤に製剤するのに耐えられる十分な強度を有する化合物を意味する。

【0218】

「所望により」または「場合により」は、その前に記載されている状況の事象が起こっても起こらなくてもよく、かつ該記載は該事象もしくは状況が起こる場合および起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「場合により置換されているアリール」は、該アリール基が置換されていてもされていなくてもよく、かつ本記載は置換アリール基および置換基を有しないアリール基の両者を含むことを意味する。

20

【0219】

「医薬組成物」は、本発明の化合物と、生物学的活性化合物の哺乳動物、例えば、ヒトへの送達について当分野で一般に認められる媒体の製剤をいう。このような媒体は、全ての薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む。

【0220】

「薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物」は、制限なく、あらゆるアジュバント、担体、添加物、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素／着色剤、風味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定化剤、等張剤、溶媒または乳化剤を含み、ヒトまたは飼育動物への使用について米国食品医薬品局が許容しているものとして承認されているものである。

30

【0221】

「双性イオン形」は、少なくとも一つの官能基が正電荷を有し、一つの官能基が負電荷を有し、分子全体の正味の電化が0である、化合物(例えば構造(II'))の形態をいう。例えば、ホスフェート基($-\text{PO}_3\text{H}_2$)は陰イオン形(例えば、 $-\text{PO}_3\text{H}^-$)で存在でき、同分子内の窒素原子はプロトン化(陽イオン)形態で存在し得る。

【0222】

「互変異性体」は、分子のある原子から、同分子の他の原子へのプロトンシフトをいう。本実施態様は、それ故に、開示する化合物の互変異性体を含む。

40

【0223】

「単位用量」は、予定量の活性成分を含む、医薬組成物の個別の量である。活性成分の量は、一般に対象に投与される活性成分の投与量および／またはこのような投与量の1/2または1/3のようなこのような投与量の便利な分数に相当する。

【0224】

ここで使用する化学命名プロトコールおよび構造図式は、ACD/Name Version 9.07ソフトウェアプログラムおよび／またはChemDraw Ultra Version 11.0.1ソフトウェア命名プログラム(CambridgeSoft)を使用する、I.U.P.A.C.命名システムの改変版である。ここで使用する複雑な化学名について、ある置換基は、一般にそれが結合する基の前に名付ける。例えば、シクロプロピルエチルは、エチル主鎖とシクロプロピル置換基を含む。全

50

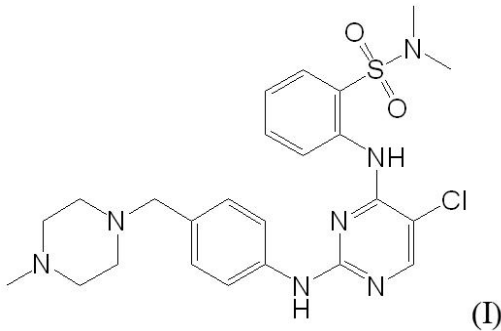
ての結合はここでの化学構造図式で特定され、一部の炭素原子における全結合を除き、原子価を満たすのに十分な水素原子に結合しているものと仮定される。

【0225】

B. 構造(I)の酒石酸塩の化合物

一つの態様において、本発明は、構造(I)

【化24】



10

の酒石酸塩の化合物を提供する。

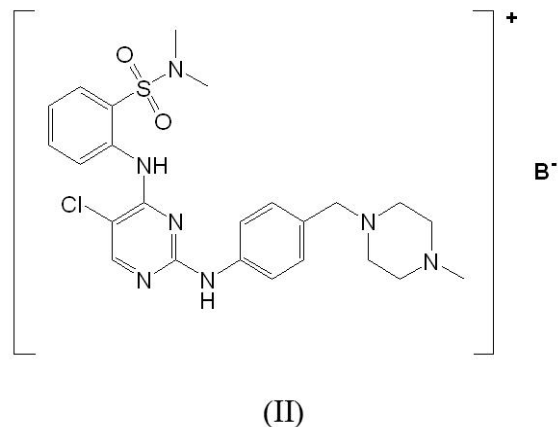
【0226】

ある実施態様において、酒石酸塩はL-(+)-酒石酸の塩である。ある特定の実施態様において、構造(I)の化合物の酒石酸塩は結晶または部分的結晶固体である。

【0227】

構造(I)の化合物の他の塩形態が提供される。塩は薬学的に許容される塩であり得る。構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、次の構造

【化25】



30

[B⁻は、塩形成に使用される酸の共役塩基である。]

により表され得る。ある実施態様において、薬学的に許容される塩はリン酸塩である。ある実施態様において、薬学的に許容される塩はリンゴ塩酸である。ある実施態様において、薬学的に許容される塩はコハク酸塩である。ある実施態様において、薬学的に許容される塩はベンゼンスルホン酸塩である。

40

【0228】

構造(I)の化合物の数種の塩を、実施例1に記載のとおりスクリーニングした。酒石酸塩は、実施例2および3に記載のとおり、バイオアベイラビリティなどの好都合な薬物動態性質を示した。

【0229】

1. 化学量論および結晶形態

ある実施態様において、酒石酸対構造(I)の化合物のモル比は、約4:1~約1:4、約3.5:1~約1:3.5、約3.2:1~約1:3.2、約3:1~約1:3、約2.7:1~約1:2.7、約2.5:1~約1:2.5、約2.2:1~約1:2.2、約2:1~約1:2.2、約1.8:1~約1:2.2、約1.5:1~約1:2.2、約1.2:1~

50

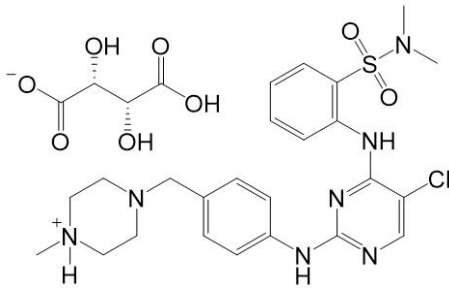
約 1 : 2.2、約 1.1 : 1 ~ 約 1 : 2.2、約 0.8 : 1 ~ 約 1 : 2.2、約 0.5 : 1 ~ 約 1 : 2.2、約 0.2 : 1 ~ 約 1 : 2.2、約 0.1 : 1 ~ 約 1 : 2.2 または約 2 : 1 ~ 約 1 : 2.5 の範囲である。

【0230】

ある実施態様において、酒石酸対構造(I)の化合物のモル比は約 1 : 1 ; 例えば、約 0.8 : 1 ~ 約 1.2 : 1 である。ある実施態様において、モル比は 0.8 : 1、0.9 : 1、1 : 1、1.1 : 1 または 1.2 : 1 である。特定の実施態様において、モル比は 1 : 1 である。他の特定の実施態様において、モル比は 1.2 : 1 である。特定の実施態様は、次の構造(IIa)

【化26】

10



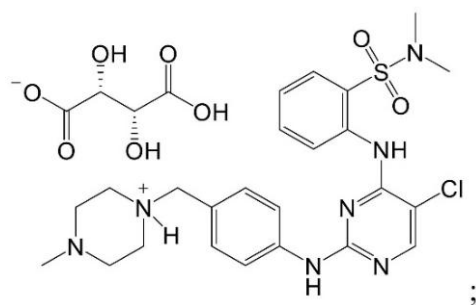
を有する酒石酸塩を提供する。

【0231】

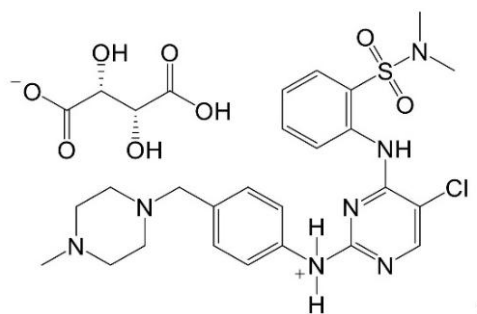
20

ある実施態様において、構造(I)の酒石酸塩の化合物は次の構造(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIf)、(IIg)または(IIh)の一つを有する。

【化 2 7】

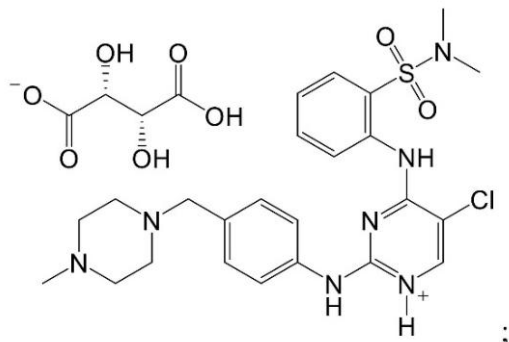


(IIb)

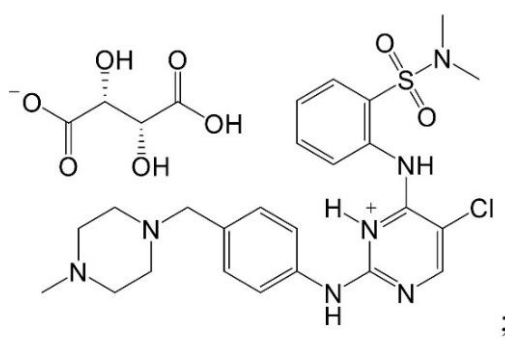


(IIc)

10

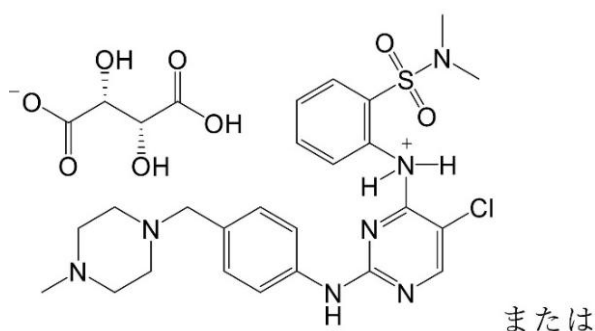


(IIId)



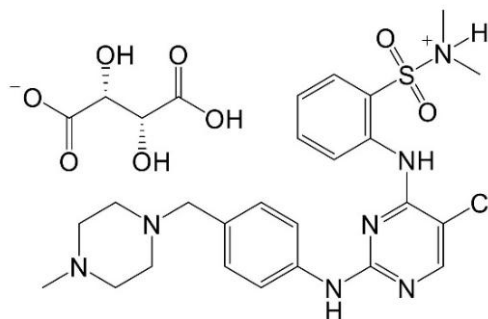
(IIe)

20



(IIIf)

または



(IIg)

30

【0232】

a. 形態 B

ある実施態様において、約 1 : 1 の化学量論を有する酒石酸塩は結晶形態 B のものであり、X 線粉末回折 (XRPD)、示差走査熱量測定 (DSC) および熱重量分析 (TGA) の 1 以上により特徴づけられる。特定の実施態様において、形態 B は、1 : 1 の酒石酸対構造 (I) の化合物のモル比を有する。他の特定の実施態様において、形態 B は、1.2 : 1 の酒石酸対構造 (I) の化合物のモル比を有する。

40

【0233】

ある実施態様において、形態 B は、約 22 °C の温度で、2 θ 単位で、 7.5 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 および 19.0 ± 0.2 から選択される 2 以上のピークを含む XRPD パターンにより特徴づけられる。ある実施態様において、形態 B の XRPD パターンは、 7.5 ± 0.2 、 10.3 ± 0.2 、 18.9 ± 0.2 および 19.0 ± 0.2 から選択される 2、3 または 4 ピークを含む。ある実施態様において、XRPD パターンは、図 62 のものと実質的に同一である。ある実施態様において、XRPD パターンは、図 94 に挙げられるピークから選択される 1 以上 (例えば、1、2、3、4 または 5) のさらなるピークを含む。

50

【0234】

ある実施態様において、形態Bは、℃単位で、約101.9に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムにより特徴づけられる。ある実施態様において、DSCサーモグラムは、℃単位で、約140.1に吸熱ピークを含む。ある実施態様において、DSCサーモグラムは、℃単位で、約101.9および140.1に吸熱ピークを含む。特定の実施態様において、DSCサーモグラムは、図95のものと実質的に同一である。

【0235】

ある実施態様において、形態Bは、160℃で約2.3%の重量喪失を示すTGAサーモグラムにより特徴づけられる。特定の実施態様において、TGAサーモグラムは、図95に示すサーモグラムと実質的に同一である。

10

【0236】

形態Bの物理的および化学的性質は、実施例26、表17に記載する。形態Bの毒物動態および毒物プロファイルは、実施例27に記載する。

【0237】

b. 形態D

ある実施態様において、約1:1の化学量論を有する酒石酸塩は結晶形態Dのものであり、XRPD、DSCおよびTGAの1以上により特徴づけられる。特定の実施態様において、形態Dは、1:1の酒石酸対構造(I)の化合物のモル比を有する。

【0238】

ある実施態様において、形態Dは、約22℃の温度で、2θ単位で、 12.8 ± 0.2 および 18.9 ± 0.2 にピークを含むXRPDパターンにより特徴づけられる。ある実施態様において、XRPDパターンは、図63のものと実質的に同一である。ある実施態様において、XRPDパターンは、図96に挙げられるピークから選択される1以上(例えば、1、2、3、4または5)のさらなるピークを含む。

20

【0239】

ある実施態様において、形態Dは、℃単位で、約79.4の吸熱ピークにより特徴づけられる。ある実施態様において、DSCサーモグラムは、℃単位で、約140.7に吸熱ピークを含む。ある実施態様において、DSCサーモグラムは、℃単位で、約79.4および140.7に吸熱ピークを含む。DSCサーモグラムは、図97のものと実質的に同一である。

30

【0240】

ある実施態様において、形態Dは、160℃で約2.0%の重量喪失を示すTGAサーモグラムにより特徴づけられる。特定の実施態様において、TGAサーモグラムは、図97のものと実質的に同一である。

【0241】

ある実施態様において、約1:1の化学量論を有する酒石酸塩は形態Dを含む。ある実施態様において、約1:1の化学量論を有する酒石酸塩は本質的に形態Dからなる。ある実施態様において、形態Dは本質的に純粋である。

【0242】

形態Bの物理的および化学的性質は、実施例26、表17に記載する。形態Bの毒物動態および毒物学プロファイルは、実施例27に記載する。

40

【0243】

c. 形態A'

ある実施態様において、約1.5:1の化学量論を有する酒石酸塩は結晶形態A'のものであり、XRPD、DSCおよびTGAの1以上により特徴づけられる。ある実施態様において、酒石酸対構造(I)の化合物のモル比は約1.5:1;例えば、約1.4:1~約1.6:1である。ある実施態様において、モル比は1.4:1、1.5:1または1.6:1である。特定の実施態様において、モル比は1.5:1である。ある実施態様において、結晶形態Aは、約182.3℃に吸熱ピークを含むDSCサーモグラムにより特徴づけられる。ある実施態様において、吸熱ピークは約170.5℃の開始温度を有する。

50

【0244】

ある実施態様において、約1.5 : 1の化学量論を有する酒石酸塩は形態A'を含む。
ある実施態様において、約1.5 : 1の化学量論を有する酒石酸塩は本質的に形態A'からなる。ある実施態様において、形態A'は本質的に純粋である。

【0245】

d. 形態A

ある実施態様において、約2 : 1の化学量論を有する酒石酸塩は結晶形態Aのものであり、XRPD、DSCおよびTGAの1以上により特徴づけられる。ある実施態様において、酒石酸対構造(I)の化合物のモル比は約2.2 : 1 ~ 約1.9 : 1の範囲である。特定の
実施態様において、モル比は2 : 1である。

10

【0246】

ある実施態様において、形態Aは、約22℃の温度で、2θ単位で、 7.0 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 および 25.5 ± 0.2 から選択される3以上のピークを含むXRPDパターンにより特徴づけられる。ある実施態様において、形態AのXRPDパターンは、 7.0 ± 0.2 、 11.2 ± 0.2 、 15.4 ± 0.2 、 16.3 ± 0.2 、 17.1 ± 0.2 、 19.9 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 および 25.5 ± 0.2 から選択される3、4、5、6、7または8ピークを含む。ある実施態様において、XRPDパターンは、図61のものと実質的に同一である。ある実施態様において、XRPDパターンは、表1に挙げるピークから選択される1以上(例えば、1、2、3、4または5)のさらなるピークを含む。

20

【0247】

【表 1】

表 1. 形態 A の X 線粉末ディフラクトグラムデータの表

角度	D 値	正味強度	総強度	相対的強度
7.016	12.58927	872	1003	39.7%
7.137	12.37531	283	413	12.9%
7.671	11.51594	89.1	210	4.1%
8.655	10.20899	379	489	17.3%
9.869	8.95559	442	542	20.1%
10.751	8.22221	215	312	9.8%
11.241	7.86498	2195	2290	100.0%
13.701	6.45790	223	312	10.2%
14.070	6.28943	34.2	128	1.6%
14.457	6.12183	595	692	27.1%
14.914	5.93526	129	229	5.9%
15.402	5.74823	990	1093	45.1%
15.921	5.56201	114	222	5.2%
16.286	5.43814	666	776	30.4%
17.046	5.19745	1012	1124	46.1%
17.392	5.09476	473	585	21.5%
17.562	5.04590	505	616	23.0%
18.035	4.91450	65.4	173	3.0%
18.371	4.82545	226	330	10.3%
19.280	4.60009	427	532	19.5%
19.910	4.45589	1229	1339	56.0%
20.445	4.34050	406	517	18.5%
20.752	4.27683	172	282	7.8%
20.915	4.24395	130	239	5.9%
21.235	4.18071	279	387	12.7%
21.579	4.11474	799	904	36.4%
21.909	4.05363	38.7	139	1.8%
22.383	3.96882	110	208	5.0%
22.665	3.91998	512	609	23.3%
23.147	3.83948	78.3	174	3.6%

10

20

30

【表 2】

2 3.5 3 8	3.7 7 6 5 8	4 1 7	5 0 9	1 9.0 %
2 4.1 1 1	3.6 8 8 0 7	6 4.8	1 4 9	3.0 %
2 4.6 7 0	3.6 0 5 8 3	9 5.8	1 8 0	4.4 %
2 5.5 3 3	3.4 8 5 9 0	7 8 9	8 8 0	3 6.0 %
2 6.1 7 0	3.4 0 2 3 9	4 4.5	1 3 7	2.0 %
2 6.9 0 4	3.3 1 1 3 1	5 1 8	6 1 4	2 3.6 %
2 7.3 6 6	3.2 5 6 3 8	1 1 4	2 1 3	5.2 %
2 7.5 7 5	3.2 3 2 2 3	7 8.8	1 8 0	3.6 %
2 8.1 6 7	3.1 6 5 6 1	1 6 3	2 6 6	7.4 %
2 8.2 8 2	3.1 5 3 0 1	1 4 6	2 5 0	6.7 %
2 8.5 4 2	3.1 2 4 8 4	1 4 6	2 5 0	6.7 %
2 8.9 6 0	3.0 8 0 7 0	3 2.3	1 3 7	1.5 %
2 9.2 2 8	3.0 5 3 0 4	3 3.5	1 3 8	1.5 %
2 9.4 8 5	3.0 2 7 0 1	2 8.9	1 3 5	1.3 %
3 0.0 6 6	2.9 6 9 8 6	1 5 5	2 6 5	7.0 %
3 0.4 6 1	2.9 3 2 2 6	1 0 4	2 1 5	4.8 %
3 1.0 0 2	2.8 8 2 2 3	1 8 9	2 9 9	8.6 %
3 1.4 4 0	2.8 4 3 1 0	6 2.4	1 6 9	2.8 %
3 2.0 5 6	2.7 8 9 8 4	3 4.6	1 3 9	1.6 %
3 2.3 6 2	2.7 6 4 1 6	9 0.1	1 9 5	4.1 %
3 3.2 7 9	2.6 9 0 0 8	9 9.6	2 0 2	4.5 %
3 4.5 1 1	2.5 9 6 8 3	5 9.1	1 5 7	2.7 %
3 6.2 6 1	2.4 7 5 4 2	4 6.4	1 3 6	2.1 %
3 7.0 8 4	2.4 2 2 3 3	4 5.3	1 3 6	2.1 %
3 7.3 8 6	2.4 0 3 4 8	3 3.8	1 2 3	1.5 %
3 8.9 8 3	2.3 0 8 6 0	4 6.3	1 2 6	2.1 %

【0 2 4 8】

ある実施態様において、形態 A は、約 1 8 5.0℃～1 9 4.0℃の吸熱ピーク値を含む D S C サーモグラムにより特徴づけられる。ある実施態様において、吸熱ピーク値は、約 1 8 6.0℃～1 9 3.0℃、約 1 8 7.0℃～1 9 2.0℃または約 1 8 8.0℃～1 9 1.0℃の範囲の温度である。一部のより具体的実施態様において、吸熱ピーク値は約 1 8 9.1℃である。

【0 2 4 9】

ある実施態様において、形態 A は、約 1 4 8.0℃～1 5 5.0℃の吸熱ピーク値を含む D S C サーモグラムにより特徴づけられる。ある実施態様において、吸熱ピーク値は、示差走査熱量測定により決定して、約 1 5 0.0℃～1 5 4.0℃、約 1 5 1.0℃～1 5 3.0℃または約 1 5 1.5℃～1 5 2.5℃の範囲の温度である。一部のより具体的実施態様において、吸熱ピーク値は約 1 5 2.1℃である。

【0 2 5 0】

ある実施態様において、形態 A は、約 1 8 5.0℃～1 9 4.0℃および約 1 4 8.0℃～1 5 5.0℃の吸熱ピーク値を含む D S C サーモグラムにより特徴づけられる。ある実施態様において、吸熱ピーク値は、約 1 8 6.0℃～1 9 3.0℃、約 1 8 7.0℃～1 9 2.0℃または約 1 8 8.0℃～1 9 1.0℃および約 1 5 0.0℃～1 5 4.0℃、約 1 5 1.0℃～1 5 3.0℃または約 1 5 1.5℃～1 5 2.5℃の範囲の温度である。一部のより具体的実施態様において、吸熱ピーク値は約 1 8 9.1℃および約 1 5 2.1℃である。

【0 2 5 1】

ある実施態様において、形態 A は、℃単位で、約 107.8 に吸熱ピークを含む DSC サーモグラムにより特徴づけられる。ある実施態様において、DSC サーモグラムは、℃単位で、約 152.1 に吸熱ピークを含む。ある実施態様において、DSC サーモグラムは、℃単位で、約 189.1 に吸熱ピークを含む。ある実施態様において、DSC サーモグラムは、℃単位で、約 107.8、約 152.1 および約 189.1 に吸熱ピークを含む。ある実施態様において、DSC サーモグラムは、図 64 のものと実質的に同一である。

【0252】

ある実施態様において、形態 A は、160℃で約 1.8% の重量喪失を示す TGA サーモグラムにより特徴づけられる。ある実施態様において、TGA サーモグラムは、図 64 のものと実質的に同一である。

【0253】

ある実施態様において、約 2 : 1 の化学量論を有する酒石酸塩は形態 A を含む。ある実施態様において、約 2 : 1 の化学量論を有する酒石酸塩は本質的に形態 A からなる。ある実施態様において、形態 A は本質的に純粋である。形態 A の物理的および化学的性質は、実施例 26、表 7 に記載する。形態 A の毒物動態学および毒物学プロファイルは、実施例 27 に記載する。

【0254】

e. 形態 C、E、F、G、H および I

構造 (I) の化合物の酒石酸塩は、表 2 に要約する他の結晶形態で存在する。

【0255】

【表 3】

表 2. 構造 (I) の酒石酸塩の結晶形態

結晶形態	形態 A から溶媒スクリーニング	形態 A からスラリースクリーニング	形態 D からスラリースクリーニング	化学量論	HPLC による安定性	DSC 開始 (°C)	水分収着等温線
A	+++	+++	形成されず	1:1.5	安定	170.52	吸湿性
				1:2	安定	187.06	吸湿性
B	+	+		1:1.2		131.62	吸湿性
C	+					165.76	吸湿性
D	形成されず	形成されず	++	1:1	安定	127.43	吸湿性
E			+			102.33	
F			++			61.06	
G			+			128.61	
H			+			139.36	
I			+			118.60	

+++ : 3 溶媒系以上で形成

++ : 数溶媒系で形成

+: 1 溶媒系でのみまたは高温でのみ形成

【0256】

多形スクリーニング試験から、10 結晶形態、形態 A (1 : 2)、A' (1 : 1.5)、B、C、D、E、F、G、H および I は、図 98 に示す XRPD パターンにより割り当てられた。これらの結晶形態の熱挙動 (DSC / TGA チャート) は、図 99A ~ 99I に示す。

【0257】

下記スラリースクリーニングおよび溶媒スクリーニングを、実施例 51 の方法に従い実施した。

【0258】

10

20

30

40

【表 4】

表 3. 形態 A のスラリースクリーニング

室温			50℃		
ラン	溶媒	結晶 形態	ラン	溶媒	結晶 形態
1-1	メタノール	A	2-1	メタノール	A
1-2	エタノール	A	2-2	エタノール	A
1-3	2-プロパノール	A	2-3	2-プロパノール	A
1-4	2-プロパノール-H ₂ O (5:1)	A	2-4	2-プロパノール-H ₂ O (5:1)	A
1-5	H ₂ O	B	2-5	H ₂ O	—
1-6	メタノール-H ₂ O(5:1)	A	2-6	メタノール-H ₂ O(5:1)	—
1-7	エタノール-H ₂ O(5:1)	A	2-7	エタノール-H ₂ O(5:1)	A
1-8	メタノール-H ₂ O(10:1)	A	2-8	メタノール-H ₂ O(10:1)	A
1-9	アセトニトリル-H ₂ O(1:1)	—	2-9	アセトニトリル-H ₂ O(1:1)	—
1-10	アセトニトリル-H ₂ O(10:1)	A	2-10	アセトニトリル-H ₂ O(10:1)	A

10

20

【0259】

【表 5】

表 4. 形態 A' の溶媒スクリーニング

ラン	結晶形態	溶媒	ラン	結晶形態	溶媒
001	B	H ₂ O	016	A	クロロベンゼン
002	—	メタノール	017	A	トルエン
003	A	エタノール	018	A+C	H ₂ O-メタノール(1:1)
004	A	2-プロパノール	019	—	H ₂ O-エタノール(1:1)
005	A	2-ブタノール	020	C	H ₂ O-2-プロパノール(1:1)
006	A	クロロホルム	021	—	H ₂ O-アセトニトリル(1:1)
007	A	アセトニトリル	022	—	H ₂ O-アセトン(1:1)
008	A	1,2-ジメトキシエタン	023	非晶質	H ₂ O-メタノール(1:10)
009	A	テトラヒドロフラン	024	非晶質	H ₂ O-エタノール(1:10)
010	A	ブチルメチルエーテル	025	非晶質+A	H ₂ O-2-プロパノール(1:10)
011	A	シクロペンチルメチルエーテル	026	非晶質+A	H ₂ O-アセトニトリル(1:10)
012	A	酢酸エチル	027	非晶質+A	H ₂ O-アセトン(1:10)
013	A	酢酸プロピル	028	C	H ₂ O-2-プロパノール(1:5)
014	A	アセトン	029	—	H ₂ O-アセトニトリル(1:5)
015	A	ヘプタン	030	—	H ₂ O-アセトン(1:5)

10

20

30

【0260】

【表 6】

表 5. 形態 A' のスラリースクリーニング

室温			50℃		
ラン	溶媒	結晶形態	ラン	溶媒	結晶形態
1-1	メタノール	A	2-1	メタノール	A
1-2	エタノール	A	2-2	エタノール	A
1-3	2-プロパノール	A	2-3	2-プロパノール	A
1-4	アセトン	A	2-4	アセトン	A
1-5	アセトニトリル	A	2-5	アセトニトリル	A
1-6	2-プロパノール-H ₂ O(10:1)	A	2-6	2-プロパノール-H ₂ O(10:1)	A
1-7	2-プロパノール-H ₂ O(5:1)	A	2-7	2-プロパノール-H ₂ O(5:1)	A
1-8	メチル tert-ブチルエーテル	A	2-8	メチル tert-ブチルエーテル	A
1-9	2-プロパノール-H ₂ O(1:1)	A	2-9	2-プロパノール-H ₂ O(1:1)	—

10

20

【0261】

【表 7】

表 6. 形態 D のスラリースクリーニング

室温			50℃		
ラン	溶媒	結晶形態	ラン	溶媒	結晶形態
1-1	メタノール	E	2-1	メタノール	F
1-2	エタノール	D	2-2	エタノール	D
1-3	2-プロパノール	D	2-3	2-プロパノール	D
1-4	2-プロパノール-H ₂ O(5:1)	F	2-4	2-プロパノール-H ₂ O(5:1)	F
1-5	H ₂ O	G	2-5	H ₂ O	G
1-6	メタノール-H ₂ O(5:1)	H	2-6	メタノール-H ₂ O(5:1)	—
1-7	エタノール-H ₂ O(5:1)	F	2-7	エタノール-H ₂ O(5:1)	F
1-8	エタノール-H ₂ O(10:1)	D+F	2-8	エタノール-H ₂ O(10:1)	F
1-9	アセトニトリル-H ₂ O(1:1)	—	2-9	アセトニトリル-H ₂ O(1:1)	—
1-10	アセトニトリル-H ₂ O(10:1)	F	2-10	アセトニトリル-H ₂ O(10:1)	I

30

40

【0262】

表 4 (上記) に示す溶媒スクリーニングにおいて、形態 C は H₂O とメタノールおよび 2-プロパノールなどのアルコールの混合物を用いる形態 A' の再結晶により形成された。約 10% 重量喪失およびブロードの吸熱ピークが図 99C に示すとおり熱分析チャートに

50

において観察された。これは、形態Cがアルコールとの溶媒和物であり、アルコールが温度上昇により除去されたであることを示唆した。

【0263】

形態Eは、表6に示すとおり、メタノール中、室温での形態Dからのスラリースクリーニングでのみ形成された。約4%重量喪失が図99Eに示すとおり熱分析チャートにおいて観察された。

【0264】

形態Fは、表6に示すとおり、アルコールとH₂Oの混合物中、室温および50℃での形態Dからのスラリースクリーニングで形成された。約6%重量喪失が図99Fに示すとおり熱分析チャートにおいて観察された。

【0265】

形態Gは、表6に示すとおり、H₂O中、室温および50℃での形態Dからのスラリースクリーニングで形成された。熱分析チャートは図99Gに提供した。

【0266】

形態Hは、表6に示すとおり、メタノール-H₂O(5:1)中、室温での形態Dからのスラリースクリーニングでのみ形成された。熱分析チャートは図99Hに提供する。

【0267】

形態Iは、表6に示すとおり、アセトニトリル-H₂O(10:1)中、50℃での形態Dからのスラリースクリーニングで形成された。熱分析データは図99Iに提供する。

【0268】

C. 医薬組成物

他の態様において、本発明は、構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)またはその結晶形態(例えば、形態A)または構造(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩などの1以上のここに記載する化合物および薬学的に許容される担体または添加物を含む、医薬組成物を提供する。ここで使用する「構造(I)の化合物」は、特に断らない限り、化合物自体(すなわち、遊離塩基)または構造(I)の化合物の酒石酸塩などの薬学的に許容される塩またはその結晶形態(例えば、形態A)をいうことを意図する。ここで使用する「構造(IV)の化合物」は、その薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を含む、ここに記載する化合物自体またはその実施態様をいうことを意図する。

【0269】

ある実施態様において、医薬組成物は、経口投与用に製剤される。例えば、ある実施態様において、医薬組成物は経口カプセル剤を含む。他の実施態様において、医薬組成物は注射用に製剤される。一部のより具体的実施態様において、担体または添加物は、セルロース、ラクトース、カルボキシメチルセルロースおよびステアリン酸マグネシウムからなる群から選択される。

【0270】

なおさらなる実施態様において、医薬組成物は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物およびさらなる治療剤(例えば、抗癌剤)を含む。このような治療剤の非限定的例は、下に記載する(例えば、イブルチニブまたはアルボシジブ)。

【0271】

適当な投与経路は、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経腸、眼、肺、経粘膜、経皮、膺、耳、経鼻および局所投与を含むが、これらに限定されない。さらに、単なる例として、非経腸送達は筋肉内、皮下、静脈内、脊髄内注射ならびに髄腔内、直接脳室内、腹腔内、リンパ内および鼻腔内注射を含む。

【0272】

ある実施態様において、ここに記載する構造(I)の化合物または構造(IV)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)は、全身投与より局所で、例えば、しばしばデポ製剤または持続放出製剤で、臓器への直接注射により投与される。特定の実施態様において、長時間作用型製剤が移植(例えば皮下または筋肉内)または筋肉内注射により投与され

10

20

30

40

50

る。さらに、他の実施態様において、薬物は、標的化薬物送達系、例えば、臓器特異的抗体で被覆されたりリポソームで送達される。このような実施態様において、リポソームは臓器に標的化され、選択的に取り込まれる。さらに他の実施態様において、ここに記載する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、即時放出製剤の形、長期放出製剤の形または中間的放出製剤の形で提供される。さらに他の実施態様において、ここに記載する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は局所投与される。

【0273】

ある実施態様による構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、広投与量範囲にわたり有効である。例えば、成人の処置において、投与量0.01~1000mg、0.5~100mg、5~100mg、20~100mg、25~75mg、1~50mg/日および5~40mg/日は、ある実施態様において使用される投与量の例である。投与量の例は10~30mg/日である。種々の実施態様において、投与量は3、6、9、12、16、21、28、32、42または50mg/日である。詳細な投与量は、投与経路、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の投与される形態、処置する対象、処置する対象の体重ならびに担当医の選択および経験に依存する。

【0274】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与量は、1日あたり約1~37mg/m²(例えば、1~25mg/m²)または約1~75mg(例えば、1~50mg)である。

【0275】

ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、遊離塩基または酒石酸塩などのその薬学的に許容される塩)または構造(IV)の化合物の1日投与量は、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mgまたは約100mgであり得る。

【0276】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は単回用量で投与される。一般に、このような投与は、薬剤を速く導入するために、注射、例えば、静脈内注射による。しかしながら、適切であれば、他の経路が使用される。構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の単回用量は、急性状態の処置にも使用され得る。

【0277】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、複数回に分けて投与される。ある実施態様において、投与は、1日あたり約1回、2回、3回、4回、5回、6回または6回を超える。他の実施態様において、投与は、約月1回、2週毎に1回、週1回または隔日に1回である。他の実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物および他の薬剤(例えば、イブuprofenまたはアルボジン)は、1日約1回から1日約6回、同時に投与される。他の実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物および該薬剤の投与の継続は約7日未満である。さらに他の実施態様において、投与は、約6日、10日、14日、28日、2か月、6か月または1年を超えて継続する。ある場合、連続投与が実施され、必要である限り継続される。

【0278】

構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の投与は、必要である限り、継続され得る。ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、

1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、14日または28日を超えて投与される。ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、28日、14日、7日、6日、5日、4日、3日、2日または1日未満投与される。ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、例えば、慢性効果の処置のために、継続的に慢性的に投与される。ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、28日サイクルの最初の21日間1日1回投与される。

【0279】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、1、2、3、4、5、6またはそれ以上のサイクルで投与される。ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、対象が疾患進行を示すかもはや処置に耐えられなくなるまで処置サイクルで投与される。ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、対象の疾患が検出されなくなるまで処置サイクルで投与する。ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、例えば、慢性効果の処置のために、継続的に、慢性的に投与される。

【0280】

投与量および間隔は、所望の薬理効果を維持するのに十分である、活性種の血漿レベルを提供するために、個々に調節し得る。これらの血漿レベルは、最小有効濃度(MEC)と称する。MECを達成するために必要な投与量は、個々の特徴および投与経路による。HPLCアッセイまたはバイオアッセイを、血漿濃度の決定のために使用し得る。

【0281】

投与間隔はまたMEC値を使用しても決定され得る。ある実施態様において、処置方法は、10～90%の確率でMECを超える血漿レベルを維持することを含む。ある実施態様において、血漿レベルは30～90%に維持される。ある実施態様において、血漿レベルは50～90%に維持される。例えば、ある実施態様において、治療剤の有効量は、1日あたり約 $2.5\text{ mg/m}^2 \sim 1500\text{ mg/m}^2$ の範囲であり得る。さらなる説明的量は、 $0.2 \sim 1000\text{ mg/qid}$ 、 $2 \sim 500\text{ mg/qid}$ および $20 \sim 250\text{ mg/qid}$ の範囲である。

【0282】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物を複数投与量で投与する。化合物薬物動態の対象間変動により、投与レジメンの個別化が最適治療のために必要であることは当分野で知られる。構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物のための投与は、本開示に鑑み、所定の実験により判明し得る。

【0283】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、医薬組成物に製剤される。特定の実施態様において、医薬組成物は、薬学的に使用され得る製剤への活性化合物の処理を容易にする、添加物および助剤を含む1以上の生理学的に許容される担体を使用して、慣用手段で製剤される。適切な製剤は、選択される投与経路による。あらゆる薬学的に許容される方法、担体および添加物が、ここに記載する医薬組成物の製剤に相当するとして使用される：Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

【0284】

ある実施態様において、記載する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(

例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物が、組み合わせ治療におけるように他の活性成分と混合される、医薬組成物として投与される。ここに包含されるのは、下記組み合わせ治療セクションおよび本明細書と示される活性物の全組み合わせである。

【0285】

ここで使用する医薬組成物は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物と、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、濃化剤および／または添加物などの他の化学成分の混合物をいう。ある実施態様において、医薬組成物は対象への構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の投与を容易にする。ある実施態様において、ここに記載する処置方法または使用の実施に際し、ここに提供する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の治療有効量が、医薬組成物で、処置すべき疾患、障害または医学的状态を有する哺乳動物に投与される。特定の実施態様において、哺乳動物はヒトである。ある実施態様において、治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的健康状態、使用する化合物の効力および他の因子により変わる。ここに記載する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、単独でまたは混合物の成分として1以上の治療剤との組み合わせで使用される。

【0286】

ある実施態様において、哺乳動物(例えば、ヒト)は、18歳を超える。ある実施態様において、哺乳動物(例えば、ヒト)の余命は ≥ 3 か月である、妊娠していないまたは妊娠し得ない、許容される肝臓機能を有する(例えば、ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 正常上限または免疫療法を受けている患者については $< 3.0 \times$ 正常上限、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼおよびアルカリホスファターゼ $\leq 2.5 \times$ 正常上限)、許容される腎臓機能を有する(例えば、クレアチニン・クリアランス推定値 ≥ 30 mL/分)、許容される血液学的状態を有する(例えば、顆粒球 ≥ 1500 細胞/mm³、血小板数 $\geq 100,000$ 血小板/mm³またはヘモグロビン ≥ 9 g/dL)、尿検査で臨床的に有意な異常がない、許容される凝固数値を有する(例えば、正常限度 $1.5 \times$ 内のプロトロンビン時間または正常限度 $1.5 \times$ 内の活性化部分的トロンボプラスチン時間)または任意のこれらの組み合わせを有する。

【0287】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の1以上は水溶液で製剤される。特定の実施態様において、水溶液は、単なる例として、ハックス液、リンゲル液または生理学的食塩水緩衝液などの生理学的に適合性の緩衝液から選択される。他の実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、経粘膜投与用に製剤される。特定の実施態様において、経粘膜製剤は、浸透すべきバリアに適する浸透剤を含む。ここに記載する化合物が他の非経腸注射用に製剤されるさらに他の実施態様において、適切な製剤は、水性または非水溶液を含む。特定の実施態様において、このような溶液は、生理学的に適合性の緩衝液および／または添加物を含む。

【0288】

他の実施態様において、ここに記載する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、経口投与用に製剤される。ここに記載する化合物は、本活性化合物と、例えば、薬学的に許容される担体または添加物の混合により製剤される。種々の実施態様において、ここに記載する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、単なる例として、錠剤、散剤、丸剤、糖衣錠剤、カプセル剤、液体剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー剤、懸濁液剤などを含む、経口投与形態に製剤される。

【0289】

ある実施態様において、経口使用のための製剤学的製剤は、1以上の固体添加物とここに記載する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物を混合し、所望により得られた混合物を粉碎し、顆粒の混合物を、適当な助剤添加後、所望であれば、錠剤または糖衣錠コアを得るために処理する。適当な添加物は、特に、充填剤、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖；セルロース製剤、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース；またはその他、例えばポリビニルピロリドン(PVPまたはポビドン)またはリン酸カルシウムなどである。特定の実施態様において、崩壊剤が所望により加えられる。崩壊剤は、単なる例として、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸またはアルギン酸ナトリウムなどのその塩を含む。

10

【0290】

ある実施態様において、糖衣錠コアおよび錠剤などの投与形態は、1以上の適当なコーティングを施される。特定の実施態様において、濃縮糖溶液が投与形態のコーティングに使用される。糖溶液は、所望によりさらなる成分、例えば、単なる例として、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボボールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液および適当な有機溶媒または溶媒混合物を含む。染料および／または色素も、同定目的のために所望によりコーティングに加える。さらに、染料および／または色素は、活性化化合物用量の異なる組み合わせを特徴付けるために所望により利用される。

20

【0291】

ある実施態様において、ここに記載する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の治療有効量は、他の経口投与形態に製剤される。経口投与形態は、ゼラチン製のプッシュフィットカプセルならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤から製造される軟、密封カプセルを含む。特定の実施態様において、プッシュフィットカプセル剤は、1以上の増量剤と混合された活性成分を含む。充填剤は、単なる例として、ラクトース、結合剤、例えばデンプンおよび／または滑沢剤、例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウムおよび、所望により、安定化剤を含む。他の実施態様において、軟カプセル剤は、適当な液体に溶解または懸濁された、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物を含む。適当な液体は、単なる例として、1以上の脂肪油、液体パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールを含む。さらに、安定化剤が所望により加えられる。

30

【0292】

他の実施態様において、治療有効量のここに記載する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、パッカルまたは舌下投与用に製剤される。パッカルまたは舌下投与に適する製剤は、単なる例として、錠剤、ロゼンジまたはゲルを含む。さらに他の実施態様において、ここに記載する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、ボーラス注射または連続点滴に適する製剤を含む、非経腸注射用に製剤される。特定の実施態様において、注射用製剤は、単位投与量形態(例えば、アンプル)または多用量容器に製剤される。防腐剤は、所望により注射製剤に加えられる。さらに他の実施態様において、医薬組成物は、油性または水性媒体中の無菌懸濁液、溶液またはエマルジョンとして、非経腸注射に適する形態で製剤される。非経腸注射製剤は、所望により懸濁、安定化および／または分散剤などの製剤用剤を含む。特定の実施態様において、非経腸投与用製剤は、水可溶性形態での活性化化合物の水溶液を含む。さらなる実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の懸濁液は、適切な油性注射懸濁液として製造する。ここに記載する医薬組成物に使用するための適当な親油性溶媒または媒体は、単なる例として、脂肪油、例えばゴマ油または合成脂肪

40

50

酸エステル、例えばオレイン酸エチルまたはトリグリセリドまたはリポソームを含む。ある特定の実施態様において、水性注射懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールまたはデキストランなどの懸濁液の粘性を増加させる物質を含む。所望により、懸濁液は、高度に濃縮溶液の調製を可能にするために、適当な安定化剤または化合物の溶解度を増加させる薬剤を含む。あるいは、他の実施態様において、活性成分は、使用前に適当な媒体、例えば、無菌発熱性物質除去水で再構成するための粉末形態である。

【0293】

さらに他の実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は局所投与される。ここに記載する化合物は、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、香油、クリームまたは軟膏などの多様な局所投与可能組成物に製剤される。このような医薬組成物は、所望により可溶化剤、安定化剤、張性増加剤、緩衝液および防腐剤を含む。

【0294】

さらに他の実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、経皮投与用に製剤される。特定の実施態様において、経皮製剤は経皮送達デバイスおよび経皮送達パッチを使用し、ポリマーまたは接着剤に溶解および／または分散した、親油性エマルジョンまたは緩衝化、水溶液であり得る。種々の実施態様において、このようなパッチは、薬剤の連続的、拍動性または要時送達のために構築される。さらなる実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の経皮送達は、イオン泳動的(iontophoretic)パッチなどの手段により達成される。ある実施態様において、経皮パッチは、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の制御された送達を提供する。特定の実施態様において、吸収速度は、速度制御膜を使用してまたは構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物をポリマーマトリクスまたはゲル内に取り込むことにより、遅延され得る。別の実施態様において、吸収増強剤が吸収増加のために使用される。吸収増強剤または担体は、皮膚の通過を助ける吸収性の薬学的に許容される溶媒を含む。例えば、ある実施態様において、経皮デバイスは、裏打ち部材、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物を、所望により担体と共に含むリザーバー、所望により構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物を宿主皮膚に制御されかつ予定された速度で長時間にわたり送達するための速度制御バリアおよび該デバイスを皮膚に固定するための手段を含む、バンデージの形である。

【0295】

他の実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、吸入による投与のために製剤される。吸入による投与に適する種々の形態は、エアロゾル、ミストまたは粉末を含むが、これらに限定されない。構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の何れかの医薬組成物は、適当な噴射剤(例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当なガス)の使用を伴い、加圧バックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で、好都合に送達される。特定の実施態様において、加圧エアロゾルの投与量単位は、所定量を送達するようにバルブを提供することにより、決定される。ある実施態様において、単なる例として、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物およびラクトースまたはデンプンなどの適当な粉末基剤の粉末混合物を含む、吸入器または吹き入れ器(insufflator)に使用するための、ゼラチンなどのカプセルおよびカートリッジが製剤される。

【0296】

さらに他の実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、慣用の坐薬基剤、例えばカカオバターまた

は他のグリセリドならびに合成ポリマー、例えばポリビニルピロリドン、PEGなどを含む、直腸組成物、例えば浣腸剤、直腸ゲル、直腸泡沫剤、直腸エアロゾル、坐薬、ゼリー坐薬または停留浣腸剤に製剤される。坐薬形態の組成物において、所望により、カカオバターと組み合わせた脂肪酸グリセリドの混合物などの、しかしこれらに限定されない低融解蠟が最初に溶解する。

【0297】

ある実施態様において、医薬組成物は、薬学的に使用され得る、活性化合物の製剤への加工を容易にする添加物および助剤を含む、1以上の生理学的に許容される担体を使用して、任意の慣用法により製剤される。適切な製剤は、選択した投与経路による。任意の薬学的に許容される方法、担体および添加物は、適当である限り、所望により使用される。構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物を含む医薬組成物は、単なる例として、慣用の混合、溶解、造粒、糖衣剤製造、研和、乳化、カプセル化、封入または圧縮手順の手段などの、慣用法により製造される。

10

【0298】

さらに、ここに記載する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物は、溶媒和されていないならびに水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒で溶媒和された形態を含む。溶媒和された形態のここに提供する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物も、ここに開示されているとみなされる。さらに、医薬組成物は、所望により他の医薬または薬剤、担体、保存剤、安定化剤、湿潤または乳化剤などのアジュバント、溶解促進剤、浸透圧調整用塩類、緩衝液および／または他の治療上価値ある物質を含む。

20

【0299】

ここに記載する構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物を含む組成物を製造する方法は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物と、1以上の不活性、薬学的に許容される添加物または担体を、固体、半固体または液体に製剤することを含む。固体組成物は、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐薬を含むが、これらに限定されない。液体組成物は、ここに開示する、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物が溶解されている溶液、化合物を含むエマルジョンまたは構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物を含むリボソーム、ミセルまたはナノ粒子を含む溶液を含む。半固体組成物は、ゲル、懸濁液およびクリームを含むが、これらに限定されない。ここに記載する医薬組成物の形態は、液体溶液または懸濁液、使用前に液体中に溶液または懸濁液とするのに適する固体形態またはエマルジョンである。これらの組成物は、所望により微量の無毒の、補助物質、例えば湿潤または乳化剤、pH緩衝剤などを含む。

30

【0300】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物を含む医薬組成物は、例示的に薬剤が溶液、懸濁液または両方で存在する、液体形態をとる。一般に、組成物が溶液または懸濁液として投与されるとき、薬剤の最初の部分は溶液に存在し、薬剤の第二の部分は、粒子形態で、液体マトリクスの懸濁液で存在する。ある実施態様において、液体組成物はゲル製剤を含む。他の実施態様において、液体組成物は水性である。

40

【0301】

ある実施態様において、有用な水性懸濁液は、懸濁化剤として1以上のポリマーを含む。有用なポリマーは、セルロースポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの水可溶性ポリマーおよび架橋カルボキシ含有ポリマーなどの水不溶性ポリマーを含む。あるここに記載する医薬組成物は、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボマー(アクリル酸ポリマー)、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリアクリルアミド、ポリポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウムおよび

50

デキストランから選択される、粘膜付着性ポリマーを含む。

【0302】

有用な医薬組成物はまた、所望により、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の溶解性を助けるための可溶化剤を含む。用語「可溶化剤」は、一般に薬剤のミセル溶液または真正溶液の形成をもたらす薬剤を含む。ある許容される非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート80は、可溶化剤として有用であり、眼に許容されるグリコール、ポリグリコール、例えば、ポリエチレングリコール400およびグリコールエーテルであり得る。

【0303】

さらに、有用な医薬組成物は、所望により、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸および塩酸などの酸；水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウムおよび*t r i s*-ヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基；およびシトレート／デキストロース、重炭酸ナトリウムおよび塩化アンモニウムなどの緩衝液を含む、1以上のpH調節剤または緩衝剤を含む。このような酸、塩基および緩衝液は、組成物のpHを許容される範囲に維持するのに必要な量で含まれる。

10

【0304】

さらに、有用な組成物はまた、所望により、組成物のオスモル濃度を許容される範囲にするのに必要な量の1以上の塩を含む。このような塩は、ナトリウム、カリウムまたはアンモニウムカチオンおよびクロライド、シトレート、アスコルベート、ボレート、ホスフェート、ピカーボネート、スルフェート、チオスルフェートまたはビスルファイトアニオンを有するものを含み；適当な塩は塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウムおよび硫酸アンモニウムを含む。

20

【0305】

他の有用な医薬組成物は、所望により微生物活性を阻害するための1以上の防腐剤を含む。適当な防腐剤は、水銀含有物質、例えばマーフェンおよびチオメルサール；安定化二酸化塩素；および4級アンモニウム化合物、例えば塩化ベンザルコニウム、セチルトリメチルアンモニウムプロマイドおよびセチルピリジニウムクロライドを含む。

【0306】

さらに他の有用な組成物は、物理的安定性の増強または他の目的のための1以上の界面活性剤を含む。適当な非イオン性界面活性剤は、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油、例えば、ポリオキシエチレン(60)水添ヒマシ油；およびポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル、例えば、オクトキシノール10、オクトキシノール40を含む。

30

【0307】

さらに他の有用な組成物は、必要であるとき、化学的安定性を増強するための1以上の抗酸化剤を含む。適当な抗酸化剤は、単なる例として、アスコルビン酸およびピロ亜硫酸ナトリウムを含む。

【0308】

ある実施態様において、水性懸濁液組成物は、単回用量非再閉鎖可能容器に包装される。あるいは、多回用量再閉鎖可能容器が使用され、この場合典型的には組成物に防腐剤が含まれる。

40

【0309】

別の実施態様において、疎水性医薬化合物のための他の送達系が用いられる。リポソームおよびエマルジョンは、ここで有用な送達媒体または担体の例である。ある実施態様において、N-メチルピロリドンなどの有機溶媒も用いられる。さらなる実施態様において、ここに記載する化合物は、治療剤を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスなどの持続放出系を使用して送達する。種々の持続放出物質が、ここで有用である。ある実施態様において、持続放出カプセルは、化合物を数週間から100日間まで放出する。治療剤の化学的性質および生物学的安定性により、タンパク質安定化のためのさらなる戦略が用

50

いられる。

【0310】

ある実施態様において、ここに記載する製剤は、1以上の抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物および／または他の一般的安定化剤を含む。このような安定化剤の例は、(a)約0.5%～約2%w/v グリセロール、(b)約0.1%～約1%w/v メチオニン、(c)約0.1%～約2%w/v モノチオグリセロール、(d)約1mM～約10mM

EDTA、(e)約0.01%～約2%w/v アスコルビン酸、(f)0.003%～約0.02%w/v ポリソルベート80、(g)0.001%～約0.05%w/v ポリソルベート20、(h)アルギニン、(i)ヘパリン、(j)デキストラン硫酸、(k)シクロデキストリン、(l)ポリ硫酸ペントサンおよび他のヘパリン類似物質、(m)マグネシウムおよび亜鉛などの二価カチオン；または(n)これらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

10

【0311】

ある実施態様において、医薬組成物において提供される構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の濃度は、100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%または0.0001%w/w、w/vまたはv/v未満である。

20

【0312】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の濃度は、約0.0001%～約50%、約0.001%～約40%、約0.01%～約30%、約0.02%～約29%、約0.03%～約28%、約0.04%～約27%、約0.05%～約26%、約0.06%～約25%、約0.07%～約24%、約0.08%～約23%、約0.09%～約22%、約0.1%～約21%、約0.2%～約20%、約0.3%～約19%、約0.4%～約18%、約0.5%～約17%、約0.6%～約16%、約0.7%～約15%、約0.8%～約14%、約0.9%～約12%、約1%～約10%w/w、w/vまたはv/vの範囲である。

30

【0313】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の濃度は、約0.001%～約10%、約0.01%～約5%、約0.02%～約4.5%、約0.03%～約4%、約0.04%～約3.5%、約0.05%～約3%、約0.06%～約2.5%、約0.07%～約2%、約0.08%～約1.5%、約0.09%～約1%、約0.1%～約0.9%w/w、w/vまたはv/vの範囲である。

【0314】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(IV)の化合物の量は、10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002gまたは0.0001g以下である。

40

50

【0315】

上記の構造(1)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を含む医薬組成物は、ここに記載する結晶形態(例えば、形態A)を含み得る。本発明の多形は、薬物の容易に制御できる投与量を提供するためおよび対象に洗練されかつ人間工学に基づく製品を供与するために、一般に薬物投与形態に製剤される。本発明の多形のための投与レジメンは、当然、特定の薬剤の薬力学的特徴ならびにその投与方式および経路；受け手の種、年齢、性別、健康状態、医学的状态および体重；症状の性質および程度；同時処置の種類；処置の頻度；投与経路、対象の腎機能および肝機能ならびに所望の効果などの既知因子により変わる。本発明の多形は1日1回用量で投与できまたは総1日投与量を、1日2回、3回または4回の分割用量で投与し得る。

10

【0316】

ある実施態様において、医薬組成物は、約0.5wt.%～約5.0wt.%範囲の濃度で多形を含む。他の特定の実施態様において、医薬組成物は、約1.8wt.%～約2.8wt.%範囲の濃度で多形を含む。

【0317】

ある実施態様において、医薬組成物は、約10.0wt.%～約20.0wt.%範囲の濃度で多形を含む。他の特定の実施態様において、医薬組成物は、約13.7wt.%～約15.7wt.%範囲の濃度で多形を含む。

【0318】

ある実施態様において、医薬組成物は、約16.3wt.%～約36.3wt.%範囲の濃度で多形を含む。他の特定の実施態様において、医薬組成物は、約21.3wt.%～約31.3wt.%範囲の濃度で多形を含む。

20

【0319】

より具体的実施態様において、医薬組成物は、約2.35wt.%の多形を含む。他の特定の実施態様において、医薬組成物は、約14.7wt.%の多形を含む。さらに他の特定の実施態様において、医薬組成物は、約26.3wt.%の多形を含む。

【0320】

一部のより具体的実施態様において、医薬組成物は、約4ミリグラム(mg)の多形を含む。他の特定の実施態様において、医薬組成物は、約25mgの多形を含む。ある実施態様において、医薬組成物は、約100mgの多形を含む。

30

【0321】

ある実施態様において、添加物は、ラクトース(例えば、ラクトース一水和物)、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウムまたはこれらの組み合わせである。より具体的実施態様において、添加物は、ラクトース一水和物を含む。ある実施態様において、添加物は、微結晶セルロースを含む。ある実施態様において、添加物は、クロスカルメロースナトリウムを含む。ある実施態様において、添加物は、ステアリン酸マグネシウムを含む。ある実施態様において、添加物は、微結晶セルロース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを含む。

【0322】

前記実施態様のいくつかにおいて、医薬組成物は、約95.0wt.%～約99.5wt.%の濃度範囲で添加物を含む。より具体的実施態様において、医薬組成物は、約97.2wt.%～約98.2wt.%の濃度範囲で添加物を含む。ある実施態様において、医薬組成物は、約97.65wt.%の添加物を含む。

40

【0323】

前記実施態様のいくつかにおいて、医薬組成物は、約80.0wt.%～約90.0wt.%の濃度範囲で添加物を含む。より具体的実施態様において、医薬組成物は、約84.3wt.%～約86.4wt.%の濃度範囲で添加物を含む。ある実施態様において、医薬組成物は、約85.3wt.%の添加物を含む。

【0324】

50

前記実施態様のいくつかにおいて、医薬組成物は、約 63.7 wt.%～約 88.7 wt.% の濃度範囲で添加物を含む。より具体的実施態様において、医薬組成物は、約 68.7 wt.%～約 83.7 wt.% の濃度範囲で添加物を含む。ある実施態様において、医薬組成物は、約 73.7 wt.% の添加物を含む。

【0325】

ある実施態様による構造(I)の化合物の酒石酸塩の多形は、広投与量範囲にわたり有効である。例えば、成人の処置において、0.01～1000mg、0.5～100mg、1～50mg/日および5～40mg/日の投与量は、ある実施態様において使用される投与量の例である。投与量の例は10～30mg/日である。種々の実施態様において、投与量は3、6、9、12、16、21、28、32、42または50mg/日である。正確な投与量は、投与経路、構造(I)の化合物の酒石酸塩の多形が投与される形態、処置する対象、処置する対象の体重ならびに担当医の選択および経験による。

10

【0326】

ある特定の実施態様は、ここに記載する医薬組成物を含む、単位用量形態を提供する。種々の実施態様において、単位用量形態は、経口投与用に製剤される。ある実施態様において、単位用量形態はカプセル剤である。ある実施態様において、単位用量形態は錠剤である。

【0327】

ある実施態様において、単位用量形態は、約 0.5 wt.%～約 5.0 wt.% 範囲の濃度で多形を含む。他の特定の実施態様において、単位用量形態は、約 1.8 wt.%～約 2.8 wt.% 範囲の濃度で多形を含む。

20

【0328】

ある実施態様において、単位用量形態は、約 10.0 wt.%～約 20.0 wt.% 範囲の濃度で多形を含む。他の特定の実施態様において、単位用量形態は、約 13.7 wt.%～約 15.7 wt.% 範囲の濃度で多形を含む。

【0329】

ある実施態様において、単位用量形態は、約 16.3 wt.%～約 36.3 wt.% 範囲の濃度で多形を含む。他の特定の実施態様において、単位用量形態は、約 21.3 wt.%～約 31.3 wt.% 範囲の濃度で多形を含む。

【0330】

より具体的実施態様において、単位用量形態は、約 2.35 wt.% の多形を含む。他の特定の実施態様において、単位用量形態は、約 14.7 wt.% の多形を含む。さらに他の特定の実施態様において、単位用量形態は、約 26.3 wt.% の多形を含む。

30

【0331】

一部のより具体的実施態様において、単位用量形態は、約 4 ミリグラム(mg)の多形を含む。他の特定の実施態様において、単位用量形態は、約 25mgの多形を含む。ある実施態様において、単位用量形態は、約 100mgの多形を含む。

【0332】

前記実施態様のいくつかにおいて、単位用量形態は、約 95.0 wt.%～約 99.5 wt.% の濃度範囲で添加物を含む。より具体的実施態様において、単位用量形態は、約 97.2 wt.%～約 98.2 wt.% の濃度範囲で添加物を含む。他の実施態様において、単位用量形態は、約 97.65 wt.% の添加物を含む。

40

【0333】

前記実施態様のいくつかにおいて、単位用量形態は、約 80.0 wt.%～約 90.0 wt.% の濃度範囲で添加物を含む。より具体的実施態様において、単位用量形態は、約 84.3 wt.%～約 86.4 wt.% の濃度範囲で添加物を含む。他の実施態様において、単位用量形態は、約 85.3 wt.% の添加物を含む。

【0334】

前記実施態様のいくつかにおいて、単位用量形態は、約 63.7 wt.%～約 88.7 wt.% の濃度範囲で添加物を含む。より具体的実施態様において、単位用量形態は、約 6

50

8.7 wt.%～約83.7 wt.%の濃度範囲で添加物を含む。他の実施態様において、単位用量形態は、約73.7 wt.%の添加物を含む。

【0335】

本発明の医薬組成物または組み合わせは、約50～70kgの対象に約1～1000mgの活性成分の単位投与量または約1～500mgまたは約1～250mgまたは約1～150mgまたは約0.5～100mgまたは約1～50mgの活性成分であり得る。化合物(例えば、多形)、医薬組成物またはこれらの組み合わせの治療有効投与量は、対象の種、体重、年齢および処置される個々の状態、障害もしくは疾患またはその重症度による。通常の技術の医師、臨床医または獣医師は、障害または疾患を予防、処置または進行阻止するのに必要な活性成分の各々の治療有効量を容易に決定できる。

10

【0336】

D. 治療的使用および処置方法

1. 癌を処置する方法

ある実施態様は、癌の処置のための方法であって、ここに記載する構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を含む医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。ある実施態様において、方法は、構造(I)の化合物を含む医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。ある異なる実施態様において、ここに記載する方法は、構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を含む医薬組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。一部のより具体的実施態様において、癌は血液癌である。ある実施態様において、癌は慢性リンパ球性白血病である。

20

【0337】

ある特定の実施態様において、癌の処置のための方法が提供され、ここで、方法は、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)またはそれを含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。一部のより具体的実施態様において、癌は血液癌であり、方法は、対象に構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を投与することを含む。ある実施態様において、癌は慢性リンパ球性白血病である。

【0338】

ある実施態様において、癌の処置のための方法であって、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩、例えば構造(I)の酒石酸塩の化合物を含む前記医薬組成物の何れかの有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法が提供される。ある実施態様において、癌は、AXLキナーゼが介在する。ある実施態様において、癌は、乳癌(例えば、三種陰性乳癌)、膵臓癌、腎臓癌、結腸癌、甲状腺癌、結腸直腸癌(例えば、BRAF、KRASまたはNRAS変異結腸直腸癌)、卵巢癌、黒色腫(例えば、BRAF変異黒色腫)または肺癌(例えば、EGFR+非小細胞肺癌)である。ある実施態様において、癌は、慢性リンパ球性白血病(CLL)、乳癌および結腸癌からなる群から選択される。具体的実施態様において、癌は、進行型固形腫瘍、三種陰性乳癌、EGFR+非小細胞肺癌、結腸直腸癌、再発性卵巢癌またはBRAF変異黒色腫である。

30

【0339】

ある実施態様において、癌は、進行型固形腫瘍(例えば、免疫療法にかかわらず進行している進行型固形腫瘍)である。ある実施態様において、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を投与を投与することを含む、進行型固形腫瘍を処置する方法が提供される。ある実施態様において、進行型固形腫瘍は進行型転移または進行性固形腫瘍である。ある実施態様において、癌(例えば、腫瘍)は免疫療法にかかわらず進行している。

40

【0340】

ある実施態様は、処置を必要とする対象における腫瘍免疫応答を調節する方法を提供し、ここで、方法は、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)またはそれを含む医薬組成物をそれを必要とする対象に投与すること

50

を含み、それにより腫瘍免疫応答を調節する。ある実施態様において、免疫応答が増加される。ある実施態様において、腫瘍は固形腫瘍である。ある実施態様において、調節は、T A Mキナーゼ活性阻害を含む。ある実施態様において、調節は、活性化樹状細胞増加および／または樹状細胞による腫瘍浸潤増加を含む。ある実施態様において、調節は、好中球、制御性T細胞またはこれらの組み合わせの減少を含む。ある実施態様において、調節は、腫瘍微小環境における免疫抑制性サイトカイン(例えば、I L - 6、G - C S F)の減少を含む。ある実施態様において、方法は、さらに治療有効量のさらなる薬剤、例えば、ここに記載するまたは当分野で知られる免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。

【0341】

ある実施態様は、処置を必要とする対象における免疫応答を調節する方法を提供し、ここで、方法は、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)またはそれを含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。ある実施態様において、免疫応答の調節は、免疫細胞集団(例えば、腫瘍における好中球、制御性T細胞および樹状細胞)の調節を含む。

10

【0342】

ある実施態様は、処置を必要とする対象における宿主免疫を増強する方法を提供し、ここで、方法は、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)またはそれを含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0343】

ある実施態様は、処置を必要とする対象における間葉性表現型を抑制する方法を提供し、ここで、方法は、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)またはそれを含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。間葉性表現型抑制は、間葉性表現型の逆転を含み得る。抑制(例えば、間葉性表現型の逆転)は、例えば、転移結腸直腸癌などの間葉性表現型と結びついた多様な癌の処置に有用であり得る。間葉性表現型は、S n a i lおよびS l u gなどの間葉性マーカーの発現により照明され得る。間葉性表現型抑制の方法の具体的実施態様において、構造(I)の化合物は転移結腸直腸癌を有する対象に投与される。間葉性表現型抑制の方法の具体的実施態様において、構造(I)の化合物は非転移結腸直腸癌を有する対象に投与され、それにより結腸直腸癌の転移反応の可能性を阻止または低減する。

20

30

【0344】

ある実施態様は、処置を必要とする対象における免疫応答しやすい腫瘍微小環境を形成する方法を提供し、ここで、方法は、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)またはそれを含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。ある実施態様において、免疫応答しやすい腫瘍微小環境の作製は、I L - 6およびG - C S Fなどの免疫抑制性サイトカインおよびケモカインの局所レベル減少を含む。ある実施態様において、免疫応答しやすい腫瘍微小環境の作製は、腫瘍における樹状細胞(D C)の浸潤および活性化増加を含む。

【0345】

ある実施態様は、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を免疫療法と組み合わせて投与することを含む、癌を処置する方法を提供する。他の実施態様は、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)をチロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせて投与することを含む、癌を処置する方法を提供する。

40

【0346】

ある実施態様において、癌は、乳癌である。乳癌は、4つの主要な分子サブタイプ：(a)ホルモン受容体陽性(エストロゲン受容体陽性および／またはプロゲステロン受容体陽性)、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2(H E R 2)陰性およびK i - 6 7(増殖の細胞マーカー)低発現であるルミナルA；(b)ホルモン受容体陽性、H E R 2陽性または陰性であり得ておよびK i - 6 7高発現であるルミナルB；(c)ホルモン受容体陰性およびH E R 2

50

陽性であるH E R 2 富化；および(d)ホルモン受容体陰性およびH E R 2 陰性である三種陰性に分類される。

【0347】

ある実施態様において、乳癌は、ホルモン受容体陽性である。ホルモン受容体陽性乳癌は、エストロゲン受容体および／またはプロゲステロン受容体の発現について陽性である乳癌をいう。ある実施態様において、乳癌は、ルミナルAまたはルミナルB乳癌である。具体的実施態様において、ホルモン受容体陽性乳癌(例えば、ルミナルAまたはルミナルB乳癌)を処置する方法は、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与およびホルモン療法の有効量の投与を含む。乳癌のホルモン療法は、エストロゲン受容体へのエストロゲン結合および／またはプロゲステロン受容体へのプロゲステロン結合を減らす治療であり得る。具体的実施態様において、ホルモン療法は、タモキシフェン、トレミフェン、フルベストラントまたはアロマターゼ阻害剤を含む。ホルモン受容体陽性乳癌の処置に使用するアロマターゼ阻害剤の例は、アナストロゾール、エキセメスタンおよびレトロゾールを含む。

10

【0348】

ある実施態様において、乳癌は、H E R 2 陽性である。H E R 2 陽性乳癌は、ルミナルBまたはH E R 2 富化乳癌などのH E R 2 発現試験陽性である乳癌である。ある実施態様において、H E R 2 陽性乳癌を処置する方法は、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与および有効量のH E R 2 阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、H E R 2 阻害剤は、トラスツズマブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ エムタンシン(すなわち、T D M 1)、ラパチニブおよびネラチニブから選択される。具体的実施態様において、H E R 2 阻害剤は、トラスツズマブまたはトラスツズマブ エムタンシンである。

20

【0349】

ある実施態様において、乳癌は、三種陰性乳癌である。三種陰性乳癌は、乳癌の最も攻撃的な分子サブタイプであり、ホルモン療法レジメンまたはH E R 2 阻害剤に応答しない。

【0350】

乳癌は炎症性乳癌または非炎症性乳癌としても分類され得る。炎症性乳癌は、稀な、高度に攻撃的な形態の乳癌であり、紅斑、浮腫、圧痛、温感および／または皮膚凹みを含む、乳房の炎症様症状を伴う臨床症状に基づき診断される。炎症性乳癌は、乳癌の分子サブタイプの何れでも存在し得る(すなわち、ホルモン受容体陽性および／またはH E R 2 陽性または三種陰性であり得る)。

30

【0351】

ある実施態様において、癌は、炎症性乳癌である。炎症性乳癌はホルモン受容体陽性および／またはH E R 2 陽性または三種陰性であり得る。炎症性乳癌は、ある場合、分子サブタイプによりホルモン療法および／またはH E R 2 阻害剤に応答し得る。炎症性乳癌が高度に攻撃的であることから、処置は、しばしば根治的乳房切除術と化学療法および／または放射線の組み合わせを含む。

【0352】

ある実施態様において、乳癌(例えば、三種陰性乳癌または炎症性乳癌)を処置する方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与および有効量のさらなる治療の投与をすることを含む。さらなる治療は、例えば、放射線、外科的(例えば、乳房切除術)または治療剤(例えば、化学療法剤)であり得る。具体的実施態様において、さらなる治療は、免疫チェックポイント阻害剤、P A R P 阻害剤、W E E 1 阻害剤、E G F R 標的化剤、C D K 4 / 6 阻害剤、P I 3 K 阻害剤、T O R C 1 / 2 阻害剤、アントラサイクリンまたはタキサンの少なくとも一つである。

40

【0353】

ある実施態様において、乳癌(例えば、三種陰性乳癌または炎症性乳癌)を処置する方法

50

は、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与および有効量の免疫チェックポイント阻害剤の投与を含む。具体的実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1阻害剤、PD-1阻害剤、CTLA-4阻害剤、LAG-3阻害剤、Tim-3阻害剤またはこれらの組み合わせである。

【0354】

ある実施態様において、乳癌(例えば、三種陰性乳癌または炎症性乳癌)を処置する方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与および有効量のPARP阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、PARP阻害剤は、オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブおよびベリパリブから選択される。具体的実施態様において、PARP阻害剤は、オラパリブである。

10

【0355】

ある実施態様において、乳癌(例えば、三種陰性乳癌または炎症性乳癌)を処置する方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与および有効量のWEE1阻害剤の投与を含む。WEE1は、細胞周期進行を制御する核キナーゼであり、WEE1阻害は抗癌効果を有し、シスプラチンまたは放射線などの他の処置に癌細胞を感受性とする。具体的実施態様において、WEE1阻害剤は、AZD1775を含む。

【0356】

ある実施態様において、乳癌(例えば、三種陰性乳癌または炎症性乳癌)を処置する方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与および有効量のEGFR標的化剤の投与を含む。具体的実施態様において、EGFR標的化剤は、ラパチニブ、パニツムマブ、セツキシマブまたはエルロチニブ、ゲフィチニブまたはこれらの組み合わせである。

20

【0357】

ある実施態様において、乳癌(例えば、三種陰性乳癌または炎症性乳癌)を処置する方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与および有効量のCDK4またはCDK6阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、CDK4またはCDK6阻害剤は、パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブまたはこれらの組み合わせである。具体的実施態様において、CDK4またはCDK6阻害剤は、パルボシクリブである。

30

【0358】

ある実施態様において、乳癌(例えば、三種陰性乳癌または炎症性乳癌)を処置する方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与および有効量のPI3K阻害剤の投与を含む。PI3K-AKT-mTOR経路は、多様な癌で一般に活性化されており、増殖中の癌細胞生存に貢献する。ある実施態様において、PI3K阻害剤は、AZD8186、GDC-0941、GDC-0980、イデラリシブ(CAL-101)、アルペリシブ(BYL719)、ブパルリシブ(BKM120)またはこれらの組み合わせである。具体的実施態様において、PI3K阻害剤は、AZD8186である。

40

【0359】

ある実施態様において、乳癌(例えば、三種陰性乳癌または炎症性乳癌)を処置する方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与および有効量のTORC1/2阻害剤の投与を含む。ある実施態様において、TORC1/2阻害剤は、AZD2014(ビスツセルチブ)、TAK228(INK128、MLN0128)または両者である。

【0360】

ある実施態様において、乳癌(例えば、三種陰性乳癌または炎症性乳癌)を処置する方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される

50

塩(例えば、酒石酸塩)の投与および有効量のアントラサイクリンの投与をすることを含む。「アントラサイクリン」は、挿入活性を有する化合物の化学的一群をいい、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ネモルビシン、ピクサントロン、サバルビシンおよびバルルビシンを含む。具体的実施態様において、アントラサイクリンは、ドキソルビシン、ダウノルビシンまたは両者である。

【0361】

ある実施態様において、乳癌(例えば、三種陰性乳癌または炎症性乳癌)を処置する方法は、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与および有効量のタキサンの投与をすることを含む。癌に使用されるタキサンは、微小管形成を阻害するジテルペン分子である。ある実施態様において、タキサンは、パクリタキセル、ドセタキセルまたは両者を含む。

10

【0362】

ある実施態様において、癌は、膵臓癌である。ある実施態様において、癌は、腎臓癌である。ある実施態様において、癌は、結腸癌である。ある実施態様において、癌は、甲状腺癌である。ある実施態様において、癌は、肺癌である。

【0363】

ある実施態様において、癌は、非小細胞肺癌である。ある実施態様において、非小細胞肺癌(例えば、EGFR+非小細胞肺癌)を処置する方法は、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を投与することを含む。ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)は、EGFR阻害剤、免疫療法および／またはチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、CDK9阻害剤)と組み合わせて投与される。ある実施態様において、非小細胞肺癌は、免疫療法抵抗性腫瘍を含む。ある実施態様において、非小細胞肺癌(例えば、EGFR+非小細胞肺癌)は、 ≤ 2 種のチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、経口チロシンキナーゼ阻害剤)の投与後進行している。

20

【0364】

ある実施態様において、癌は、結腸直腸癌である。ある実施態様において、結腸直腸癌は、変異BRAF、KRASまたはNRASを発現する腫瘍を含む。ある実施態様において、結腸直腸癌を処置する方法は、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)とEGFR阻害剤を組み合わせて投与することを含む。ある実施態様において、方法は、免疫チェックポイント阻害剤(例えば、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG-3またはTIM-3標的化剤)を投与することを含む。ある特定の実施態様において、結腸直腸癌は、BRAF、KRASまたはNRAS変異結腸直腸癌である。具体的実施態様において、結腸直腸癌は、KRAS変異結腸直腸癌である。ある実施態様において、投与は、標準治療が投与された後である。

30

【0365】

ある実施態様において、癌は、卵巣癌である。ある実施態様において、卵巣癌を処置する方法は、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を投与することを含む。ある実施態様において、卵巣癌は、持続性または再発性である。ある特定の実施態様において、卵巣癌は、プラチナ難治性／抵抗性である。ある実施態様において、卵巣癌を処置する方法は、プラチナ化合物の投与をさらに含む。ある実施態様において、治療は、任意の数種の先行治療の実施後である。

40

【0366】

ある実施態様において、癌は、黒色腫(例えば、BRAF変異黒色腫)である。ある実施態様において、黒色腫(例えば、BRAF変異黒色腫)を処置する方法は、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、さらに、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を免疫療法または組み合わせBRAFおよびMEK阻害剤と組み合わせて投与することを含む。ある実施態様において、黒色腫(例えば、BRAF変異黒色腫)は、免疫療法またはBRAF/MEK阻害剤の組み合わせに応答していない。

50

【0367】

ある特定の実施態様は、処置を必要とする対象に有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を含む医薬組成物を投与することを含む、疾患を処置する方法であって、ここで、疾患は、進行型固形腫瘍、EGFR+非小細胞肺癌、結腸直腸癌、再発性卵巣癌およびBRAF変異黒色腫からなる群から選択される。

【0368】

他の実施態様において、本発明は、腫瘍転移を阻止する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩、例えば構造(I)の酒石酸塩の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0369】

ある実施態様は、処置を必要とする対象に有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)または構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を含む医薬組成物を投与することを含む、疾患を処置する方法であって、ここで、疾患が結腸直腸癌、例えば、結腸直腸癌である、方法を提供する。ある実施態様において、結腸直腸癌は、EGFR標的化治療に抵抗性である。

【0370】

構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)により処置され得る血液系腫瘍は、白血病およびリンパ腫を含むが、これらに限定されない。例えば、ここで開示する化合物および組成物を、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性単球性白血病(AMoL)および／または他の白血病などの疾患の処置に使用し得る。他の実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)は、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫の全サブタイプなどのリンパ腫の処置に有用である。特定の実施態様において、ここで開示する化合物および組成物は、CLLおよび／またはSLLの処置に使用され得る。ある特定の実施態様において、ここで開示する化合物および組成物は、CLLの処置に使用され得る。ある特定の実施態様において、ここで開示する化合物および組成物は、SLLの処置に使用され得る。

20

30

【0371】

固形腫瘍および白血病(例えば、急性骨髄白血病および慢性リンパ球性白血病)を含む多様な癌は、ここに開示する方法に適している。種々の実施態様において処置し得る癌のタイプは、乳房、前立腺および結腸の腺癌；肺の全形態の気管支原性癌腫；骨髄腫；黒色腫；肝細胞癌；神経芽腫；乳頭腫；アブドーマ；分離腫；鰓腫；悪性カルチノイド症候群；カルチノイド心臓疾患；および癌腫(例えば、ウオーカー、基底細胞、基底扁平細胞、ブラウン・ピアース、腺管、エールリッヒ腫瘍、クレブス2、メルケル細胞、粘液、非小細胞肺、燕麦細胞、乳頭状、スキルス、細気管支、気管支原性、扁平上皮細胞および移行細胞)；組織球性障害；白血病；悪性組織球増殖症；ホジキン病；免疫増殖性小；形質細胞腫；細網内皮症；黒色腫；軟骨芽細胞腫；軟骨腫；軟骨肉腫；線維腫；線維肉腫；巨細胞腫瘍；組織球腫；脂肪腫；脂肪肉腫；中皮腫；粘液腫；粘液肉腫；骨腫；骨肉腫；脊索腫；頭蓋咽頭腫；未分化胚細胞腫；過誤腫；間葉腫；中腎腫；筋肉腫；エナメル上皮腫；セメント腫；歯牙腫；奇形腫；胸腺腫；栄養芽細胞腫瘍；腺腫；胆管腫；コレステリン腫；円柱腫；嚢胞腺癌；嚢胞腺腫；顆粒膜細胞腫瘍；男性胚腫；肝細胞癌；汗腺腫；島細胞腫瘍；ライディッヒ細胞腫瘍；乳頭腫；セルトリ細胞腫瘍；莢膜細胞腫瘍；平滑筋腫；平滑筋肉腫；横紋筋芽細胞腫；筋腫；筋肉腫；横紋筋腫；横紋筋肉腫；上衣腫；神経節腫；神経膠腫；髓芽腫；髓膜腫；神経鞘腫；神経芽腫；神経上皮腫；神経線維腫；神経腫；傍神経節腫；非クロム親和性傍神経節腫；被角血管腫；好酸球増多を伴う血管リンパ組織過形成；硬化性血管腫；血管腫症；血管球腫瘍；血管内皮腫；血管腫；血管外皮腫；血管肉腫

40

50

；リンパ管腫；リンパ管筋腫；リンパ肉腫；松果体腫；癌肉腫；軟骨肉腫；葉状嚢胞肉腫；血管肉腫；平滑筋肉腫；白血肉腫；脂肪肉腫；リンパ肉腫；筋肉腫；粘液肉腫；卵巣癌；横紋筋肉腫；肉腫；新生物；神経線維腫症；および子宮頸部異形成を含むが、これらに限定されない。

【0372】

なおさらなる態様において、癌は、脳、泌尿生殖器管、内分泌系、消化管、血液、直腸、腎臓、リンパ系、胃および皮膚の癌から選択される。

【0373】

ある実施態様において、癌は、青年期癌、小児副腎皮質癌、A I D S 関連癌(例えば、リンパ腫およびカポジ肉腫)、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、非定型奇形腫様、胚芽腫、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、青年期癌、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、心臓腫瘍、慢性骨髄増殖性障害、結腸癌、結腸直腸癌(例えば、E G F R 標的化治療に抵抗性である結腸直腸癌)、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、肝外胆管上皮内癌(D C I S)、胚芽腫、C N S 癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼癌、骨の線維性組織球腫、胆嚢癌、胃癌、消化器間質腫瘍(G I S T)、消化器カルチノイド腫瘍、胚細胞腫瘍、妊娠栄養芽細胞腫瘍、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝臓癌、下咽頭癌、眼内黒色腫、島細胞腫瘍、膵臓神経内分泌腫瘍、腎臓癌、喉頭癌、口唇および口腔癌、肝臓癌、上皮内小葉癌(L C I S)、肺癌、リンパ腫、原発不明転移頸部扁平上皮癌、正中線管癌、口腔癌、多発性内分泌新生物症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉症、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、例えば骨髄線維症、多発性骨髄腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、悪性骨の線維性組織球腫および骨肉腫、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽腫、経口癌、口唇および口腔癌、中咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、胸膜肺芽腫、原発中枢神経系(C N S)リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、移行細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾腺癌、皮膚癌、胃(胃部)癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉腫、T細胞リンパ腫、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行細胞癌、栄養芽細胞腫瘍、小児特異癌、尿道癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ウイルス誘発癌、聴神経腫、神経膠腫、髄膜腫、下垂体腺腫、シュワン腫、C N S リンパ腫、原始神経外胚葉性腫瘍、頭蓋咽頭腫、脊索腫、髄芽腫、脳神経芽腫、中枢性神経細胞腫、松果体細胞腫、松果体芽腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍、軟骨肉腫、脈絡集網癌、脈絡叢乳頭腫、頭蓋咽頭腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、神経節細胞腫、ジャーミノーマ、血管芽腫、血管外皮腫、転移脳腫瘍細胞および神経膠腫(例えば、多形神経膠芽腫、上衣腫、星状細胞腫、乏突起神経膠腫、乏突起星細胞腫、若年性毛様細胞性星状細胞腫、上衣下巨細胞星状細胞腫、神経節膠腫、上衣下腫、多形黄色星細胞腫、未分化星状細胞腫、多形神経膠芽腫、脳幹神経膠腫、乏突起神経膠腫、上衣腫、乏突起星細胞腫、小脳星状細胞腫、線維増生小児星状細胞腫、上衣下巨細胞星状細胞腫、汎発性星状細胞腫、混合神経膠腫、視神経膠腫、大脳神経膠腫症、傍神経節腫または神経節膠腫細胞)から選択される。

【0374】

本発明の実施態様はまた、哺乳動物に治療有効量の構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を投与することを含む、該哺乳動物における過増殖性障害を処置する方法を含む。ある実施態様において、方法は、皮膚(例えば、乾癬)、再狭窄または前立腺(例えば、良性前立腺肥大(B P H))の良性過形成などの非癌性過増殖性障害の処置に関する。ある実施態様において、方法は、肺線維症(例えば、特発性肺線維症)および肝線維症を含むが、これらに限定されない線維症の処置のための、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の使用に関する。

【0375】

ある実施態様において、本発明は、細胞と、A X L キナーゼの活性を阻害するのに十分

10

20

30

40

50

な量の構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を接触させることによる、該細胞におけるキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、組織と、組織におけるA X Lキナーゼ活性を阻害するのに十分な量の構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を接触させることを含む、該組織におけるA X Lキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、生物と、生物におけるA X Lキナーゼ活性を阻害するのに十分な量の構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を接触させることを含む、該生物におけるA X Lキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、動物と、動物におけるA X Lキナーゼ活性を阻害するのに十分な量の構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を接触させることを含む、該動物におけるA X Lキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、哺乳動物と、哺乳動物におけるA X Lキナーゼ活性を阻害するのに十分な量の構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を接触させることを含む、該哺乳動物におけるA X Lキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。ある実施態様において、本発明は、ヒトと、ヒトにおけるA X Lキナーゼ活性を阻害するのに十分な量の構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を接触させることを含む、該ヒトにおけるA X Lキナーゼ活性を阻害する方法を提供する。他の実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象における、A X Lキナーゼ活性が介在する疾患を処置する方法を提供する。

10

20

【0376】

ある特定の実施態様において、本発明は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)などのA X Lキナーゼ阻害剤を、それを必要とする対象に投与することによる、慢性リンパ球性白血病(C L L)を処置する方法を提供する。ある実施態様において、本発明の方法は、C L Lおよび小リンパ球性リンパ腫(S L L)を処置する。ある実施態様において、対象は、C L Lの処置を先に受けているが、なお検出可能な最小残存疾患(M R D)の症状を示す。従って、ある実施態様は、対象に有効量のA X Lキナーゼ阻害剤を投与することを含む、対象におけるC L Lを処置する方法であって、ここで、対象は、C L Lに対する先の処置レジメンを受けており、対象は先の処置レジメン後難治性であった、対象先の処置レジメンに応答した後C C Lが再発しているまたは対象は検出可能な最小残存疾患(M R D)を有するものである、方法を提供する。

30

【0377】

改訂版I W C L Lガイドラインによると、C L Lと診断された対象は、末梢血(循環)リンパ球数が正常である、身体検診で顕著なリンパ節腫大(例えば、直径>1.5 cmのリンパ節)を触れない、正常肝臓サイズおよび脾臓サイズ<13 cm、全身症状がない、100,000/ μ L以上の血小板数、11.0 g/dL以上のヘモグロビン(輸血なしおよびエリスロポエチンなし)および正形成骨髓(無C L L細胞、無Bリンパ小節)ならば、「完全寛解」と考えられる。C L Lと診断された対象は、末梢血(循環)リンパ球数がベースラインから $\geq 50\%$ 減少、リンパ節がベースラインから $\geq 50\%$ 縮小、肝臓および脾臓サイズがベースラインから $\geq 50\%$ 減少、100,000/ μ L以上の血小板数またはがベースラインから $\geq 50\%$ 増加、11.0 g/dL以上のヘモグロビンまたはがベースラインから $\geq 50\%$ 増加であるが、なお骨髓にC L L細胞またはBリンパ小節が存在しているならば、「部分寛解」の基準を満たす。「部分寛解」について、最初の3つのパラメータの少なくとも一つのパラメータを満たす必要があり、2番目の3つのパラメータの一つのパラメータを満たす必要がある。用語「再燃」は、6か月以上の期間C RまたはP Rの上記基準を以前は達成していた患者の疾患進行をいう。具体的実施態様において、対象は先の処置レジメンの後難治性であった。具体的実施態様において、対象先の処置レジメンに応答した後C L Lが再発した。具体的実施態様において、対象は検出可能最小残存疾患(M R D)を有する。

40

【0378】

50

ある実施態様において、対象は、C L Lおよび／またはS L Lに対して先に処置されている。ある実施態様において、対象は先の処置レジメンに不耐性である。ここで使用する「不耐性」は、対象が有効量の治療剤の有害作用に耐えることができないまたは耐えることを望まないことを意味する。

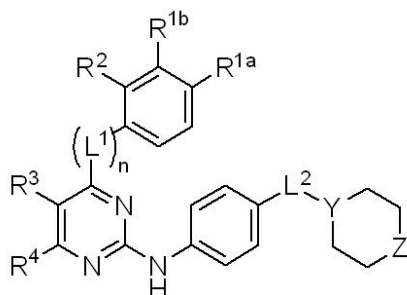
【0379】

検出可能MRDは、対象が、末梢血または骨髄サンプルにおいて、10,000白血球あたり少なくとも1つのC L L細胞を有する疾患状態をいう。パーセントMRDは、末梢血または骨髄サンプル中の白血球に対するC L L細胞のパーセントをいう。例えば、10,000白血球あたり1つのC L L細胞を有する対象は、0.01%MRDを有するとして分類される。MRDは、引用により本明細書に包含させるJAMA Oncology, March 2018, Volume 4, Number 3, P. 394-400およびBlood, March 2018, blood-2017-09-806398に記載のとおり、当分野で知られる方法、例えば免疫表現型解析(例えば、フローサイトメトリー)または分子ベースのアッセイ(例えば、ポリメラーゼ連鎖反応および次世代シーケンシング)を使用して、末梢血および／または骨髄から決定され得る。

【0380】

検出可能MRDを伴うC L LなどのC L Lおよび／またはS L Lおよび他の本発明の実態様に有用なA X Lキナーゼ阻害剤の例は、例えばWO 2012 / 135800およびWO 2008 / 128072に記載のとおり当分野で知られ、これらの完全な開示を、引用により全体として本明細書に包含させる。A X Lキナーゼ阻害剤の例は、次の構造(I')

【化28】



(I')

〔式中、

L^1 はOおよびNR⁵から選択され、ここで、R⁵は水素およびC₁ - C₆アルキルから選択され；

L^2 はCH₂およびNCH₃から選択されるが、ただし、YがNであるならば、 L^2 はCH₂であり；

YはCHおよびNから選択され；

ZはO、NR⁶およびCH₂から選択され、ここで、R⁶は水素およびCH₃から選択され；

R^{1a}およびR^{1b}の各々は独立して水素、ハロゲン、OH、CN、SO₂CH₃、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆ハロアルコキシ、C₁ - C₆ポリハロアルコキシ、C₁ - C₆ハロアルキル、C₁ - C₆ポリハロアルキル、C₁ - C₆シアノアルキルおよびNH(C=O)R⁷から選択され、R⁷は水素およびC₁ - C₆アルキルから選択され；

R²は水素、C₁ - C₆アルキル、SO₂R⁸および(C=O)R⁸から選択され、ここで、R⁸は水素、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆シクロアルキル、C₃ - C₆ヘテロシクロアルキルおよびNR¹⁰R¹¹から選択され、ここで、a) R¹⁰は水素、C₁ - C₆アルキルおよびC₃ - C₆シクロアルキルから選択され；そしてR¹¹は、存在するとき、水素およびC₁ - C₆アルキルから選択され；またはb) R¹⁰およびR¹¹は共有結合しており、中間の窒素と共に、場合により置換されている3～7員ヘテロシクロアルキ

ル環を構成し；

R^3 は水素、ハロゲン、OH、CN、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ポリアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_3-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 ポリハロアルキルおよび C_3-C_6 ヘテロシクロアルキルから選択され；

R^4 は水素、ハロゲン、 Ar^1 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキルおよび C_3-C_6 ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで Ar^1 はシアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 ポリハロアルキル、 C_1-C_6 シアノアルキル、 $SO_2R^{1,2}$ 、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルキルアミンおよび C_1-C_3 ジアルキルアミノから独立して選択される 0～3 置換基で置換されているフェニルであるか；または Ar^1 はハロ、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキルおよび C_1-C_6 ポリハロアルキル、 C_1-C_6 シアノアルキル、 $SO_2R^{1,2}$ 、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 アルキルアミンおよび C_1-C_3 ジアルキルアミノから独立して選択される 0～3 置換基で置換されている単環式ヘテロアリールであり、ここで、 $R^{1,2}$ は C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルから選択され；そして

n は 0 または 1 である。]

を有するまたはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくは多形を含む。

【0381】

構造(I')の化合物の置換基は、WO 2012/135800 に定義するとおりである。

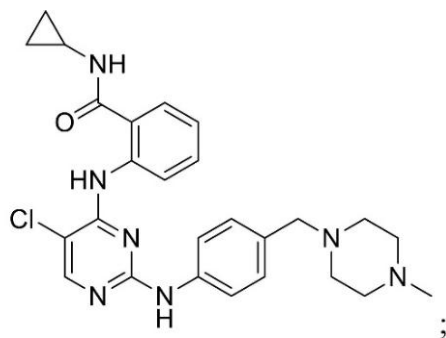
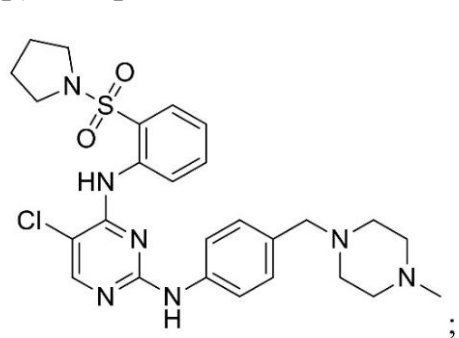
【0382】

ある実施態様において、AXL キナーゼ阻害剤の例は下記またはその薬学的に許容される塩から選択される。

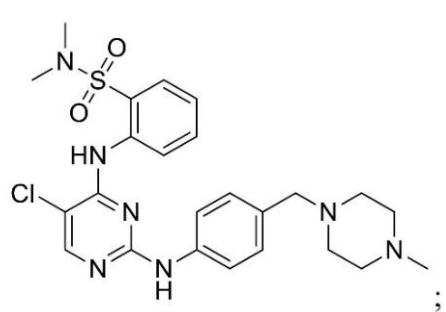
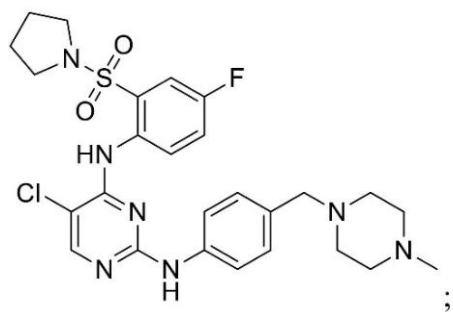
10

20

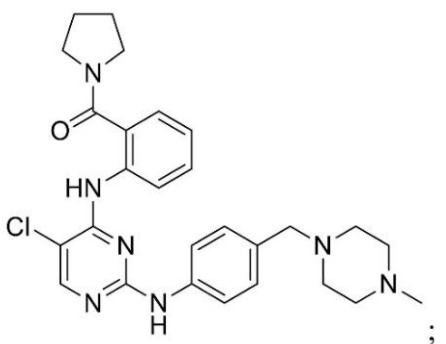
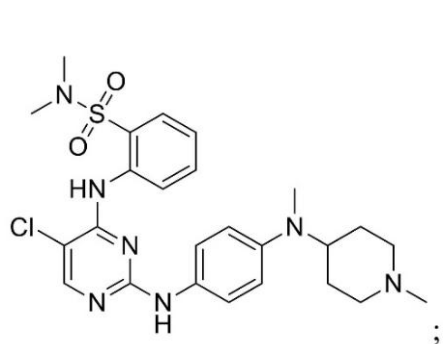
【化 29】



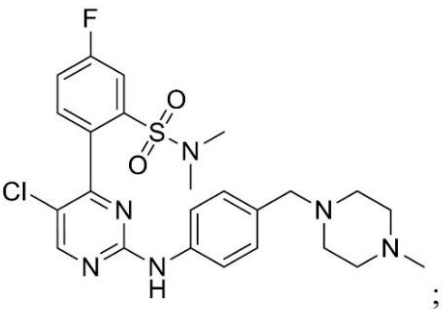
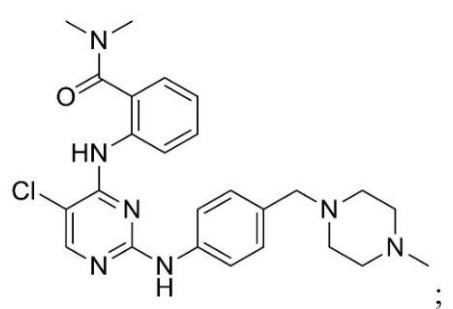
10



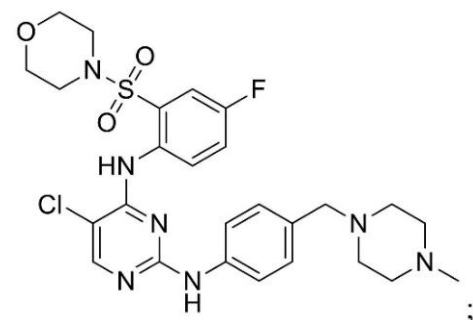
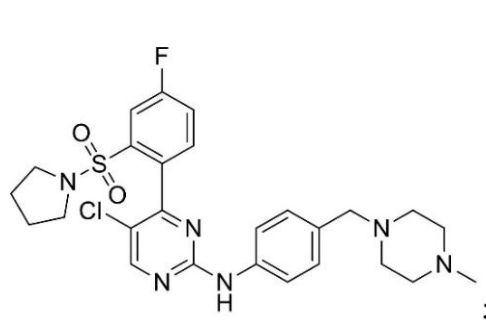
20



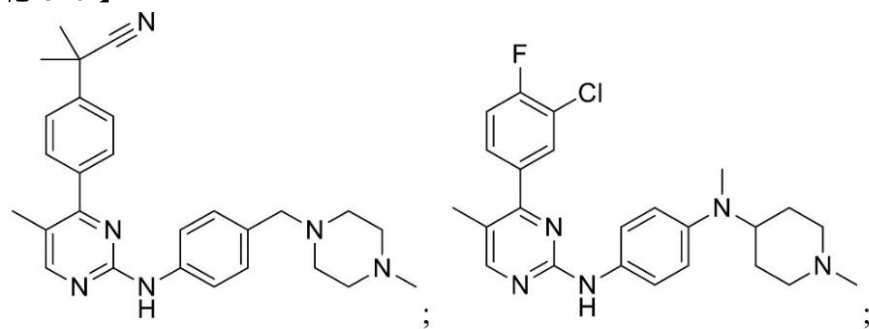
30



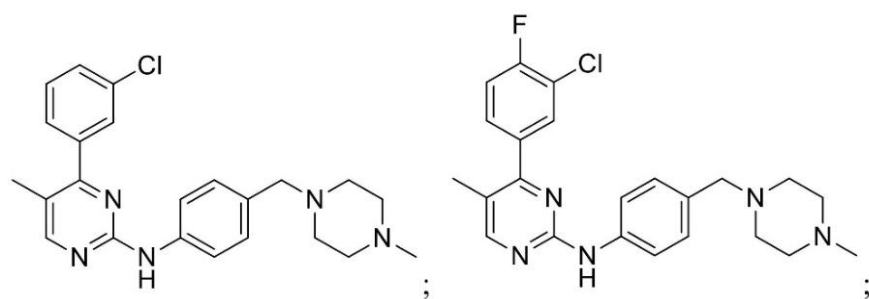
40



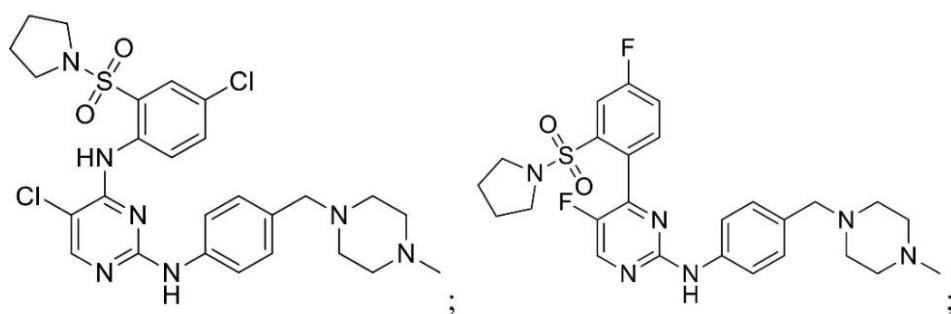
【化 30】



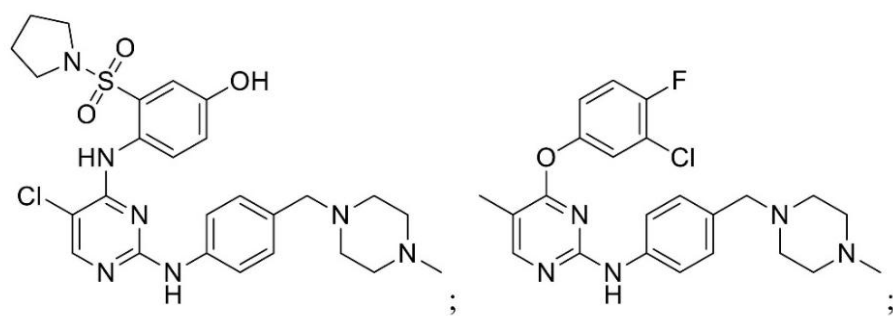
10



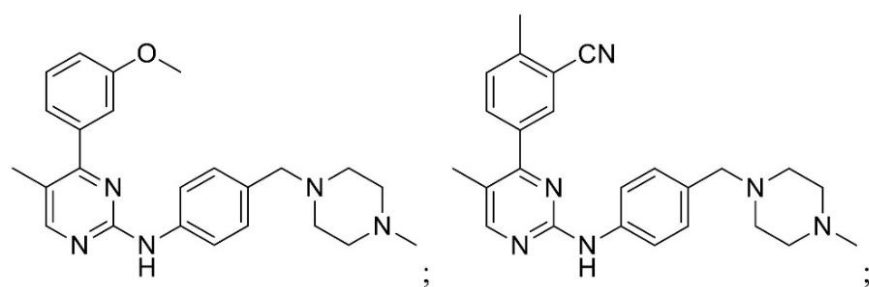
20



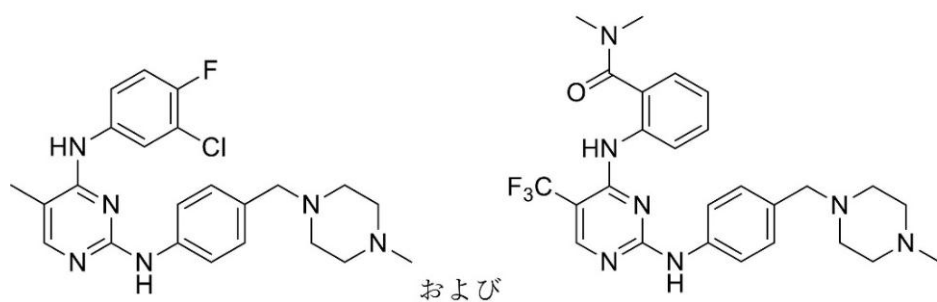
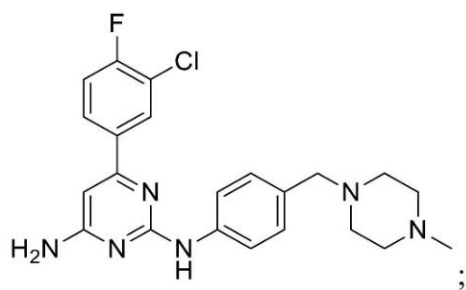
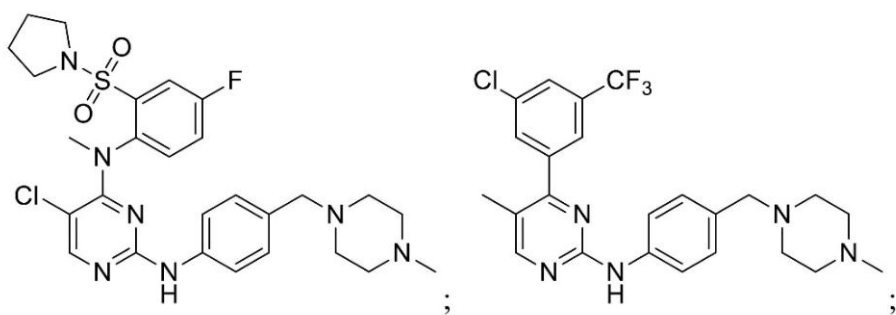
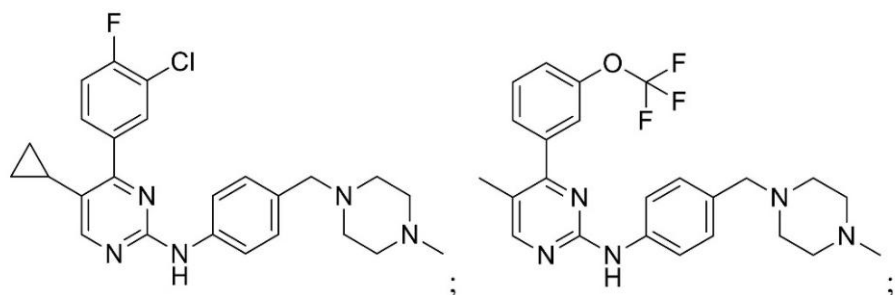
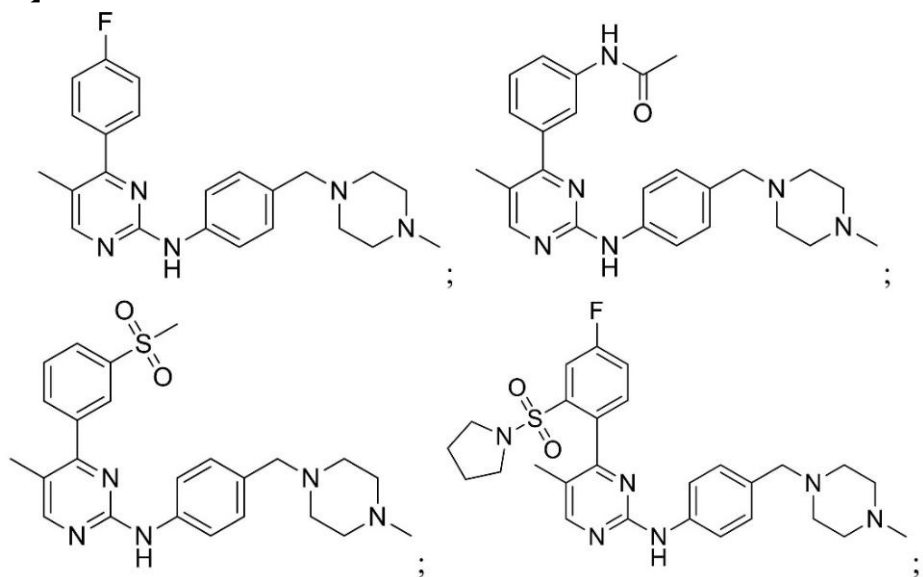
30



40



10



50

ある具体的実施態様において、A X Lキナーゼ阻害剤は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩である。ある実施態様において、A X Lキナーゼ阻害剤は、ここに開示する構造(I)の化合物の酒石酸塩である。

【0384】

前記のある実施態様において、先の処置レジメンは、B細胞受容体シグナル伝達アンタゴニスト(例えば、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)、SYKまたはPI3K阻害剤)またはBcl-2阻害剤または両者での処置を含む。他の実施態様において、対象は、B細胞受容体シグナル伝達アンタゴニストまたはBcl-2阻害剤または両者での処置に不適格である。異なる実施態様において、対象はB細胞受容体シグナル伝達アンタゴニストまたはBcl-2阻害剤または両者での処置に不耐性である。

10

【0385】

ある実施態様において、B細胞受容体シグナル伝達アンタゴニストはBTK阻害剤である。先の処置レジメンのある実施態様に包含され得るBTK阻害剤の例は、PCT公開番号WO2014/052365; WO2015/048689; WO2015/002894; WO2014/168975; WO2014/159745; WO2014/130693; WO2014/078578; WO2014/018567; WO2013/184572; WO2013/173518; WO2013/116382; WO2013/102059; WO2013/059738; WO2013/010136; WO2011/153514; WO2011/046964; WO2010/009342; WO2008/121742; WO2008/054827; WO2008/039218; WO2007/087068; および米国公開番号2015/0018336; 2014/0336206; 2014/0243355; 2014/0212485; 2014/0194446/2014/0187564; 2014/0135347; 2014/0128414; 2014/0187565; 2014/0171453; 2014/0163027; 2014/01663046; 2014/0142126; 2014/0142123; 2014/0128413; 2014/0079690; 2014/0080844; 2014/0057907; 2014/0039168; 2013/0338172; 2013/0310402; 2013/0273030; 2013/0197014; 2013/0035334; 2013/0012525; 2012/0283277; 2012/0283276; 2012/0277254; 2012/0252821; 2010/0331350(これらの完全な記載を引用により全体として本明細書に包含させる)に記載される、当分野で知られるものを含む。

20

30

【0386】

ある実施態様において、BTK阻害剤は、当分野で知られる化合物であるONO-4059、AVL-292、SNS-062、CNX-774、CGI-1746、RN486またはACP-196である。ある特定の実施態様において、BTK阻害剤は、イブルチニブである。

【0387】

ある実施態様において、B細胞受容体シグナル伝達アンタゴニストは、SYK阻害剤またはPI3Kガンマ/デルタ阻害剤である。ある実施態様において、SYK阻害剤は、ホスタマチニブ、エントスプレチニブ、セルダラチニブまたはTAK-659である。ある実施態様において、PI3Kガンマ/デルタ阻害剤は、イデラリシブ、デュベリシブ、TGR-1202またはACP-319/AMG-319である。

40

【0388】

先の処置レジメンのある実施態様に包含され得るBcl-2阻害剤は、当分野で知られるものを含む。例えば、前記実施態様のいくつかにおいて、BCL-2阻害剤は、ベネトクラックス(すなわち、ABT-199)である。ある他の実施態様において、Bcl-2阻害剤は、アンチセンスオリゴヌクレオチド薬物(例えば、オブリメルセン)、BH3模倣体(例えば、ABT-737、ABT-737-d8またはナビトクラックス/ABT-263またはABT-263-d8)、新規非ペプチド阻害剤(例えば、TW-37)、p

50

a n-B C L-2 阻害剤(例えば、サブトクラックス、オバトクラックス)、B c l-2 x l / B H 3 ドメイン相互作用阻害剤(例えば、B H 3 I-1)、B C L-x l 阻害剤(例えば、A-1 3 3 1 8 5 2 または A-1 1 5 5 4 6 3)、B C L-2 の非ペプチド性リガンド(例えば、H A 1 4-1)、B a x アクティベーター(例えば、B A M 7)、小分子 B C L-2 / B H 4 ドメインアンタゴニスト(例えば、B D A-3 6 6)、フラボノイド(例えば、リコカルコン A)である。ある特定の実施態様において、B C L-2 阻害剤は、F X 1、A T-1 0 1、A-1 2 1 0 4 7 7、ガンボグ酸、U M I-7 7、ゴシポール、(一)ーエピガロカテキンガラート、E M 2 0-2 5、ニロチニブまたはニロチニブ-d 3、Y C 1 3 7、A G 1 0 2 4、3-プロモピルビン酸、フルバスタチン、ピペルロングミン、2, 3-D C P E、2-メトキシ-アンチマイシン A 3 またはマリノピロール A (すなわち、Maritoclax)である。

10

【0389】

種々の異なる実施態様において、対象は、対象の末梢血または骨髄サンプルの免疫表現型(例えば、フローサイトメトリー)または分子ベースの(例えば、ポリメラーゼ連鎖反応および次世代シーケンシング)分析により決定して、0.01%MRD以上を有する。ある実施態様において、対象は、対象の末梢血または骨髄サンプルの免疫表現型または分子ベースの分析により決定して、0.1%MRD以上を有する。異なる実施態様において、対象は、対象の末梢血または骨髄サンプルの免疫表現型または分子ベースの分析により決定して、1.0%MRD以上を有する。なおさらなる実施態様において、対象は、対象の末梢血または骨髄サンプルの免疫表現型または分子ベースの分析により決定して、0.01%~1.0%MRDを有する。

20

【0390】

ある実施態様において、MRDは、末梢血の%MRDに基づき決定される。他の実施態様において、MRDは、骨髄の%MRDに基づき決定される。

【0391】

検出可能MRDを伴うC L Lを処置する方法は、対象の末梢血または骨髄サンプルにおけるC L L細胞および白血球数の決定をさらに含み得る。決定工程は、当分野で知られ、かつ上記するインビトロ方法により実施され得る。あるいは、決定は上記インビトロ方法から得たデータのレビューに基づく。

【0392】

方法は、さらに10,000白血球あたりのC L L細胞数が1を超えるならば、患者をMRDを有するとして分類するまたは10,000白血球あたりのC L L細胞数が1~100であるならば、患者をMRDを有するとして分類することを含み得る。

30

【0393】

2. バイオマーカー

種々の実施態様において、本発明の方法は、1以上のマーカーの発現レベル、組織濃度または存在の決定を含む。ある実施態様において、マーカーは、S n a i l、S l u g、A X L(例えば、A X L、ホスホA X L、ホスホ/総A X L、可溶性A X Lなど)、A K T(例えば、ホスホ/総A K T)、M M P、m T O R、P I 3 K、p 3 8、J A K、S T A T、S O C S 1、S O C S 3、P T E N、E R K、H 2 A X、C C N E、β-カテニン、P-糖タンパク質1、G A S 6、レチノイン酸、プロテインS、s M e r T K、インターロイキン(I L)1 β、I L 2 r / C D 2 5、I L 2、I L 4、I L 5、I L 6、I L 8、I L 1 0、I L 1 2、I L 1 3、I L 1 7、T N F-α、I F N γ、C S F 2、C S F 3、C C L 2、s P D-L 1 / P D-L 1、s P D-1 / P D-1、s P D-L 1 / s P D-1、s C D 1 6 3 / C D 1 6 3、E-カドヘリン、N-カドヘリン、T w i s t、F L T 3、C D H 1、C D H 2、Z E B 1、A D H 1 A、A P O A 2、A L D H 1 A 2、C D 3 8、C Y P 2 6 A 1、C Y P 2 6 B 1、D H R S 3、D L X 5、L G R 1、F O X A 1、H N P 1 B、H S D 1 7 B 2、I S L 1、L H X 1、P P A R G、R A R A、R A R B、R B P 4、R X R G、S H H、S T R A 6、T G M 2 および U C P I の1以上を含む。ある実施態様において、本発明の方法は、A D H 1 A、A P O A 2、A L D H 1 A 2、C D

40

50

38、CYP26A1、CYP26B1、DHRS3、DLX5、LGR1、FOXA1、HNP1B、HSD17B2、ISL1、LHX1、PPARG、RARA、RARβ、RBP4、RXRG、SHH、STRA6、TGM2およびUCPIの1以上の発現レベル、組織濃度または存在の決定を含み得る。具体的実施態様において、1以上のマーカーはAXLおよび／またはGAS6を含む。ある実施態様において、1以上のマーカーはAXLを含む。具体的実施態様において、1以上のマーカーは可溶性AXLを含む。ある実施態様において、1以上のマーカーはGAS6を含む。ある実施態様において、1以上のマーカーは可溶性GAS6を含む。

【0394】

ある実施態様において、本発明の方法は、活性化細胞のマーカーの発現(例えば、CD86およびCD11cなどの樹状細胞)の決定を含み得る。ある実施態様において、本発明の方法は、CD5、CD19、CD20、CD23、CD38、CD43、CD45、CD79b、CD81、カップ軽鎖、ラムダ軽鎖および血清β2-ミクログロブリンを含む、CLLの検出に特異的なマーカーの発現の決定を含み得る。ある実施態様において、本発明の方法は、del(17p)、TP53およびIGHVを含む、CLLと関連する遺伝子における変異の決定を含み得る。ある実施態様において、マーカーレベルは、任意の適当な組織サンプルで測定される。例えば、マーカーレベルは、対象の血液製剤(例えば、血漿、血清、末梢血単核細胞、細胞遊離DNA(cfDNA)として循環している腫瘍DNA種、循環腫瘍細胞(CTC)、循環腫瘍DNA(ctDNA)、循環miRNAなどの)の1以上で測定し得る。具体的実施態様において、サンプルは、全血サンプル、血清サンプルまたは血漿サンプルである。特定の実施態様において、サンプルは、全血サンプルである。他の実施態様において、サンプルは、血清サンプルである。他の実施態様において、サンプルは、血漿サンプルである。

【0395】

マーカーの発現レベル、組織濃度または存在は、酵素結合免疫吸着法(ELISA)、マスペクトロメトリー(MS)、リアルタイム定量的PCR(RT-qPCR)、フローサイトメトリー、核酸(すなわち、DNA、RNAなど)シーケンシング、アミノ酸(すなわち、ペプチド、タンパク質など)シーケンシング、分子細胞遺伝学的蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(FISH)などの任意の適当な方法を使用して、測定し得る。

【0396】

種々の実施態様において、ここに記載するマーカーの1以上が上方制御され得る。「上方制御」または「上方制御された」は、タンパク質の存在の増加および／またはその遺伝子発現の増加をいう。種々の実施態様において、1以上のマーカーは下方制御され得る。「下方制御」または「下方制御された」は、タンパク質の存在の減少および／またはその遺伝子発現の減少をいう。さらに、タンパク質の機能は、適切な活性アッセイによりアッセイされ得る。活性アッセイの例は、結合アッセイ、例えば、プロテアーゼアッセイ、キナーゼアッセイ、ホスファターゼアッセイ、レダクターゼアッセイを含む酵素活性アッセイなどを含む。

【0397】

マーカーの上方または下方制御は、適切な対照レベルの値との比較により評価され得る。例えば、1以上のマーカーの値を、例えば、実施したアッセイによりサンプルにおけるマーカーのレベルの測定により導かれ得る、値として示し得る。広義で、値は定性的でも定量的でもよい。検出が定性的であるならば、系および方法は、アッセイされるサンプルにマーカーが存在するか否かの読み取り値または評価、例えば、決定を提供する。さらに他の実施態様において、系および方法は、アッセイされるサンプルにマーカーが存在するか否かの定量的検出、すなわち、アッセイされるサンプルにおけるマーカーの実際の量または相対的量の評価または決定を提供する。このような実施態様において、定量的検出は、絶対的であるか、または方法がサンプルにおける2以上の異なるマーカーを検出する方法であるならば、相対的であり得る。従って、用語「定量する」は、サンプル中のマーカー

一の定量で使用する時、絶対的または相対的定量化をいい得る。絶対的定量化は、既知濃度の1以上の対照マーカーを組み込み、マーカーの検出レベルを、該既知対照マーカーに対して参照する、例えば、正規化する(例えば、標準曲線の作成により)ことにより、達成され得る。相対的定量化は、マーカーと対照(例えば、GAPDHまたはアクチン)の検出レベルまたは量を比較し、例えば、対照に相対的なマーカーの相対的定量化を提供することにより達成され得る。あるいは、相対的定量化は、2以上の異なるマーカーの間の検出レベルまたは量を比較し、例えば、互いに相対的な、2以上のマーカーの各々の相対的定量化を提供することにより、達成され得る。

【0398】

ある実施態様において、ここに開示する方法の何れかにより処置される適当な患者を同定するためのバイオマーカーは、可溶性AXL、GAS6または間葉転写因子であり得る。対照レベルに比してバイオマーカーの1以上のレベルが上昇している患者は、ここに開示する処置に適するとして同定され得る。対照レベルは、対照サンプルの対応するバイオマーカーのレベルであってよく、これは、候補患者のサンプルのバイオマーカーの測定と同じ方法を使用して測定され得る。対照は、1正常対照(または複数正常対照)であり得る(または由来し得る)。ここで使用する正常対照は、見掛けは健康であり、ここに開示する標的癌の徴候または症状を示さない対照をいう。対照集団は、それ故に正常対照集団であり得る。あるいは、対照サンプルは、1以上の先の癌治療、例えば、ここに記載するものに応答しない標的癌を有する1対象または複数対象であり得る(または由来し得る)。ある実施態様において、対照サンプルは、抗癌治療(例えば、ここに開示するもの)に対する応答性が評価されている対象であり得る(または由来し得る)。

【0399】

具体例において、バイオマーカーは可溶性AXLである。参照レベルは、ここに開示する処置レジメンの疾患予後および/または適合性の指標である可溶性AXLの血清濃度のカットオフ値であり得る。幾つかの例において、可溶性AXLのカットオフ値は、疾患進行の高いリスクを示し得る、41,000pg/ml未満であり得る。他の例において、カットオフ値は、疾患安定の可能性を示し得る、約42,000pg/mlを超え得る。カットオフ値は、処置に対する特定の予後特性を有する患者の同定に使用され得る。

【0400】

マーカー(すなわち、マーカーレベル)の測定は、当分野で知られる任意の方法を使用して、タンパク質または核酸レベルで決定され得る。ある実施態様において、測定は、mRNAレベルまたはタンパク質レベルの測定を含む。具体的実施態様において、測定は、mRNAレベルの測定を含む。

【0401】

ある実施態様において、マーカーは、サンプルと試薬(例えば、抗体または核酸プライマー)を接触させ、試薬とマーカーの複合体を形成させ、該複合体を検出することにより検出される。抗体は、受動的結合などの既知方法により、診断アッセイに適する固体支持体にコンジュゲートされ得る。抗体は、多色フローサイトメトリーを含むフローサイトメトリーなどの既知方法による診断アッセイのために、細胞表面抗原にコンジュゲートされ得る。抗体または核酸プライマーは、既知方法により、放射標識、酵素標識および蛍光標識などの検出可能標識または基にコンジュゲートされ得る。

【0402】

適当な免疫アッセイの例は、免疫プロット、免疫沈降、免疫蛍光、化学発光法、電気化学発光法(ELISA)およびELISAを含む。マーカーの上方または下方制御は、例えば、cDNAアレイ、クローンハイブリダイゼーション、示差表示、示差スクリーニング、FRET検出、液体マイクロアレイ、PCR、RT-PCR、サンガーシークエンシング、マス・パラレル(次世代)シークエンシング、分子ビーコン、微小電気アレイ、オリゴヌクレオチドアレイ、ポリヌクレオチドアレイ、遺伝子発現の連続分析(SAGE)および/または差引きハイブリダイゼーションを使用しても、検出され得る。

【0403】

抗 A X L 抗体の例は、A F 1 5 4 (R&D SYSTEMS^(登録商標) から入手可能) および M M O 0 9 8 - 2 N 3 3 (ABCAM^(登録商標) から入手可能) を含む。抗 G A S 6 抗体の例は、A - 9 (SANTA CRUZ BIOTECHNOLOGY^(登録商標) から入手可能) および A F 9 8 6 (R&D SYSTEMS^(登録商標) から入手可能) を含む。核酸プライマーは、A X L (N C B I 遺伝子 I D : 5 5 8) または G A S 6 (N C B I 遺伝子 I D : 2 6 2 1) の遺伝子配列に基づき、既知方法を使用して設計され得る。

【0404】

マーカーレベルは、処置前の対象から採取したサンプルで決定し得る。このような実施態様において、マーカーレベルは、特定の処置に対する応答性の予測に使用され得る。ある実施態様において、対象のマーカーレベルは、適切な処置レジメンの選択に使用され得る。ある実施態様において、レベルは、少なくとも一部、対象に投与する処置の決定に使用され得る。ある実施態様において、処置前サンプルを、処置の第一サイクルの 1 日目、投与前に採取する。ある実施態様において、処置前サンプルを、処置レジメンの初回投与 1 か月、3 週間、2 週間、1 週間、6 日、5 日、4 日、3 日、2 日または 1 日前に採取し得る。

10

【0405】

ある実施態様において、サンプルは、全血サンプル、血清サンプルまたは血漿サンプルである。ある実施態様において、発現レベルは m R N A レベルまたはタンパク質レベルである。具体的実施態様において、発現レベルは m R N A レベルである。

【0406】

ある実施態様において、サンプルは、対象に 1 用量の処置投与後に採取され得る。特定の実施態様において、サンプルは、処置の第一サイクルの 1 日目、投与前、投与 2 時間後、投与 6 時間後および投与 2 4 時間後に採取される。他の特定の実施態様において、サンプルは、処置の第一サイクルの 8 日目、投与前にも採取される。他の特定の実施態様において、サンプルは、処置の第二サイクルの 1 日目、投与前にも採取される。さらに特定の実施態様において、サンプルは、任意のさらなる処置サイクル(例えば、第三、第四、第五など)の 1 日目、投与前にも採取される。他の特定の実施態様において、サンプルは、処置完了後にも採取される。

20

【0407】

予め決定されたマーカーレベルは、処置前の対象から採取したサンプルから測定され得る。このような実施態様において、マーカーレベルは、処置レジメンの選択および/または特定の処置に対する応答性予測の情報提供のために使用し得る。ある実施態様において、マーカーレベルは、少なくとも一部、対象に対する処置レジメンの決定のために使用し得る。

30

【0408】

従って、本発明の実施態様は、処置を必要とする対象に対する処置レジメンを選択する方法であって、対象由来の処置前サンプルを得て；サンプル中のマーカーを測定し；マーカーレベルを閾値マーカーレベルと比較し；そして、それに基づき処置レジメンを選択することを含む、方法を含む。

【0409】

本出願の実施態様は、処置を必要とする対象に対する処置レジメンを選択する方法であって、対象由来の処置前サンプルを得て；サンプル中のマーカーレベルを測定し；マーカーレベルを閾値マーカーレベルと比較し；そして、該比較に基づき有効量の構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む処置レジメンを選択することを含む、方法を含む。

40

【0410】

さらに本出願の実施態様は、処置を必要とする対象に対する処置レジメンを選択する方法であって、対象由来の処置前サンプルを得て；サンプル中のあるマーカーのマーカーレベルを測定し；そして、該マーカーレベルが閾値マーカーレベルを超えるならば、有効量の構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む処置レジメンを選択すること

50

を含む、方法を含む。

【0411】

特定の本発明の実施態様は、処置を必要とする対象に対する処置レジメンを選択する方法であって、対象由来の処置前サンプルを得て；サンプル中のA X LまたはG A S 6タンパク質を含むマーカー測定し；該マーカーのマーカーレベルと閾値マーカーレベルを比較し；そして、該比較に基づき処置レジメンを選択することを含む、方法を含む。ある実施態様において、処置レジメンは、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を含む医薬組成物の投与を含む。

【0412】

さらに実施態様は、マーカーの予め決定されたレベルに基づき、対象に処置レジメンを投与することを含む。従って、本発明の実施態様は、対象における癌を処置する方法であって、閾値マーカーレベルを超えるものであるマーカーの予め決定されたレベルを有する対象に有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を含む。

10

【0413】

本発明のさらなる実施態様は、対象における癌を処置する方法であって、A X LまたはG A S 6タンパク質を含むマーカーの予め決定されたレベルを有する対象に有効量の構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、ここで、予め決定されたレベルが閾値マーカーレベルを超えるものである、方法を含む。

【0414】

ある実施態様において、閾値マーカーレベルは疾患転帰と相関する。さらに、閾値マーカーレベルは、疾患転帰に従い集団化された集団から決定され得る。ある実施態様において、集団は癌の処置をされた。ある実施態様において、癌は固形腫瘍であった。ある実施態様において、癌は血液学的癌であった。具体的実施態様において、集団は、対象と同じタイプの疾患(例えば、同じタイプの癌)について処置された。

20

【0415】

ある実施態様において、集団は、対象と同じタイプの疾患(例えば、同じタイプの癌)を有する。具体的実施態様において、集団は、対象と同じタイプの癌を有する。

【0416】

前記実施態様のいくつかにおいて、集団は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩での処置後、疾患進行している。進行性疾患は、処置開始後重症度が進行している疾患をいい得る。従って、特定の実施態様において、閾値マーカーレベルは疾患進行転帰と相関する。

30

【0417】

ある実施態様において、集団は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩での処置後非進行(例えば、疾患安定)である。非進行は、改善(例えば、寛解)した疾患または処置経過中に進行していない(例えば、腫瘍はサイズが顕著に大きくまたは小さくなっていない；および／または癌ステージ分類が増えていないまたは減っていない)疾患をいい得る。具体的実施態様において、非進行は疾患安定である。疾患安定は、処置経過中に改善していないが進行していない疾患をいい得る。従って、他の実施態様において、閾値マーカーレベルは非進行と相関する。

40

【0418】

ある実施態様において、集団は、約2、約5、約10、約25、約50、約75または約100対象を含むグループである。ある実施態様において、集団は、約200、約300、約500、約1,000、約1,500、約2,000、約3,000、約5,000または約10,000対象を含むグループである。ある実施態様において、集団は、約10,000未満の対象を含むグループである。他の実施態様において、集団は、約10,000を超える対象を含むグループである。

【0419】

ある実施態様において、対象のマーカーレベルは、疾患進行と相関する閾値マーカーレ

50

ベルより高い。ある実施態様において、対象のマーカーレベルは、非進行と相関する閾値マーカーレベル以上である。

【0420】

ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約35,000ピコグラム／ミリリットル(pg/mL)である。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約36,000 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約37,000 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約37,500 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約38,000 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約38,500 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約39,000 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約39,500 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約40,000 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約40,500 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約41,000 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約41,500 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約42,000 pg/mLである。具体的実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約43,000 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約44,000 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約45,000 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約46,000 pg/mLである。ある実施態様において、A X Lタンパク質の閾値マーカーレベルは、約47,000 pg/mLである。

【0421】

ある実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約8,000 pg/mLである。ある実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約9,000 pg/mLである。ある実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約10,000 pg/mLである。具体的実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約10,500 pg/mLである。ある実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約11,000 pg/mLである。具体的実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約11,500 pg/mLである。ある実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約12,000 pg/mLである。ある実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約12,500 pg/mLである。具体的実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約13,000 pg/mLである。ある実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約13,500 pg/mLである。ある実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約14,000 pg/mLである。ある実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約14,500 pg/mLである。具体的実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約15,000 pg/mLである。具体的実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約15,500 pg/mLである。具体的実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約16,000 pg/mLである。ある実施態様において、G A S 6タンパク質の閾値マーカーレベルは、約16,500 pg/mLである。

【0422】

従って、本発明の実施態様は、対象における癌の処置レジメンを選択する方法であって、対象由来の処置前サンプルを得て；サンプル中のA X LまたはG A S 6を含むマーカーのレベルを測定し；そして、(A) A X Lタンパク質のレベルが少なくとも約35,000ピコグラム／ミリリットル(pg/mL)である；(B) G A S 6タンパク質のレベルが少なくとも約8,000 pg/mLである；または(C)両者を満たすならば、有効量のA X L阻害剤を

含む処置レジメンを選択することを含む、方法を含む。

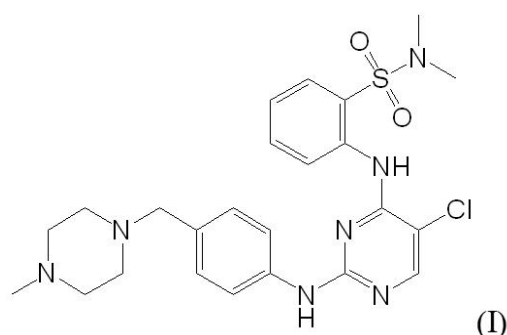
【0423】

従って、本発明の実施態様は、対象における癌の処置レジメンを選択する方法であって、対象由来の処置前サンプルを得て；サンプル中の A X L または G A S 6 を含むマーカーのレベルを測定し；そして、(A) A X L タンパク質のレベルが少なくとも約 4 5 , 0 0 0 ピコグラム／ミリリットル (pg/mL) である；(B) G A S 6 タンパク質のレベルが少なくとも約 1 3 , 5 0 0 pg/mL である；または (C) 両者を満たすならば、有効量の A X L 阻害剤を含む処置レジメンを選択することを含む、方法を含む。

【0424】

特定の本発明の実施態様は、対象における癌の処置レジメンを選択する方法であって、対象由来の処置前サンプルを得て；サンプル中の A X L または G A S 6 を含むマーカーのレベルを測定し；そして、(A) A X L タンパク質が少なくとも約 4 5 , 0 0 0 pg/mL のレベルで存在する；(B) G A S 6 タンパク質が少なくとも約 1 3 , 5 0 0 pg/mL のレベルで存在する；または (C) 両者を満たすならば、有効量の構造 (I)

【化32】



の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む処置レジメンを選択することを含む、方法を含む。

【0425】

ある実施態様において、対象のマーカーレベルは予め決定されている。

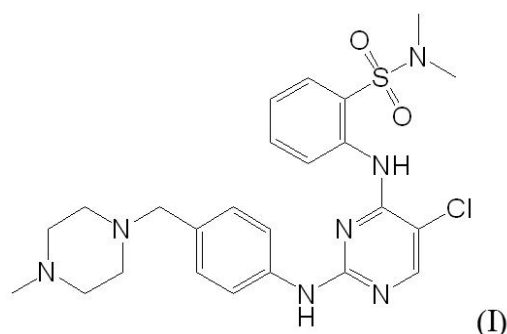
【0426】

従って、本発明の実施態様は、対象における癌を処置する方法であって、A X L または G A S 6 を含むマーカーが予め決定されたレベルである対象に有効量の A X L 阻害剤を投与することを含み、ここで、(A) 予め決定された A X L タンパク質のレベルが少なくとも 4 5 , 0 0 0 pg/mL である；(B) 予め決定された G A S 6 タンパク質のレベルが少なくとも 1 3 , 5 0 0 pg/mL である；または (C) 両者を満たす、方法を含む。

【0427】

本発明のさらなる実施態様は、対象における癌を処置する方法であって、A X L または G A S 6 を含むマーカーが予め決定されたレベルである対象に有効量の構造 (I)

【化33】



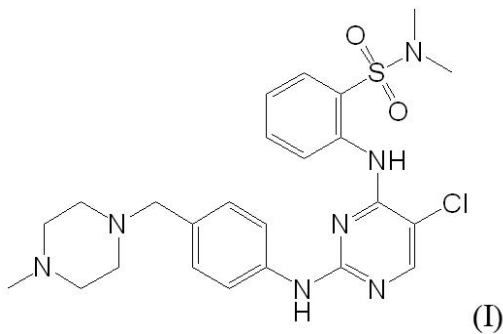
の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、ここで、(A) 予め決定された A X L タンパク質のレベルが少なくとも 3 5 , 0 0 0 pg/mL である；(B) 予め決定された G A S 6 タンパク質のレベルが少なくとも 8 , 0 0 0 pg/mL である；または (C) 両

者を満たす、方法を含む。

【0428】

本発明のなおさらなる実施態様は、対象における癌を処置する方法であって、A X L または G A S 6 を含むマーカーが予め決定されたレベルである対象に有効量の構造(I)

【化34】



の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、ここで、(A) 予め決定されたA X Lタンパク質のレベルが少なくとも45,000 pg/mLである；(B) 予め決定されたG A S 6タンパク質のレベルが少なくとも13,500 pg/mLである；または(C) 両者を満たす、方法を含む。

【0429】

3. 組み合わせ治療

さらに他の実施態様において、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)などのA X Lキナーゼ阻害剤は、それを必要とする対象に、B細胞受容体シグナル伝達アンタゴニスト(例えば、イブルチニブなどのブルトン型チロシンキナーゼ(B T K)阻害剤)と組み合わせて投与される。従って、本発明の方法は、は、それを必要とする対象に、有効量のA X Lキナーゼ阻害剤およびブルトン型チロシンキナーゼ(B T K)阻害剤を投与することを含む、癌を処置する方法を含む。投与は、B細胞受容体シグナル伝達アンタゴニスト(例えば、B T K阻害剤)の投与の前、同時または後でよい。

【0430】

ある実施態様において、A X Lキナーゼ阻害剤およびB T K阻害剤は共投与される。他の実施態様において、A X Lキナーゼ阻害剤は、B T K阻害剤の後に投与される。さらに異なる実施態様において、A X Lキナーゼ阻害剤は、B T K阻害剤の前に投与される。

【0431】

種々の実施態様において、B T K阻害剤は、イブルチニブである。ある特定の実施態様において、癌は、慢性リンパ球性白血病(C L L)、小リンパ球性リンパ腫(S L L)または両者である。ある実施態様において、対象は、C L L、S L Lまたは両者に対する先の処置レジメンを受けている。ある実施態様において、対象は先の処置レジメンの後難治性であった、対象は先の処置レジメンに応答後再発したC L L、S L Lまたは両者を有するまたは対象は検出可能最小残存疾患(M R D)を有する。

【0432】

ある実施態様において対象は、B細胞受容体シグナル伝達アンタゴニスト(例えば、B T K阻害剤)での処置に非感受性である、B細胞受容体シグナル伝達アンタゴニスト(例えば、B T K阻害剤)での処置に不適格であるまたはB細胞受容体シグナル伝達アンタゴニスト(例えば、B T K阻害剤)での処置後再発している。ある特定の実施態様において、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)は、白血病(例えば、C L L、S L Lまたは両者)の処置のために、それを必要とする対象に、イブルチニブなどのB T K阻害剤組み合わせて投与される。

【0433】

他の実施態様において、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)などのA X Lキナーゼ阻害剤は、それを必要とする対象に、ベネ

トクラックスなどの B c 1 - 2 阻害剤と組み合わせて投与される。投与は、B c 1 - 2 阻害剤の投与の前、同時または後でよい。ある実施態様において対象は、B c 1 - 2 阻害剤での処置に非感受性である、B c 1 - 2 阻害剤での処置に不適格であるまたは B c 1 - 2 阻害剤での処置後再発している。ある特定の実施態様において、構造 (I) の化合物または構造 (I) の化合物の薬学的に許容される塩 (例えば、酒石酸塩) は、白血病 (例えば、C L L、S L L または両者) の処置のために、それを必要とする対象に、ベネトクラックスなどの B c 1 - 2 阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 4 3 4 】

さらに他の実施態様において、構造 (I) の化合物または構造 (I) の化合物の薬学的に許容される塩 (例えば、酒石酸塩) などの A X L キナーゼ阻害剤は、免疫チェックポイント阻害剤 (例えば、P D - 1 阻害剤 (例えばペンブロリズマブまたはニボルマブ)、P D - L 1 阻害剤 (例えばアテゾリズマブ、アベルマブまたはデュルバルマブ)、C T L A - 4 阻害剤、L A G - 3 阻害剤または T i m - 3 阻害剤) と組み合わせて、それを必要とする対象に投与される。従って、本発明の方法は、それを必要とする対象に、有効量の A X L キナーゼ阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を投与することを含む、癌を処置する方法を含む。A X L キナーゼ阻害剤の投与は、免疫チェックポイント阻害剤 (例えば、P D - 1 阻害剤 (例えばペンブロリズマブまたはニボルマブ)、P D - L 1 阻害剤 (例えばアテゾリズマブ、アベルマブまたはデュルバルマブ)、C T L A - 4 阻害剤、L A G - 3 阻害剤または T i m - 3 阻害剤) の投与の前、同時または後でよい。

【 0 4 3 5 】

ある実施態様において、A X L キナーゼ阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤は共投与される。他の実施態様において、A X L キナーゼ阻害剤は、免疫チェックポイント阻害剤の後に投与される。さらに異なる実施態様において、A X L キナーゼ阻害剤は、免疫チェックポイント阻害剤の前に投与される。

【 0 4 3 6 】

種々の実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、P D - 1 阻害剤である。特定の実施態様において、P D - 1 阻害剤は、ペンブロリズマブ、ニボルマブまたはこれらの組み合わせである。具体的実施態様において、P D - 1 阻害剤はペンブロリズマブである。具体的実施態様において、P D - 1 阻害剤は、ニボルマブである。ある他の実施態様において、P D - 1 阻害剤は、C B T - 5 0 1 (CBT Pharmaceuticals)、C B T - 5 0 2 (CBT Pharmaceuticals)、J S 0 0 1 (Junshi Biosciences)、I B I 3 0 8 (Innovent Biologics)、S H R - 1 2 1 0 (Hengrui Medicine)、B G B - A 3 1 7 (Beigene)、B A T - I 3 0 6 (Bio-Thera Solutions)、G L S - 0 1 0 (Gloria Pharmaceuticals; WuXi Biologics)、A K 1 0 3、A K 1 0 4、A K 1 0 5 (Akesio Biopharma; Hangzhou Hansi Biologics; Hanzhong Biologics)、L Z M 0 0 9 (Livzon)、H L X - 1 0 (Henlius Biotech) または C S 1 0 0 3 (CStone Pharmaceuticals) である。ある実施態様において、P D - 1 阻害剤は (例えば、Genor Biopharma により製造され、本出願日時点で臨床治験フェーズ I である ; Shenzhou Gongcheng により製造され、本出願日時点で臨床治験申請中である ; Luna n Hope Pharmaceuticals により製造され、本出願日時点で臨床治験申請中である) モノクローナル抗体である。

【 0 4 3 7 】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、P D - L 1 阻害剤である。このような実施態様のいくつかにおいて、P D - L 1 阻害剤は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブまたはこれらの組み合わせである。具体的実施態様において、P D - L 1 阻害剤は、アテゾリズマブである。具体的実施態様において、P D - L 1 阻害剤は、アベルマブである。具体的実施態様において、P D - L 1 阻害剤はデュルバルマブである。ある実施態様において、P D - L 1 阻害剤は、K N 0 3 5 (Alphamab; 3DMed)、C S 1 0 0 1 (CStone Pharmaceuticals)、S H R - 1 3 1 6 (Hengrui Medicine)、T Q B 2 4 5 0 (Chiatai Tianqing)、S T I - A 1 0 1 4 (Zhaoke Pharm; Lee's Pharm)、B G B - A 3 3 3 (Beigene)、M S B 2 3 1 1 (Mabspace Biosciences) または H L X - 2 0 (Henlius

Biotech)である。ある実施態様において、PD-L1阻害剤は、モノクローナル抗体(例えば、Hisun Pharmにより製造され、本出願日時点で臨床治験申請中である)である。

【0438】

ある実施態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4阻害剤である。ある実施態様において、CTLA-4阻害剤は、イピリムマブである。他の実施態様において、CTLA-4阻害剤は、トレメリムマブである。

【0439】

ある実施態様において、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)などのAXLキナーゼ阻害剤は、それを必要とする対象に、プロモドメイン阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)または両者と組み合わせて投与される。

【0440】

プロモドメイン阻害剤は、Brd2、Brd3、Brd4および／またはBrdT、例えばBrd4などの少なくとも一つのプロモドメインタンパク質を阻害する。これらの実施態様のいくつかにおいて、プロモドメイン阻害剤はJQ-1(Nature 2010 Dec 23;468(7327):1067-73)、BI2536(ACS Chem. Biol. 2014 May 16;9(5):1160-71; Boehringer Ingelheim)、TG101209(ACS Chem. Biol. 2014 May 16;9(5):1160-71)、OTX015(Mol. Cancer Ther. November 2013;12(12):2444-54; Oncoethix)、IBET762(J Med Chem. 2013 Oct 10;56(19):7498-500; GlaxoSmithKline)、IBET151(Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012 Apr 15;22(8):2968-72; GlaxoSmithKline)、PFI-1(J. Med. Chem. 2012 Nov 26;55(22):9831-7; Cancer Res. 2013 Jun 1;73(11):3336-46; Structural Genomics Consortium)またはCPI-0610(Constellation Pharmaceuticals)である。ある実施態様において、プロモドメイン阻害剤は、TG101209、BI2536、OTX015、C244、IBET762、IBET151またはPFI-1である。

【0441】

HDAC阻害剤は、少なくとも一つ of HDACタンパク質を阻害する。HDACタンパク質は、酵母HDACタンパク質との相同性に基づきクラスに分類され、クラスIはHDAC1、HDAC2、HDAC3およびHDAC8からなり；クラスIIaはHDAC4、HDAC5、HDAC7およびHDAC9からなり；クラスIIbはHDAC6およびHDAC10からなり；そしてクラスIVはHDAC11からなる。これらの実施態様のいくつかにおいて、HDAC阻害剤は、トリコスタチンA、ボリノスタット(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1998 Mar 17;95(6):3003-7)、ジビノスタット、アベキシノスタット(Mol. Cancer Ther. 2006 May;5(5):1309-17)、ベリノスタット(Mol. Cancer Ther. 2003 Aug;2(8):721-8)、パノビノスタット(Clin. Cancer Res. 2006 Aug 1;12(15):4628-35)、レスミノスタット(Clin. Cancer Res. 2013 Oct 1;19(19):5494-504)、キシノスタット(Clin. Cancer Res. 2013 Aug 1;19(15):4262-72)、デブシペプチド(Blood. 2001 Nov 1;98(9):2865-8)、エンチノスタット(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999 Apr 13;96(8):4592-7)、モセチノスタット(Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008 Feb 1;18(3):1067-71)またはバルプロ酸(EMBO J. 2001 Dec 17;20(24):6969-78)である。例えば、ある実施態様において、HDAC阻害剤は、パノビノスタット、ボリノスタット、MS275、ベリノスタットまたはLBH589である。ある実施態様において、HDAC阻害剤はパノビノスタットまたはSAHAである。

【0442】

ある実施態様において、本発明の方法は、対象に放射線療法を適用することをさらに含む。

【0443】

前記実施態様のいくつかにおいて、方法は、肝臓癌、難治性癌(例えば、非小細胞肺癌)、肺癌、食道癌、ホジキンリンパ腫、NK/T細胞リンパ腫または黒色腫の処置のためである。ある特定の実施態様において、方法は、食道扁平上皮細胞癌、胃癌、肺癌、鼻咽頭癌、膀胱癌、軟組織肉腫、汎発性大B細胞リンパ腫、頭頸部扁平上皮細胞癌、腎臓癌、尿

路上皮癌、卵巣癌、子宮癌または膵臓癌の処置のためである。

【0444】

他の実施態様は、他の経路もしくは同じ経路の他の成分または標的酵素の重複するセットを調節することが知られる薬剤が構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)と組み合わせて使用される、組み合わせ治療のための方法が提供される。一つの態様において、このような治療は、相乗的または相加的治療効果を提供するための、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)と化学療法剤、治療抗体および放射線処置の組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【0445】

多くの化学療法剤が現在当分野で知られ、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)と組み合わせて使用され得る。ある実施態様において、化学療法剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、挿入抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答モディファイヤー、抗ホルモン、血管形成阻害剤および抗アンドロゲンからなる群から選択される。

【0446】

構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)と組み合わせて使用され得る治療剤の非限定的例は、化学療法剤、細胞毒性剤および非ペプチド小分子、例えばグリベック(登録商標)(イマチニブメシレート)、ベルケイド(登録商標)(ボルテゾミブ)、カソデックス(ビカルタミド)、イレッサ(登録商標)(ゲフィチニブ)およびアドリアマイシンならびに化学療法剤の宿主である。化学療法剤の非限定的例はアルキル化剤、例えばチオテパおよびシクロスホスファミド(シトキサン(登録商標)); アルキルスルホネート、例えばブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファン; アジリジン、例えばベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパおよびウレドーパ; アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホロアミド、トリエチレンチオホスファオラミドおよびトリメチロロメラミンを含むエチレンイミンおよびメチラメラミン; 窒素マスタード、例えばクロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロライド、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード; ニトロソ尿素、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン; 抗生物質、例えばアクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアミシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、カソデックス(登録商標)、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン; 代謝拮抗剤、例えばメトトレキサートおよび5-フルオロウラシル(5-FU); 葉酸アナログ、例えばデノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート; プリンアナログ、例えばフルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン; ピリミジンアナログ、例えばアンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、アンドロゲン、例えばカルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン; 抗副腎、例えばアミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン; 葉酸補充剤、例えばフォリン酸; アセグラトン; アルドホスファミドグリコシド; アミノレブリン酸; アムサクリン; ベストラブシル; ビスアントレン; エダトラキサート; デフォファミン; デメコルチン; ジアジクオン; エルフォミシン; 酢酸エリブチニウム; エトグルシド; 硝酸ガ

10

20

30

40

50

リウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；P S K . R T M . ；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン；アラビノシド(「A r a - C」)；シクロホスファミド；チオテバ；タキサン類、例えば、パクリタキセル(タキソール^{T M}、Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)およびドセタキセル(タキソテール^{T M}、Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタビン；および上記の何れかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体を含む。

10

【0447】

適当な化学療法的細胞コンディショナーとして含まれるのは、腫瘍上のホルモン作用を制御または阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン(ノルバデックス^{T M})、ラロキシフェン、4(5)-イミダゾールを阻害するアロマターゼ、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、L Y 117018、オナプリストンおよびトレミフェン(フェアストン)などの抗エストロゲン；およびフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、リュープロリドおよびゴセレリンなどの抗アンドロゲン；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；プラチナアナログ、例えばシスプラチンおよびカルボプラチン；ビンブラスチン；プラチナ；エトポシド(V P - 16)；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；カンプトテシン-11(C P T - 11)；トポイソメラーゼ阻害剤R F S 2000；ジフルオロメチルオルニチン(D M F O)である。所望の場合、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)またはその医薬組成物は、ハーセプチン(登録商標)、アバスタン(登録商標)、アービタックス(登録商標)、リツキサン(登録商標)、タキソール(登録商標)、アリミデックス(登録商標)、タキソテール(登録商標)、A B V D、アビシン、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アダカツムマブ、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、アルファラジン、アルボシジブ、3-アミノピリジン-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン、アモナフィド、アントラセンジオン、抗C D 2 2免疫毒素、抗新生物、抗腫瘍性薬草、アバジコン、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、B I B W 2992、ビリコダル、プロスタリシン、ブリオスタチン、ブチオニンスルホキシミン、C B V (化学療法)、カリクリン、細胞サイクル非特異的抗新生物剤、ジクロロ酢酸、ディスコデルモライド、エルサミツルシン、エノシタビン、エポチロン、エリブリン、エベロリムス、エキサテカン、エクシスリンド、フェルギノール、フォロデシン、ホスフェストロール、I C E 化学療法レジメン、I T - 101、イメキシソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニキダール、ラロタキセル、レナリドマイド、ルカンテオン、ルルトテカン、マフォスファミド、ミトゾロミド、ナフォキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オラタキセル、P A C - 1、ポーポー、ピクサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベッカマイシン、レシキモド、ルビテカン、S N - 38、サリノスフォラミドA、サバシタビン、スタンフォードV、スワインソニン、タラポルフィン、タリキダール、テガフルーウラシル、テモダール、テセタキセル、トリプラチンテトラニトレート、トリス(2-クロロエチル)アミン、トロキシタビン、ウラムスチン、バジメザン、ビンフルニン、Z D 6 1 2 6 またはゾスキダールなどの一般に処方される抗癌薬物と組み合わせて使用され得る。

20

30

40

【0448】

ある実施態様において、構造(I)の化合物は、それを必要とする対象に、アルボシジブなどのC D K 9阻害剤と組み合わせて投与される。関連する実施態様において、構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)は、それを必要とする対象に、アルボシジブなどのC D K 9阻害剤と組み合わせて投与される。投与は、C D K 9阻害剤の投

50

与の前、同時または後でよい。ある特定の実施態様において、構造(I)の化合物は、それを必要とする対象に、膵臓癌の処置のために、アルボシジブなどのCDK9阻害剤と組み合わせて投与される。関連する特定の実施態様において、構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)は、膵臓癌の処置のために、それを必要とする対象に、アルボシジブなどのCDK9阻害剤と組み合わせて投与される。前記実施態様のいくつかにおいて、塩は酒石酸塩である。前記実施態様のいくつかにおいて、CDK9阻害剤は、アルボシジブである。ある実施態様において、塩は酒石酸塩であり、CDK9阻害剤は、アルボシジブである。

【0449】

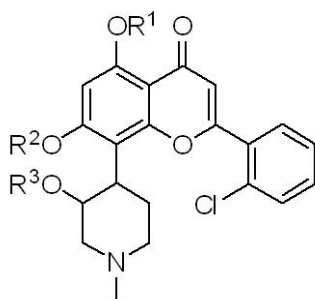
ある他の実施態様においてにおいて、癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、有効量のAXLキナーゼ阻害剤およびCDK阻害剤を投与することを含む、方法が提供される。AXLキナーゼ阻害剤およびCDK阻害剤は、当分野で知られるAXLキナーゼまたはCDK阻害剤の何れでもよい。

【0450】

ある実施態様において、AXLキナーゼ阻害剤は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩である。例えば、ある特定の実施態様において、AXLキナーゼ阻害剤は、ここに開示する構造(I)の化合物の酒石酸塩である。

【0451】

ある実施態様において、CDK阻害剤は、CDK2、CDK4、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10および／またはCDK11阻害剤である。ある実施態様において、CDK阻害剤は、CDK7、CDK9阻害剤または両者である。ある実施態様において、CDK阻害剤はディナシクリブ(ACS Med. Chem. Lett. 2010 May 17;1(5):204-8; Mol. Cancer Ther. 2010 Aug;9(8):2344-53;Merck, SharpおよびDohme), AT7519 (J. Med. Chem. 2008 Aug 28;51(16):4986-99;Astex Pharmaceutical)またはパルボシクリブ(J. Med. Chem. 2005 Apr 7;48(7):2388-406;Pfizer)である。ある実施態様において、CDK阻害剤は、アルボシジブなどのCDK9阻害剤である。アルボシジブは遊離塩基、薬学的に許容される塩またはプロドラッグとして投与され得る。ある実施態様において、CDK9阻害剤は、アルボシジブである。他の実施態様において、CDK9阻害剤は、アルボシジブの薬学的に許容される塩である。他の実施態様において、CDK9阻害剤は、アルボシジブのプロドラッグである。アルボシジブのプロドラッグは、引用によりその全開示を全体として本明細書に包含させる、WO2016/187316に開示されるものを含む。例えば、ある実施態様において、アルボシジブのプロドラッグは、次の構造(II)



(II)

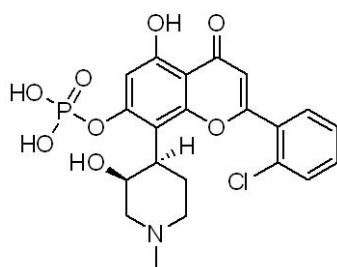
〔式中、
R¹、R²またはR³の一つは-P(=O)(OH)₂であり、R¹、R²およびR³の他の二つは各Hである。〕

の構造を有するかまたは立体異性体、互変異性体またはその薬学的に許容される塩である。

【0452】

ある特定の実施態様において、アルボシジブのプロドラッグは次の構造

【化 3 6】



(II')

10

を有するかまたはその薬学的に許容される塩または双性イオン形態である。

【0 4 5 3】

ある実施態様において、A X L キナーゼ阻害剤および C D K 阻害剤は共投与される。他の実施態様において、A X L キナーゼ阻害剤は、C D K 阻害剤の後に投与される。さらに異なる実施態様において、A X L キナーゼ阻害剤は、C D K 阻害剤の前に投与される。

【0 4 5 4】

種々の異なる癌が、A X L キナーゼ阻害剤と C D K 阻害剤の組み合わせで処置され得る。ある実施態様において、癌は血液学的癌または固形腫瘍、例えばここに開示する血液学的癌または固形腫瘍または当分野で知られる何れかである。

【0 4 5 5】

20

ある特定の実施態様において、癌は、血液学的癌、例えば多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群(M D S)、急性骨髄性白血病(A M L)、急性リンパ芽球性白血病(A L L)、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ行性白血病、慢性リンパ球性白血病(C L L)、マントル細胞リンパ腫、汎発性大 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫または非ホジキンリンパ腫である。ある特定の実施態様において、血液学的癌は、C L L、S L L または両者である。ある特定の実施態様において、血液学的癌は、C L L である。ある特定の実施態様において、血液学的癌は、S L L である。

【0 4 5 6】

ある他の特定の実施態様において、A X L キナーゼ阻害剤と C D K 阻害剤の組み合わせで処置される癌は、固形腫瘍、例えば膀胱、結腸または肺癌である。

30

【0 4 5 7】

実施態様は、さらに哺乳動物における異常細胞成長阻止または過増殖性障害処置のために、それを必要とする対象に、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)をここに提供される B T K 阻害剤(例えば、イブルチニブ)または C D K 9 阻害剤(例えば、アルボシジブ)と組み合わせて、放射線療法と組み合わせて投与することを含む。放射線療法を適用する方法は当分野で知られ、これらの方法は、ここに記載する組み合わせ治療において使用され得る。この組み合わせ治療における構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩、例えば構造(I)の化合物の酒石酸塩の投与は、ここに記載するとおり決定され得る。

【0 4 5 8】

40

ある実施態様において、構造(I)の化合物は、A Z D 6 7 3 8 または V X - 9 7 0 などの A T R 阻害剤と組み合わせて、それを必要とする対象に投与される。関連する実施態様において、構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を、それを必要とする対象に、A Z D 6 7 3 8 または V X - 9 7 0 などの A T R 阻害剤と組み合わせて投与する。投与は、A T R 阻害剤の投与の前、同時または後でよい。ある特定の実施態様において、構造(I)の化合物を、非小細胞肺癌の処置のために、A Z D 6 7 3 8 または V X - 9 7 0 などの A T R 阻害剤と組み合わせて投与する。関連する特定の実施態様において、構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を、非小細胞肺癌の処置のために、それを必要とする対象に、A Z D 6 7 3 8 または V X - 9 7 0 などの A T R 阻害剤と組み合わせて投与する。前記実施態様のいくつかにおいて、塩は酒石酸塩である。

50

前記実施態様のいくつかにおいて、A T R 阻害剤は、A Z D 6 7 3 8 である。前記実施態様のいくつかにおいて、A T R 阻害剤は、V X - 9 7 0 である。ある実施態様において、塩は酒石酸塩であり、A T R 阻害剤は、A Z D 6 7 3 8 である。ある実施態様において、塩は酒石酸塩であり、A T R 阻害剤は、V X - 9 7 0 である。前記実施態様のいくつかにおいて、A T R 阻害剤は、A Z D 6 7 3 8 と V X - 9 7 0 の組み合わせである。

【0459】

前記実施態様のいくつかにおいて、非小細胞肺癌は、T C G A 肺腺癌、1 以上の L U A D 腫瘍、T C G A 肺扁平上皮細胞癌、1 以上の L U S C 腫瘍、1 以上の M D A C C P R O S P E C T 腫瘍、1 以上の M D A C C B A T T L E 1 腫瘍、1 以上の B A T T L E 2 腫瘍またはこれらの組み合わせを含む。ある実施態様において、非小細胞肺癌は、T C G A L U A D 腫瘍、例えば、A L K 転座で富化された腫瘍を含む。ある実施態様において、非小細胞肺癌は、T C G A L U A D 腫瘍、例えば、1 以上の E G F R 変異を含む腫瘍を含む。

10

【0460】

ある実施態様において、構造(I)の化合物を、それを必要とする対象に投与し、それにより A Z D 6 7 3 8 または V X - 9 7 0 などの A T R 阻害剤の投与に対して対象を感作する。関連する実施態様において、構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を、それを必要とする対象に投与し、それにより A Z D 6 7 3 8 または V X - 9 7 0 などの A T R 阻害剤の投与に対して対象を感作する。ある特定の実施態様において、構造(I)の化合物を、それを必要とする対象に投与し、それにより非小細胞肺癌の処置のために A Z D 6 7 3 8 または V X - 9 7 0 などの A T R 阻害剤の投与に対して対象を感作する。関連する特定の実施態様において、構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を、それを必要とする対象に投与し、それにより非小細胞肺癌の処置のために A Z D 6 7 3 8 または V X - 9 7 0 などの A T R 阻害剤の投与に対して対象を感作する。前記実施態様のいくつかにおいて、塩は酒石酸塩である。前記実施態様のいくつかにおいて、A T R 阻害剤は、A Z D 6 7 3 8 である。前記実施態様のいくつかにおいて、A T R 阻害剤は、V X - 9 7 0 である。ある実施態様において、塩は酒石酸塩であり、A T R 阻害剤は、A Z D 6 7 3 8 である。ある実施態様において、塩は酒石酸塩であり、A T R 阻害剤は、V X - 9 7 0 である。前記実施態様のいくつかにおいて、A T R 阻害剤は、A Z D 6 7 3 8 と V X - 9 7 0 の組み合わせである。

20

30

【0461】

ある実施態様において、放射線療法は、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)と組み合わせて適用され得る。放射線治療の例は、外部ビーム治療、内部放射線療法、インプラント放射線、定位放射線手術、全身性放射線療法、放射線療法および持続性または一過性間質性短治療を含む。ここで使用する用語「短治療」は、腫瘍または他の増殖性組織疾患部位にまたはその近辺の体内に挿入された、空間的に拘束された放射性物質により送達される放射線療法をいう。本用語は、放射性同位体(例えば、A t ²¹¹、I ¹³¹、I ¹²⁵、Y ⁹⁰、R e ¹⁸⁶、R e ¹⁸⁸、S m ¹⁵³、B i ²¹²、P ³² および L u の放射性同位体)への暴露を含むが、これらに限定されないことを意図する。本発明の細胞コンディショナーとして使用するための適当な放射線源は、固体および液体両者を含む。非限定的例として、放射線源は、放射性核種、例えば、固体源としての I ¹²⁵、I ¹³¹、Y b ¹⁶⁹、I r ¹⁹²、I ¹²⁵ または光子、ベータ粒子、ガンマ放射線または他の治療光線を発する他の放射性核種を含む。放射性物質はまた放射性核種の任意の溶液から製造された流体、例えば、I ¹²⁵ もしくは I ¹³¹ の溶液であってよくまたは放射性流体は、A u ¹⁹⁸、Y ⁹⁰ などの固体放射性核種の小粒子を含む適当な流体のスラリーを使用して産生され得る。さらに、放射性核種は、ゲルまたは放射性マイクロスフェアに封入される。

40

【0462】

如何なる理論にも拘束されることを意図しないが、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)は、異常細胞を、このような細胞を殺

50

すおよび／または成長を阻害する目的での放射線処置に対してより感受性とし得る。従って、ある実施態様は、放射線での処置に対して哺乳動物における異常細胞を感作する方法であって、放射線での処置に異常細胞を感作するのに有効である量の構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を、哺乳動物に投与することを含む方法を含む。この方法における構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の量は、ここに記載するこのような化合物および塩の有効量を確認する手段により決定され得る。

【0463】

構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)は、抗血管形成剤、シグナル伝達阻害剤、抗増殖剤、解糖阻害剤またはオートファジー阻害剤から選択される1以上の物質の一定量と組み合わせても使用し得る。

10

【0464】

抗血管形成剤は、例えば、MMP-2(マトリクス-メタロプロテイナーゼ2)阻害剤、ラバマイシン、テムシロリムス(CCI-779)、エベロリムス(RAD001)、ソラフェニブ、スニチニブおよびベバシズマブを含む。有用なCOX-II阻害剤の例は、CELEBREXTM(アレコキシブ)、バルデコキシブおよびロフェコキシブを含む。有用なマトリクス-メタロプロテイナーゼ阻害剤の例は、WO96/33172(公開1996年10月24日)、WO96/27583(公開1996年3月7日)、欧州特許出願97304971.1(出願1997年7月8日)、欧州特許出願99308617.2(出願1999年10月29日)、WO98/07697(公開1998年2月26日)、WO98/03516(公開1998年1月29日)、WO98/34918(公開1998年8月13日)、WO98/34915(公開1998年8月13日)、WO98/33768(公開1998年8月6日)、WO98/30566(公開1998年7月16日)、欧州特許公開606,046(公開1994年7月13日)、欧州特許公開931,788(公開1999年7月28日)、WO90/05719(公開1990年5月31日)、WO99/52910(公開1999年10月21日)、WO99/52889(公開1999年10月21日)、WO99/29667(公開1999年6月17日)、PCT国際出願PCT/IB98/01113(出願1998年7月21日)、欧州特許出願99302232.1(出願1999年3月25日)、英国特許出願9912961.1(出願1999年6月3日)、米国仮出願60/148,464(出願1999年8月12日)、米国特許5,863,949(発行1999年1月26日)、米国特許5,861,510(発行1999年1月19日)および欧州特許公開780,386(公開1997年6月25日)に記載されており、これら全てを、引用により全体として本明細書に包含させる。MMP-2およびMMP-9阻害剤の実施態様は、MMP-1阻害活性が僅かであるまたはないものを含む。他の実施態様は、他のマトリクス-メタロプロテイナーゼ(すなわち、MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12およびMMP-13)に比して、MMP-2および／またはAMP-9を選択的に阻害するものを含む。ある実施態様において有用なMMP阻害剤の幾つかの具体例は、AG-3340、RO 32-3555およびRS 13-0830である。

20

30

【0465】

オートファジー阻害剤は、クロロキン、3-メチルアデニン、ヒドロキシクロロキン(プラケニルTM)、パフィロマイシンA1、5-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミドリボシド(AICAR)、オカダ酸、タイプ2Aまたはタイプ1のタンパク質ホスファターゼを阻害するオートファジー抑制薬類毒素、cAMPのアナログならびにアデノシン、LY204002、N6-メルカプトプリンリボシドおよびビンブラスチンなどのcAMPレベルを上昇させる薬物を含むが、これらに限定されない。さらに、ATG5(オートファジーと関連づけられている)を含むタンパク質発現を阻害するアンチセンスまたはsiRNAも使用され得る。

40

【0466】

他の実施態様において、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容され

50

る塩(例えば、酒石酸塩)との組み合わせ治療の方法に有用な薬剤は、エルロチニブ、アフ
ァチニブ、イレッサ、GDC0941、MLN1117、BYL719(アルペリシブ)、
BKM120(ブパルリシブ)、CYT387、GLPG0634、バリシチニブ、レスタ
ウルチニブ、モメロチニブ、パクリチニブ、ルキシロチニブ、TG101348、クリゾ
チニブ、チバンチニブ、AMG337、カボザンチニブ、フォレチニブ、オナルツズマブ
、NVP-AEW541、ダサチニブ、ボナチニブ、サラカチニブ、ボスチニブ、トラメ
チニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、PD0325901、RO5126766、アク
シチニブ、ベバシズマブ、ボスチニブ、セツキシマブ、クリゾチニブ、ホスタマチニブ、
ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、イブルチニブ、ニロチニブ、パ
ニツムマブ、パゾパニブ、ペガブタニブ、ラニビズマブ、ルキシロチニブ、ソラフェニブ
、スニチニブ、SU6656、トラスツズマブ、トファシチニブ、バンデタニブ、ベムラ
フェニブ、イリノテカン、タキソール、ドセタキセル、ラパマイシンまたはMLN012
8を含むが、これらに限定されない。

10

【0467】

ある実施態様において、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容され
る塩(例えば、酒石酸塩)は、上皮細胞増殖因子受容体チロシンキナーゼ(EGFR)阻害剤
と組み合わせて投与される。EGFR阻害剤の例は、エルロチニブ、オシメルチニブ、セ
ツキシマブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ラパチニブ、ネラチニブ、パニツムマブ、バ
ンデタニブおよびネシツムマブを含む。構造(I)の化合物とEGFR阻害剤の組み合わせ
は、例えば、非小細胞肺癌(NSCLC)、膵臓癌、乳癌および結腸癌などのEGFR調節
不全と関連する癌の処置に、有用であり得る。EGFRは、例えば、エクソン18、19
、20または21における活性化変異により、調節不全となり得る。実施例9、10およ
び19に示すとおり、構造(I)の化合物とEGFR阻害剤の組み合わせは、EGFR変異
癌の前臨床モデルで相乗効果を示す。具体的実施態様において、EGFR阻害剤は、エル
ロチニブまたはオシメルチニブである。具体的実施態様において、構造(I)の化合物とE
GFR阻害剤の組み合わせは、EGFR変異NSCLCの処置に使用される。具体的実施
態様において、構造(I)の化合物とEGFR阻害剤の組み合わせはEGFR阻害剤抵抗性
癌の処置に使用され、構造(I)の化合物は、EGFR阻害剤に対して癌を感作した。

20

【0468】

ある実施態様において、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容され
る塩(例えば、酒石酸塩)は、エルロチニブと組み合わせて投与される。ある実施態様にお
いて、このような組み合わせは、膵臓癌の処置に使用される。他の実施態様において、こ
のような組み合わせは、肺癌の処置に使用される。さらなる実施態様において、肺癌は、
非小細胞肺癌である。

30

【0469】

ある実施態様において、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容され
る塩(例えば、酒石酸塩)は、オシメルチニブと組み合わせて投与される。ある実施態様
において、このような組み合わせは、肺癌の処置に使用される。さらなる実施態様におい
て、肺癌はEGFR変異を有する。

【0470】

組み合わせ治療に使用されるとき、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的
に許容される塩(例えば、酒石酸塩)は、第二剤と同時にまたは別々に投与される。組み合
わせにおけるこの投与は、同じ投与量形態での2剤の同時の投与、別々の投与形態での同
時の投与および別々の投与を含み得る。すなわち、構造(I)の化合物または構造(I)の化
合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)および上記薬剤の何れか(例えば、イブ
ルチニブまたはアルボシジブ)を、一緒に同じ投与量形態に製剤し、同時に投与してよい
。あるいは、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば
、酒石酸塩)および上記薬剤の何れか(例えば、イブルチニブまたはアルボシジブ)を、両
薬剤が、別々の製剤に存在するものである、同時投与してよい。さらに他の別法において
、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)

40

50

を上記薬剤の何れかの直後に投与してよくまたは逆でよい。別々の投与プロトコールのある実施態様において、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)および上記薬剤の何れかは、数分離れてまたは数時間離れてまたは数日離れて投与される。

【0471】

本発明の実施態様で使用される構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を、1以上の他の治療剤の投与と同時に、先にまたは後に投与し得る。例えば、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を投与して、十分な時間後、第二治療剤を投与し得る。このような実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)と第二治療剤の投与の間の時間を、「処置中断」と称し得る。ある実施態様において、このような処置中断は、約12時間～約48時間の範囲である。ある実施態様において、このような処置中断は、約18～約40時間の範囲である。ある実施態様において、このような処置中断は、約18～約36時間の範囲である。ある実施態様において、このような処置中断は、約24～約48時間の範囲である。当業者は、公知技術および知識に基づき、適切な投与スケジュールを導き得る。

10

【0472】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)および第二治療剤は連続的に投与される。ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与と第二治療剤投与の間に処置中断がある。より具体的実施態様において、処置中段は少なくとも約24～約48時間である。具体的実施態様において、処置中段は約48時間である。ある実施態様において、処置中段は少なくとも約120時間である。

20

【0473】

4. 卵巣癌の処置

ある実施態様において、本発明の方法は、対象における癌の処置に有用である。このような癌を処置する方法(例えば、(i)癌の発達を停止させる；(ii)癌の退縮を引き起こす；または(iii)癌に起因する症状を軽減する)は、ここに記載する構造(I)の化合物の酒石酸塩の投与を含む。ある実施態様において、癌は、卵巣明細胞癌である。

【0474】

さらに、種々の実施態様において、本発明の方法は、対象における癌に起因する腹水の処置に有用である。従って、ここに開示する処置方法の実施態様は、処置を必要とする対象における腹水を処置する方法であって、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)を投与することを含み、ここで、腹水は癌が原因である、方法を含む。ある実施態様において、癌は、卵巣癌である。

30

【0475】

ある実施態様において、癌は、処置に感受性である。ある実施態様において、癌は、処置に部分的感受性である。ある実施態様において、癌は、処置に関して難治性である。ある実施態様において、癌は、再発性である。ある実施態様において、癌は、処置に抵抗性である。ある実施態様において、癌は、処置抵抗性卵巣癌である。

40

【0476】

ある実施態様において、処置抵抗性卵巣癌は、再発性処置抵抗性卵巣癌である。ある実施態様において、卵巣癌は、薬物抵抗性卵巣癌である。ある実施態様において、卵巣癌は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞増殖因子およびその受容体作用を阻害する薬剤から選択される薬物に抵抗性である。

【0477】

種々の実施態様において、薬物は、ホルモン療法剤である。ホルモン療法剤の例は、ホスフェストロール、ジェチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、メドロキシプロゲステロンアセテート、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、ジェノゲスト、アソプリスニル、アリルエストレノール、ゲストリノン、ノ

50

メゲストロール、タデナン、メプラトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン(例えば、タモキシフェンシトレート、トレミフェンシトレートなど)、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチミド、LH-RH誘導体(LH-RHアゴニスト(例えば、ゴセレリンアセテート、ブセレリン、ロイプロレリンなど)、LH-RHアンタゴニスト)、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、エチニルエストラジオールスルホネート、アロマターゼ阻害剤(例えば、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど)、抗アンドロゲン(例えば、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミドなど)、副腎皮質ホルモンベースの薬剤(例えば、デキサメサゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど)、アンドロゲン合成阻害剤(例えば、アビラテロンなど)、レチノイドおよびレチノイド代謝を遅らせる薬剤(例えば、リアロゾールなど)などを含む。

10

【0478】

種々の実施態様において、薬物は、化学療法剤である。種々の実施態様において、化学療法剤は、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌抗生物質または植物由来抗癌剤である。具体的実施態様において、化学療法剤は、アルキル化剤である。アルキル化剤の例は、窒素マスタード、窒素マスタードN-オキシドヒドロクロライド、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、エストラムスチンリン酸ナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ビボプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、ジブロスピヂウムヒドロクロライド、ホテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロホスファミド、ジノスタチンスチラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンおよびそのDDS製剤などを含む。特定の実施態様において、アルキル化剤は、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチンおよびオキサリプラチンからなる群から選択される。ある実施態様において、アルキル化剤は、シスプラチンである。

20

【0479】

ある実施態様において、化学療法剤は、代謝拮抗剤である。代謝拮抗剤の例は、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エノシタビン、シタラビン、シタラビン オクホスファート、アンシタビンヒドロクロライド、5-FUベースの薬剤(例えば、フルオロウラシル、テガフル、UF T、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル、カペシタビンなど)、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、プトシン、ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルボアミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドクスウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチンおよびそのDDS製剤などを含む。

30

【0480】

ある実施態様において、化学療法剤は、抗癌抗生物質である。抗癌抗生物質の例は、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、ブレオマイシンヒドロクロライド、ブレオマイシンスルフェート、ペプロマイシンスルフェート、ダウノルビシンヒドロクロライド、ドキシソルビシンヒドロクロライド、アクリルビシンヒドロクロライド、ピラルビシンヒドロクロライド、エピルビシンヒドロクロライド、ネオカルジノスタチン、ミトラマイシン、ザルコマイシン、カルジノフィリン、ミトタン、ゾルビシンヒドロクロライド、ミトキサントロンヒドロクロライド、イダルビシンヒドロクロライドおよびそのDDS製剤などを含む。

40

【0481】

ある実施態様において、化学療法剤は、植物由来抗癌剤である。植物由来抗癌剤の例は

50

、エトポシド、エトポシドホスフェート、ビンブラスチンスルフェート、ビンクリスチンスルフェート、ビンデシンスルフェート、テニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、DJ-927、ビノレルビン、イリノテカン、トポテカンおよびそのDDS製剤などを含む。化学療法剤は、ソブゾキサンも含む。

【0482】

種々の実施態様において、薬物は、免疫療法剤である。免疫療法剤の例は、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン、リンフォトキシン、BCGWクチン、コリネバクテリウム・パルバム、レバミソール、多糖K、プロコダゾール、抗CTLA4抗体、PD-1抗体およびトール様受容体アゴニスト(例えば、TLR7アゴニスト、TLR8アゴニスト、TLR9アゴニストなど)を含む。

10

【0483】

種々の実施態様において、薬物は、細胞増殖因子である。細胞増殖因子は、細胞成長を促進する物質である限り、あらゆる物質であり得る。一般に、20,000以下の分子量を有し、低濃度で受容体との結合により効果を発揮するペプチドである因子を含む。具体的に、上皮細胞増殖因子(EGF)または実質的に同じ活性を有する物質(例えば、TGF- α など)、インスリンまたは実質的に同じ活性を有する物質(例えば、インスリン、インシュリン様増殖因子(IGF)-1、IGF-2など)、線維芽細胞増殖因子(FGF)または実質的に同じ活性を有する物質(例えば、酸性FGF、塩基性FGF、ケラチン生成細胞増殖因子(KGK)、FGF-10など)および他の細胞増殖因子(例えば、コロニー刺激因子(CSF)、エリスロポエチン(EPO)、インターロイキン-2(IL-2)、神経増殖因子(NGF)、血小板由来増殖因子(PDGF)、トランスフォーミング増殖因子ベータ(TGF- β)、肝細胞増殖因子(HGF)、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)、ヘレグリン、アンギオポエチンなど)。

20

【0484】

種々の実施態様において、処置される対象は、卵巣癌が抵抗性である処置で先に処置を受けている。ある実施態様において、卵巣癌は、処置に関して難治性である。

【0485】

ある実施態様において、処置される対象は、例えば、第一選択治療で先に処置されている。ある実施態様において、対象の癌は、第一選択治療(例えば、外科的切除、プラチナベースの治療など)に抵抗性である。ある実施態様において、第一選択治療は、プラチナベースの治療である。ある実施態様において、プラチナベースの治療は、対象へのシスプラチンの投与を含む。種々の実施態様において、癌は、第一選択治療に関して難治性である。

30

【0486】

種々の実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の有効量は、腫瘍細胞数減少、転移数減少、腫瘍体積減少、癌細胞アポトーシス誘導、癌細胞死誘導、癌細胞における放射線感受性誘導、癌細胞付近の血管形成阻害、癌細胞増殖阻害、腫瘍成長阻害、転移反応阻止、転移数減少、余命延長、対象の寿命延長、癌関連疼痛減少および／または処置後の癌再燃または再発減少ができる。

40

【0487】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の有効量は、処置後の体重増加遅延または逆転、腹部腫脹軽減、呼吸困難軽減、穿刺術または類似方法による腹水量低減の必要性排除または頻度減少、食欲増進、腹痛減少、腹部膨満減少、悪心減少、嘔吐減少および／または胸やけ減少ができる。

【0488】

ある実施態様において、対象への構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与は、完全寛解をもたらす。ある実施態様において、対象への構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与は、最小残存

50

疾患(MRD; 残存腫瘍の沈着<1 cm)をもたらす。ある実施態様において、対象への構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与は、無残存疾患(NRD; 無検出可能残存沈着物)をもたらす。ある実施態様において、対象への構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与は、巨視的残存疾患(GRD; 残存腫瘍の沈着>1 cm)があるが、先の測定と比較して統計学的に有意な全体的腫瘍体積の減少をもたらす。具体的実施態様において、複数の対象への構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与は、未処置の複数対象と比較して、無進行生存、完全寛解率、無事象生存および／または全体的生存の1以上の増加をもたらす。ある実施態様において、対象への構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の投与は、上皮間葉転換(EMT)の逆転をもたらす。

10

【0489】

構造(I)の化合物は、遊離酸または遊離塩基形態または薬学的に許容される塩形態であり得る。ここに開示する処置方法の実施態様は、構造(I)の化合物の酒石酸塩(例えば、二酒石酸塩)の投与を含む。ある実施態様において、酒石酸塩は二酒石酸塩である。ある実施態様において、構造(I)の化合物はプロドラッグとして存在する。

【0490】

5. 固形癌を処置するさらなる方法

ここに提供されるのは、対象における固形腫瘍を処置する方法であって、ここで、固形腫瘍は、免疫療法で進行している。ある実施態様において、腫瘍は、免疫療法後少なくとも疾患安定(すなわち、SD、PRまたはCR)の最良実証応答を達成した後、進行している。ある実施態様において、腫瘍は、少なくとも2サイクル(例えば、8週間)の免疫療法後少なくとも疾患安定(すなわち、SD、PRまたはCR)の最良実証応答を達成した後、進行している。ある実施態様において、方法は、対象に構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、対象に形態Aの構造(I)の化合物を投与することを含む。ある実施態様において、対象は、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)と組み合わせて、先の免疫療法での処置が継続される。

20

【0491】

またここに提供されるのは、対象における、EGFR+非小細胞肺癌(NSCLC)を処置する方法である。ある実施態様において、対象は、TKI処置の後進行が示されている。ある実施態様において、対象は、 ≤ 2 種の経口TKIでの少なくとも疾患安定(すなわち、SD、PRまたはCR)の最良実証応答の後進行が示されている。ある実施態様において、対象は、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)と組み合わせてTKIレジメンでの処置が継続される。ある実施態様において、方法は、対象に構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩)を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、対象に形態Aの構造(I)の化合物を投与することを含む。

30

【0492】

またここに提供されるのは、対象における、BRAF、KRASまたはNRAS変異結腸直腸癌(CRC)を処置する方法である。ある実施態様において、対象は、標準治療が残っていない患者である。ある実施態様において、方法は、対象に構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩)を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、対象に形態Aの構造(I)の化合物を投与することを含む。

40

【0493】

またここに提供されるのは、対象における、持続性および／または再発性卵巣癌を処置する方法である。ある実施態様において、癌は、プラチナ難治性および／またはプラチナ抵抗性である。ある実施態様において、癌は、プラチナ難治性および／またはプラチナ抵抗性であり、対象は任意の数の先の治療を投与されている。ある実施態様において、方法は、対象に構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩)を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、対象に形態Aの構造(I)の化合物を投与することを含む。

【0494】

50

またここに提供されるのは、対象における、B R A F 変異黒色腫を処置する方法である。ある実施態様において、対象は、免疫療法で進行している。ある実施態様において、対象は、組み合わせ B R A F / M E K 阻害剤で進行している。ある実施態様において、方法は、対象に構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩) を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、対象に形態 A の構造 (I) の化合物を投与することを含む。

【0495】

次の実施態様は、ここに提供する処置方法の何れかに関する。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、経口投与される。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、1 日 1 回経口投与される。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、2 1 日間 1 日 1 回経口投与され、その後 7 日間休薬日がある (すなわち、2 8 日サイクル)。ある実施態様において、2 8 日サイクルは反復される。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) の用量を、先のサイクル中に生じ得る体表面関 (B S A) の変化を反映するように、各新処置サイクルの開始時に再計算する。ある実施態様において、用量体重のベースラインと比較して $\geq 10\%$ 増加または減少のときのみ、調節する。ある実施態様において、投与を、疾患進行または許容されない毒性がない限り、全サイクルで繰り返す。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) を、一晩の絶食後、2 0 0 mL または 7 液量オンスまでの水と共に、何らかの食事または医薬の摂取少なくとも 1 時間前に摂取する。

【0496】

ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、 $1 \text{ mg/m}^2 \sim 65 \text{ mg/m}^2$ (両端を含む) の用量で連日投与される。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、約 1.5 mg/m^2 、 3.0 mg/m^2 、 6.0 mg/m^2 、 9.0 mg/m^2 、 12.0 mg/m^2 、 16.0 mg/m^2 、 21.0 mg/m^2 、 28.0 mg/m^2 、 37.0 mg/m^2 、 49.0 mg/m^2 または 65.0 mg/m^2 の用量で連日投与される。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、 65.0 mg/m^2 を超える用量で連日投与される。

【0497】

ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) を、 1.5 mg/m^2 の出発用量で投与する。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) を、 1.5 mg/m^2 の出発用量で、2 8 日投与サイクルの 2 8 日中 2 1 日投与する。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) の用量は、投与サイクルの間に増加される。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) の用量は、サイクル間で $30 \sim 100\%$ 増加される。

【0498】

ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、標準 3 + 3 デザインを使用する 3 対象コホートにおいて、2 8 日中 2 1 日、 1.5 mg/m^2 の出発用量で投与する。例えば、ある実施態様において、各コホートの第一対象が、D L T なく 1 4 日間の投与を完了したら、第二および第三対象が同時に同用量で登録される。ある実施態様において、登録した最後の対象が D L T の観察なく 2 8 目を完了し、次に高い構造 (I) の化合物用量レベルがまだ試験されていないならば、表 2 0 に示す用量レベルに従い、新規 3 対象コホートで改変フィボナッチ用量漸増スキームに従い用量を増加する。

【0499】

ある実施態様において、ある用量レベルで 3 対象中 1 対象で D L T が観察されたならば、3 までのさらなる対象が登録され、その用量レベルで処置される。ある実施態様において、ある用量レベルに 3 までのさらなる対象が追加されたとき、これら 6 対象中 1 対象のみが D L T を経験したならば、用量を次用量レベルに増加させる。ある実施態様において、ある用量レベルで 3 ~ 6 対象中 ≥ 2 対象が D L T を経験したならば、用量先の (低) 用量

レベルおよびに減少させ、さらなる 3 対象をその用量レベルで登録する。ある実施態様において、6 対象の何れかのうち 0 または 1 対象が D L T を経験するが、次に高い用量レベルが既に試験されているならば、現在の用量を M T D と宣言する。ある実施態様において、M T D は、6 対象中 ≤ 1 対象がサイクル 1 中に D L T を経験し、次に高い用量で 3 ~ 6 対象中少なくとも 2 対象がサイクル 1 中 D L T を経験している用量と定義される。

【0500】

ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は一定用量で投与される (すなわち、B S A に従う代わり)。ある実施態様において、一定用量は M T D である。

【0501】

ある実施態様において、構造 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) の投与量は、1 日あたり約 $1 \sim 37 \text{ mg/m}^2$ (例えば、 $1 \sim 25 \text{ mg/m}^2$) または約 $1 \sim 75 \text{ mg}$ (例えば、 $1 \sim 50 \text{ mg}$) である。

【0502】

ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、硬ゼラチンカプセル中の粉末として経口形態で提供される。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) カプセルは、 1 mg 、 4 mg 、 16 mg 、 25 mg または 100 mg 量で製剤される。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、ヘッドスペース充填剤としてポリエステルコイルを含む円形高密度ポリエチレンビンに包装される。ある実施態様において、次いで、ビンはヒートシールされ、チャイルドレジスタンスキャップを施し、二次包装として低密度ポリエチレンバッグに入れられる。

【0503】

6. C L L / S L L を処置するさらなる方法

ここに提供されるのは、対象における、慢性リンパ球性白血病 (C L L) および / または小リンパ球性リンパ腫 (S L L) を処置する方法である。ある実施態様において、対象は、B 細胞受容体アンタゴニストおよび / または B C L - 2 アンタゴニストに不耐性であるかまたは疾患進行を示している。ある実施態様において、対象は、C L L / S L L の他の治療処置剤に不耐性であるかまたは疾患進行を示している。ある実施態様において、対象は、イブルチニブで疾患進行を示している。ある実施態様において、方法は、対象に構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) を投与することを含む。ある実施態様において、方法は、対象に形態 A の構造 (I) の化合物を投与することを含む。

【0504】

次の実施態様は、ここに提供する処置方法の何れかに関する。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、経口投与される。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、1 日 1 回経口投与される。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、28 日サイクルで 1 日 1 回経口投与される。ある実施態様において、投与は、1 以上の 28 日サイクルで反復される (例えば、疾患進行または許容されない毒性の不在下)。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) を、一晩の絶食後、 200 mL または 7 液量オンスまでの水と共に、何らかの食事または医薬の摂取の少なくとも 1 時間前に摂取する。ある実施態様において、イブルチニブを、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) と組み合わせて 1 日 1 回経口投与する。

【0505】

ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、 $20 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}$ (両端を含む) の一定用量で連日投与される。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、約 20 mg 、 25 mg 、 33 mg 、 45 mg 、 50 mg 、 58 mg 、 75 mg または 100 mg の一定用量で連日投与される。ある実施態様において、構造 (I) の化合物 (例えば、酒石酸塩、例えば、形態 A) は、 100 mg を超える一定用量で連日投与される。

【0506】

ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)は単剤療法として投与される。ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)は、単剤療法として25mg一定用量で投与される。ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)は、28日間、25mg一定用量で1日1回経口投与される。ある実施態様において、28日サイクルを1回以上反復する。ある実施態様において、対象は、許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまで構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)の、28日サイクルで同用量で受け続ける。ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)の用量は、投与サイクルの間に増加される。ある実施態様において、用量は、投与サイクルの間に約25～36%増加される。ある実施態様において、用量は、表22の用量漸増レベルに基づき増加される。

10

【0507】

ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)は、イブuprofenと組み合わせて投与される。ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)は、イブuprofenと組み合わせて、20mg一定用量の用量で連日投与される。ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)は、イブuprofenと組み合わせて、20mg一定用量で28日間1日1回経口投与される。ある実施態様において、イブuprofenは、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)での処置開始直前に受けていたのと同じ用量で投与される。ある実施態様において、対象は、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)での処置開始後少なくとも3か月、イブuprofenと構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)の組み合わせを継続する。ある実施態様において、その期間後、対象は組み合わせ治療を続けるかまたはイブuprofenを止め、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)単剤療法を続ける。ある実施態様において、イブuprofen投与は、中止および再開される。ある実施態様において、対象は、許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまで構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)の、28日サイクルで同用量を受け続ける。ある実施態様において、28日サイクルを1回以上反復する。ある実施態様において、対象は、許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまで構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)の、28日サイクルで同用量で受け続ける。

20

30

【0508】

ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)の用量は28日サイクル間に増加される。ある実施態様において、用量は、投与サイクルの間に約25～36%増加される。ある実施態様において、用量は、表22の用量漸増レベルに基づき増加される。

【0509】

ある実施態様において、上記のとおり、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)の用量は、投与サイクルの間に増加される。ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)の用量漸増は、DLTが観察され、MTDが確立されるまで、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)の高用量へ漸増しながら処置された3対象の連続的なコホートがある標準3+3デザインに従う。ある実施態様において、ある用量レベルで第一対象が登録されたら、第二および第三対象は、最初の対象がDLTまたは何らかの許容されない毒性を経験しないならば、3週間後に登録される。

40

【0510】

ある実施態様において、コホートの3対象中1対象がDLTを経験するならば、3までのさらなる対象がその用量レベルで処置される。ある実施態様において、拡大3～6対象コホートにおいて最後の対象が最初に投与された後28日以内にさらなるDLTが観察されないならば、用量を、3対象の新コホートで漸増する。ある実施態様において、第一サ

50

イクルである用量レベルで3～6対象中2以上の対象がDLTを経験するならば、MTDを超え、計6対象までが先の低用量レベルで処置される。ある実施態様において、この先の低用量レベルで6対象中0または1対象がDLTを経験するならば、この用量をMTDに減少させる。MTDは、6対象中 ≤ 1 対象がサイクル1中にDLTを経験し、次に高い用量で3～6対象中少なくとも2対象がサイクル1中DLTを経験している用量と定義される。ある実施態様において、MTDまたは予備的に推奨されるフェーズ2用量(RP2D)が同定されたら、6対象までの拡大コホートを、各対象群で登録する。ある実施態様において、MTDはRP2Dである。

【0511】

ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)は、28日間、RP2Dで1日1回経口投与される。ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)と投与は、対象が許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまで継続し得る。

【0512】

ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)は、イブuprofenと組み合わせて28日間、RP2Dで1日1回経口投与される。ある実施態様において、対象は、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)での処置開始直前に受けていたのと同じ用量でイブuprofenを投与される。

【0513】

ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)の投与量は、1日あたり約1～37mg/m²(例えば、1～25mg/m²)または約1～75mg(例えば、1～50mg)である。ある実施態様において、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)の投与量は、イブuprofenと組み合わせて1日あたり約1～37mg/m²(例えば、1～25mg/m²)または約1～75mg(例えば、1～50mg)である。

【0514】

ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)は、硬ゼラチンカプセル中の粉末として経口形態で供給される。ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)カプセルは、1mg、4mg、16mg、25mgおよび100mg量で製剤される。ある実施態様において、構造(I)の化合物(例えば、酒石酸塩、例えば、形態A)は、ヘッドスペース充填剤としてポリエステルコイルを含む円形高密度ポリエチレンビンに包装される。ある実施態様において、次いで、ビンはヒートシールされ、チャイルドレジスタンスキャップを施し、二次包装として低密度ポリエチレンバッグに入れられる。

【0515】

7. 構造(I)の化合物(例えば、遊離塩基またはその酒石酸塩などの薬学的に許容される塩、例えば、形態A)のさらなる治療的使用は、単独でまたは1以上のチェックポイント阻害剤、例えば、PD-1、PD-L1またはCTLA-4のチェックポイント阻害剤と組み合わせた、黒色腫(例えば、BRAF-黒色腫および/または転移黒色腫)の処置を含む。任意のこのようなチェックポイント阻害剤を、黒色腫処置に構造(I)の化合物と共使用し得る。幾つかの例において、チェックポイント阻害剤はPD-1阻害剤、例えばペンブロリズマブであり得る。ここに開示する処置条件の何れか(例えば、投与量、投与スケジュール、投与経路など)を、ここに開示する黒色腫処置に適用し得る。

【0516】

8. 構造(I)の化合物(例えば、遊離塩基またはその酒石酸塩などの薬学的に許容される塩、例えば、形態A)のさらなる治療的使用はまた、単独でまたは1以上のチェックポイント阻害剤、例えば、PD-1、PD-L1またはCTLA-4のチェックポイント阻害剤と組み合わせた、脳腫瘍(例えば、GBM)の処置も含む。任意のこのようなチェックポイント阻害剤を、黒色腫処置に構造(I)の化合物と共使用し得る。幾つかの例において、チェックポイント阻害剤はPD-1阻害剤、例えばペンブロリズマブであり得る。こ

10

20

30

40

50

に開示する処置条件の何れか(例えば、投与量、投与スケジュール、投与経路など)を、ここに開示する黒色腫処置に適用し得る。

【0517】

E. 合成の方法

1. 構造(I)の化合物の酒石酸塩の合成

ここに記載する化合物(構造(I)の化合物の塩を含む)を製造するための工程および反応は、別の反応材および/または反応条件を含むように、標準的技術により修飾できることは当業者には認識される。例えば、ハロ置換基(すなわち、F、Cl、Br、I)を有する反応中間体を、スルホネートの代わりに用い得る。スルホネートの例は、「シュードハライド」とも称され、p-トルエンスルホネート(OTs)、メタンスルホネート(OMs)またはペルフルオロアルキルスルホネート(例えば、トリフラート)を含むが、これらに限定されない。

10

【0518】

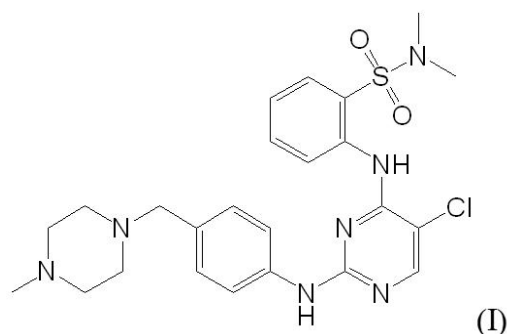
還元剤は、リチウムアルミニウムハイドライド、新生(原子)水素、適当な触媒、例えば、リンドラー触媒を伴わないまたは伴う水素、ナトリウムまたは亜鉛アマルガム(Na(Hg)またはZn(Hg))、ナトリウム-鉛合金(Na+Pb)、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム、ボランテトラヒドロフラン、鉄ベースの還元剤(例えば、硫酸鉄(II)、スズベースの還元剤(例えば、塩化スズ(II))、二酸化硫黄、亜硫酸化合物、ジチオナート(例えば、Na₂S₂O₆)、チオスルフェート(例えば、Na₂S₂O₃)、ヒドラジン、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、シュウ酸、ギ酸、アスコルビン酸、還元糖、ホスファイト、ヒポホスファイト、ジチオトレイトール(DTT)、トリス-2-カルボキシエチルホスフィンヒドロクロライド(TCEP)を含む。

20

【0519】

従って、ある実施態様(以後「工程A」)は、構造(I)

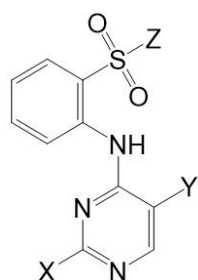
【化37】



30

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸その塩)を製造する方法であって、次

【化38】



40

〔式中、Xは脱離基であり；

Yはハロであり；

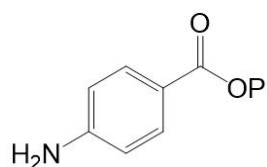
Zはハロまたは-NR¹(R²)であり；そして

R¹およびR²は、各々独立して、水素またはC₁-C₈アルキルである。〕

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩と、次

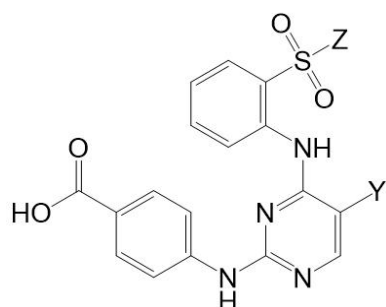
50

【化 3 9】



〔式中、
PはHまたは保護基である。〕
の構造を有する化合物を反応させて、次

【化 4 0】



の構造を有する化合物を得ることを含む、方法を提供する。

【0 5 2 0】

ある実施態様において、Xはハロまたはスルホネートである。ある特定の実施態様において、Xはフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードである。一部のより具体的実施態様において、Xはクロロである。

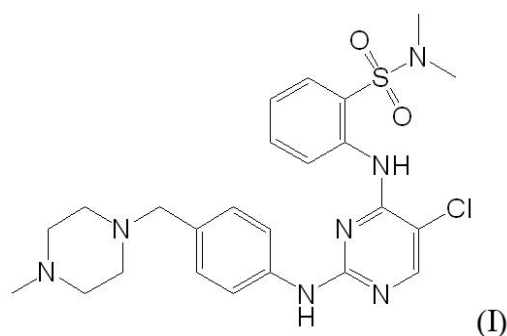
【0 5 2 1】

前記実施態様のいくつかにおいて、PはHである。ある実施態様において、Pはメチルエステル、ベンジルエステル、tert-ブチルエステル、シリルエステル、オルトエステルまたはオキサゾリンを形成する。

【0 5 2 2】

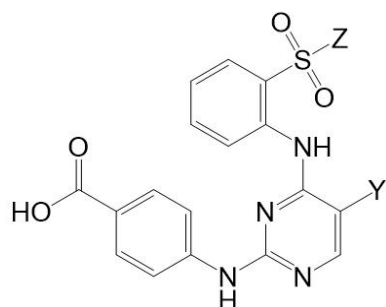
他の実施態様(以後「工程B」)は、構造(I)

【化 4 1】

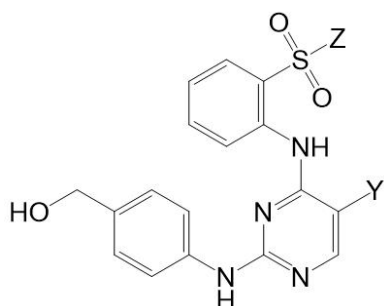


の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸その塩)を製造する方法であって、次

【化 4 2】



〔式中、
 Yはハロであり；
 Zはハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり；そして
 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素または C_1-C_8 アルキルである。〕
 を有する化合物またはその薬学的に許容される塩と、還元剤を反応させて、次
 【化43】



10

の構造を有する化合物を得る方法を提供する。

【0523】

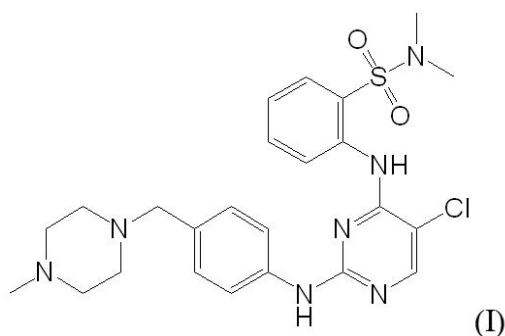
ある実施態様において、還元剤は、リチウムアルミニウムヒドライド、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム、ボランまたはこれらの組み合わせである。一部のより具体的実施態様において、還元剤はボランである。

【0524】

20

さらに他の実施態様(以後「工程C」)は、構造(I)

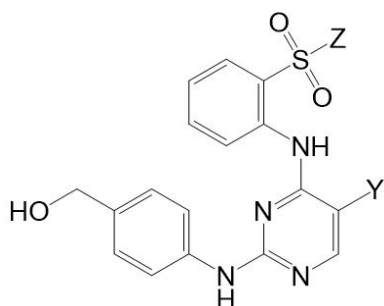
【化44】



30

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸その塩)を製造する方法であって、次

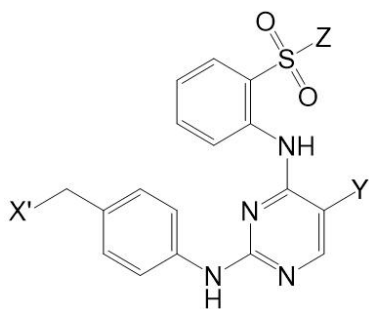
【化45】



40

〔式中、
 Yはハロであり；
 Zはハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり；そして
 R^1 および R^2 は、各々独立して、水素または C_1-C_8 アルキルである。〕
 の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩と、活性化剤を反応させて、次

【化 4 6】



〔式中、
X' は脱離基である。〕

の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を得る方法を提供する。

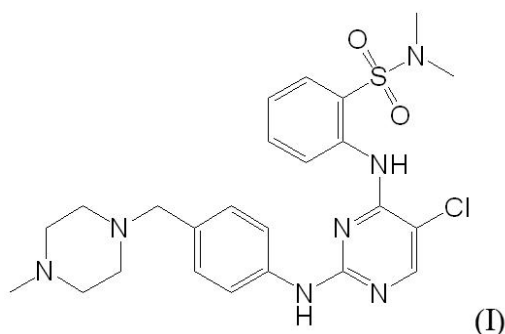
【0525】

ある実施態様において、活性化剤はスルホニクロライド官能基を含む。例えば、ある実施態様において、活性化化合物は塩化チオニルである。

【0526】

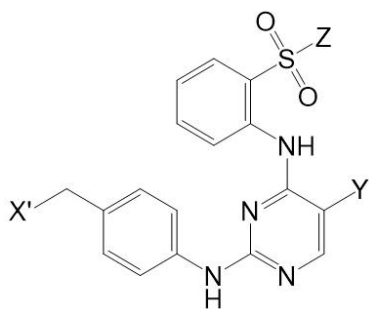
なお他の実施態様(以後「工程 D」)は、構造(I)

【化 4 7】



を有する化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸その塩)を製造する方法であって、次

【化 4 8】



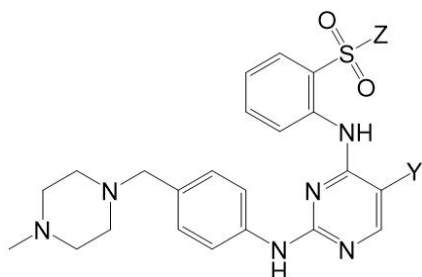
〔式中、
X' は脱離基であり；
Y はハロであり；

Z はハロまたは $-NR^1(R^2)$ であり；そして

R^1 および R^2 は、各々独立して、水素または $C_1 - C_8$ アルキルである。〕

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩と、N-メチルピペラジンまたはその塩を反応させて、次

【化 4 9】



の構造を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の構造を有する化合物を得る方法を提供する。

10

【0 5 2 7】

前記実施態様のいくつかにおいて、X' はハロまたはスルホネートである。ある実施態様において、X' はフルオロ、クロロ、プロモまたはヨードである。ある実施態様において、X' はクロロである。

【0 5 2 8】

ある実施態様において、Y はフルオロ、クロロ、プロモまたはヨードである。例えば、ある特定の実施態様において、Y はクロロである。

【0 5 2 9】

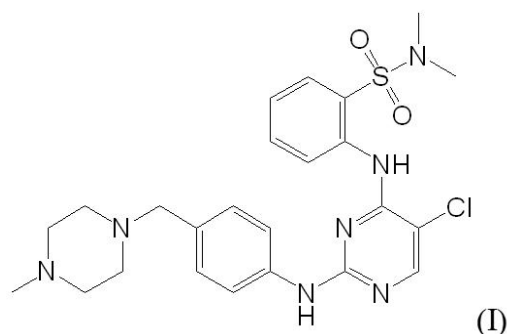
ある特定の実施態様において、Z は $-NR^1(R^2)$ である。一部のより具体的実施態様において、 R^1 は $C_1 - C_8$ アルキルである。他の関連実施態様において、 R^2 は $C_1 - C_8$ アルキルである。より具体的実施態様において、 R^1 はメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。例えば、ある実施態様において、 R^1 はメチルである。同様に、ある実施態様において、 R^2 はメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルである。例えば、ある実施態様において、 R^2 はメチルである。

20

【0 5 3 0】

他の実施態様(以後「工程 E」)は、構造(I)

【化 5 0】



30

の化合物の酒石酸塩を製造する方法であって、構造(I)の化合物と酒石酸を混合することを含む、方法を提供する。

【0 5 3 1】

ある実施態様において、方法は、酒石酸を構造(I)の化合物に加えることを含む。例えば、ある実施態様において、方法は、L-(+)-酒石酸を構造(I)の化合物に加えることを含む。ある実施態様において、酒石酸は、約 1 : 1 ~ 約 2 : 1、例えば、1 : 1 または 2 : 1 の比で構造(I)の化合物に加えられる。ある実施態様において、酒石酸塩は、上記のとおり化学量論を有するとして特徴づけられる。

40

【0 5 3 2】

ある実施態様は、工程 A および B、工程 A、B および C、工程 A、B、C および D、工程 A、B、C、D および E、工程 B および C、工程 B、C および D、工程 B、C、D および E、工程 C および D、工程 C、D および E または工程 D および E を含む、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸その塩)を製造する方法を提供する

50

。ある実施態様において、方法は、工程 A および C、工程 A、C および D、工程 A、C、D および E、工程 A、B および D、工程 A、B、D および E、工程 A、B、C および E、工程 B および D、工程 B、D および E、工程 A および C、工程 A および D、工程 A および E、工程 B および E または工程 C および E を含む。

【0533】

ここに記載する化合物を製造する方法において中間体化合物の官能基を適当な保護基により保護する必要があることも当業者には認識される。このような官能基は、ヒドロキシ、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸を含むが、これらに限定されない。ヒドロキシの適当な保護基は、トリアルキシルシリルまたはジアリールアルキシルシリル(例えば、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル)、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどを含む。アミノ、アミジノおよびグアニジノの適当な保護基は、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどを含む。メルカプトの適当な保護基は、 $-C(O)-R''$ (ここで、 R'' はアルキル、アリールまたはアリールアルキルである)、*p*-メトキシベンジル、トリチルなどを含む。カルボン酸の適当な保護基は、アルキル、アリールまたはアリールアルキルエステルを含む。保護基は、所望により、当業者に知られ、ここに記載する標準的技術により付加または除去される。保護基の使用は、Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley に記載される。当業者が認識するとおり、保護基は、Wang 樹脂、Rink 樹脂または 2-クロロトリチルクロライド樹脂などのポリマー樹脂でもよい。

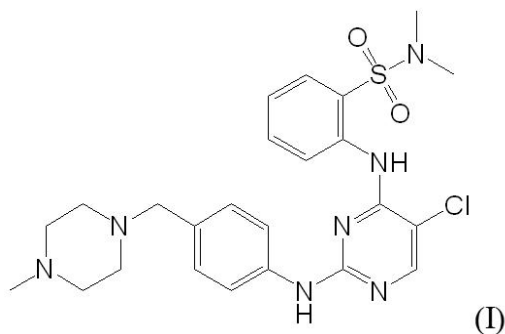
【0534】

このような保護された本発明化合物の誘導体は、それ自体薬理学的活性を有しないかもしれないが、哺乳動物に投与し、その後体内で薬理的に活性である本発明の化合物を形成するように代謝され得ることも当業者には認識される。このような誘導体は、それ故に「プロドラッグ」と称しする。全てのここに開示する化合物のプロドラッグは、本発明の実施態様の範囲内に包含される。

【0535】

次の一般的反応スキームは、構造 (I)

【化 51】



の化合物の酒石酸塩を形成する方法の例を提供する。

【0536】

当業者は、これらの塩を類似方法によりまたは当業者に知られる他の方法を組み合わせることにより製造できることは理解される。当業者は、下記のものに類似する方法で、適切な出発成分を使用し、必要に応じて合成パラメータを改変して、具体的に下に記載していない構造 (I) の化合物の他の塩を製造することもまた理解される。一般に、出発成分を、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI および Fluorochem USA などの供給源から得ることができまたは当業者に知られる源に従い合成される(例えば、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000) 参照) または本明細書に記載のとおり製造されることができる。

【0537】

化合物および塩を、当分野で知られる方法、例えば、X線粉末回折(XRPD)、動的水

蒸気吸着測定(DVS)、熱重量分析(TGA)、示差走査熱量測定(DSC)、マスマススペクトロメトリーおよび／または¹H NMRにより分析した。合成方法は、下にさらに詳述する。

【0538】

2. 結晶形態の合成

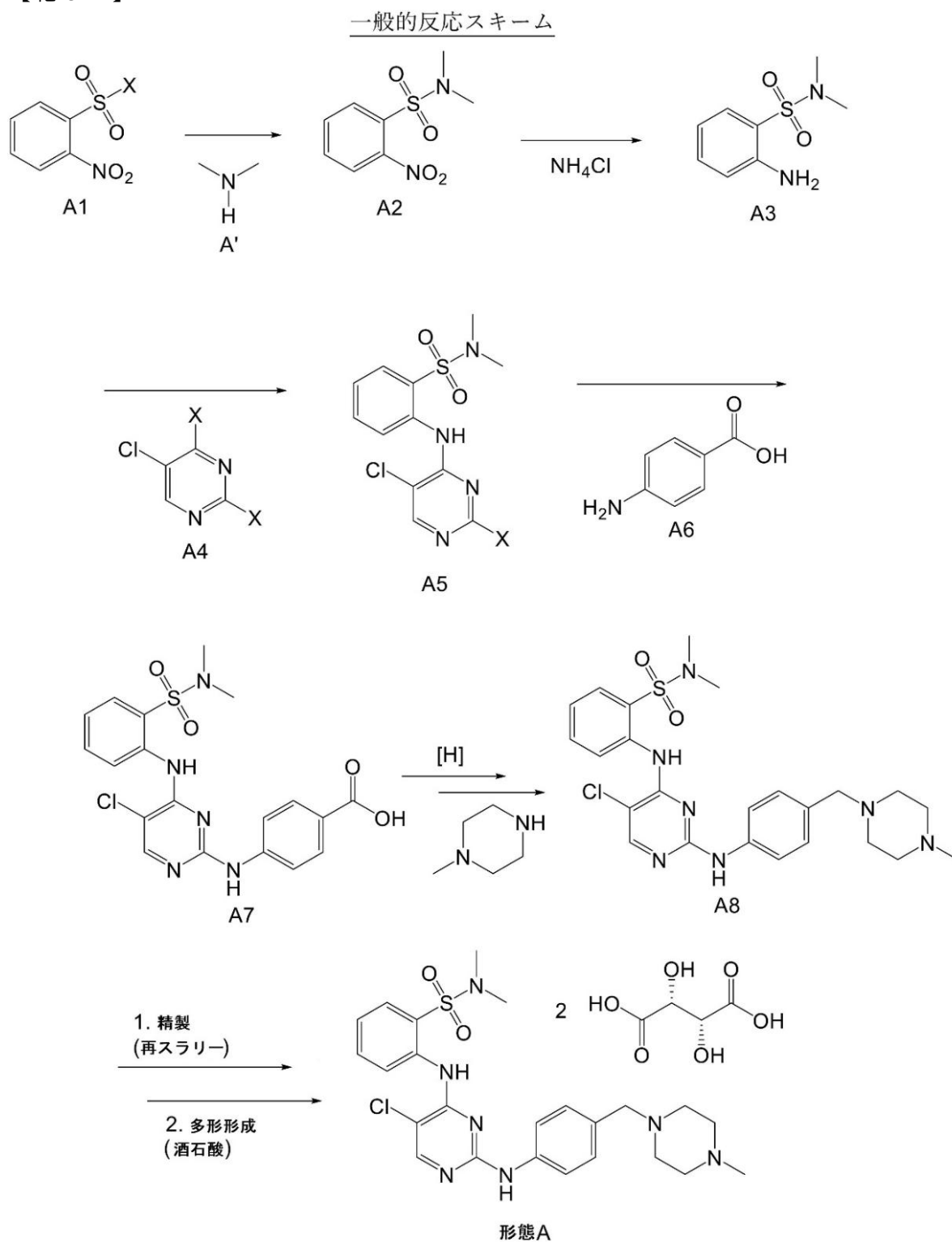
構造(I)の化合物の酒石酸塩およびその多形(例えば、形態A)の実施態様は、下記一般的反応スキームに従い製造でき、ここで、各場合のXはハライドまたはシュードハライド(例えば、トリフラート、ノナフラート、メシレート、トシレートなど)である。構造(I)の化合物の酒石酸塩の製造に有用なある中間体は、引用により全体として本明細書に包含させるWO2012/135800に記載の方法により製造され得る。一般的反応スキームに示すとおり、構造A1の化合物は、商業的供給源から購入するか、実施例に提供するものを含む当業者が周知の方法により製造することができる(例えば、実施例6参照)。A1とアミン反応材A'(既知方法により製造するかまたは商業的供給源から購入)の反応により、A2を得る。次いで、フェニルニトロ化合物A2をアニリンA3に変換し、これをA4とカップリングさせて、ピリミジン含有生成物A5を得ることができる。次いで、ピリミジン含有A5をアニリン化合物A6とカップリングさせて、A7を得る。次いで、A7を必要に応じて還元(例えば、BH₃・THF)および活性化(例えば、塩化チオニル、C₁₀mins試薬を使用)して、化合物A8(すなわち、構造(I))を得る。次いで、化合物A8を精製し、適切な条件下、適切な酸(例えば、酒石)を加えて所望の多形／塩に変換する(例えば、2再スラリー精製工程に続く加熱冷却)。

10

20

【0539】

【化 5 2】



10

20

30

40

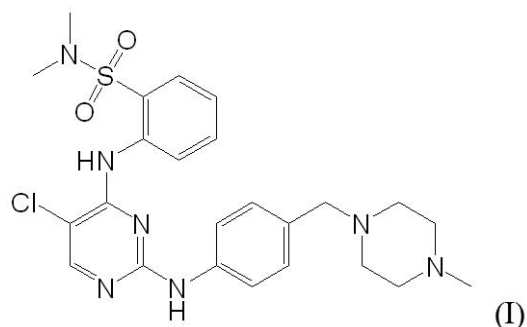
一般的反応スキームは、構造(I)の化合物の酒石酸塩を製造する方法の一例のみを示すものであり、異なる反応材および／または異なる中間体などを使用する構造(I)の化合物の酒石酸塩の製造方法を含む、他の方法が利用可能である。

【0540】

他の特定の実施態様は、構造(I)の化合物から多形を製造する方法を提供する。例えば、ある実施態様は、多形を製造する方法であって、

a) 次の構造(I)

【化 5 3】



10

を有する化合物の遊離塩基を精製し、それにより、約 30 mol% 未満トリエチルアミンを含む精製済遊離塩基を単離し；

b) 精製済遊離塩基を含む形態 A 再結晶溶液に精製済遊離塩基を溶解し；そして

c) 再結晶溶液を酒石酸で処理し、それにより多形を形成する

ことを含む、方法を提供する。

【0 5 4 1】

ある実施態様において、精製済遊離塩基は、約 25 mol% 未満トリエチルアミン、約 20 mol% 未満トリエチルアミン、約 15 mol% 未満トリエチルアミン、約 10 mol% 未満トリエチルアミン、約 5 mol% 未満トリエチルアミン、約 4 mol% 未満トリエチルアミン、約 3 mol% 未満トリエチルアミン、約 2 mol% 未満トリエチルアミン、約 1 mol% 未満トリエチルアミンまたは約 0.5 mol% 未満トリエチルアミンを含む。

20

【0 5 4 2】

ある特定の実施態様において、酒石酸は L-(+)-酒石酸である。

【0 5 4 3】

ある特定の実施態様において、酒石酸を、遊離塩基に対して約 2.5 : 1 ~ 約 0.75 : 1 の範囲のモル比で加える。より具体的実施態様において、酒石酸を、遊離塩基に対して約 2.3 : 1 ~ 約 0.9 : 1 の範囲のモル比で加える。より具体的実施態様において、酒石酸を、遊離塩基に対して約 2.2 : 1 ~ 約 1.5 : 1 の範囲のモル比で加える。ある実施態様において、酒石酸を、遊離塩基に対して約 2 : 1 のモル比で加える。

30

【0 5 4 4】

ある実施態様において、精製は、遊離塩基と第一溶媒を接触させ、それにより第一懸濁液を形成する、第一精製を含む。ある実施態様において、第一溶媒は有機溶媒である。ある実施態様において、第一溶媒はアルコール(例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-プロピルアルコール、ブタノールなど)である。ある特定の実施態様において、第一溶媒はエタノールである。

【0 5 4 5】

ある実施態様において、第一精製は、さらに、少なくとも約 50 °C の温度で第一懸濁液を加熱することをさらに含む。一部のより具体的実施態様において、第一精製は、さらに、少なくとも約 65 °C の温度で第一懸濁液を加熱することをさらに含む。一部のより具体的実施態様において、第一精製は、さらに、少なくとも約 45 °C、55 °C、57 °C、60 °C、62 °C、67 °C、70 °C、72 °C または 75 °C の温度で第一懸濁液を加熱することをさらに含む。

40

【0 5 4 6】

ある実施態様において、第一精製は、第一溶媒を除去し、それにより固体生成物を形成させることをさらに含む。

【0 5 4 7】

ある実施態様において、方法は、さらに、固体生成物と精製混合物を接触させ、それにより第二懸濁液を形成させることを含む、第二精製を含む。ある実施態様において、精製混合物は、第二溶媒、第三溶媒および精製剤を含む。一部のより具体的実施態様において、第二溶媒は有機溶媒である。ある実施態様において、第二溶媒はアルコールである。あ

50

る実施態様において、第二溶媒はエタノールである。ある実施態様において、第三溶媒は有機溶媒である。より具体的実施態様において、第三溶媒はクロロホルムである。ある実施態様において、精製反応材は活性炭である。

【0548】

一部のより具体的実施態様において、再結晶溶液は、さらに再結晶溶媒を含む。より具体的実施態様において、再結晶溶媒は有機溶媒を含む。ある実施態様において、再結晶溶媒はアルコールを含む。ある実施態様において、再結晶溶媒はエタノールを含む。ある実施態様において、再結晶溶媒は、さらにアニソールを含む。

【0549】

ある実施態様において、溶解は、さらに、少なくとも約50℃の温度で再結晶溶液を加熱することをさらに含む。より具体的実施態様において、加熱は、少なくとも約60℃の温度である。よりさらに特定の実施態様において、加熱は、少なくとも約65℃の温度である。よりさらに特定の実施態様において、加熱は、少なくとも約55℃、57℃、62℃、67℃、70℃、72℃または75℃の温度である。

【0550】

ある実施態様において、方法は、さらに再結晶溶液を約25℃未満(例えば、約20℃、15℃、10℃または0℃未満)の温度に冷却することを含む。一部のより具体的実施態様において、方法は、さらに再結晶溶液を約20℃未満の温度に冷却することを含む。一部のより具体的実施態様において、方法は、さらに固体(例えば、結晶固体)として多形を単離することを含む。

【0551】

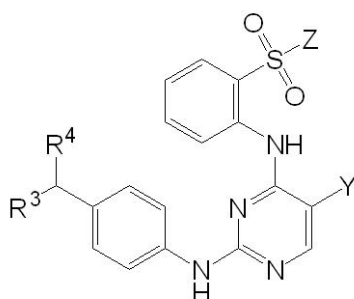
より具体的実施態様において、結晶形態は、酒石酸対構造(I)の化合物の約2.25:1~約1.75:1範囲の比を有する。ある実施態様において、結晶形態は、酒石酸対構造(I)の化合物の約2.1:1~約1.9:1範囲の比を有する。ある実施態様において、多形は、酒石酸対構造(I)の化合物の約2:1の比を有する。ある実施態様において、多形はL-(+)-酒石酸塩である。ある実施態様は、前記実施態様の何れかの方法により製造された多形を提供する。

【0552】

3. 中間体

他の態様において、本発明は構造(III)

【化54】



(III)

〔式中、

Yはハロであり；

Zはハロまたは-NR¹(R²)であり；

R¹およびR²は、各々独立して、水素またはC₁-C₈アルキルであり；

R³はハロまたはOR^aであり；

R⁴は水素またはオキソであり；そして

R^aは水素またはC₁-C₈アルキルである。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは互変異性体を提供する。

【0553】

ある実施態様において、Yはクロロである。

【0554】

ある実施態様において、Zは $-NR^1(R^2)$ である。ある特定の実施態様において、 R^1 は C_1-C_8 アルキルである。ある特定の実施態様において、 R^2 は C_1-C_8 アルキルである。ある実施態様において、 R^1 および R^2 は C_1-C_8 アルキルである。例えば、ある実施態様において、 R^1 はメチルである。他の実施態様において、 R^2 はメチルである。さらに他の実施態様において、 R^1 および R^2 はメチルである。

【0555】

ある関連実施態様において、 R^3 は OR^a である。ある実施態様において、 R^a はHである。ある実施態様において、 R^a はメチル、エチルまたはイソプロピルである。ある実施態様において、 R^3 はハロである。ある実施態様において、 R^3 はクロロである。

10

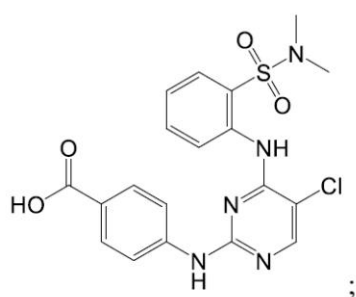
【0556】

ある実施態様において、 R^4 は水素である。ある他の実施態様において、 R^4 はオキソである。

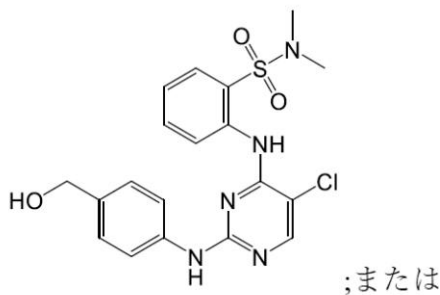
【0557】

ある特定の実施態様において、化合物は次の構造を有する。

【化55】

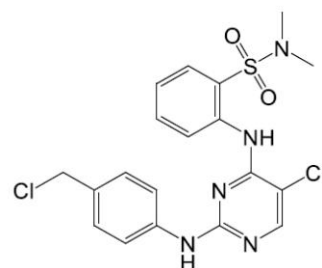


(III-a)



(III-b)

;または



(III-c)

20

30

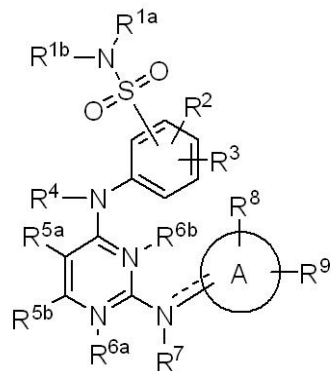
【0558】

F. 代謝物質

1. 化合物

構造(I)の化合物は、多数の種に代謝変換を受ける。例えば、図100参照。このような化合物の種々の実施態様は、下記構造(IV)として提供される。また提供されるのは、それを製造する方法である。ある実施態様は、少なくとも構造(IV)の化合物の製造に有用な化合物中間体を含み、その全ては、本発明の一部として包含され则认为られる。ある実施態様は、次の構造(IV)

【化 5 6】



(IV)

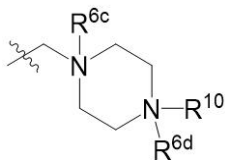
10

〔式中、

A は 6 員芳香環または 6 員炭素環であり；

R^{1a} および R^{1b} は各々独立して H、C₁ - C₆ アルキルまたは -OH であり；R² および R³ は各々独立して H、C₁ - C₆ アルキルまたはハロであり；R⁴ は H、C₁ - C₆ アルキルまたは -OH であり；R^{5a} および R^{5b} は各々独立して H、C₁ - C₆ アルキルまたはハロであり；R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} および R^{6d} は各々独立して存在しないかまたは -O⁻ であり； 20R⁷ は H、C₁ - C₆ アルキルもしくは -OH であるかまたは存在せず；R⁸ は存在しないかまたは次

【化 5 7】



の構造を有し；

R⁹ は存在しないかまたはアルケニルであるが、ただし、R⁸ または R⁹ の少なくとも一 30

方は存在し；

R¹⁰ は H または C₁ - C₆ アルキルであり；そして

【化 5 8】

は二重結合または単結合を表し；そして

全ての原子価は充足され；

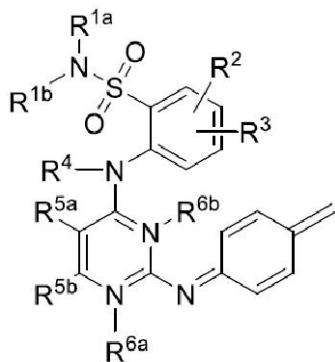
ただし、R^{1a} および R^{1b} の両者がメチルであるならばa. R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d} および R⁹ の少なくとも一つは -O⁻ である；b. R⁷ は C₁ - C₆ アルキルもしくは -OH であるかまたは存在しない；および／または 40c. R¹⁰ は H である。〕

を有する化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはプロドラッグを提供する。

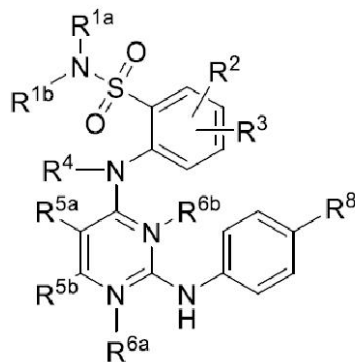
【0559】

ある実施態様において、化合物は、次の構造(V)または(VI)の一方を有する。

【化 5 9】



(V)



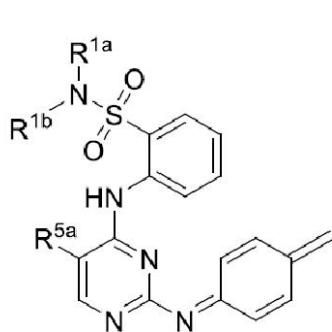
(VI)

10

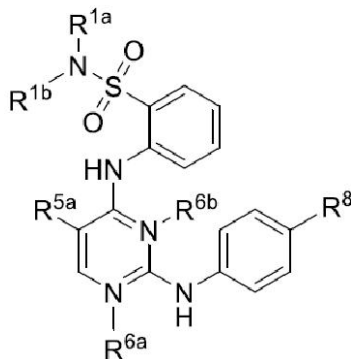
【0 5 6 0】

一部のより具体的実施態様において、化合物は、次の構造(II a)または(III a)の一方を有する。

【化 6 0】



(IIa)



(IIIa)

20

30

【0 5 6 1】

より具体的実施態様において、R^{1a}またはR^{1b}の少なくとも一つはHである。ある実施態様において、R^{1a}またはR^{1b}の少なくとも一つはC₁-C₆アルキルである。より具体的実施態様において、R^{1a}またはR^{1b}の少なくとも一つはメチルである。

【0 5 6 2】

他の実施態様において、R^{1a}およびR^{1b}はいずれもHである。さらに他の実施態様において、R^{1a}およびR^{1b}はいずれもC₁-C₆アルキル、例えば、R^{1a}およびR^{1b}はいずれもメチルである。

【0 5 6 3】

ある実施態様において、R²はHである。関連実施態様において、R³はHである。他の実施態様において、R⁴はHである。他の実施態様において、R⁴は存在しない。

【0 5 6 4】

ある実施態様において、R^{5a}はハロ、例えば、F、Cl、BrまたはIである。ある実施態様において、R^{5a}はClである。ある関連実施態様において、R^{5b}はHである。

【0 5 6 5】

他の特定の実施態様において、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}およびR^{6d}の少なくとも一つは-O⁻、例えば、R^{6a}は-O⁻、R^{6b}は-O⁻、R^{6c}は-O⁻またはR^{6d}は-O⁻である。ある実施態様において、R^{6d}は-O⁻である。

40

50

【0566】

他の特定の実施態様において、 R^7 はHである。他の実施態様において、 R^7 は存在しない。

【0567】

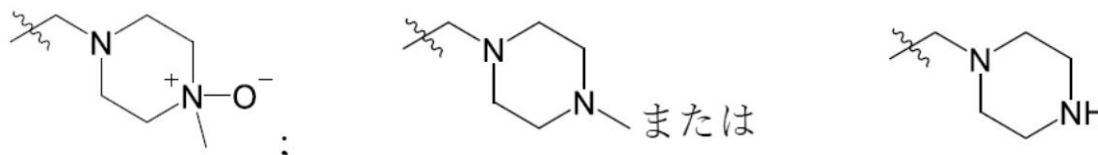
ある実施態様において、 R^{10} はHである。他の実施態様において、 R^{10} は $C_1 - C_6$ アルキル、例えば、 R^{10} はメチル、エチルまたはプロピルである。ある実施態様において、 R^{10} はメチルである。

【0568】

ある特定の実施態様において、 R^8 は次の構造の一つを有する。

【化61】

10

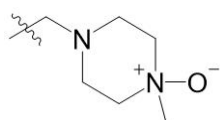


【0569】

ある特定の実施態様において、 R^8 は次の構造を有する。

【化62】

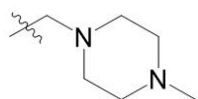
20



【0570】

ある特定の実施態様において、 R^8 は次の構造を有する。

【化63】

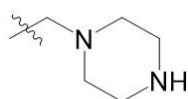


【0571】

30

ある特定の実施態様において、 R^8 は次の構造を有する。

【化64】



【0572】

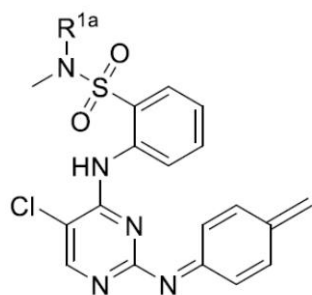
ある実施態様において、 R^9 は存在しない。

【0573】

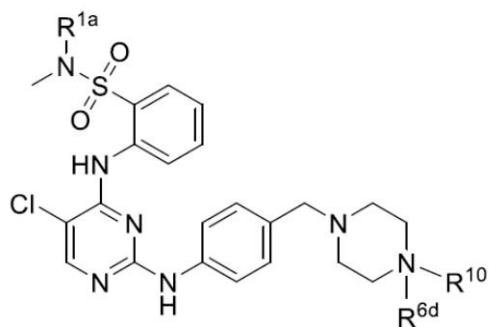
構造(IV)の他の実施態様において、化合物は、次の構造(VII)または(VIII)の一つを有する。

40

【化 6 5】



(VII)



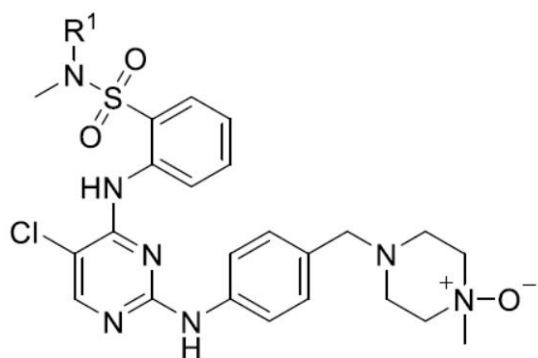
(VIII)

10

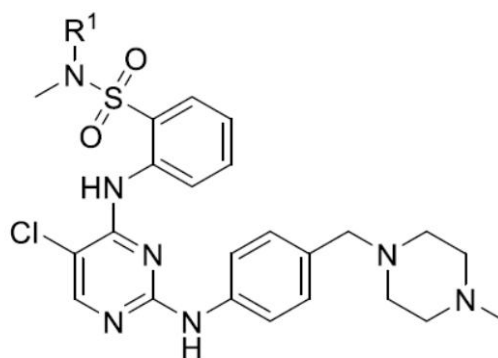
【 0 5 7 4】

構造(IV)のさらに他の実施態様において、化合物は次の構造(VIII a)、(VIII b)または(VIII c)の一つを有する。

【化 6 6】

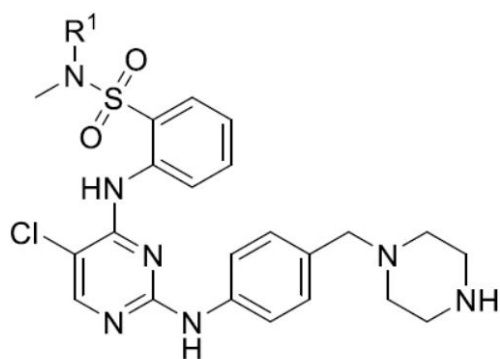


(VIIIa)



(VIIIb)

20



(VIIIc)

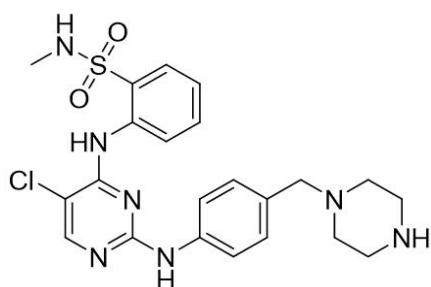
30

40

【 0 5 7 5】

他の実施態様は、次

【化 6 7】

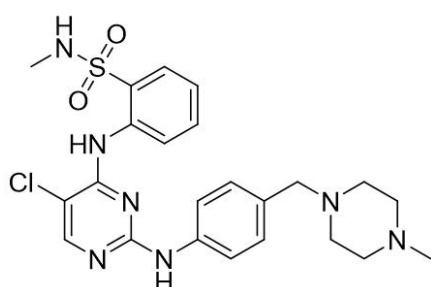


の構造を有する化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは
はプロドラッグを提供する。 10

【0 5 7 6】

異なる実施態様は、次

【化 6 8】

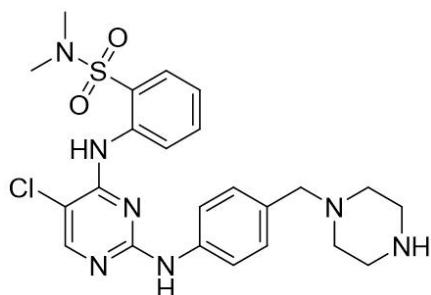


の構造を有する化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは
はプロドラッグを提供する。 20

【0 5 7 7】

さらに他の実施態様は、次

【化 6 9】

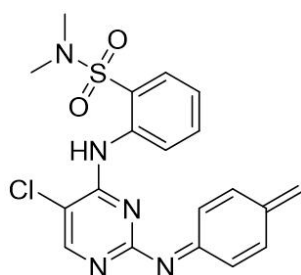


の構造を有する化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは
はプロドラッグを提供する。 30

【0 5 7 8】

さらなる実施態様は、次

【化 7 0】

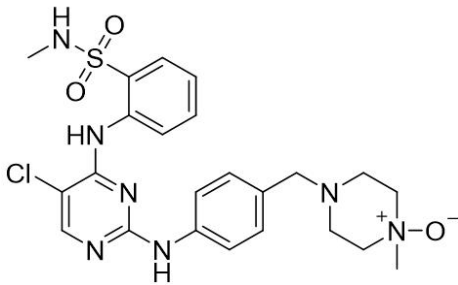


の構造を有する化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体もしくは
はプロドラッグを提供する。 40

【0579】

さらに他の実施態様は、次

【化71】



10

の構造を有する化合物またはその立体異性体、薬学的に許容される塩、互変異性体もしくはプロドラッグを提供する。

【0580】

構造(IV)の化合物のある実施態様において、化合物を、化学分野で知られる方法(例えば、カラム精製、蒸留、再結晶など)を使用して、単離する。従って、ある実施態様において、構造(IV)の化合物は単離される。ある実施態様において、構造(IV)の化合物は精製される。ある実施態様において、構造(IV)の化合物は単離かつ精製される。

【0581】

ある実施態様は、構造(IV)の化合物から本質的になる組成物、すなわち、インビトロアッセイを使用して決定して、キナーゼ活性阻害に関連する限り、組成物に有害作用を有する、不純物を実質的に含まない組成物を提供する。

20

【0582】

ある実施態様において、化合物は、表7およびその薬学的に許容される塩から選択される。

【表 8】
表 7. 構造(IV)の化合物の例

番号	構造	m/z [M + H] ⁺	¹ HNMR
M2		488.2	図 101A
M3		502.2	図 101B
M4		502.2	図 101C
M5		416.1	
M6		518.2	図 101D
M7		532.2	図 101E

10

20

30

40

50

表 7 A は、構造 (IV) の代表的代謝物質について A X L 阻害および A U C データを要約する。

【表 9】

表 7 A. 代謝物質データ

化合物	A X L I C ₅₀ (nM)	ヒト肝細胞に 2 時間暴露後の%	1 6 mg/M ₂ 用 量で 2 1 日目の 血漿中% (図 1 0 2 A)	2 1 mg/M ₂ 用 量で 2 1 日目の 血漿中% (図 1 0 2 B)
(I)	4. 6	5 5 %	3 8 %	1 7 %
M 1	n a	1 %	検出されず	検出されず
M 2	8. 5	2 %	8 %	1 7 %
M 3	8. 7	1 3 %	4 0 %	4 4 %
M 4	9. 3	8 %	1 0 %	1 4 %
M 5	n a	2 %	検出されず	検出されず
M 6	1 5. 7	3 %	3 %	7 %
M 7	2 3. 4	1 5 %	検出されず	検出されず

10

【0 5 8 4】

さらに、前記実施態様は、薬学的に許容される塩、例えば、酸付加塩または塩基付加塩としての構造 (IV) の化合物を含む。より具体的実施態様において、酸付加塩は塩酸塩、フマル酸塩または酒石酸塩である。ある実施態様において、酸付加塩は酒石酸塩である。

20

【0 5 8 5】

2. 方法

ここに開示するある方法は、処置を必要とする対象のための処置レジメンを選択するために役立つ。すなわち、本発明は、処置レジメンの選択のための方法ならびに処置方法それ自体を提供する。さらに、ある実施態様は、代謝プロファイルに基づき処置レジメンおよび処置方法を選択する方法を提供する。他の実施態様は、予め決定された遺伝子プロファイルを有する対象に基づき、処置レジメンを選択するおよび対象における癌を処置する方法を提供する。

30

【0 5 8 6】

ここに提供する実施態様は、対象の遺伝子プロファイルに基づき、対象の処置レジメンを選択する方法を含む。このような遺伝子プロファイルは、任意の適当な方法により作製され得る (例えば、マイクロアレイ、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R) など)。

【0 5 8 7】

ある実施態様において、遺伝子プロファイルは、シトクロム P 4 5 0 酵素をコードする遺伝子に多型を含む。用語「遺伝子」は、コード配列だけでなく、プロモーター、エンハンサーおよび停止領域などの制御領域も含み得る。本用語は、さらに m R N A トランスクリプトからスプライシングされる全イントロンおよび他の D N A 配列を、選択的スプライシング部位に起因するバリエーションと共に含む得る。特定のタンパク質をコードする遺伝子配列は、特定のタンパク質の発現を指示する D N A または R N A であり得る。これらの核酸配列は、R N A に転写される D N A 鎖配列または特定のタンパク質に翻訳される R N A 配列であり得る。核酸配列は、完全長核酸配列および完全長タンパク質由来の非完全長配列両者を含む。

40

【0 5 8 8】

ある実施態様において、特定のタンパク質は酵素、例えばシトクロム P 4 5 0 酵素である。シトクロム P 4 5 0 (C Y P) 酵素は、薬物動態および応答変動の主要原因である。ある実施態様において、シトクロム P 4 5 0 酵素は C Y P 1、C Y P 2 または C Y P 3 ファミリーにある。ある実施態様において、シトクロム P 4 5 0 酵素は、C Y P 1 A 2、C Y P 2 A 6、C Y P 2 C 8、C Y P 2 C 9、C Y P 3 A 4 3、C Y P 3 A 5、C Y P 4 A

50

1 1、CYP4A22、CYP4B1、CYP4F2、CYP5A1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A7、CYP2B6、CYP2C18、CYP2C19、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP2D6、CYP2E1、CYP2F1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP2U1、CYP2W1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP3A7、CYP4F11、CYP4F12、CYP4F22、CYP4F3、CYP4F8、CYP4V2、CYP4X1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8B1またはCYPF22である。ある実施態様において、シトクロムP450酵素は、CYP1A1、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2A6、CYP3A5またはCYP3A7である。ある実施態様において、シトクロムP450酵素は、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C8、CYP2E1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6、CYP2B6、CYP2C19、CYP3A5、CYP2J2、CYP1A1またはCYP1B1である。ある実施態様において、シトクロムP450酵素は、CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2B6、CYP3A5またはCYP2A6を含む。ある実施態様において、シトクロムP450酵素は、CYP1A1、CYP1A2、CYP2C8、CYP2E1、CYP2J2またはCYP3A4である。ある特定の実施態様において、シトクロムP450酵素は、CYP2C19である。種々の実施態様において、遺伝子プロファイルは、複数のシトクロムP450酵素に関する情報を含む。ある実施態様において、多型は、一塩基多型

10

20

【0589】

ある実施態様において、多型は

- i. ベースライン発現レベルと少なくとも10%異なるシトクロムP450酵素の発現レベル；および／または
- ii. ベースライン発現レベルと10%異なるシトクロムP450酵素の活性をもたらす。

【0590】

発現レベルは、酵素結合免疫吸着法(ELISA)、マスマススペクトロメトリー(MS)、リアルタイム定量的PCR(RT-qPCR)、フローサイトメトリー、核酸(すなわち、DNA、RNAなど)シーケンシング、アミノ酸(すなわち、ペプチド、タンパク質など)シーケンシング、分子細胞遺伝学的蛍光インサイチューハイブリダイゼーション(FISH)などなどの任意の適当な方法を使用して、測定し得る。

30

【0591】

ベースラインレベルは集団から導き得る。「集団」は、類似する特定の特徴の対象またはサンプルの任意のグループ分けである。グループ分けは、例えば、臨床的パラメータ、臨床評価、治療レジメン、疾患状態、状態の重症度などによる。

【0592】

ある実施態様において、集団は無作為に選択される。ある実施態様において、集団は、約2、約5、約10、約25、約50、約75または約100対象を含むグループである。ある実施態様において、集団は、約200、約300、約500、約1,000、約1,500、約2,000、約3,000、約5,000または約10,000対象を含むグループである。ある実施態様において、集団は、約10,000未満の対象を含むグループである。他の実施態様において、集団は、約10,000を超える対象を含むグループである。

40

【0593】

ある実施態様において、集団は、癌を有しない群である。ある実施態様において、集団は、血液癌を有しない。ある実施態様において、集団は、固形腫瘍癌を有しない。ある実施態様において、集団は、肝臓癌を有しない。

【0594】

ある実施態様において、集団は、癌を有する群である。ある実施態様において、集団は

50

、血液癌を有する。ある実施態様において、集団は、固形腫瘍癌を有する。ある実施態様において、集団は、肝臓癌を有する。ある実施態様において、集団は、同じタイプの癌を有する。

【0595】

前記実施態様のいくつかにおいて、集団は、A X Lキナーゼ阻害剤に非応答性である。ある実施態様において、集団は、A X Lキナーゼ阻害剤で処置後、難治性である。ある実施態様において、集団は、A X Lキナーゼ阻害剤での処置に不耐性である。ある実施態様において、A X Lキナーゼ阻害剤は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)である。ある実施態様において、A X Lキナーゼ阻害剤は、構造(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0596】

種々の実施態様において、シトクロムP450酵素の発現レベルはベースライン発現レベルより高い。ある実施態様において、シトクロムP450酵素の発現レベルは、ベースライン発現レベルより少なくとも約10%高い。ある実施態様において、発現レベルは少なくとも約1%高い、少なくとも約2%高い、少なくとも約3%高い、少なくとも約4%高い、少なくとも約5%高い、少なくとも約7%高い、少なくとも約12%高い、少なくとも約15%高い、少なくとも約17%高い、少なくとも約20%高い、少なくとも約22%高い、少なくとも約25%高い、少なくとも約27%高い、少なくとも約30%高い、少なくとも約32%高い、少なくとも約35%高い、少なくとも約37%高い、少なくとも約40%高い、少なくとも約45%高い、少なくとも約50%高い、少なくとも約75%高いまたは少なくとも約90%高い。ある実施態様において、シトクロムP450遺伝子は上方制御される。「上方制御」または「上方制御された」は、タンパク質の存在の増加および／またはその遺伝子発現の増加をいう。

20

【0597】

ある実施態様において、シトクロムP450酵素の発現レベルはベースライン発現レベルより低い。ある実施態様において、シトクロムP450酵素の発現レベルはベースライン発現レベルより少なくとも10%低い。ある実施態様において、発現レベルは少なくとも約1%低い、少なくとも約2%低い、少なくとも約3%低い、少なくとも約4%低い、少なくとも約5%低い、少なくとも約10%低い、少なくとも約12%低い、少なくとも約15%低い、少なくとも約17%低い、少なくとも約20%低い、少なくとも約22%低い、少なくとも約25%低い、少なくとも約27%低い、少なくとも約30%低い、少なくとも約32%低い、少なくとも約35%低い、少なくとも約37%低い、少なくとも約40%低い、少なくとも約45%低い、少なくとも約50%低い、少なくとも約75%低いまたは少なくとも約90%低い。ある実施態様において、シトクロムP450遺伝子は下方制御される。「下方制御」または「下方制御された」は、タンパク質の存在の減少および／またはその遺伝子発現の減少をいう。

30

【0598】

マーカーの発現の測定値は、タンパク質または核酸レベルで、当分野で知られる任意の方法を使用して決定され得る。ある実施態様において、マーカーは、サンプルと試薬(例えば、抗体または核酸プライマー)を接触させ、試薬とマーカーの複合体を形成させ、該複合体を検出することにより検出される。抗体は、受動的結合などの既知方法により、診断アッセイに適する固体支持体にコンジュゲートされ得る。抗体は、多色フローサイトメトリーを含むフローサイトメトリーなどの既知方法による診断アッセイのために、細胞表面抗原にコンジュゲートされ得る。抗体は、既知方法により、放射標識、酵素標識および蛍光標識などの検出可能標識または基にコンジュゲートされ得る

40

【0599】

適当な免疫アッセイの例は、免疫プロット、免疫沈降、免疫蛍光、化学発光法、電気化学発光法(ELC)およびELISAを含む。マーカーの上方または下方制御は、例えば、cDNAアレイ、クローンハイブリダイゼーション、示差表示、示差スクリーニング、FRET検出、液体マイクロアレイ、PCR、RT-PCR、サンガーシーケンシング、

50

マス・パラレル(次世代)シーケンシング、分子ビーコン、微小電気アレイ、オリゴヌクレオチドアレイ、ポリヌクレオチドアレイ、遺伝子発現の連続分析(SAGE)および／または差引きハイブリダイゼーションを使用しても、検出され得る。

【0600】

発現は、処置前の対象から採取したサンプルで決定し得る。このような実施態様において、発現レベルは、特定の処置に対する応答性の予測に使用され得る。ある実施態様において、発現レベルは、少なくとも一部、対象に投与される処置の決定に使用され得る。ある実施態様において、サンプルは、対象に1用量の処置投与後に採取され得る。特定の実施態様において、サンプルは、処置の第一サイクルの1日目、投与前、投与2時間後、投与6時間後および投与24時間後に採取される。他の特定の実施態様において、サンプルは、処置の第一サイクルの8日目、投与前にも採取される。他の特定の実施態様において、サンプルは、処置の第二サイクルの1日目、投与前にも採取される。さらに特定の実施態様において、サンプルは、任意のさらなる処置サイクル(例えば、第三、第四、第五など)の1日目、投与前にも採取される。他の特定の実施態様において、サンプルは、処置完了後にも採取される。

10

【0601】

上方または下方制御は、適切な対照レベルの値との比較により評価され得る。例えば、1以上のマーカーの値を、例えば、実施したアッセイによりサンプルにおけるマーカーのレベルの測定により導かれ得る、値として示し得る。広義で、値は定性的でも定量的でもよい。検出が定性的であるならば、系および方法は、アッセイされるサンプルにマーカーが存在するか否かの読み取り値または査定、例えば、評価を提供する。さらに他の実施態様において、系および方法は、アッセイされるサンプルにマーカーが存在するか否かの定量的検出、すなわち、アッセイされるサンプルにおけるマーカーの実際の量または相対的量の査定または評価を提供する。このような実施態様において、定量的検出は、絶対的であるか、または方法がサンプルにおける2以上の異なるマーカーを検出する方法であるならば、相対的であり得る。従って、用語「定量する」は、サンプル中のマーカーの定量の文脈で使用する時、絶対的または相対的定量化をいい得る。絶対的定量化は、既知濃度の1以上の対照マーカーを組み込み、マーカーの検出レベルを、該既知対照マーカーに対して参照する、例えば、正規化する(例えば、標準曲線の作成により)ことにより、達成され得る。あるいは、相対的定量化は、2以上の異なるマーカーの間の検出レベルまたは量を比較し、例えば、互いに相対的な、2以上のマーカーの各々の相対的定量化を提供することにより、達成され得る。

20

30

【0602】

種々の実施態様において、シトクロムP450酵素の活性はベースライン活性より高い。タンパク質の機能は、適切な活性アッセイによりアッセイされ得る。活性アッセイの例は、結合アッセイ、例えば、プロテアーゼアッセイ、キナーゼアッセイ、ホスファターゼアッセイ、レダクターゼアッセイを含む酵素活性アッセイなどを含む。

【0603】

ある実施態様において、1以上のシトクロムP450酵素の活性は、ベースライン活性より少なくとも約10%高い。ある実施態様において、活性は少なくとも約1%高い、少なくとも約2%高い、少なくとも約3%高い、少なくとも約4%高い、少なくとも約5%高い、少なくとも約7%高い、少なくとも約12%高い、少なくとも約15%高い、少なくとも約17%高い、少なくとも約20%高い、少なくとも約22%高い、少なくとも約25%高い、少なくとも約27%高い、少なくとも約30%高い、少なくとも約32%高い、少なくとも約35%高い、少なくとも約37%高い、少なくとも約40%高い、少なくとも約45%高い、少なくとも約50%高い、少なくとも約75%高いまたは少なくとも約90%高い。

40

【0604】

ある実施態様において、シトクロムP450酵素の活性はベースライン活性より低い。ある実施態様において、シトクロムP450酵素の活性はベースライン活性より少なくと

50

も約 10 % 低い。ある実施態様において、活性は少なくとも約 1 % 低い、少なくとも約 2 % 低い、少なくとも約 3 % 低い、少なくとも約 4 % 高い、少なくとも約 5 % 高い、少なくとも約 7 % 低い、少なくとも約 12 % 低い、少なくとも約 15 % 低い、少なくとも約 17 % 低い、少なくとも約 20 % 低い、少なくとも約 22 % 低い、少なくとも約 25 % 低い、少なくとも約 27 % 低い、少なくとも約 30 % 低い、少なくとも約 32 % 低い、少なくとも約 35 % 低い、少なくとも約 37 % 低い、少なくとも約 40 % 低い、少なくとも約 45 % 低い、少なくとも約 50 % 低い、少なくとも約 75 % 低いまたは少なくとも約 90 % 低い。

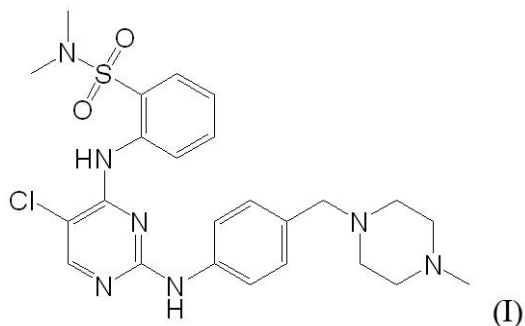
【0605】

従って、本発明の実施態様は、処置を必要とする対象における処置レジメンを選択する方法であって、対象の、シトクロム P 450 酵素をコードする遺伝子の多型を含む遺伝子プロファイルを受領し；そして該遺伝子プロファイルに基づき処置レジメンを選択することを含む。ある実施態様において、処置レジメンは、有効量の治療剤の投与を含む。ある実施態様において、処置レジメンは、治療剤の保留を含む。

【0606】

ある実施態様において、治療剤は、A X L キナーゼ阻害剤である。前記のある実施態様において、治療剤は構造 (I)

【化 7 2】



の化合物である。

【0607】

関連実施態様において、治療剤は、構造 (I) の酸付加塩である。

【0608】

より具体的実施態様において、塩は酒石酸塩である。

【0609】

ある実施態様において、治療剤は、上記のとおり、構造 (IV) の化合物またはプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩である。

【0610】

本発明の実施態様さらには、対象における癌を処置する方法であって、有効量の治療剤を、シトクロム P 450 酵素をコードする遺伝子の多型を含む予め決定された遺伝子プロファイルを有する対象に投与することを含む。ある実施態様において、多型は

- i. ベースライン発現レベルと少なくとも 10 % 異なるシトクロム P 450 酵素の発現レベル；および／または
- ii. ベースライン発現レベルと 10 % 異なるシトクロム P 450 酵素の活性をもたらす。

【0611】

ある実施態様において、シトクロム P 450 酵素の発現レベルはベースライン発現レベルより少なくとも 10 % 高い。ある実施態様において、シトクロム P 450 酵素の活性はベースライン活性より少なくとも 10 % 高い。ある実施態様において、シトクロム P 450 酵素の発現レベルはベースライン発現レベルより少なくとも 10 % 低い。ある実施態様において、シトクロム P 450 酵素の活性はベースライン活性より少なくとも 10 % 低い。ある実施態様において、治療剤は、A X L キナーゼ阻害剤である。

【0612】

ある実施態様において、治療剤は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩である。ある実施態様において、治療剤は、構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩である。ある実施態様において、構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩は酒石酸塩である。ある実施態様において、治療剤は、上記のとおり、構造(IV)の化合物またはプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩またはこのような化合物を含む組成物である。

【0613】

ある実施態様において、処置レジメンは、予め決定された遺伝子プロファイルに基づき、対象の第二治療剤を保留する。ある実施態様において、第二治療剤は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩である。ある実施態様において、構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩は酒石酸塩である。ある実施態様において、第二治療剤は、構造(IV)の化合物またはプロドラッグまたはその薬学的に許容される塩またはこのような化合物を含む組成物、上記のとおりである。

10

【0614】

ある実施態様において、1以上のシトクロムP450酵素の発現レベルは、ベースライン発現レベルより少なくとも約10%高い。ある実施態様において、発現レベルは少なくとも約1%高い、少なくとも約2%高い、少なくとも約3%高い、少なくとも約4%高い、少なくとも約5%高い、少なくとも約7%高い、少なくとも約12%高い、少なくとも約15%高い、少なくとも約17%高い、少なくとも約20%高い、少なくとも約22%高い、少なくとも約25%高い、少なくとも約27%高い、少なくとも約30%高い、少なくとも約32%高い、少なくとも約35%高い、少なくとも約37%高い、少なくとも約40%高い、少なくとも約45%高い、少なくとも約50%高い、少なくとも約75%高いまたは少なくとも約90%高い。

20

【0615】

ある実施態様において、1以上のシトクロムP450酵素の活性は、ベースライン濃度より少なくとも約10%高い。ある実施態様において、活性は少なくとも約1%高い、少なくとも約2%高い、少なくとも約3%高い、少なくとも約4%高い、少なくとも約5%高い、少なくとも約7%高い、少なくとも約12%高い、少なくとも約15%高い、少なくとも約17%高い、少なくとも約20%高い、少なくとも約22%高い、少なくとも約25%高い、少なくとも約27%高い、少なくとも約30%高い、少なくとも約32%高い、少なくとも約35%高い、少なくとも約37%高い、少なくとも約40%高い、少なくとも約45%高い、少なくとも約50%高い、少なくとも約75%高いまたは少なくとも約90%高い。

30

【0616】

ベースラインレベルは集団から導かれ得る。「集団」は、類似する特定の特徴の対象またはサンプルの任意のグループ分けである。グループ分けは、例えば、臨床的パラメータ、臨床評価、治療レジメン、疾患状態、状態の重症度などによる。

【0617】

ある実施態様において、集団は無作為に選択される。ある実施態様において、集団は、約2、約5、約10、約25、約50、約75または約100対象を含むグループである。ある実施態様において、集団は、約200、約300、約500、約1,000、約1,500、約2,000、約3,000、約5,000または約10,000対象を含むグループである。ある実施態様において、集団は、約10,000未満の対象を含むグループである。他の実施態様において、集団は、約10,000を超える対象を含むグループである。

40

【0618】

ある実施態様において、集団は、癌を有しない群である。ある実施態様において、集団は、血液癌を有しない。ある実施態様において、集団は、固形腫瘍癌を有しない。ある実施態様において、集団は、肝臓癌を有しない。

【0619】

50

ある実施態様において、集団は、癌を有する群である。ある実施態様において、集団は、血液学的癌を有する。ある実施態様において、集団は固形腫瘍癌を有する。ある実施態様において、集団は、肝臓癌を有する。ある実施態様において、集団は、同じタイプの癌を有する。

【0620】

前記実施態様のいくつかにおいて、集団は、A X Lキナーゼ阻害剤に非応答性である。ある実施態様において、集団は、A X Lキナーゼ阻害剤で処置後、難治性である。ある実施態様において、集団は、A X Lキナーゼ阻害剤での処置に不耐性である。ある実施態様において、A X Lキナーゼ阻害剤は、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)である。ある実施態様において、A X Lキナーゼ阻害剤は、構造(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0621】

他の実施態様pは、対象の代謝プロファイルを決定する方法、対象の細胞(例えば、肝細胞)の集団と治療剤を接触させ、そして前記実施態様の何れかの化合物または前記実施態様の何れかの薬学的に許容される塩である第一代謝物質の濃度を決定することを含む、方法を提供する。

【0622】

より具体的実施態様において、方法は、さらに第二代謝物質の濃度の決定を含む。ある実施態様において、方法は、さらに細胞(例えば、肝細胞)の集団における1以上のシトクロムP450酵素の発現レベルの決定を含む。他の実施態様において、方法は、さらに細胞(例えば、肝細胞)の集団における1以上のシトクロムP450酵素の活性の決定を含む。

20

【0623】

前記実施態様のいくつかにおいて、1以上のシトクロムP450酵素の発現レベルの決定または活性決定は第一代謝物質の濃度に基づく。

【0624】

他の関連実施態様において、方法は、さらに細胞(例えば、肝細胞)の集団と治療剤をインキュベーションすることを含む。ある実施態様において、インキュベーションは、約1.5～約2.5時間の範囲である。例えば、ある実施態様において、インキュベーションは約2時間である。ある特定の実施態様において、インキュベーションは、約0.5～約20時間、約0.25～約10時間、約0.15～約5時間、約0.5～約10時間、約0.5～約5時間、約0.5～約3時間、約0.25～約20時間、約0.25～約5時間、約0.25～約3時間、約0.15～約10時間または約0.15～約3時間の範囲である。

30

【0625】

ある実施態様において、細胞の集団は肝細胞、例えば、ヒト肝細胞を含む。

【0626】

ある実施態様において、第一代謝物質の濃度の決定は、マススペクトロメトリーアッセイ(例えば、MS、MS/MS、LC-MS、LC-MS/MS)の実施を含む。より具体的実施態様において、マススペクトロメトリーアッセイは衝突誘起解離(CID)を含む。ある関連実施態様において、第一代謝物質の濃度の決定は、さらに液体クロマトグラフィーアッセイ(LC)の実施を含む。

40

【0627】

下に提供する実施例および製剤は、構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩および塩を製造する方法をさらに説明かつ例示する。本発明の範囲は、次の実施例および製剤の範囲に決して限定されないことは理解されるべきである。次の実施例ならびに本明細書および特許請求の範囲をとおして、特に断らない限り、一立体中心を有する分子はラセミ混合物として存在する。2以上の立体中心を有する分子は、特に断らない限り、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一エナンチオマー/ジアステレオマーは、当業者に知られる方法により得ることができる。

【0628】

50

G. 実施例

さらに詳述するまでもなく、上記記載に基づき、当業者は本発明をその最大限利用できると考える。従って、以下の特定の実施態様は、単に説明的であり、如何なる意味においても、本発明の残余の部分を限定するものではないと解釈されるべきである。ここに引用する全ての刊行物は、ここで引用する目的または手段について引用することにより本明細書に包含される。

【0629】

下記実施例および製剤は、さらに構造(I)の化合物または構造(I)の化合物の薬学的に許容される塩(例えば、構造(I)の化合物の酒石酸塩)およびこのような塩を製造する方法を説明かつ例示する。本発明の範囲は次の実施例および製剤の範囲に決して限定されないと理解される。次の実施例ならびに本明細書および特許請求の範囲をとおして、1個の立体中心を有する分子は、特に断らない限りはラセミ混合物として存在する。2以上の立体中心を有する分子は、特に断らない限り、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一エナンチオマー／ジアステレオマーは、当業者に知られる方法により得ることができる。

10

【0630】

実施例1：塩スクリーニング

1 mLの溶媒を、25 μ gの構造(I)の化合物および1当量の所望の酸に加えた。使用した溶媒は水およびN-メチル-2-ピロリドン(NMP)であった。塩スクリーニングを、Crystal 16装置を使用して実施した。プログラムは、60℃までの加熱と、続く1分あたり0.1℃で5℃までの制御冷却を可能とする。2シリーズのスラリー実験を、溶媒として水およびジクロロメタンを使用して開始した。これらの実験物質を、3日間、20℃で攪拌した。妥当な場合、溶媒を真空オーブンで蒸発させて固体として単離し、下に提供するXRPDおよびさらなる分析のために提供した。

20

【0631】

X線粉末回折(XRPD)

X線粉末回折試験を、Bragg-Brentano配置、装置#1549のBruker AXS D2 PHASERを使用して実施した。Cuアノードを30 kVで使用して、10 mA；サンプル台標準回転；K β フィルター(0.5% Ni)により単色化。スリット：固定発散スリット1.0 mm(=0.61°)、一次軸ソーラスリット2.5°、二次軸ソーラスリット2.5°。検出器：線型検出器LYNXYEと受容スリット5°検出器開口。標準サンプルホルダー((510)ケイ素ウェーハにおける0.1 mm空洞)は、バックグラウンドシグナルへの貢献が最小である。測定条件：走査範囲5~45° 2 θ 、サンプル回転5 rpm、0.5 s/ステップ、0.010°/ステップ、3.0 mm検出器スリット；および全測定条件装置制御ファイルに記録される。系適合性として、コランダムサンプルA26-B26-S(NIST標準)を毎日測定する。

30

データ収集に使用するソフトウェアは、Diffraction Commander v3.3.35である。データ分析をDiffraction Eva V3.0を使用して実施する。バックグラウンド補正または平滑化は、本パターンに適用しない。Cu-K α 2の貢献は、Diffraction Evaソフトウェアを使用して外される。

40

【0632】

熱重力分析／示差走査熱量測定(TGA/DSC)

TGA/DSC試験を、Mettler Toledo TGA/DSC1 STARe系で34-位置オートサンプラー、装置#1547と共に使用して実施する。

サンプルを、アルミニウムるつぼ(40 μ l；穿刺)を使用して調製した。一般に、5~10 mgのサンプルを、予め秤量したアルミニウムるつぼに入れ、30℃で5分間維持し、その後10℃/分で30℃から300℃まで加熱した。40 ml/分の窒素パージを、サンプル上で維持した。系適合性確認としてインジウムおよび亜鉛が標準として使用される。

データ収集および評価に使用するソフトウェアは、STARe Software v10.00 build 2480である。サーモグラムに補正は適用しない。

50

【0633】

示差走査熱量測定(DSC)

DSC試験を、Mettler Toledo DSC1 STARe系、装置#1564を使用して実施した。

サンプルを、アルミニウムるつぼ(40 μ l; 穿刺)を使用して調製した。一般に1~8 mgのサンプルを予め秤量したアルミニウムるつぼに入れ、30 $^{\circ}$ Cで5分間維持し、その後10 $^{\circ}$ C/分で30 $^{\circ}$ Cから350 $^{\circ}$ Cに加熱し、再び350 $^{\circ}$ Cに維持した。40 ml/分の窒素パージを、サンプル上で維持した。系適合性確認としてインジウムおよび亜鉛が参照として使用される。

データ収集および評価に使用するソフトウェアはSTARe Software v10.00 build 2480である。サーモグラムに補正は適用しない。

10

【0634】

顕微鏡法

顕微鏡法試験を、AxioCamERc 5s、装置#1612を備えたAxioVert 35Mを使用して実施した。顕微鏡は4枚のレンズを備え、Zeiss A-Plan 5x/0.12、Zeiss A-Plan 10x/0.25、LD A-Plan 20x/0.30およびAchromat TIGMAT 32x/0.40である。データ収集および評価を、Carl Zeiss Zen AxioVision Blue Edition Lite 2011 v1.0.0.0ソフトウェアを使用して実施する。

少量のサンプルを対物ガラスに乗せ、薄層となるまで広げる。

【0635】

動的水蒸気吸脱着測定(DVS)

20

動的水蒸気吸脱着測定試験を、Surface Measurement Systems Ltd. DVS-1 No Video、装置#2126を使用して実施した。サンプルを、一般に20~30 mgの天秤皿に乗せ、0% RHで平衡化した。物質が乾燥した後、RHを、1時間でステップあたり1%で増加させ、95% RHで終了する。収着サイクル終了後、サンプルを同じ方法を使用して乾燥させた。データ収集に使用するソフトウェアはDVSWin v3.01 No Videoである。データ分析をDVS Standard Analysis Suite v6.3.0(標準)を使用して実施する。

【0636】

これらの実験から、計16の特有のXRPDパターンまたは形態が得られた。溶媒としての水およびCrystall 16での制御冷却を用いる塩スクリーニングから、11の特有の形態が得られ、それぞれリン酸、酒石酸(すなわち、(+)-L-酒石酸)、フマル酸、リンゴ酸(すなわち、(-)-L-リンゴ酸)、コハク酸、エタン-1,5-ジスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸および安息香酸からの塩形態を含んだ。さらなる酸を試験して、構造(I)の化合物の対応する塩を生成した。これらのさらなる酸は塩酸、硫酸、L-アスパラギン酸、マレイン酸、グルタミン酸、クエン酸、D-グルクロン酸、グリコール酸、D-グルコン酸、L-アスコルビン酸、アジピン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸およびナフタレン-2-スルホン酸を含んだ。

30

【0637】

溶媒としてのNMPおよびCrystall 16での制御冷却を用いる塩スクリーニングは、硫酸からの特有の形態を低収率で、もたらし、さらなる分析に十分な物質は得られなかった。

40

【0638】

溶媒としてジクロロメタンを用いるスラリー実験は、4個の新規形態を、それぞれマレイン酸、リンゴ酸、コハク酸およびエタン-1,5-ジスルホン酸からもたらした。塩スクリーニングからの固体をXRPD分析のために単離し、各特有の新規パターンをDSC-TGA、顕微鏡法、FT-IR、 ^1H NMRおよびHPLCを使用して分析した。この試験で、一部塩形態はDVS後再現性がないことが判明し、その他は、結晶度の低下を示した。

【0639】

リン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸およびベンゼンスルホン酸から形成された5形態

50

を、さらなる分析のための500mgまでのスケールアップ実験のために選択した。

【0640】

多数の構造(I)の化合物の塩形態のスクリーニングにより、構造(I)の化合物の酒石酸塩が製剤用の本化合物の適当な塩形態として同定された。驚くべきことに、PK試験は、酒石酸塩のバイオアベイラビリティ改善を示し、測定したPhysChem性質により、酒石酸塩が良好な安定性を含む望ましい物理的性質を有することが示された。下記実施例参照。

【0641】

実施例2：塩形態の薬物動態試験

実施例1に記載の5つの塩形態の構造(I)(すなわち、リン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸およびベンゼンスルホン酸から形成)を試験して、薬物動態(PK)プロファイルを決

10

【表10】

表8. 5つの代表的構造(I)の化合物の塩形態のPKデータ比較

	構造(I) の化合物	リン酸塩	酒石酸塩	リンゴ酸 塩	コハク酸 塩	ベンゼン スルホン 酸塩
用量(P O, mg/kg)	18.2	14.3	18.7	18.6	18.7	17.6
C _{max} (ng /mL)	116	103	174	134	79.9	117
T _{max} (時 間)	0.833	1.00	0.667	0.500	0.833	0.667
AUC _{0~ 24時間} (ng· h/mL)	458	531	581	515	470	408
バイオア ベイラビ リティ (%)	26.9	47.2	42.9	37.3	32.9	32.4

20

30

表8のデータが示すとおり、酒石酸塩は、予想外に最良の全体的PKプロファイルを有する一つであり、最高C_{m a x}、0~24時間について最高AUCおよび二番目に高いバイオアベイラビリティを有した。リン酸から得た塩は望ましくない安定性特徴を示したため、酒石酸塩は、薬物物質として最良の全体的プロファイルを有することが分かる。

40

【0642】

実施例3：薬物動態試験 — 遊離塩基対酒石酸塩

絶食雄Sprague-Dawleyラットに、20%ソルトール中の遊離塩基および酒石酸塩形態の構造(I)を投与した。遊離塩基は5.0mg/mL(PO)で製剤し、強制経口投与(18.2mg/kg)により投与した。構造(I)の酒石酸塩は、塩の酒石酸成分の追加重量を考慮して6.5mg/mLで製剤し、強制経口投与(14.5mg/kg)により投与した。

血漿サンプルを注射後0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間および24時間に採り、先に決定した標準曲線を対照にして、LC-MS/MSにより構造(I)の濃度を分析した。薬物動態パラメータを、Phoenix WinNonlin 6.3(Pharsight, Mountain View CA)で、非コンパートメントアプローチを使用して計算した。

50

酒石酸塩が、遊離塩基製剤より高いバイオアベイラビリティピークを有し、遊離塩基より優れることが観察された(図2)。これらのデータは、構造(Ⅰ)の酒石酸塩は、遊離塩基形態よりインビボで有用である可能性を示唆する。さらに、酒石酸塩形態は、等しい用量で優れた C_{max} および AUC パラメータ(図2)を有し、同時に遊離塩基形態と同等な毒性プロファイルを維持することを示す。すなわち、構造(Ⅰ)の酒石酸塩は、さらなる毒性なく、高い薬物血漿レベルを可能とする。酒石酸塩対遊離塩基の薬物動態データは、下記表9に含まれる(20 mg/kgの名目用量)。

【表11】

表9. 構造(Ⅰ)の化合物の遊離塩基と酒石酸塩を比較するPKデータ

	遊離塩基	酒石酸塩
用量(PO、mg/kg)	18.2	18.7
C_{max} (ng/mL)	116	174
T_{max} (時間)	0.833	0.667
$AUC_{0\sim24時間}$ (ng·h/mL)	458	581
バイオアベイラビリティ(%)	26.9	42.9

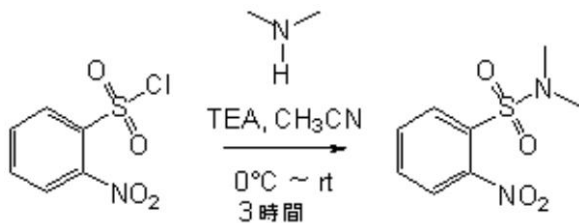
10

【0643】

実施例4：構造(Ⅰ)の酒石酸塩の合成

【化73】

20

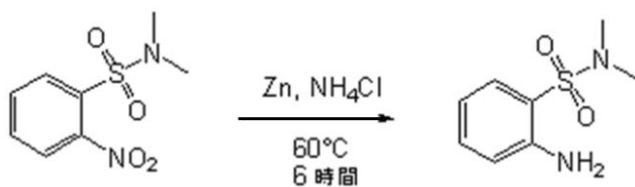


2-ニトロベンゼンスルホニルクロライドを、アセトニトリル中、トリエチルアミンおよびジメチルアミンと記載する反応条件下で合わせて、N,N-ジメチル-2-ニトロベンゼンスルホンアミドを82%収率で得た。

【0644】

30

【化74】

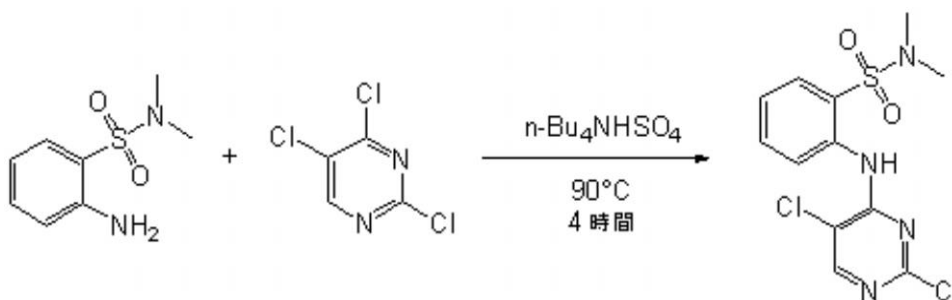


N,N-ジメチル-2-ニトロベンゼンスルホンアミドを、メタノール中、亜鉛および塩化アンモニウムと記載する反応条件下で合わせて、2-アミノ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドを99%収率で得た。

【0645】

40

【化75】



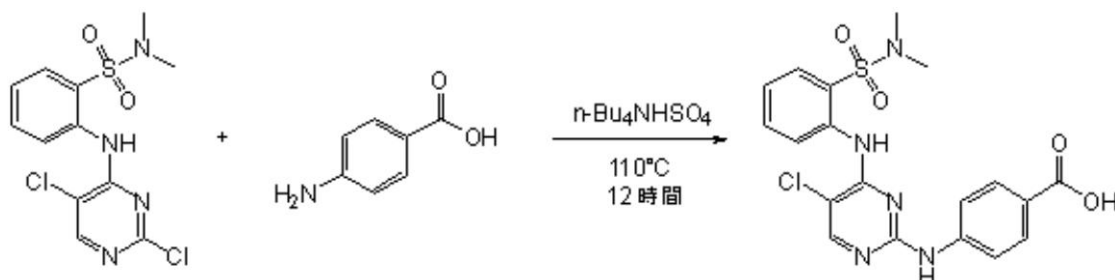
N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドを、2,4,5-トリクロロピリミジンおよび

50

テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩と記載する反応条件下で合わせて、2-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドを32%収率で得た。¹H NMR特徴づけデータを図103Aに示す。

【0646】

【化76】

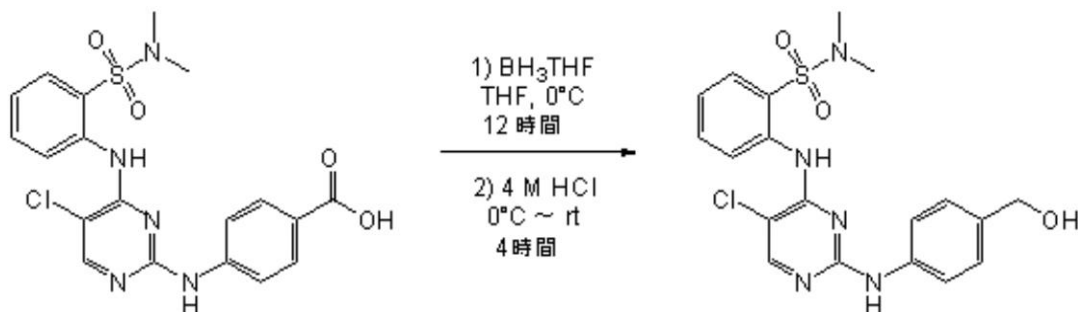


10

2-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドを、4-アミノ安息香酸およびテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩と記載する反応条件下で合わせて、4-((5-クロロ-4-((2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸を85%収率で得た。¹H NMR特徴づけデータを図103Bに示す。

【0647】

【化77】

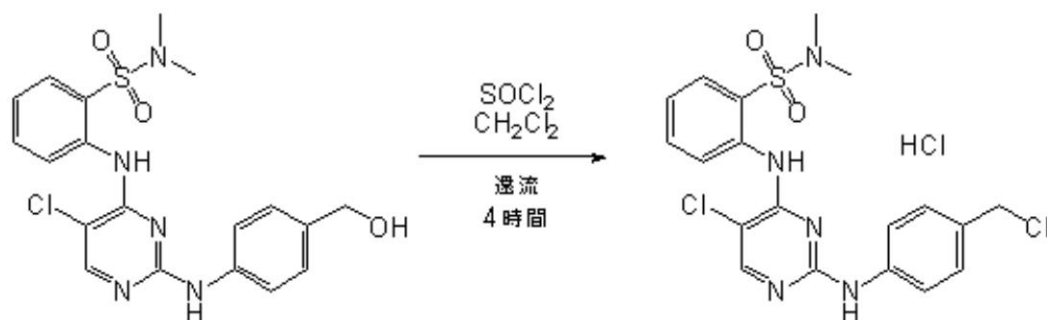


20

4-((5-クロロ-4-((2-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸を、ボラン中、テトラヒドロフラン(1M)と記載する反応条件下で合わせ、続いて、4M塩酸と記載する反応条件下で処理して、2-((5-クロロ-2-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドを80%収率で得た。¹H NMR特徴づけデータを図103Cに示す。

【0648】

【化78】



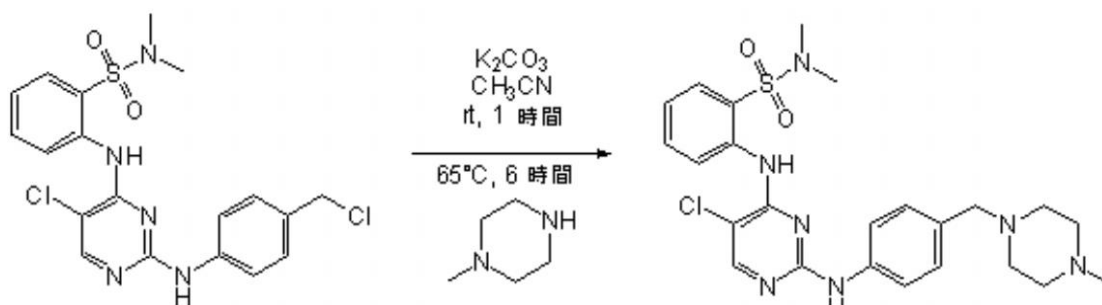
40

2-((5-クロロ-2-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドを、ジクロロメタン中、塩化チオニルと記載する反応条件下で合わせて、2-((5-クロロ-2-((4-(クロロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドを90%収率で得た。¹H NMR特徴づけデータを図103Dに示す。

50

【0649】

【化79】

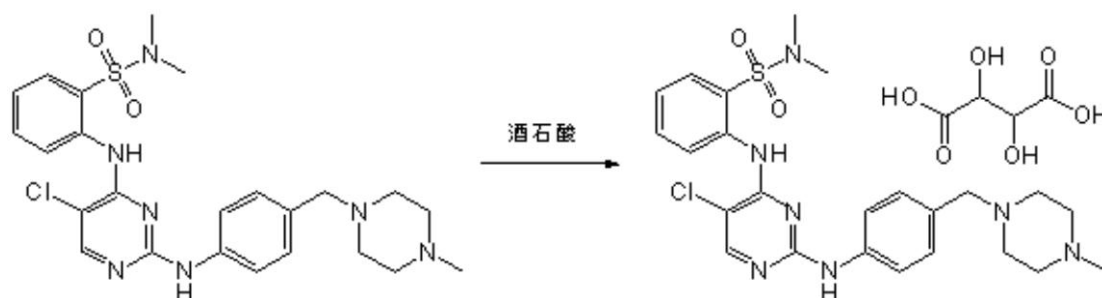


10

2-((5-クロロ-2-((4-(クロロメチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドを、アセトニトリル中、炭酸カリウムおよび1-メチルピペラジンと記載する反応条件下で合わせて、2-((5-クロロ-2-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(すなわち、構造(I)または化合物1)を80%収率で得た。

【0650】

【化80】



20

2-((5-クロロ-2-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(すなわち、構造(I)または化合物1)を酒石酸で処理して、2-((5-クロロ-2-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド-酒石酸塩を得た。

30

【0651】

実施例5：投与量決定および処置転帰

複数の患者(例えば、3)の群を、最大耐容量(MTD)が確立されるまで、漸増用量を使用して構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)で処置する(「MTD拡大安全性コホート」)。一般に、用量制限毒性(DLT)非存在下、用量を改変フィボナッチ用量漸増スキームを使用して増加させる。

MTDが確立されたら、投与量を、MTD拡大安全性コホートで投与された平均用量に調節する。特定の腫瘍タイプを有する患者のさらなるコホート(例えば、5)を構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)で処置して、安全性を確認し、バイオマーカーを探索し、活性の潜在的シグナルを評価し得て、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)が、以前に大量に処置されている患者(例えば、免疫療法にかかわらず進行している腫瘍患者、 ≤ 2 種のチロシンキナーゼ阻害剤で進行しているEGFR⁺NSCLC患者、標準治療が残っていないBRAF、KRASまたはNRAS変異結腸直腸癌患者、プラチナ難治性/抵抗性であるまたはそうであると考えられる持続性/再発性卵巣癌患者および免疫療法またはBRAF/MEK阻害剤の組み合わせに応答していないBRAF変異黒色腫患者)または特定の群に免疫療法またはチロシンキナーゼ阻害剤との組み合わせで与えられる。

40

特に、MTDを確認するとき、構造(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩(例えば、酒石酸塩)の単回1日用量は、MTD拡大安全性コホートで投与される用量の平均

50

に基づき、28日サイクルの1～21日目に経口投与される。

処置転帰を、用量制限毒性および処置下発現有害事象により評価し得る。用量制限毒性および処置下発現有害事象は、グレード3以上の熱性好中球減少症、連続7日以上グレード4のANC、グレード4の血小板減少症またはグレード3の臨床的に顕著な出血を伴うまたは血小板輸血を必要とする血小板減少症、最適医学的管理にも関わらず48時間を超えて持続するグレード3または4の悪心、嘔吐、下痢および電解質平衡障害を含む非血液学的有害事象を含み得る。

処置転帰はまた投与前、1日目および21日目に対象から採った血液からの血漿濃度によっても評価し得る(非コンパートメント分析により導かれるPKパラメータ)。例えば、血液を、1日目の投与後0.5時間、1時間、2時間、4時間、8時間、24時間および21日目の投与後48時間に採ることができる。経時的に計算された血漿濃度を使用して、0時～無限大、0時～最終測定時点の曲線下面積およびピーク血漿濃度を決定し得る。腫瘍組織、PBMC、血漿および血清のバイオマーカーも評価し得る(例えば、スピアマンの順位相関係統計を使用)。PBMCおよび血清は、1日目の最初の投与前および投与2時間、6時間および24時間後および再び8日目に得る。ベースライン腫瘍評価も実施し、28日サイクル後も繰り返す(すなわち、サイクル2およびその後のサイクルでさえ)。

【0652】

実施例6：癌処置のためのCDK阻害剤とAXLキナーゼ阻害剤の組み合わせ

DOHH2細胞(B細胞リンパ腫細胞株)を、アルボシジブ単独または1nMまたは3nM固定濃度の構造(I)の化合物の酒石酸塩と組み合わせで、アルボシジブは1～1000nM範囲の濃度で72時間、図3に示すとおり処置した。構造(I)の化合物の酒石酸塩の単一用量濃度を、種々のアルボシジブ希釈に加えた。生存能を、CellTiter-Gloを製造業者のプロトコールに従い使用して、評価した。

HCT-116細胞(KRAS変異体結腸直腸癌細胞株)を、アルボシジブ単独または1nMまたは3nM固定濃度の構造(I)の化合物の酒石酸塩との組み合わせで、アルボシジブは、0.01～100nMの濃度で72時間、図4に示すとおり処置した。構造(I)の化合物の酒石酸塩の単一用量濃度を、種々のアルボシジブ希釈に加えた。生存能を、CellTiter-Gloを製造業者のプロトコールに従い使用して、評価した。

図3および4のデータは、アルボシジブなどのCDK阻害剤が、構造(I)の化合物の酒石酸塩などのAXLキナーゼ阻害剤と相乗作用して、癌細胞の細胞生存能を強力に低下させることを示す。

【0653】

実施例7：AXLキナーゼ阻害剤投与後の腫瘍における活性DC増加

マウスを、60mg/kg濃度の構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置した。腫瘍を、CD86抗体およびCD11c抗体を使用する活性DCの存在を測定するために、フローサイトメトリーによりアッセイした。図5は、腫瘍細胞における活性化DCのパーセントは、陰性対照(媒体)での処置と比較して、AXLキナーゼ阻害剤での処置後増加することを示す。

【0654】

実施例8：癌処置のためのAXLキナーゼ阻害剤とPD1/PD-L1チェックポイント阻害剤の組み合わせ

マウスを、構造(I)の化合物の酒石酸塩単独(60mg/kg)、PD-L1抗体単独(200μg)または両者の組み合わせで処置した。腫瘍体積を、接種後15日測定した。

図6Aおよび6Bは、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置の、マウスにおける4T1乳癌同系移植片における効果を示す。(図6A)腫瘍体積は、60mg/kg濃度の構造(I)の化合物の酒石酸塩および/または抗PD-L1抗体(200μg/マウス/用量)での処置後に示される。組み合わせ処置は、このモデルで最大抗腫瘍効果を有するように見える。(図6B)同等な体重減少が構造(I)の化合物の酒石酸塩を使用する単剤および抗PD-L1抗体との組み合わせ処置で観察された。

構造(I)の化合物の酒石酸塩は、このモデルで、単剤として67.1%の腫瘍成長阻害(%TGI)を達成し、一方抗PD-L1は、41.5%の%TGIを達成した。組み合わせは、16日処置スケジュールをとおして、87.3%の%TGIを誘導した。

%TGIは、媒体対照群と比較したある処置群の腫瘍体積であり、すなわち、 $(1 - (TV_{\text{処置}} / TV_{\text{媒体}})) \times 100$ である。腫瘍体積をカリパスを使用して、2次元で測定し、体積を、次の式を使用して mm^3 で表した： $V = (L \times W \times W) / 2$ 、ここでVは腫瘍体積であり、Lは腫瘍長さ(最長腫瘍寸法)であり、Wは腫瘍幅(Lに垂直な最長腫瘍寸法)である。

【0655】

第二セットの実験、マウスを、構造(I)の化合物の酒石酸塩単独(「低用量」として25mg/kgおよび「高」用量として40mg/kg)、抗PD-1抗体単独(10mg/kg)または両者の組み合わせで、12GY/動物での単回線量放射線療法を用いてまたは用いずに処置した。腫瘍体積を数日測定した。図7は、組み合わせ処置の乳癌(4T1)のマウス同種移植モデルにおける有効性を示す。図8は、組み合わせ処置の黒色腫(B16)のマウスモデルにおける有効性を示す。図9は、組み合わせ処置の結腸直腸癌(CT26)のマウスモデルにおける有効性を示す。図10は、組み合わせ処置の肺癌(ルイス肺)のマウスモデルにおける有効性を示す。

【0656】

第三実験において、単剤としての構造(I)の化合物の酒石酸塩および免疫チェックポイント遮断(抗PD-1)および放射線療法(RT)との組み合わせのインビボ活性を、乳癌の4T1同一遺伝子(同種移植)マウスモデルで評価した。構造(I)の化合物の酒石酸塩を、25mg/kgで強制経口投与によりqdで投与した。抗PD-1抗体を、10mg/kg、biw、腹腔内で投与した。放射線を適用したマウスは、12GYの単回線量を施した。図11Aは、本試験での腫瘍体積を示し、図11Bは動物の体重を示す。

【0657】

構造(I)の化合物の酒石酸塩は、単剤として28.4%の腫瘍成長阻害(%TGI)を達成し、一方抗PD-1およびRTは各々単独でそれぞれ10.2%および43.7%の%TGIを達成した。しかしながら、全3つの組み合わせは、18日処置スケジュールにより57.7%の%TGIを誘導した。

【0658】

4T1モデルにおける構造(I)の化合物の酒石酸塩の薬物動態プロファイルも評価した。図114は、4T1モデルにおける構造(I)の化合物の酒石酸塩の薬物動態プロファイルを示す。4T1担持マウスを、60mpkの構造(I)の化合物の酒石酸塩のp.o.で処置した。腫瘍および血液を、示す時点で取得した。

4T1モデルにおける血清におけるサイトカインの構造(I)の化合物の酒石酸塩の効果も評価した(図115)。Balb/cマウスに、4T1細胞を同所性に移植した。移植7日後、構造(I)の化合物酒石酸塩を投与した(60mg/kg、p.o.、Q.D.)。全血を、12日目の最終投与2時間、6時間および24時間後に取得した。血清におけるサイトカインをMilliplexアッセイで測定した。正常は、腫瘍がない健常マウスを示す。n=6(媒体：n=5、正常：n=3)。エラーバーはSDを示す。N.Dは「データ無し」を示す。

【0659】

実施例9：癌処置のためのAXLキナーゼ阻害剤とEGFR阻害剤の組み合わせ

EGFR変異肺癌モデルであるH1650異種移植片モデルを使用して、マウスを、構造(I)の化合物の酒石酸塩単独(12.5mg/kgまたは25mg/kg)、EGFR阻害剤(エルロチニブ)単独(75mg/kg)または両者の組み合わせで処置した。腫瘍体積を数日測定した。図12は、構造(I)の化合物の酒石酸塩およびEGFR阻害剤が、EGFR変異肺癌モデルに相乗効果を有することを示す。

H1650異種移植片モデルを使用して、マウスを、構造(I)の化合物の酒石酸塩単独(40mg/kg)、EGFR阻害剤単独(エルロチニブ-HC1を20mg/kgまたはオシメルチニブを10mg/kg、20mg/kgまたは40mg/kg)または構造(I)の化合物の酒石酸塩

10

20

30

40

50

と E G F R 阻害剤の組み合わせで処置した。腫瘍体積を数日測定した。図 1 3 は、構造 (I) の化合物の酒石酸塩と E G F R 阻害剤の組み合わせの有効性を示す。

【0660】

実施例 1 0 : A X L 阻害は、間葉性表現型の逆転をもたらし、癌細胞を標的化剤および癌免疫療法に対して感作する

間葉性性質および上皮間葉転換 (E M T) は、多くの腫瘍タイプの開始および進行に貢献し、最終的に薬物耐性および高度に攻撃的疾患に至り得る。強力な A X L 阻害剤である構造 (I) の化合物の酒石酸塩が、複数の癌モデルで間葉性表現型を逆転させることが判明した。構造 (I) の化合物の酒石酸塩での処置後、m R N A 発現の変化を R T - q P C R を使用して、タンパク質発現の変化を標準免疫プロットを使用して観察して、これは間葉性表現型の逆転と一致する (例えば、図 1 4 および 1 5 参照)。

10

【0661】

図 1 4 は、p A X L および総 A X L のタンパク質レベルを示す。P a n c - 1 細胞を 0 . 1 ~ 1 μ M の構造 (I) の化合物の酒石酸塩で 1 時間前処置し、次いで A X L リン酸化を、アポトーシス細胞溶解物および G A S 6 の 1 0 分処置により誘発した。溶解物および G A S 6 処置は、A X L のリン酸化に至る。構造 (I) の化合物の酒石酸塩は、A X L のリン酸化を用量依存的方法で阻害する。

【0662】

図 1 5 A および図 1 5 B は、構造 (I) の化合物の酒石酸塩で処置 2 時間後の E M T マーカー発現の変化を示す。細胞を、単回用量の構造 (I) の化合物の酒石酸塩で処置した。S n a i l (S N A I 1) および S l u g (S N A I 2) レベルを、2 時間後 R T - q P C R で測定した。発現レベルの濃度依存性阻害は (図 1 5 A) M V 4 - 1 1 および (図 1 5 B) A 5 4 9 細胞で観察された。

20

【0663】

構造 (I) の化合物の酒石酸塩での処置により、いずれも間葉性細胞のホールマークである癌細胞の運動性は低下し、足場非依存性成長は減少した (例えば、図 1 6 A および図 1 6 B 参照)。

【0664】

図 1 6 A および図 1 6 B は、P a n c - 1 または A s p c - 1 細胞の遊走に対する構造 (I) の化合物の酒石酸塩での処置の効果を示す。(図 1 6 A) P a n c - 1 細胞の遊走に対する構造 (I) の化合物の酒石酸塩での処置のをスクラッチアッセイで評価した。コンフルエント細胞を引っ掻き、次いで G A S 6、0 . 5 μ M の構造 (I) の化合物の酒石酸塩または R 4 2 8 で 2 4 時間処置した。構造 (I) の化合物の酒石酸塩での処置は、処置の遊走を減少させる。(図 1 6 B) A s p c - 1 細胞の足場非依存性遊走能に対する構造 (I) の化合物の酒石酸塩処置の効果は軟寒天アッセイで評価した。構造 (I) の化合物での処置は、またこのアッセイで遊走を減少させる。

30

【0665】

エルロチニブ抵抗性非小細胞肺癌 (N S C L C) のインビボモデルを、高度に間葉性モデルにおける構造 (I) の化合物の酒石酸塩の単剤活性を示すために利用した。さらに、構造 (I) の化合物の酒石酸塩での処置は、この高度に難治性モデルでエルロチニブに感作できた (例えば図 1 7 および 1 8 参照)。

40

【0666】

図 1 7 A および図 1 7 B は、肺癌のインビボ異種移植片モデルにおけるエルロチニブと組み合わせた構造 (I) の化合物の酒石酸塩の処置効果を示す。A 5 4 9 細胞を、無胸腺ヌードマウスの後側腹部に 1×10^7 細胞/マウスで皮下注射した。腫瘍体積が 100 mm^3 に達したら、マウスを試験アームに無作為化した。マウスを、「2 日投薬、2 日休薬」投与で、構造 (I) の化合物の酒石酸塩 (7 5 mg/kg) および/またはエルロチニブ (2 5 mg/kg) で処置した。この投与レベルおよびスケジュールは動物で十分に耐容性であった (図 1 7 B)。組み合わせ処置は腫瘍体積維持をもたらした (図 1 7 A)、単剤としてのいずれかの薬物の処置と比較して相乗的であった。

50

【0667】

図18Aおよび18Bは、肺癌のインビボ異種移植片モデルにおける、エルロチニブと組み合わせた構造(I)の化合物の酒石酸塩の処置効果を示す。H1650細胞を、無胸腺ヌードマウスの後側腹部に 1×10^7 細胞/マウスで皮下注射した。腫瘍体積が 100 mm^3 を超えたら、マウスを試験アームに無作為化した。マウスを、「3日投薬、3日休薬」投与で、 12.5 mg/kg または 25 mg/kg 濃度の構造(I)の化合物の酒石酸塩および/またはエルロチニブ(75 mg/kg)で処置した。この投与レベルおよびスケジュールは動物で十分に耐容性であった(図18B)。組み合わせ処置は腫瘍体積の顕著な退縮をもたらした(図18A)、単剤としてのいずれかの薬物の処置と比較して相乗的であった。

【0668】

AXLの阻害は、腫瘍に対する強力な免疫原性応答をもたらす、腫瘍関連エフェロサイトーシスを阻害できる。図19Aおよび図19Bに示すとおり、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置は、アポトーシス小体のAXL介在食作用を障害する。ホルボールエステル(PMA)処置THP-1細胞(マクロファージ誘導)での構造(I)の化合物の酒石酸塩処置効果を探るエフェロサイトーシスアッセイを実施した。(図19A)THP-1細胞を構造(I)の化合物の酒石酸塩およびGAS6で前処置し、続いて蛍光標識アポトーシス溶解物(スタウロスポリン処置A549細胞溶解物)で処置した。24時間インキュベーション後、フローサイトメトリーを実施して、THP-1細胞がアポトーシス小体を貪食する能力を評価した。(図19B)類似する実験を、THP-1細胞で蛍光顕微鏡法を使用して実施する。蛍光標識アポトーシス小体を、共焦点顕微鏡法画像(Olympus FV1000)でImageJソフトウェアを使用して接着THP-1細胞で計数した。

【0669】

さらに、構造(I)の化合物の酒石酸塩は、同一遺伝子三種陰性乳癌マウスモデルで、免疫チェックポイント阻害剤である抗PD-L1剤と組み合わせたとき、相乗効果を示した(例えば、実施例8および図6Aおよび6B参照)。

【0670】

興味深いことに、EMTモデルで構造(I)の化合物の酒石酸塩を評価中、レチノイン酸(RA)代謝タンパク質CYP26A1発現の劇的変化が観察され(例えば図20~22参照)、AXL阻害はRA代謝を変化させることを示唆する。

【0671】

図20は、RAおよび構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置された細胞におけるCYP26A1 mRNAレベルを示す。細胞を、 $1 \mu\text{M}$ 酢酸レチノール(RA)および/または $0.5 \mu\text{M}$ の構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置した。RAおよび構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置は、CYP26A1のRA依存性発現を誘発した。

【0672】

図21Aおよび21Bは、MV4-11細胞におけるCYP26A1 mRNA発現を示す。(図21A)細胞を非標的化またはAXL特異的siRNAで処置した。細胞をその後 $1 \mu\text{M}$ 酢酸レチノール(RA)および構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置した。AXL siRNAでの処置は、全サンプルでCYP26A1発現の強い増加を誘発し、最強増加はRA処置サンプルであった。(図21B)AXL siRNAによるタンパク質ノックダウンの免疫ブロット確認。

【0673】

図22Aおよび22Bは、RA移入関連遺伝子、Stra6とのAXL共免疫沈降を示す。(図22A)小細胞パネルから、AXLがHCT116またはPanc-1などの細胞で高度に発現されることが見られ得る。(図22B)HCT116細胞株を使用して、Stra6およびAXLの共免疫沈降を見ることができる。Stra6は、RAの初代細胞インポーターである。

【0674】

これらのデータは、AXLがRAシグナル伝達抑制により癌細胞による間葉性表現型への転移を誘発し、構造(I)の化合物の酒石酸塩が細胞をより分化された状態に復帰させる

10

20

30

40

50

ことにより、この表現型を迅速に逆転することを示唆する。それ故に、構造(I)の化合物の酒石酸塩は単剤活性および標的化抗癌剤および免疫治療と複合相乗効果を有する。

【0675】

まとめると、構造(I)の化合物は、AXLリン酸化のアポトーシス細胞/GAS6介在誘導を阻害する；間葉性遺伝子、SnailおよびSlugの発現を阻害する；膵臓癌細胞の遊走を阻害する；構造(I)の化合物とエルロチニブの組み合わせは複数の肺癌異種移植モデルの活性レジメンである；構造(I)の化合物は、アポトーシス小体のAXL介在エンドサイトーシス(エフェロサイトーシス)を阻害する；構造(I)の化合物と抗PD-L1の組み合わせは4T1乳癌同系移植片モデルにおける活性レジメンである；および構造(I)の化合物はRA介在CYP26A1誘導を増加させる。

10

【0676】

実施例11：AXLキナーゼの阻害はレチノイン酸代謝を抑制する

ビタミンA(レチノール)代謝物質であるレチノイン酸(RA)は、急性前骨髄球性白血病(APL)を有する患者の単剤処置として使用されており、患者の凡そ90%が完全寛解を達成している。しかしながら、寛解は一時的であり得て、処置後数か月内に耐性が生じる。

この実施例は、RA処置に対する感受性の回復の手段としてのAXL阻害の役割の決定を目的とする。AXL阻害剤、構造(I)の化合物での処置はRA代謝を妨害するとの仮説が立てられた。

【0677】

20

構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後、mRNA発現の変化をRT-PCRを使用して、タンパク質発現を標準免疫ブロットを使用して、そして内因性RAレベルを競合的ELISAを使用して分析した(例えば図23参照)。図23は、pAXLおよび総AXLのタンパク質レベルを示す。A549細胞を0.5 μMの構造(I)の化合物の酒石酸塩で1時間前処置し、次いでAXLリン酸化をアポトーシス細胞溶解物およびGAS6の30分処置により誘導した。溶解物およびGAS6処置は、AXLのリン酸化をもたらす。この結果は、構造(I)の化合物がAXLのリン酸化を阻害することを示す。

【0678】

RT-PCRを使用して、RAおよび構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置により誘導した細胞におけるCYP26のmRNA発現を測定した。処置後、CYP26発現の変化を、タンパク質レベルで、標準ウェスタンブロッティングを使用して評価した。内因性RAレベルを競合的ELISAを使用して測定した。インビボモデルで腫瘍成長に対する構造(I)の化合物の酒石酸塩の効果を決定するために、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置をMV4-11異種移植片マウスモデルで試験した。

30

【0679】

CYP26のmRNA発現レベルの強い誘導が、MV4-11白血病細胞で1 μM RA処置後に観察され、処置6時間後約4.3倍に達した(図30A)。しかしながら、100 nMほど低レベルでの構造(I)の化合物の酒石酸塩での細胞の処置は、CYP26 mRNAレベルのRA介在誘導を、MV4-11細胞で6時間で88.9%阻害した(例えば、図3参照)。興味深いことに、構造(I)の化合物の酒石酸塩の投与は、6時間でCYP26の基底mRNAレベルも94.1%阻害した(例えば、図24および25参照)。

40

【0680】

構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後の神経堤EMT変化は、RA依存性遺伝子発現(CYP26A1)を死さす。単回用量の構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置したMV4-11細胞は、構造(I)の化合物の酒石酸塩がEMTをRAシグナル伝達依存性形式で阻害することを示唆する。

【0681】

CYP26A1発現の類似する傾向がさらなる細胞株(HL60、A549およびH1650；例えば、図25および図30B参照)および別のAXL阻害剤、R428でも観察されたが、高濃度でのみであった(例えば、図26および33参照)。

50

【0682】

図24は、単回用量の構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置した(上部パネル)MV4-11およびHL-60細胞(下部パネル)のCYP26A1発現の変化を示す。CYP26A1 mRNAレベルを、いくつかの時点でRT-qPCRにより測定した。CYP26A1発現の最初の抑制の後、約24時間に開始するCYP26A1発現の反跳増加がある。図25は、A549細胞で観察された同じ効果を示す。

【0683】

図26は、R428処置細胞におけるCYP26A1発現を示す。MV4-11細胞を、単回用量のR428で処置した。CYP26A1 mRNAレベルを、24時間にRT-qPCRで測定した。CYP26A1の誘導はR428処置で見られたが、強度は構造(I)の化合物の酒石酸塩で見られたほど大きくなかった。

10

【0684】

図27に示すとおり、CYP26A1発現および細胞内RAレベルの変化を分析した。細胞を単回用量の構造(I)の化合物の酒石酸塩および酢酸レチノール(RA)で処置し、細胞を6時間で採取した。CYP26A1レベルをRT-qPCRで測定し、RAの内因性レベルを競合的ELISAで測定した(mybiosource.com)。CYP26 mRNAが0.1 μM濃度の構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置で抑制されたとき、RAレベルを再利用した。

【0685】

24時間を超える時点でかつ構造(I)の化合物の酒石酸塩での再処置なく、CYP26発現は、誘導サンプルで観察されたレベルを超えた。構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置された細胞で、RAレベルは、CYP26発現が抑制される時点で維持されたことが観察された。構造(I)の化合物の酒石酸塩は、複数の用量レベルおよび処置スケジュールで、腫瘍体積を100%まで強力に阻害した(例えば図34A~34D参照)。

20

【0686】

図34Aおよび図34Bは、MV4-11異種移植試験を示す；および図34Cおよび図34DはA549異種移植試験を示す。異種移植試験を、構造(I)の化合物の酒石酸塩の上記用量およびスケジュールで無胸腺ヌードマウスで実施した。マウスは餌および水を自由に摂取した。示す用量は、処置動物の有意な体重減少を引き起こさなかった。有意な腫瘍成長阻害が試験した両腫瘍モデルで観察された

30

【0687】

インビボでのCYP26A1発現変化を図35に示す。皮下に異種移植されたMV4-11腫瘍を担持する胸腺ヌードマウスに、単回用量の180 mg/kgの構造(I)の化合物の酒石酸塩を与えた。腫瘍を処置6時間および24時間後に摘出した。腫瘍および肝臓におけるCYP26タンパク質発現を、FFPE組織で、ファスト・レッド・クロモゲンを使用する標準IHC染色により示す(A)。CYP26のmRNAレベルを腫瘍(B)および肝臓(C)両方で示す。

【0688】

固定組織におけるCYP26発現および血漿におけるRAレベルの分析を、CYP26およびRAの生理学的レベルに対する構造(I)の化合物の酒石酸塩の効果の決定のために評価する。

40

【0689】

これらの観察は、構造(I)の化合物の酒石酸塩によるAXLキナーゼの阻害がCYP26を抑制し、RA代謝を中断することを示す。合わせて、これらのデータは、AXLが、RA抵抗性に介在する細胞応答に対処する適当な治療的標的として働く可能性を示す。

【0690】

まとめると、構造(I)の化合物はAXLリン酸化のアポトーシス細胞/GAS6介在誘導を阻害する；構造(I)の化合物間葉性遺伝子、SnailおよびSlugの発現を阻害する；構造(I)の化合物は、複数の細胞株におけるCYP26A1発現誘発を含む、レチノイン酸効果をRA依存的形で表現型模写する；AXL阻害剤、R428も、程度は低

50

いながら、CYP26A1発現を誘導する；CYP26A1レベルの構造(I)の化合物介在調節は、細胞内RAレベルの改変と相関する；構造(I)の化合物はRA介在CYP26A1誘導を増加させる；AXL siRNAもCYP26A1増加を誘導する；AXLはStra6と共沈し、Stra6の負の制御因子として働き得る；および構造(I)の化合物は複数の異種移植腫瘍モデルで活性化化合物である。

【0691】

実施例12：AXLキナーゼの阻害は白血病細胞における間葉性表現型を逆転する

構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後、mRNA発現の変化をRT-PCRを使用して探索し、タンパク質発現を標準免疫プロットを使用して測定し、内因性RAレベルを競合的ELISAを使用して測定した(例えば、図28および29参照)。

10

【0692】

図28は、構造(I)の化合物の酒石酸塩がRA合成および代謝に関与する複数の遺伝子の発現に影響することを示す。RT2 Profiler PCRアレイ(Qiagen)を、RAおよび／または0.1 μM構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置による発現変化プロファイルに使用した。RA分解に関与する主CYPであるCYP26A1を含む複数の遺伝子が影響を受ける。

【0693】

図29は、RAおよび構造(I)の化合物の酒石酸塩に応答する遺伝子の選抜した一覧を示す。

【0694】

また、腫瘍成長に対する構造(I)の化合物の酒石酸塩の効果を、MV4-11異種移植片マウスモデルにおける構造(I)の化合物の酒石酸塩の有効性を評価するインビボモデルで評価した(例えば、図30参照)。

20

【0695】

図30Aおよび30Bは、(図30A)MV4-11および(図30B)A549細胞におけるCYP26A1 mRNA発現を示す。細胞を、1 μM 酢酸レチノール(RA)および0.1 μMまたは0.5 μMの構造(I)の化合物の酒石酸塩で6時間処置した。RAおよび構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置は、CYP26のRA誘発発現を抑制した。

【0696】

構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置で劇的に変化すると検出された遺伝子の一つはRA代謝タンパク質CYP26A1(例えば、図31および32参照)であり、AXL阻害が、実際RA代謝を変化させることを示唆する。

30

【0697】

図31は、A549細胞におけるCYP26A1タンパク質発現を示す。細胞を、1 μM 酢酸レチノール(RA)および0.1 μMまたは0.5 μMの構造(I)の化合物の酒石酸塩で24時間処置した。RAおよび構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置は、CYP26A1発現を用量依存的形で阻害する。

【0698】

図32は、低用量構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置72時間にわたるCYP26A1発現の変化を示す。細胞を、レチノイン酸(RA)で、0時間、24時間および48時間に与える構造(I)の化合物の酒石酸塩の複数の用量を併用して／併用せずに処置した。CYP26A1レベルをRT-PCRで測定した。CYP26A1発現はRAにより迅速に誘導されたが、構造(I)の化合物の酒石酸塩により、0.1 μMおよび0.5 μM両方で阻害された。反復投与は、先の実験で見られたCYP26A1 mRNAの反跳発現を阻止する。

40

【0699】

MV4-11白血病細胞におけるRA処置後のCYP26 mRNA発現の強い誘導が観察され、この効果はまた100nMほど低レベルのAXL阻害剤、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置でも観察された。さらなる細胞株(HL60、A549およびH1650、例えば、図24参照)における構造(I)の化合物の酒石酸塩の活性および別のAXL阻害剤、R428(例えば、図33参照)も評価した。図33は、単回用量のR428で処置

50

したMV4-11細胞の24時間にわたるCYP26A1発現の変化を示す。CYP26A1 mRNAレベルを、24時間でRT-PCRにより測定した。CYP26A1発現の最初の抑制の後、約24時間に開始するCYP26A1発現の反跳増加がある。R428で見られる抑制は、構造(I)の化合物の酒石酸塩ほど大きくなかった。

【0700】

構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置は、CYP26発現増加および内因性RAレベルの減少と相関した。インビボで、構造(I)の化合物の酒石酸塩は、複数の用量レベルおよび処置スケジュールで、異種移植片腫瘍体積を100%まで強力に阻害した(例えば、図34A~34D参照)。固定組織におけるCYP26発現は、処置後異種移植片腫瘍で観察されるmRNAレベルと十分相関した(例えば、図35~37参照)。

10

【0701】

図35~37は、CYP26A1発現の変化インビボを示す。皮下に異種移植されたMV4-11腫瘍を担持する胸腺ヌードマウスに、単回用量の180mg/kgの構造(I)の化合物の酒石酸塩を与えた。腫瘍を処置6時間および24時間後に摘出した。腫瘍および肝臓におけるCYP26タンパク質発現を、FFPE組織で、ファスト・レッド・クロモゲンを使用する標準IHC染色により示す(図35)。CYP26のmRNAレベルを腫瘍(図36)および肝臓(図37)両方で示す。

【0702】

合わせて、これらの観察は、構造(I)の化合物の酒石酸塩によるAXLキナーゼの阻害がCYP26発現によりRA代謝を中断でき、このRA代謝の中断が白血病細胞における間葉性表現型の逆転をもたらすことを示す。

20

【0703】

まとめると、構造(I)の化合物は、RA合成、分解およびシグナル伝達に関与する複数の遺伝子の遺伝子発現を変える；構造(I)の化合物は、複数の細胞株におけるRA分解CYPタンパク質、CYP26発現の酢酸レチノールおよびレチノイン酸誘発発現を強力に阻害する；構造(I)の化合物は反復投与でCYP26発現を継続的に抑制できる；CYP26の構造(I)の化合物介在減少は、高細胞内RAレベルと相関する；AXL特異的阻害剤、R428は、複数の異種移植腫瘍モデルで、構造(I)の化合物が活性化化合物であるより程度は低い、類似する効果を誘発する；構造(I)の化合物はATRAを含むレチノイド治療と相乗作用を有し得る。

30

【0704】

実施例 13：AXLキナーゼ阻害剤での癌処置の予測的および薬力学的バイオマーカー

図38に示すとおり、GAS6の血清レベルを、試験対象A~Gで構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置中および処置後の種々の時点で測定した。GAS6の血清レベルを次の時点で測定した：サイクル1/1日目投与前(「C1D1 PRE」)ならびに投与後2時間および24時間(それぞれ「C1D1 2」および「C1D1 24」)およびサイクル1/8日目投与前(「C1D8 PRE」)。図40に見られるとおり、AXLおよびGAS6の血清レベルを、試験対象B、D、EおよびGで構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置中および処置後の種々の時点で測定した。AXLおよびGAS6の血清レベルを次の時点で測定した：サイクル1/1日目投与前(「C1D1 PRE」)ならびに投与後2時間および24時間(それぞれ「C1D1 2」および「C1D1 24」)およびサイクル1/8日目投与前(「C1D8 PRE」)。各対象に投与した投与量は、図の右下に示す。

40

【0705】

図37~40は、疾患進行中の種々の時点で測定した上皮間葉転換(EMT)マーカーを評価するためのヒト患者原発および二次(転移)腫瘍サンプルに対する種々の免疫組織化学染色の結果を示す。図37は、乳癌患者XおよびYからの原発(左)および二次(右)腫瘍サンプルにおけるAXLの免疫染色を示す。図38は、乳癌患者XおよびYからの原発(左)および二次(右)腫瘍サンプルにおけるE-カドヘリンの免疫染色を示す。図39は、乳癌患者XおよびYからの原発(左)および二次(右)腫瘍サンプルにおけるN-カドヘリンの免疫染色を示す。図40は、乳癌患者XおよびYからの原発(左)および二次(右)腫瘍サンプ

50

ルにおけるリン酸化 A X L (「p A X L」) の免疫染色を示す。

【0706】

図 4 1 は、結腸直腸癌の患者由来異種移植片モデルにおける、構造 (I) の化合物の酒石酸塩での処置 20 日目 (投与 4 時間後に取得) の A X L および G A S 6 の血漿レベルを示す。血漿 A X L および G A S 6 レベルは、80 mg/kg 濃度での構造 (I) の化合物の酒石酸塩の投与後減少した。

【0707】

上皮間葉転換マーカーの m R N A の発現レベルを、結腸直腸癌の患者由来異種移植片モデルにおける、構造 (I) の化合物の酒石酸塩での処置 20 日目 (図 4 2 参照) および 27 日目 (最後の投与 1 週間後、図 4 3 参照) に測定した。20 日目、S n a i l 発現は 80 mg/kg 濃度での構造 (I) の化合物の酒石酸塩の投与後有意に減少した (p 値 $\leq$.05、対応のある t 検定)。27 日目、40 mg/kg または 80 mg/kg の構造 (I) の化合物の酒石酸塩での処置後 G A S 6 発現は有意に増加した (p 値 $\leq$.05、対応のある t 検定)。

10

【0708】

図 4 4 は、結腸直腸癌の患者由来異種移植片モデルにおける、構造 (I) の化合物の酒石酸塩での処置 20 日目 (上部パネル) および 27 日目 (最後の投与 1 週間後、下部パネル) の活性化樹状細胞のマーカー (C D 8 6 および C D 1 1 c) の m R N A 発現レベル差異を示す。

【0709】

実施例 1 4：先に処置された C L L を有する対象における構造 (I) の化合物の酒石酸塩のフェーズ I / II 治験

20

これは、構造 (I) の化合物の酒石酸塩の複合フェーズ 1 / 2 治験であり、先に処置された C L L / S L L を有する対象に経口投与される。フェーズ 1 およびフェーズ 2 両者で、治験編入者は、2 つの定義された患者群の一方に割り当てられる：

- ・ 群 1 (構造 (I) の化合物の酒石酸塩単剤療法)：B 細胞受容体アンタゴニストおよび / または B C L - 2 アンタゴニストに不耐性または進行している C L L / S L L を有する患者

- ・ 群 2 (構造 (I) の化合物の酒石酸塩およびイブルチニブ組み合わせ治療)：イブルチニブで進行したが、なお処置提供者がイブルチニブ治療継続が患者にとって最善であると考えている C L L / S L L を有する患者。

30

両群の患者を構造 (I) の化合物の酒石酸塩で等しく処置し、同じ治験評価を受ける。患者編入基準は、 $\leq$ 2 の米国東海岸癌臨床試験グループ (E C O G) パフォーマンス ステータスを含む。

【0710】

フェーズ 1

患者は、同時に 3 ~ 6 患者のコホートの群 1 および群 2 に登録される。群 2 は、群 1 出発用量より 1 用量低レベルで開始する。各群で、構造 (I) の化合物の酒石酸塩の用量漸増は、用量制限毒性 (D L T) が観察され、最大耐容量 (M T D) が確立されるまで、上昇性高用量の構造 (I) の化合物の酒石酸塩で処置する 3 患者の連続的なコホートの標準 3 + 3 デザインに従う。D L T 非存在下、用量を改変フィボナッチ用量漸増スキームを使用して増加させる。

40

M T D または予備的 R P 2 D が同定されたら、6 患者までの拡大コホートを、予備的 R P 2 D の安全性 / 適合性、さらなるバイオマーカーデータ獲得およびさらに有効性を探索するために、各患者群に登録する。

最大 27 患者が各患者群に、合計 54 患者 (構造 (I) の化合物の酒石酸塩単剤療法およびイブルチニブとの組み合わせ治療) のために登録されることが期待される。

構造 (I) の化合物の酒石酸塩のさらなる用量レベル、スケジュールまたは疾患適応症が、適切である限り、重要なバイオマーカーの調節ならびに安全性プロファイルおよび活性の臨床的シグナルに基づき探索され得る。

【0711】

50

単剤療法 — 群 1：構造 (I) の化合物の酒石酸塩を、本治験開始時の固形腫瘍治験の現在のフェーズ 1 の用量に基づき、一定用量で投与する。用量は 33 mg～45 mg であると思われる。治験薬物を 28 日間 1 日 1 回経口投与する (各サイクルは 28 日；無投薬期間なし)。患者は、許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまで、サイクル 1 中、28 日サイクルで、同用量で構造 (I) の化合物の酒石酸塩を受け続け得る。構造 (I) の化合物の酒石酸塩用量の患者内漸増は認められない。

【0712】

組み合わせ治療 — 群 2：構造 (I) の化合物の酒石酸塩およびイブルチニブ組み合わせ治療：構造 (I) の化合物の酒石酸塩の出発用量は群 1 出発用量より 1 用量レベル低く、28 日間 1 日 1 回経口投与される (各サイクルは 28 日；無薬物期間なし)。患者は、治験登録直前に受けていたのと同じ用量でイブルチニブも受ける。患者は、治験開始後少なくとも 3 か月、イブルチニブと構造 (I) の化合物の酒石酸塩の組み合わせを継続しなければならない。

10

【0713】

フェーズ 2

フェーズ 2 で、患者は、サイモン二段階デザインに基づき群 1 (構造 (I) の化合物の酒石酸塩単剤療法) および群 2 (構造 (I) の化合物の酒石酸塩イブルチニブとの組み合わせ治療) に登録される。ステージ 1 で、最大 13 患者が各患者群に登録される (計 26 患者)。これら各群の 13 患者で応答がなければ、治験を止める。そうでなければ、ステージ 2 を、群あたり計 27 患者のために各群でさらに 14 患者を登録して開始する。27 患者で 4 以上の応答が観察されたら、結論は、治験処置をさらに継続する価値があるということである。

20

両患者群がステージ 2 に登録されたら、フェーズ 2 の総登録数は 54 患者と予測される。

【0714】

単剤療法 — 群 1：構造 (I) の化合物の酒石酸塩の出発用量はフェーズ 1 中に決定される R P 2 D である。構造 (I) の化合物の酒石酸塩を 28 日間固定用量で 1 日 1 回経口投与し (各サイクルは 28 日；無投薬期間なし)、患者が許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまで反復サイクルが許可される。

【0715】

組み合わせ治療 — 群 2：構造 (I) の化合物の酒石酸塩の出発用量はフェーズ 1 中に決定される R P 2 D である。患者は、治験登録直前に受けていたのと同じ用量でイブルチニブも受ける。構造 (I) の化合物の酒石酸塩およびイブルチニブ両者を 28 日間固定用量で 1 日 1 回経口投与する (各サイクルは 28 日；無投薬期間なし)。

30

【0716】

実施例 15：疾患進行予測因子としての処置前 A X L および G A S 6 レベル

フェーズ 1 a / 1 b、ファースト・イン・ヒューマン、オープンラベル、用量漸増、安全性、薬物動態および薬力学的治験は、進行型固形腫瘍を使用する構造 (I) の化合物の酒石酸塩の処置について進行中である。化合物を 28 日中最初の 21 日間 1 日 1 回投与する。フェーズ 1 a (用量漸増) について、三 (3) 患者の連続的なコホートを、M T D が確立するまで用量を増やしながら処置する。用量制限毒性 (D L T) 非存在下、用量を改変フィボナッチ用量漸増スキームを使用して増加させる。

40

【0717】

血液サンプルを薬物処置 (ベースライン) 前に取得し、血清を得た。ベースライン血清サンプルを、可溶性 A X L および G A S 6 を使用して可溶性 A X L および G A S 6 について分析した。対象を $1.5 \sim 2.8 \text{ mg/m}^2$ の構造 (I) の化合物の酒石酸塩で連続 21 日処置し、7 日休薬が続いた。記録された疾患評価 (進行性疾患 (P D) または疾患安定 (S D)) を有する対象を、分析のベースラインレベルの比較のために使用した。ウィルコクソンの順位和検定を、A X L および G A S 6 両者の対立仮説 ($P D < S D$) の試験に使用した。

【0718】

50

図45Aおよび45Bは、治験中PDを有した対SDを有した患者で測定したsAXLタンパク質のグラフを示す。図45Aは17患者(9PDおよび8SD患者)からのデータを含み、図45Bはさらに2PD患者およびさらに1SD患者(計20患者)からのデータを含む。この結果は、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置中疾患進行した患者は、処置中SDとなった患者と比較して、処置前sAXLタンパク質が有意に低いレベルであったことを示す。図46Aおよび46Bは、治験中PDを有した対SDを有した患者で測定したsGAS6タンパク質のグラフを示す。図46Aは17患者(9PDおよび8SD患者)からのデータを含み、図45Bはさらに2PD患者およびさらに1SD患者(計20患者)からのデータを含む。この結果は、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置中疾患進行した患者が、平均して、処置中疾患安定となった患者と比較して、処置前sGAS6タンパク質が低かったことを示す。まとめると、可溶性AXLおよびGAS6両者は、PDに対SDの応答を示した対象においてベースラインが高かったこと示す。

10

フェーズ1b拡大治験について、5群を一定投与スケジュールで登録する。各群は20患者を含み、10生検サンプルが取得される。治験群は(1)免疫療法で進行(免疫療法と組み合わせ)；(2)EGFR⁺非小細胞肺癌、＜2チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)後進行(TKI阻害剤と組み合わせ)；(3)結腸直腸癌、BRAF/KRAS/NRAS変異；(4)卵巣癌、持続性／再発性(プラチナ抵抗性／難治性)；および(5)黒色腫、BRAF変異を含む。

【0719】

実施例16：AXLキナーゼ阻害剤による免疫応答調節

20

免疫抑制性制御性T細胞(Treg)に対するAXL阻害の効果を評価するために、誘導Tregを構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置し、処置後細胞生存能およびサイトカイン放出の両者をアッセイした。Treg分化を、製造業者のプロトコールに従いCellXVivo Human Treg cell differentiation kit (R&D Systems)を使用して貯留末梢血単核細胞(PBMC)サンプルから誘導し、FoxP3についてのqPCRを使用して分化を確認した(図47A)。次いで、iTregを、記載する濃度の構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置した(図47B)。iTregは、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置で245nMの細胞生存能EC₅₀を示した。Luminexアッセイプラットフォームを使用して、複数のTregマーカーを構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後評価した(図47C)。複数のマーカーは、最大25μMの濃度での処置後増加したことが観察された。腫瘍免疫細胞浸潤に対する構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置の効果を評価するために、複数の免疫細胞型を表す遺伝子発現シグネチャーの存在を、4T1同系乳癌モデル腫瘍で測定した。浸潤免疫細胞のマーカーを、ホルマリン固定および新鮮組織両者で、標準免疫組織化学およびリアルタイムPCRを使用して測定した。図48～54に示すのは、媒体または25mg/kgの構造(I)の化合物の酒石酸塩処置サンプルで見られた免疫細胞型の図表での評価である。図48は総腫瘍浸潤リンパ球(TIL)を示し、図49は樹状細胞を示し、図50はマクロファージを示し、図51は好中球を示し、図52はナチュラルキラー(NK)細胞を示し、図53は制御性T細胞(Treg)を示し、図54は疲弊CD8⁺T細胞を示す。

30

腫瘍サンプルを治験終了時に取得した。総腫瘍浸潤リンパ球(TIL)の減少が観察されたが、樹状細胞浸潤増加および同時の免疫抑制性Treg減少も観察された。これらの結果は、構造(I)の化合物の酒石酸塩により影響を受ける免疫応答が腫瘍浸潤エフェクターCD4⁺およびCD8⁺T細胞のパーセントの用量関連増加および免疫チェックポイント阻害剤に対する治療応答増強と関連することを示す。さらに、構造(I)の化合物での処置は、活性化樹状細胞増加ならびに免疫抑制浸潤好中球および制御性T細胞減少をもたらす。合わせて、これらの前臨床データは、単剤としておよび治療標的化免疫チェックポイントと組み合わせたとき腫瘍免疫応答を増強できる免疫調節剤としての構造(I)の化合物の治療活性の可能性を支持する。

40

【0720】

実施例17：構造(I)の化合物の抗腫瘍効果

構造(I)の化合物の酒石酸塩の抗腫瘍効果を、固形腫瘍の幾つかのマウスモデルで試験

50

している。下記表 10 は、単独または他の治療との組み合わせでの幾つかのマウス異種移植モデルにおける構造 (I) の化合物の酒石酸塩の % T G I を示す。

【表 12】

表 10. 幾つかの異種移植片モデルにおける単剤および組み合わせた構造 (I) の化合物の酒石酸塩の活性

モデル	活性[% T G I (用量レベル)]
K R A S 変異体結腸直腸癌(H C T-116)	98.8 (90 mg/kg)
結腸直腸癌 P D X	65.3 (80 mg/kg)
急性骨髄白血病(MV-4-11)	108.0 (80 mg/kg)
肺癌(A549)	111.1 (80 mg/kg)
肺癌(A549、エルロチニブとの組み合わせ)	88.0 (75 mg/kg)
肺癌(H1650、エルロチニブとの組み合わせ)	139.3 (25 mg/kg)
肺癌(H1650、オシメルチニブとの組み合わせ)	130.3 (40 mg/kg)

10

【0721】

実施例 18：同系乳癌モデルにおける構造 (I) の化合物の癌免疫療法効果

この試験において、構造 (I) の化合物の酒石酸塩を、I C B 抵抗性三種陰性乳癌マウスモデル(4T1)で免疫チェックポイント阻害剤(I C B)と組み合わせて評価した。4T1 同一遺伝子モデルで、図 55 に示すとおり、抗 P D-1 単剤療法は腫瘍成長を阻害せず、この腫瘍が抗 P D-1 処置に抵抗性であることを示す。他方で、構造 (I) の化合物の酒石酸塩と抗 P D-1 の組み合わせは、構造 (I) の化合物の酒石酸塩での単剤療法に対して統計的に有意な腫瘍成長阻害をもたらした($p < 0.05$)。組み合わせ効果は、潜在的 C D 8 + T 細胞枯渇に影響された(図 56 A および図 56 B 参照)。しかしながら、構造 (I) の化合物の酒石酸塩の効果を脾臓および腫瘍における免疫細胞でさらに試験し、腫瘍成長阻害が脾臓における骨髄由来サプレッサー細胞(M D S C)の顕著な減少(図 57 参照)および腫瘍における樹状細胞(D C)の浸潤および活性化増加と関連したことを示した(図 58 A および 58 B 参照)。遺伝子発現分析は、構造 (I) の化合物の酒石酸塩での処置は、インビボで I L-6 および G-C S F を含む複数の免疫抑制性サイトカインおよびケモカインを減少させることを確認した(図 59 および図 60 参照)。これらの結果は、構造 (I) の化合物は、抗 P D-1 抵抗性 4 T 1 腫瘍における T 細胞免疫を再活性化するように免疫抑制腫瘍微小環境(T M E)を調節することを示す。結論として、構造 (I) の化合物での A X L 阻害は、抗 P D-1 抵抗性マウス腫瘍モデルで T M E を調節し、I C B の効果を増強する。

20

30

【0722】

実施例 19：構造 (I) の化合物は、E G F R 陽性非小細胞肺癌の前臨床モデルで活性である

構造 (I) の化合物の酒石酸塩での処置は、癌および特に E G F R 変異体 N S C L C での E G F R i 処置を増強し得るとの仮説が立てられた。この仮説を調べるために、細胞を構造 (I) の化合物の酒石酸塩で処置し、細胞生存能を CellTiter-Glo アッセイで評価し、m R N A 発現の変化を R T-q P C R を使用してアッセイし、タンパク質発現変化を標準免疫プロットを使用してアッセイした。

40

【0723】

図 110 A ~ 110 B は、構造 (I) の化合物処置 N S C L C 細胞における E M T マーカー発現を示す。H 1650 (図 110 A) および A 549 細胞(図 110 B)を、最大 2 μ M 濃度の構造 (I) の化合物の酒石酸塩で 2 時間処置し、その後 s n a i l および s l u g m R N A 発現を標準 q P C R を使用して評価した。

【0724】

図 111 A ~ 111 B は、A X L 阻害剤処置 H 1650 および A 549 細胞における E M T マーカータンパク質発現を示す。H 1650 細胞を 0.1 μ M、0.5 μ M または 1.0

50

μM の構造(I)の化合物の酒石酸塩またはR 4 2 8で24時間処置し、その後細胞を収集し、Eーカドヘリンおよびs n a i lタンパク質発現を、標準ウェスタン免疫ブロットを使用して評価した(図1 1 1 A)。A 5 4 9細胞を0.1 μM 、0.5 μM または1.0 μM の構造(I)の化合物の酒石酸塩またはR 4 2 8で24時間処置し、その後細胞を収集し、EーカドヘリンおよびS n a i lタンパク質発現を、標準ウェスタン免疫ブロットを使用して評価した(図1 1 1 B)。

【0725】

mRNAおよびタンパク質アッセイにおいて、間葉性表現型の逆転と一致する変化が観察された。処置後、S l u g mRNA発現は3.8倍も阻害された。しかしながら、Eーカドヘリン発現は1.6倍増加した。

10

【0726】

インビボで組み合わせを評価するために、NSCLCのH 1 6 5 0異種移植片モデルを利用した。インビボでのEMTマーカーの薬力学的評価で、S n a i lタンパク質発現の56%もの減少が単回用量の構造(I)の化合物の酒石酸塩(40mpk、24時間で)での処置後に観察された。図1 1 2は、構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置したH 1 6 5 0異種移植マウスのs l u g mRNA発現を示す。H 1 6 5 0異種移植片腫瘍担持マウスを、強制経口投与により構造(I)の化合物の酒石酸塩(40mg/kg)で処置し、その後腫瘍を、投与後種々の時点で採取した。S l u gおよびEーカドヘリンmRNA発現を標準qPCRにより評価した。図1 1 3は、構造(I)の化合物処置H 1 6 5 0異種移植マウスにおけるs n a i lタンパク質発現を示す。H 1 6 5 0異種移植片腫瘍担持マウスを、強制経口投与により構造(I)の化合物の酒石酸塩(40mg/kg)で処置し、その後腫瘍を、投与後種々の時点で取得した。S l u gおよびEーカドヘリンタンパク質発現を標準免疫ブロットにより評価した。

20

【0727】

H 1 6 5 0 NSCLC細胞株の細胞生存能アッセイにおいて、構造(I)の化合物の酒石酸塩は39nMのEC₅₀を示し、一方オシメルチニブは2.2nMのEC₅₀を示した。図1 8 Cおよび図1 8 Dは、化合物の酒石酸塩H 1 6 5 0 NSCLC細胞株における構造(I)の化合物およびEGFR活性を示す。H 1 6 5 0細胞を、記載する薬物存在下で72時間インキュベートし、その後細胞生存能を、CellTiter-Glo試薬を、製造業者のプロトコルに従い使用して評価した。H 1 6 5 0細胞を単剤(IC₅₀):構造(I)の化合物の酒石酸塩(35.9nM)、エルロチニブ(9.9 μM)またはオシメルチニブ(2.2 μM)(図1 8 C)で処置した。H 1 6 5 0細胞を構造(I)の化合物の酒石酸塩とエルロチニブの組み合わせでも処置した(図1 8 D)。

30

【0728】

インビボでのおよび構造(I)の化合物の酒石酸塩(40mpk、qd)での処置での処置有効性評価において、60%腫瘍成長阻害(%TGI)が21日処置レジメンにおいて観察された。図1 8 Eおよび図1 8 Fは、H 1 6 5 0異種移植片モデルにおける構造(I)の化合物の酒石酸塩とエルロチニブの組み合わせの活性も示す。H 1 6 5 0異種移植片腫瘍担持マウスを、構造(I)の化合物の酒石酸塩(40mg/kg)、エルロチニブ(20mpk)または組み合わせの強制経口投与により連日処置した。腫瘍体積および体重を週2回評価した。

40

【0729】

オシメルチニブ処置(20mpk、qd)で、121%TGIが観察された。しかしながら、組み合わせで、140%TGIが観察された。図1 8 Gおよび図1 8 Hは、H 1 6 5 0異種移植片モデルにおける構造(I)の化合物の酒石酸塩とオシメルチニブの組み合わせの活性を示す。H 1 6 5 0異種移植片腫瘍担持マウスを、構造(I)の化合物の酒石酸塩(40mg/kg)、オシメルチニブ(20mpk)または組み合わせの強制経口投与により連日処置した。腫瘍体積および体重を週2回評価した。癌細胞の攻撃的間葉性表現型を逆転させる能力により、構造(I)の化合物は、単剤活性および標的化抗癌剤と複合相乗効果を有する可能性のある有望な薬物である。

【0730】

50

実施例 20：構造(I)の化合物は、K R A S 変異状態と無関係に結腸直腸癌の前臨床モデルで有効性を示す

構造(I)の化合物の酒石酸塩を、結腸直腸癌(C R C)に対する活性について評価する。C R C 系統の細胞生存能アッセイで、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置は、4.5 ~ 123 nM 範囲の I C₅₀ 値をもたらした。注目すべきことに、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後の細胞成長阻害はK R A S 変異状態と無関係であり、K R A S 変異体H C T-116 系統は試験したC R C 細胞株で最も感受性であった。図104 A は、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置72 時間後の選択したC R C 細胞株のK R A S 変異状態を示す。図104 B は、C R C 細胞生存能決定およびCellTiter-Gloによる評価を示す。

【0731】

10

S n a i l を含む間葉性マーカーは、500 nM でH C T-116 系統で7.6 倍(m R N A)および4.9 倍(タンパク質)抑制された。例えば、図105 A および図105 B は、構造(I)の化合物の酒石酸塩が上皮性マーカーを調節することなく間葉性マーカーを抑制することを示す。H C T-116 細胞を、記載する濃度のA X L 阻害剤：R 428、R X D X-106 および構造(I)の化合物の酒石酸塩で24 時間処置した。図105 A は、R T-q P C R で定量したm R N A 発現レベルを示す。図105 B は、ウェスタンブロットで分析したタンパク質発現レベルを示す。S n a i l 発現は、500 nM の構造(I)の化合物の酒石酸塩で7.6 倍(m-R N A)および4.9 倍(タンパク質)抑制された。

【0732】

インビボでの構造(I)の化合物の酒石酸塩の活性も、2つのK R A S 変異体C R C モデル：H C T-116 および患者由来異種移植片(P D X)モデルを使用して評価した。H C T-116 異種移植片モデルで、構造(I)の化合物の酒石酸塩単剤での処置は、40 mg/kg の経口投与スケジュールで69 % 腫瘍成長阻害(% T G I)を達成した。胸腺ヌードマウスに、1000 万細胞を背部側腹部に注射し、10 マウスのコホートに層別化した。化合物を5 % (w/v) T P G S および1 % (v/v) P S 80 のH₂O 溶液に調製し、強制経口投与した。腫瘍体積(図106 A)および体重を週2 回測定した(図106 B)。腫瘍内G A S 6 発現をR T-q P C R で定量した。40 mg/kg の構造(I)の化合物の酒石酸塩コホートは、有害事象を伴わず69 % T G I を達成した(図106 C)。

20

【0733】

K R A S 変異体P D X モデルで、構造(I)の化合物の酒石酸塩は、マウスに40 mg/kg で投与したとき、44 % T G I を達成した。B a l b/c ヌードマウスに原発ヒトC R C 腫瘍の2 ~ 3 mm 断片を移植し、次いで10 マウスのコホートに層別化した。構造(I)の化合物の酒石酸塩を、5 % (w/v) T P G S および1 % (v/v) P S 80 のH₂O 溶液に調製し、強制経口投与により投与した。腫瘍体積(図107 A)および体重(図107 B)を週2 回測定した。40 mg/kg の構造(I)の化合物の酒石酸塩コホートは、有害事象を伴わず、44 % T G I を達成した。

30

【0734】

薬力学的分析を、H C T-116 およびP D X モデルからの組織で実施した。A X L のリガンドであるG A S 6 は、両C R C インビボモデルで構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後組織で有意に上方制御されており、一方可溶性A X L およびG A S 6 は、P D X モデルの血漿で有意に下方制御されていた。さらに、W n t / β カテニン制御遺伝子であるA x i n 2 は、P D X モデルからの腫瘍組織で構造(I)の化合物により有意に下方制御されており、W n t / β カテニン経路の阻害が示唆される。これらのデータは、C R C における間葉性表現型の促進におけるA X L の潜在的役割を支持し、構造(I)の化合物の酒石酸塩によるA X L 阻害が間葉性表現型を抑制し、K R A S 変異状態と無関係にC R C 細胞に対して有効であることを示す。

40

【0735】

図108 A ~ 108 E は、構造(I)の化合物の酒石酸塩は、K R A S 変異体P D X C R C モデルにおいてW n t / β -カテニン制御遺伝子A x i n 2 / C C N D 1 を下方制御しながら、s A X L / s G A S 6 濃度を抑制することを示す。s A X L (図108 A)およ

50

び s G A S 6 (図 1 0 8 B) を、E L I S A により血清において定量した。腫瘍内 G A S 6 (図 1 0 8 C)、A x i n 2 (図 1 0 8 D) および C C N D 1 (図 1 0 8 E) を R T - q P C R で定量した。分析を 2 7 日処置したマウスで実施した (A x i n 2 以外; 2 1 日)。s A X L および s G A S 6 の抑制は、E M T の逆転を示す。W n t / β - カテニン関連遺伝子の構造 (I) の化合物介在下方制御は、 β - カテニン安定化における A X L の先に報告されていた役割をさらに支持する。

【0736】

図 1 0 9 は、K R A S 変異体 P D X C R C モデルにおける s A X L / s G A S 6 と腫瘍体積の正の相関により、それらが疾患進行のバイオマーカーである可能性が特定されることを示す。可溶性濃度を、各マウス血清で、E L I S A と続く線形回帰分析により定量した。各相関の統計的有意: s A X L および腫瘍体積 ($P < .005$); および s G A S 6 および腫瘍体積 ($P < .0005$)。

10

【0737】

実施例 2 1: 炎症性乳癌に対する構造 (I) の化合物の抗腫瘍効果

構造 (I) の化合物の酒石酸塩を、細胞培養および異種移植片モデルにおける炎症性乳癌に対する活性について評価する。

構造 (I) の化合物の酒石酸塩の活性を炎症性乳癌細胞株で評価する。細胞生存能を、一定範囲の用量で (例えば、CellTiter Glo アッセイ) を使用して評価し、 $I C_{50}$ 値が決定される。使用し得る炎症性乳癌細胞株の例は、S U M 1 4 9、K P L - 4 および S U M 1 9 0 を含む。

20

構造 (I) の化合物の酒石酸塩の効果を、炎症性乳癌異種移植モデルで評価する。炎症性乳癌異種移植モデルの例は、Wang et al., 2013 Cancer Research 73(21): 6516-6525 に記載される。無胸腺 B A L B / c n u / n u マウスに、乳房脂肪体に S U M 1 4 9 細胞 (2×10^6 細胞と 50% マトリゲル) を注射し、腫瘍を確立させる。マウスを構造 (I) の化合物の酒石酸塩でまたは媒体対照で少なくとも 2 週間処置する。腫瘍体積および体重を、処置の経過中モニターする。

【0738】

実施例 2 2: 構造 (I) の化合物の酒石酸塩の多形

本発明の多形を、ここに提供する新規方法、反応スキームおよび実施例 (例えば、実施例 2 3 参照) の観点から、当分野で知られる合成方法と共に、または当業者に認識されるその変法により、製造できる。反応は、用いる反応材および物質に適し、かつ行う変換に適する溶媒または溶媒混合物中で実施する。分子に存在する官能基は、提案される変換と一致すべきであることは、有機合成分野の当業者に理解される。これは、所望の本発明の化合物または多形を得るために、合成工程の順番の修飾または他からある特定の方スキームを選択する判断を必要とすることがある。

30

【0739】

出発物質は、一般に Sigma Aldrich などの商業的供給源からまたは他の業者から入手可能であるかまたは本明細書に記載のとおり製造するかまたは当業者に周知の方法を使用して容易に製造できる (例えば、Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd-ed., Wiley-VCH Weinheim, Germany (1999) または補遺を含む Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin (Beilstein オンラインデータベースからも入手可能) に一般的に記載の方法を使用して製造)。

40

【0740】

多形の構造 (I) の化合物の製造で、中間体の遠位官能基の保護が必要であり得る。このような保護の必要性は、遠位官能基の性質および製造方法の条件による。このような保護の必要性は当業者により容易に決定される。保護基およびその使用の一般的記載について、Greene, T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., Wiley (2007) 参照。

50

【0741】

さらに、本発明の多形は、価値ある薬理学的性質を示し、これは、次の試験法の少なくとも一つの使用により、決定され得る。従って、本発明の多形を、下記生化学アッセイでアッセイした。データを、下に挙げるパラメータに従い取得した：

X線粉末回折(XRPD)

PANalytical XRPD装置。固体サンプルを、ゼロバックグラウンドSiサンプルホルダーに広げた。使用するXRPDパラメータを下記表11に挙げる。

【表13】

表11. XRPDデータ獲得のための設定

パラメータ	データ獲得のための値
X線波長	Cu、 $k\alpha$ $K\alpha 1 (\text{\AA}) : 1.540598$ $K\alpha 2 (\text{\AA}) : 1.544426$ $K\alpha 2 / K\alpha 1$ 強度比 : 0.50
X線チューブ設定	45kV、40mA
発散スリット	1/8°
走査モード	連続的
走査範囲(° 2 θ)	3° ~ 40°
工程サイズ(° 2 θ)	0.263
走査工程時間(s)	50
試験時間(s)	約5分4秒

10

20

【0742】

TGAおよびDSC：

TGAデータをTA InstrumentsからのTA 5500 TGAを使用して集め、DSCをTA InstrumentsからのTA 2500 DSCを使用して実施した。使用した詳細なパラメータを下記表12に挙げる。

【表14】

表12. TGAおよびDSCデータ獲得のための装置設定

パラメータ	TGA	DSC
方法	傾斜	傾斜
サンプルパン	アルミニウム、開放	アルミニウム、圧着
温度	RT~所望の温度	25℃~所望の温度
加熱速度	10℃/分	10℃/分
通気ガス	N ₂	N ₂

30

【0743】

HPLC：

Agilent 1260 HPLCを利用し、純度および溶解度測定のための詳細なクロマトグラフィー条件を下記表13に挙げる。

40

【表 1 5】

表 1 3. データ獲得のための H P L C 設定		
パラメータ	値	
H P L C	D A D 検出器を伴う Agilent 1260	
カラム	Ascentis Express C18、4.6 mm×100 mm、2.7 μm	
移動相	A : H ₂ O 中 0.1 % H ₃ P O ₄	
	B : アセトニトリル	
勾配表	時間 (分)	% B
	0.0	10
	6.0	95
	8.0	95
	8.1	10
	10.0	10
ランタイム	10.0 分	
ポストタイム	0.0 分	
流速	1.5 mL/分	
注射体積	10 μL	
検出器波長	210 nm で UV	
カラム温度	40 °C	
サンプラー温度	環境	
希釈剤	アセトニトリル : H ₂ O (1 : 1、v / v)	

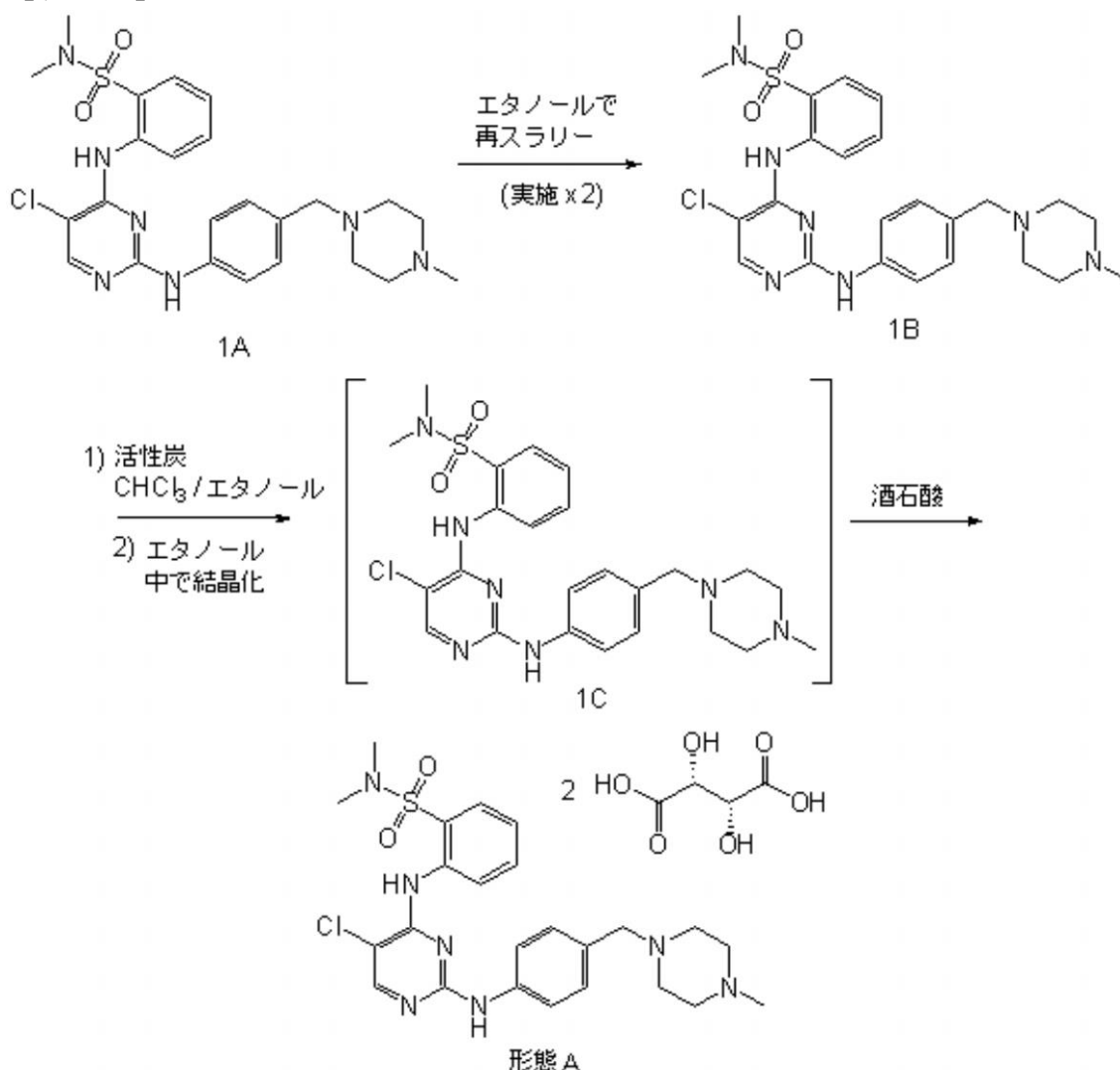
10

20

【0 7 4 4】

実施例 2 3 : 結晶形態 A の製造

【化 8 1】



10

20

【0745】

30

化合物 1 A を当分野で知られる方法により得て、純度仕様を満たしたが、¹H-NMR 分析は、本物質が先の合成段階で使用した約 30% のトリエチルアミンを含むことを示した。熱エタノールからの再スラリーでトリエチルアミンが十分除去されることを発見した。再スラリー工程を次のとおり実施する。

1 A とエタノールの混合物を 70℃ で 2 時間加熱し、次いで 20℃ に 5 時間かけてゆっくり冷却した。スラリーを濾過し、減圧下乾燥させて、精製 1 B を得た。この単離結晶を再処理工程に付して、1 C を得た。

【0746】

40

再処理工程は、1 C をクロロホルムおよびエタノール混合物に溶解し、活性炭を加えることを含んだ。得られたスラリーを、室温で 1 時間攪拌し、濾過した。濾過固体を洗浄し、濾液と合わせ、溶媒を蒸留により除去した。次いでエタノールを加え、蒸留を繰り返して、クロロホルムを除去した。蒸留後、得られたスラリーを冷却し、濾過して、精製 1 C を得た。得られた物質をアニソールとエタノールの混合物に 70℃ で溶解した。次いで、酒石酸のエタノール溶液をこの溶液に加え、続いて形態 A の種晶添加した。得られたスラリーを 20℃ に冷却し、濾過し、エタノールで洗浄し、乾燥させて、構造 (I) の化合物の酒石酸塩の多形を得る。所望の生成物の純度は、HPLC で 99.5% と評価された。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.58 (s, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 7.2, 1.4 Hz), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (td, J = 7.2 Hz, J = 1.0 Hz), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.86 (bs, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.60-2.50 (m, 8H)

50

4.19および3.51 ppmのプロトンシグナルは酒石酸に相当する。これらのピークの積分によれば、酒石酸対構造(I)の化合物は一貫して2:1であった。

【0747】

実施例23A: 結晶形態Aの製造

【化82】



10

2-((5-クロロ-2-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(5 g、9.69 mmol)を、70℃でアニソール(75 g)およびEtOH(30 g)に溶解した。EtOH(30 g)に溶解した酒石酸(2.91 g、19.38 mmol)を1時間かけて混合物に加え、次いで少量の種晶*を溶液に加えて、沈殿を開始させた。混合物を1時間攪拌し、20℃で5時間冷却した。固体を濾過により集め、EtOHで洗浄し、乾燥させて、2-((5-クロロ-2-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド二酒石酸塩を白色固体(7.35 g、9.01 mmol)として得た。

20

所望の生成物の純度は、HPLCで99.5%と評価された。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9.56 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.58 (s, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 7.2, 1.4 Hz), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (td, J = 7.2 Hz, J = 1.0 Hz), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.86 (bs, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.60-2.50 (m, 8H)

4.19および3.51 ppmのプロトンシグナルは酒石酸に相当する。これらのピークの積分によれば、酒石酸対構造(I)の化合物は一貫して2:1であった。

【0748】

30

*注: 形態Aの種晶は、2-((5-クロロ-2-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドおよび酒石酸をアニソール/エタノール中で、上に特記した条件下合わせ、続いて(1)(例えば、室温へのまたは冷凍庫での)溶液の冷却、(2)(例えば、ゆっくりした蒸発またはロータリーエバポレーターでの)溶液の濃縮および/または(3)溶液と接触するフラスコ内壁のスクラッチなどの1以上の方法を使用して結晶形成を開始させることにより得た。この方法で得られた結晶は、¹H NMRおよびXRPD分析により形態Aであると確認された。

【0749】

実施例23B: 結晶形態Bの製造

40

2-((5-クロロ-2-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド-酒石酸塩(1.75 kg、2.62 mol)を5.25 LのEtOHに加え、4.0 Lの溶媒を減圧下蒸留した。カール・フィッシャー滴定による水含量が0.1%を下回るまで、これを2回繰り返した。次いで52.5 Lのエタノールを加え、加熱還流した。次いで0.513 kgのL-(+)-酒石酸の17.5 Lのエタノール溶液を2時間かけてゆっくり加え、70℃で種晶添加した。次いで12時間、70℃で攪拌を維持し、80℃に再加熱し、2時間維持した。スラリーを6時間かけて20℃に冷却し、次いでさらに12時間攪拌し続けた。結晶を濾過し、次いで3.5 Lのエタノールで2回洗浄した。結晶を減圧下乾燥させて、1.8 kgの結晶を得た。次いで1.6 kgのこの物質を16.0 Lのメチルトーブチルエーテルに懸

50

濁し、0.30 kgのビス(ピナコラート)ジボロンを30℃で加えた。次いで、混合物を40～45℃で12時間加熱し、30℃に冷却し、濾過した。濾過固体を8.2 Lのメチルtertブチルエーテルで洗浄し、減圧下乾燥させて、2-((5-クロロ-2-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド-酒石酸塩(1.38 kg、2.07 mol)を得た。

【0750】

実施例23C：結晶形態Dの製造

【化83】



2-((5-クロロ-2-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(5 g、9.69 mmol)をEtOH(119 g)に入れ、混合物を80℃に加熱した。EtOH(40 g)に溶解した酒石酸(1.45 g、9.69 mmol)を、混合物に2時間かけて、同温度で加え、次いで混合物を70℃に冷却して、その後少量の種晶*を加えて、沈殿を開始させた。混合物を2時間攪拌し、20℃で5時間冷却した。固体を濾過により集め、EtOHで洗浄し、乾燥させて、2-((5-クロロ-2-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド-酒石酸塩を白色固体(5.98 g、8.98 mmol)として得た。

【0751】

*注：形態Dの結晶は、2-((5-クロロ-2-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミドおよび酒石酸をアニソール/エタノール中、上に特記した条件下で合わせ、続いて(1)(例えば、室温へのまたは冷凍庫での)溶液の冷却、(2)(例えば、ゆっくりした蒸発またはロータリーエバポレーターでの)溶液の濃縮および/または(3)溶液と接触するフラスコ内壁のスクラッチなどの1以上の方法を使用して結晶形成を開始させることにより得た。この方法で得られた結晶は、¹H NMRおよびXRPD分析により形態Dであると確認された。

【0752】

実施例24：構造(I)の化合物の酒石酸塩の種々の多形形態の特徴づけ

(i) 安定性および再現性

他の多形形態の構造(I)の化合物を、種々の保管条件下、相対的安定性について比較した。他の多形形態は、遊離塩基形態の構造(I)の化合物、形態Bおよび形態Dを含む。形態BおよびDのXRPDディフラクトグラムをそれぞれ図62および63に示す。

形態Aは二酒石酸塩形態であることが判明し、一つのみの結晶形態(形態A)を有するとして同定された。比較のために、形態A(下部)および形態B(上部)の重なりを示すXRPDパターンは、類似のパターンといくつかのさらなるピークを示す。

【0753】

(ii) 安定性プロファイル

異なる形態の構造(I)の化合物(すなわち、FB、形態A、形態Bおよび形態D)を、各々40℃および75%の相対湿度で保存した。3週間後、全サンプルは良好な化学的安定性を示し、顕著なHPLC純度低下はなかった。形態変化は形態Bでのみ観察された。さらに、形態Aおよび形態Bを比較する図65に示すとおり、形態Bのピーク強度は弱いように見える。弱いピーク強度は、おそらく低結晶度に起因する可能性がある。

【 0 7 5 4 】

(iii) 物理的および化学的性質

下記表は、F Bおよび形態A、BおよびDで得られた特徴づけおよび固体状態安定性試験結果を要約する。特に断らない限り、上に挙げた方法および手順により、サンプルを調製し、データを得た。さらなる方法、手順および結果は下記表14に挙げる。

【表16】

表14. 形態A、B、Dおよび遊離塩基の物理化学的性質評価の概要

アッセイ明細		形態A	形態B	形態D	遊離塩基
XRPD		結晶	結晶	結晶	結晶
重量喪失(%)		1.8 (160℃)	2.3 (160℃)	2.0 (160℃)	0.22 (120℃)
吸熱(ピーク、℃)		107.8, 152.1, 189.1	101.9, 140.1	79.4, 140.7	221.1
最初のHPLC純度(面積%)		99.6	98.1	98.8	98.3
3週間のHPLC純度 [#] (面積%)		99.7	98.2	98.3	98.6
3週間の形態変化 [#]		No	Yes	No	No
80%RH/FCでの吸湿性/水取り込み		4.6%/No	7.5%/No	5.2%/Yes	非吸湿性/0.07%/No
形態学		凝集を伴う微粒子			ダイヤモンド粒子
溶解度 (mg/mL)/ FC	SGF	>17.4/NA	>6.4/NA	>11.0/NA	5.7/No
	FaSSIF	>14.8/NA	>8.9/NA	3.9/Yes	0.021/No
	FeSSIF	5.2/NA*	4.7/NA*	4.6/NA*	1.7/No
	pH 2.0	>6.7/NA	>6.6/NA	>6.8/NA	2.6/Yes
	pH 4.0	0.45/Yes	0.26/Yes	0.23/Yes	0.17/Yes
	pH 6.0	3.8/Yes	2.5/Yes	1.9/Yes	0.014/No
	pH 8.0	0.020/Yes	0.010/Yes	0.0050/Yes	0.038/No
	pH 10.0	0.0098/Yes	0.018/Yes	0.053/Yes	0.076/No

* 溶解度は24時間で集めた

40℃/75%RH下

FC：形態変化

NA：透明溶液形成のため固体状態結果は得られず

NA*：油サンプルが得られたため固体状態結果は得られず。

【 0 7 5 5 】

(a) 力学的水蒸気吸着測定(DVS)

DVS結果は、25℃で最大80%相対湿度で、水取り込みが形態A、BおよびDで4.6~7.5%の範囲であり、形態Dについて形態変化が観察されたことを示した。すなわち、形態Dは、全4つの既知結晶形態と一致しない新規形態に変化し、遊離塩基は非吸湿性(水取り込み0.2%未満)であり、試験終了時形態変化はなかった。

【 0 7 5 6 】

(b) 動態溶解度

動態溶解度を、生体関連緩衝液(FaSSIF、FeSSIFおよびSGF)で37℃で

測定した。遊離塩基サンプルと比較して、有意に高い溶解度($> 5 \text{ mg/mL}$)が、全生体関連緩衝液で形態 A、B および D で観察された。類似する溶解度観察が、S G F および F e S S I F で全 3 形態で観察されたが、形態 D は F a S S I F で他の形態 A および B より低溶解度を示した。

【0757】

(c) pH 溶解度

pH 溶解度を pH 2、4、6、8 および 10 緩衝液で、 37°C で測定した。結果は：i) 各サンプルで pH 2 で他の pH 緩衝液より高い溶解度および高 pH 緩衝液、特にアルカリ媒体で低溶解度であって、残存固体の固体形態は、形態 A、B および D について試験終了時変化した；ii) 形態 A は、pH 2、4 および 6 緩衝液で他の多形より高溶解度を示した。

10

【0758】

実施例 25：構造 (I) の化合物の酒石酸塩の毒物動態および毒物プロファイル

構造 (I) の酒石酸塩の形態 A を、薬物製剤の安定性および再現性改善のために開発した。先の安定性問題は多形形態 B で遭遇した。新規薬物製剤が許容される毒物動態および毒物プロファイルを有することを確認するため、3 製剤：

(1) 多形形態 A

(2) 多形形態 B

(3) 多形形態 D

を比較する試験をマウスおよびラットで実施した。

20

各試験で、遊離塩基 (F B) 形態の構造 (I) の化合物と比較した。単回用量試験をラットでおよび 7 日間反復投与試験をマウスで実施した。

【0759】

単回投与毒性試験

この試験において、遊離塩基 (F B) および酒石酸塩多形形態 (形態 A、B および D) の構造 (I) の化合物の臨床効果および薬物動態を、雄性 S D ラットで単回経口投与後比較評価した。評価した F B 用量レベルは 20 mg/kg 、 50 mg/kg および 150 mg/kg であった。試験品を、1% Tween 80 / 5% T P G S / 注射用滅菌水 (v / v / v) で製剤し、下記表 15 に示すとおり試験デザインした。

【表 17】

表 15. ラットにおける単回投与毒性試験デザイン

群	用量 ¹ (mg/kg)	用量体積 (mL/kg)	投与溶液濃度 (mg/mL)	動物数および性別
1. 媒体	0	10	0	3 M
2. 遊離塩基 低用量	20	10	2	6 M
3. 遊離塩基 中用量	50	10	5	6 M
4. 遊離塩基 高用量	150	10	15	6 M
5. 形態 B 低用量	20	10	2	6 M
6. 形態 B 中用量	50	10	5	6 M
7. 形態 B 高用量	150	10	15	6 M
8. 形態 A 低用量	20	10	2	6 M
9. 形態 A 中用量	50	10	5	6 M
10. 形態 A 高用量	150	10	15	6 M
11. 形態 D 低用量	20	10	2	6 M
12. 形態 D 中用量	50	10	5	6 M
13. 形態 D 高用量	150	10	15	6 M

¹ 用量レベルおよび投与溶液濃度を、F B の当量として、形態 A、形態 B および形態 D の酒石酸含量をそれぞれ 1.58、1.35 および 1.29 の用量増加計数で補正して計算した。

【0760】

試験のエンドポイントは、生死観察、臨床的観察、体重測定および毒物動態からなる。投与後 7 日間の観察期間後、動物を屠殺し、解剖し、巨視的観察を記録した。

【0761】

投与の日、媒体および構造 (I) の化合物処置 ≤ 50 mg/kg は高い忍容性を示したが、形態 B の中用量投与動物の 1 匹が例外であり、投与 7.5 時間後致死が確認された。対照的に、高用量群で投与の日に致死がしばしば観察された。150 mg/kg F B および形態 A、B および D 群で投与 4.5 時間後に致死が観察され始め、100% 致死率が回復期の最後までに観察された。投与後 7 日間の観察期間中、致死または瀕死も中用量 (50 mg/kg) 群で記されたが、低用量または媒体群ではなかった。致死の発生は、異なる処置群間で類似した。

【0762】

臨床的徴候は、中および高用量レベルのラットの大部分で存在し、低用量レベルでは数ラットのみが臨床的観察を示した。高用量群で示された臨床的観察は、不活動、軟便およ

び下痢、円背姿勢、立毛、「触ると冷たい」状態、体重減少、摂食障害および発作を含んだ。遊離塩基および形態 A、B および D を投与された中用量動物で、一次臨床的徴候は、摂食障害、衰弱および体重減少。さらなる臨床的徴候は、軟便、下痢、円背姿勢、不活動、立毛、「触ると冷たい」状態および貧祖な毛並みを含んだ。低用量群で示された臨床的徴候は、一部動物の軟便および体重減少のみであった。臨床的徴候は媒体投与動物では観察されなかった。臨床的徴候の種類および発生率は、異なる処置群間で類似した。

【0763】

用量関連体重減少／体重増加は、全試験品群で見られた。低用量群の動物は、投与後 7 日間の観察期間で体重増加したが媒体対照程ではなく、中および／または高用量群では体重減少が見られた。

10

【0764】

高用量群からの全ラットの解剖での頻繁な所見は、消化器起源であり、小腸の濃い帯黄色体液、未消化食物で満たされた胃、体液で満たされた盲腸および形成された糞便の欠如であり；1 ラットで脾臓および肝臓の蒼白および胸腺のサイズ減少が診られた。中用量群ラットで、異常所見の観察は低頻度であった。所見は、高用量群でなされた消化器観察に類似した。中用量群ラットの数匹での非消化器所見は、数ラットでの腎臓蒼白、脾臓および肝臓蒼白、副腎肥大および胸腺サイズ減少を含んだ。

【0765】

F B および形態 A、B および D の経口投与後、化合物の血漿濃度は、用量依存的方式で増加した。比較的、構造 (I) の化合物の全 3 種の酒石酸塩多形形態は類似血漿濃度プロファイルを示した。C_{max} および AUC₀₋₄ 時間に基づき、F B への血漿暴露について用量比例または近似用量比例が F B および形態 B で観察され、一方用量比例より幾分高い血漿暴露が形態 A および形態 D で観察された。

20

【0766】

結論として、50 mg/kg および 150 mg/kg の単回遊離塩基相当用量レベルでの F B および形態 A、B および D の経口投与は、雄性ラットで用量依存性有害作用、高用量での致死ならびに摂食障害、衰弱、体重減少、軟便、下痢、円背姿勢および貧祖な毛並みにより特徴づけられる中および高用量レベルでの類似するおよび顕著な臨床所見を提供した。20 mg/kg の用量レベルは一般に雄性ラットで忍容性が良好であり、わずかな臨床的観察および体重増加の減少を伴った。F B および形態 A、B および D を投与したラットの解剖所見は類似していたが、中用量群と比較して高用量群でより頻繁であり、異常消化器所見が最も一般的観であった。一部高投与動物は、肝臓および脾臓蒼白、副腎肥大および胸腺のサイズ減少も示した。F B および遊離塩基等量の酒石酸塩多形形態 A、B および D の経口投与は、類似 F B 血漿プロファイルをもたらした。全体として、類似暴露および用量関連有害作用が、形態 A、B および D の経口投与後ラットで観察された。

30

【0767】

反復投与毒性および毒物動態

この試験において、CD-1 マウスで 20 mg/kg、50 mg/kg および 80 mg/kg の遊離塩基等量用量レベルの単回および 7 日反復経口投与後の構造 (I) の化合物遊離塩基 (F B) および形態 A、B および D を含む 3 種の酒石酸塩多形形態の臨床効果および薬物動態を評価した。試験品を 1% Tween 80 / 5% TP GS / 注射用滅菌水 (v / v / v) で製剤し、試験は下記表 16 に示すとおりデザインした。

40

【表 18】

表 1 6. マウスにおける反復投与毒性試験デザイン						
用量群	用量(mg／ kg／日)	用量体積(mL／kg)	用量濃度(mg／mL)	主試験	PKサテライト群	
					1日目*(単 回投与)	7日目* *(反復投 与)
対照媒体						
媒体	0	1 0	0	3 M ^a	—	—
種々の形態の構造(I)の化合物を投与 (すなわち、遊離塩基、形態A、形態Bおよび形態D)						
低用量	2 0	1 0	2	—	1 5 M	1 5 M
中用量	5 0	1 0	5	—	1 5 M	1 5 M
高用量	8 0	1 0	8	—	1 5 M	1 5 M

10

M = 雄性

^a 対照動物は7日間媒体を投与した

* 1日目のPK(末端出血は、各時点で3Mに心臓穿刺によった、5時点)。

20

** 7日間反復投与後の7日目のPK(末端出血は、各時点で3Mに心臓穿刺によった、5時点)。

【0768】

試験のエンドポイントは臨床的観察、体重および毒物動態からなった。毒性指定群で過度の体重減少により死に至った動物および屠殺した動物を解剖し、巨視的観察を記録した。

【0769】

低、中および高用量レベルでの媒体および構造(I)の化合物(遊離塩基および多形形態)の単回用量投与および低および中用量レベルの7日間の7日連日投与は高い忍容性を示した。高用量レベルでのみ、1マウスが形態D群で死亡した。最高用量(80mg/kg)は、全群で7日間観察期間をとって平均体重の類似の減少をもたらした。用量≤50mg/kg/日で体重への効果は見られなかった。

30

【0770】

臨床的徴候は、高用量群のマウスで存在し、処置6日目または7日目に開始した。示された臨床的徴候は、不活動、無気力、立毛、蒼白、呼吸困難、円背姿勢、眼瞼下垂、蒼白、平伏、触ると冷たいおよび体重減少を含んだ。臨床的徴候は、FB投与マウスの11/15(73%)、形態A、形態Bおよび形態D投与マウスのそれぞれ10/15(67%)、10/15(67%)および15/15(100%)で観察された。7日目までに、屠殺に至る重度の体重減少(出発体重の>25%)は、FB投与マウスの3/15(20%)、ならびに形態A、形態Bおよび形態D投与マウスのそれぞれ4/15(27%)、3/15(20%)および4/15(27%)であった。

40

【0771】

重度の体重減少により屠殺した動物で実施した早期屠殺解剖の所見は、大部分消化器起源であった。一次所見は、小腸における帯黄色体液の存在およびある場合、小腸の出血であった。盲腸の膨張および流体の存在は、解剖に付した7動物で観察された。他の臓器所見は、食物で満たされた胃の膨張および胸腺のサイズ減少を含んだ。所見は、一般に処置群間で均一に分布した。

【0772】

比較的、全3種の多形形態は類似毒物動態プロファイルを示した。各多形形態で暴露は用量レベルの増加に従い増加した。

50

【0773】

結論として、20 mg/kg、50 mg/kgおよび80 mg/kgの遊離塩基等量用量レベルのF Bおよび形態A、BおよびDの単回および20 mg/kg/日および50 mg/kg/日での7日連日投与は高い忍容性を示した。7日間のF Bおよび形態A、形態Bおよび形態Dの連日投与は、最高用量で、数動物で投与6日目または7日目の早すぎる屠殺に至る臨床的徴候および重度の体重減少を生じた。死亡したまたは重度の体重減少のため屠殺した投与マウスの解剖所見は、主に消化管に限られた；胸腺サイズの減少も示された。種々の多形製剤の毒物動態プロファイルは類似した。全体として、マウスで高用量で観察された効果の性質および発生率は、7日のF Bおよび形態A、BおよびD経口投与後類似した。

【0774】

実施例26：卵巢癌細胞株は構造(I)の化合物に感受性である

卵巢癌細胞株を、一定範囲の用量の構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置し、細胞生存能をアッセイした。各用量での細胞生存能をプロットして用量応答曲線を作成し、各細胞株でIC₅₀値を決定した。IC₅₀値を表17に示す。

【表19】

表17. IC₅₀値

細胞株	IC ₅₀ 活性
Ovcar3	++
Ovcar8	++
Skov3	+
OVTOKO	++
OVMANA	++
Kuramochi	++

IC₅₀ 活性：++ = < 1 μM；+ = 1 ~ 10 μM

【0775】

実施例27：卵巢癌細胞株ES-2は構造(I)の化合物に感受性である

明細胞組織型卵巢癌細胞株であるES-2細胞を、構造(I)の化合物の酒石酸塩存在下、生存能についてアッセイした。細胞生存能を、一定範囲の用量の構造(I)の化合物の酒石酸塩で測定して用量応答曲線を作成し、それを図66に示す。図66に示すとおり、構造(I)の化合物の酒石酸塩でES-2細胞を処置するIC₅₀値は20 nMである。

【0776】

実施例28：構造(I)の化合物は、インビトロで化学療法抵抗性卵巢腫瘍細胞および明細胞卵巢腫瘍細胞の成長を強力に阻害する

構造(I)の化合物の酒石酸塩が化学療法抵抗性卵巢細胞株に対する有効性を有するか否かを試験するために、シスプラチン(CDDP)感受性を種々の卵巢細胞株で測定した。PA-1、A2780、OVISEおよびOVTOKOは、CDDP感受性(IC₅₀ = < 1 μM)を示し、一方他の細胞株はCDDP抵抗性(IC₅₀ > 2.5 μM)を示した。構造(I)の化合物の酒石酸塩は、数化学療法抵抗性卵巢癌細胞株を低用量で死滅させた(図67、上部左および右パネル)。

さらに、構造(I)の化合物の酒石酸塩は、CDDP抵抗性Kuramochi細胞株で他のAXL標的化合物(カボザンチニブ、フォレチニブ)より効率的に卵巢腫瘍細胞の成長を抑制する(図67、下部パネル)。Kuramochi細胞を、種々の用量の構造(I)の化合物の酒石酸塩、カボザンチニブおよびフォレチニブで96時間処置した。続いて、細胞生存能をAlamar Blueアッセイにより決定し、それからCDDPおよび構造(I)の化合物の酒石酸塩のIC₅₀値を決定した。グラフは、Kuramochi細胞の各化合物への用量応答を示す。Kuramochi細胞を、記載する濃度の構造(I)の化合物の酒石酸塩またはカボザンチニブで8時間処理し、溶解し、チューブリンおよびY779またはY702部位でリン酸化されたAX

10

20

30

40

50

Lについてウェスタンブロットした。ホスホーA X L (Y 7 0 2)は構造(I)の化合物の酒石酸塩(1 0 0 nM)および、c-M e t、V E G F R 2およびA X L阻害剤であるカボザンチニブ(1 μ M)で減少した(図6 8)。A X Lキナーゼ活性を最もよく表すA X L Y 7 0 2部位でのリン酸化の用量依存的減少が、構造(I)の化合物での処置で見られた。

【0 7 7 7】

実施例 2 9：E M Tマーカーは、構造(I)の化合物での処置により卵巢癌細胞で抑制される

上皮間葉(E M T)マーカーを、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後、m R N A発現分析(R T-q P C Rを使用)で定量した。図6 9に示すとおり、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置2時間後、E M Tマーカーは、高用量の構造(I)の化合物で抑制される。

しかしながら、図7 0に示すとおり、E M Tマーカーは、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置24時間後もはや抑制されない。図7 1に示すとおり、タンパク質発現レベルは、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後、E M TマーカーS n a i lおよびS l u gで測定し、タンパク質発現レベルはm R N A発現レベルと一致した。

【0 7 7 8】

実施例 3 0：構造(I)の化合物は、卵巢腫瘍細胞の遊走を強力に阻害する

図7 2は、スクラッチアッセイにおける卵巢腫瘍細胞の遊走に対するA X Lキナーゼ阻害剤(構造(I)の化合物の酒石酸塩およびB M S-7 7 7 6 0 7)の効果を示す。卵巢腫瘍細胞E S-2を種々の用量の構造(I)の化合物の酒石酸塩または他のA X L阻害剤、B M S-7 7 7 6 0 7で6時間前処置し、その後incucyte wound makerによりスクラッチした。スクラッチ18時間後、画像を撮った。構造(I)の化合物の酒石酸塩は、卵巢明細胞癌細胞株であるE S-2細胞の遊走の強力な阻害を示し、他のA X L阻害剤、B M S-7 7 7 6 0 7は、1 0 μ Mでさえ遊走を阻害しなかった。

【0 7 7 9】

実施例 3 1：マウス卵巢癌異種移植モデルにおける構造(I)の化合物のインビボ有効性

構造(I)の化合物の酒石酸塩の有効性を、マウスE S-2腹腔内異種移植片モデルを使用して測定した。マウスにE S-2細胞を腹腔内接種し、次いで媒体(n=6)、2 5 mg/kgの構造(I)の化合物の酒石酸塩(n=6)または5 0 mg/kgの構造(I)の化合物の酒石酸塩(n=5)のいずれかで処置した。

処置は、腹水発生を顕著に抑制した(腹水量、媒体：3.3 4 mL、構造(I)の化合物の酒石酸塩：0.2 8 mL；腹囲、媒体：7.9 6 cm(1 5日目)、構造(I)の化合物の酒石酸塩：6.8 2 cm(1 5日目)、p<0.0 5)。図7 3は、処置後のマウスの外周(移植後5日~1 9日目)および移植後2 0日目の各処置群のマウスの代表的写真を示す。図7 4は、マウスの処置後、植後5日~1 9日目の体重のグラフを示す。図7 3および図7 4に見られるとおり、構造(I)の化合物の酒石酸塩は、E S-2腹腔内播種モデルで2 5 mg/kgおよび5 0 mg/kgで有効性を示す。

【0 7 8 0】

実施例 3 2：インビボでの構造(I)の化合物での処置後の腹水のサイトカインおよびケモカインプロファイル

一部のケモカインおよびサイトカインを、E S-2異種移植マウスで構造(I)の化合物の酒石酸塩処置2時間、2 4時間および2週間後測定した。図7 5は、Proteome Profile r Human Chemokine Array Kitの造影結果(左パネル)および媒体対照と比較したサイトカイン/ケモカインの相対的定量化を示す。図7 5に見られ得るとおり、C X C L 1 2およびG-C S Fは、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後減少した。

【0 7 8 1】

実施例 3 3：構造(I)の化合物での処置後の腹水におけるE M Tマーカー

図7 6は、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後アッセイした腹水からのE M Tマーカーのm R N A発現レベルを示す。図7 6に見られるとおり、E M Tマーカーは、処置後腹水で抑制されなかった。事実、例えば、G A S 6は、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後僅か2時間で増加した。

10

20

30

40

50

【0782】

実施例34：インビボで構造(I)の化合物での処置後可溶性因子AXL、GAS6およびPD-L1は抑制される

図77は、25mg/kgまたは50mg/kgの構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置後のAXL、GAS6およびPD-L1タンパク質レベルを示す。タンパク質レベルをELISAアッセイにより測定した。

図77に見られるとおり、AXL、GAS6およびPD-L1は構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後抑制された。AXL、GAS6およびPD-L1のレベル抑制が、腫瘍細胞からのこれら因子の抑制によるものかどうかを調べるために、各因子のマウス対ヒト発現レベルを測定した。図78に見られるとおり、AXLは主にES-2細胞(ヒト細胞)から遊離され、GAS6は主に非癌細胞(マウス細胞)から遊離された。PD-L1はES-2細胞および非癌細胞から等しく遊離された。

【0783】

実施例35：マウス卵巣癌異種移植モデルでの60mg/kg用量の構造(I)の化合物のインビボ有効性

60mg/kgの構造(I)の化合物の酒石酸塩インビボ有効性を、ES-2卵巣明細胞癌細胞株の腹腔内移植モデルで試験した。腫瘍細胞による腹腔内膜の転移コロニー形成による血管透過性が、卵巣癌患者の腹水発生の主要原因である。この異種移植片モデルは、腹水発生ならびに腫瘍細胞の腹腔および腸間膜拡散の評価を可能とする。

卵巣明細胞癌ES-2細胞をルシフェラーゼ発現ベクターpGL4.1(1×10^6 細胞)でトランスフェクトし、BALB/cAnNCrj-nu/nuマウスに腹腔内注射した。注射5日後、腹腔内で癌細胞が増殖していることを示す、ルシフェラーゼ発現を測定した。続いて、12マウスを、媒体および60mg/kgの構造(I)の化合物の酒石酸塩の2群に無作為化した。構造(I)の化合物をTPGS緩衝液の媒体で調製し、強制経口投与により与えた。薬物は、2サイクルで「5日投薬、2日休薬」スケジュールで与えた。マウスの代表的画像を14日目に撮った(図79、上部左パネル)。両処置群のマウスで(60mg/kgの構造(I)の化合物の酒石酸塩、対媒体対照)、体重を図79、上部右パネルに示し；腹囲を図79、下部左パネルに示し；採取腹水量を図79、下部中央パネルに示し；そしてパーセント生存を図79、下部右パネルに示す(これは、さらに2.5mg/kg、i.v、1/wkシスプラチン、「CDDP」で処置したマウスを含む)。構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置(60mg/kg、P.O、q.d)では、体重は減少なく、腹水発生を有意に抑制した(腹水量、媒体3.34mL、構造(I)の化合物の酒石酸塩—0.28mL、腹囲、媒体—6.48cm(0日目)から7.96cm(15日目)、構造(I)の化合物の酒石酸塩6.55cm(0日目)から6.82cm(15日目)、 $p < 0.05$)。構造(I)の化合物は、媒体またはシスプラチン、「CDDP」と比較して全体的生存も有意に延長した。

【0784】

実施例36：マウス卵巣癌異種移植モデルにおける60mg/kg用量の構造(I)の化合物のインビボ有効性

実施例10に記載するES-2細胞の注射24時間後、腫瘍細胞を腹部から採取し、次いで溶解し、チューブリン、総およびY702部位リン酸化AXLについてウェスタンブロットした(図80、左パネル)。プロットは、媒体処置群と比較した処置群の相対的AXLリン酸化を示す(図80、右パネル)。図80に示すとおり、60mg/kg用量の構造(I)の化合物の酒石酸塩は、24時間で、腹部から採取した腫瘍細胞のp-AXL(Y702)/AXL比を減少させた。これらの結果は、構造(I)の化合物の酒石酸塩が転移卵巣癌細胞の成長を直接遮断することを示す。

【0785】

実施例37：OVCA R3腫瘍腹水モデル開発

この試験において用いた卵巣癌誘発腹水のOVCA R-3モデルは、次の参考文献から適合させた：Hamilton et al. 1984. Can Res.; Hu et al. 2002. Am J Pathol。簡潔には、マウスに 1×10^7 OVCA R3細胞/マウスを注射した。皮下腫瘍が注射部位で

10

20

30

40

50

発達し始めたら、腹囲を定期的にモニターした。図 8 1 は、腫瘍担持対非腫瘍担持マウスの腹囲(左パネル)および体重(右パネル)を示す。図 8 2 は、試験で処置したマウスの腹水体積および代表的写真を示し、非腫瘍担持マウスを左に、腫瘍担持マウスを右に示す。O V C A R 3 細胞の腹腔内注射で、マウスの腹囲は増加し、腹水体積は増加した。

【0786】

実施例 3 8：腹腔内異種移植片モデルにおける構造(I)の化合物のインビトロ細胞毒性およびインビボ有効性

インビトロ細胞毒性を、A 2 7 8 0 c i s 細胞の増殖アッセイで試験した。細胞生存能をCellTiter-Gloアッセイにより評価した。種々の用量の構造(I)の化合物の酒石酸塩で 3 日処置後の細胞処置の結果を図 8 3 に示す。

10

インビボ有効性を、A 2 7 8 0 c i s 卵巣癌細胞株の腹腔内移植モデルで媒体(n = 8)、1 5 mg/kg(n = 8)および 3 0 mg/kg(n = 8)の構造(I)の化合物の酒石酸塩および C D D P 5 mg/kg(n = 8)について試験した。卵巣癌 A 2 7 8 0 c i s 細胞(1×10^6 / マウス)をマウスに腹腔内注射した。移植 5 日後、C D D P 以外の薬物を 1 日 1 回経口投与し、C D D P を週 1 回腹腔内投与した。図 8 4 は移植 5 ~ 2 5 日後のマウスの外周を示し、図 8 5 は体重を示す。図 8 6 は、処置後 2 5 日目の試験におけるマウスの代表的写真を示し、媒体処置マウスは左に、3 0 mg/kg の構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置したマウスは右に示す。

構造(I)の化合物の酒石酸塩の最終投与 4 時間後腫瘍を溶解し、m R N A およびタンパク質を抽出した。腫瘍の遺伝子発現レベルを R T - q P C R (n = 7 ~ 8) で分析した。G A P D H に対して標準化した C Y P 2 6 A 1、S n a i l、S l u g、T w i s t、A x l、G A S 6、C D H 1、C D H 2 および Z E B 1 の発現を図 8 7 に示す。

20

図 8 8 に示すとおり、タンパク質発現レベルを、構造(I)の化合物の酒石酸塩での処置後 S n a i l およびローディング・コントロールとしての β -アクトニンについてウェスタンブロット分析により測定した。サンプルを、各群(n = 7 ~ 8)あたりでプールした。

構造(I)の化合物の酒石酸塩の最終投与 4 時間後血清を採取した。図 8 9 に示すとおり血清におけるヒト A x l 発現を E L I S A により測定する。

【0787】

実施例 3 9：O V C A R 3 腫瘍腹水モデルにおける構造(I)の化合物の有効性の試験

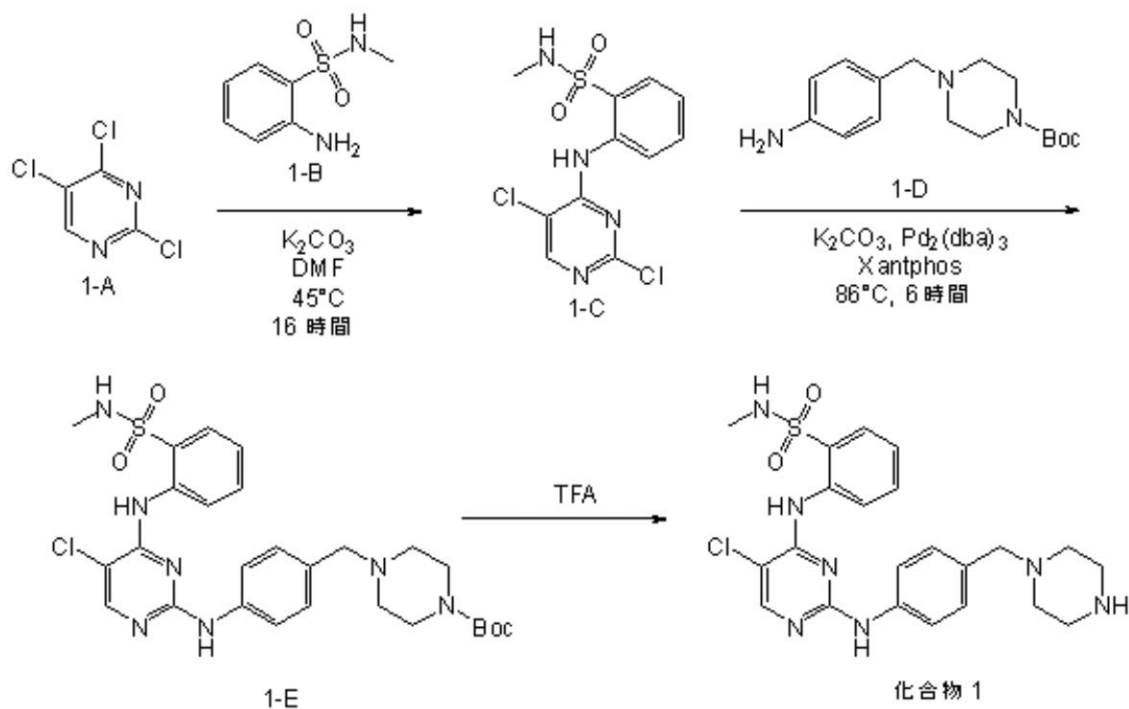
O V C A R 3 細胞の腹腔内接種後、マウスを構造(I)の化合物の酒石酸塩(例えば、n = 6)または媒体対照(例えば、n = 6)で処置し、各マウスの腹囲および体重を測定して、構造(I)の化合物の酒石酸塩の有効性を決定する。可溶性 A X L、G A S 6 および P D - L 1 レベル a も、両処置群のマウスで測定する。

30

【0788】

実施例 4 0：化合物 1 の合成

【化 8 4】



10

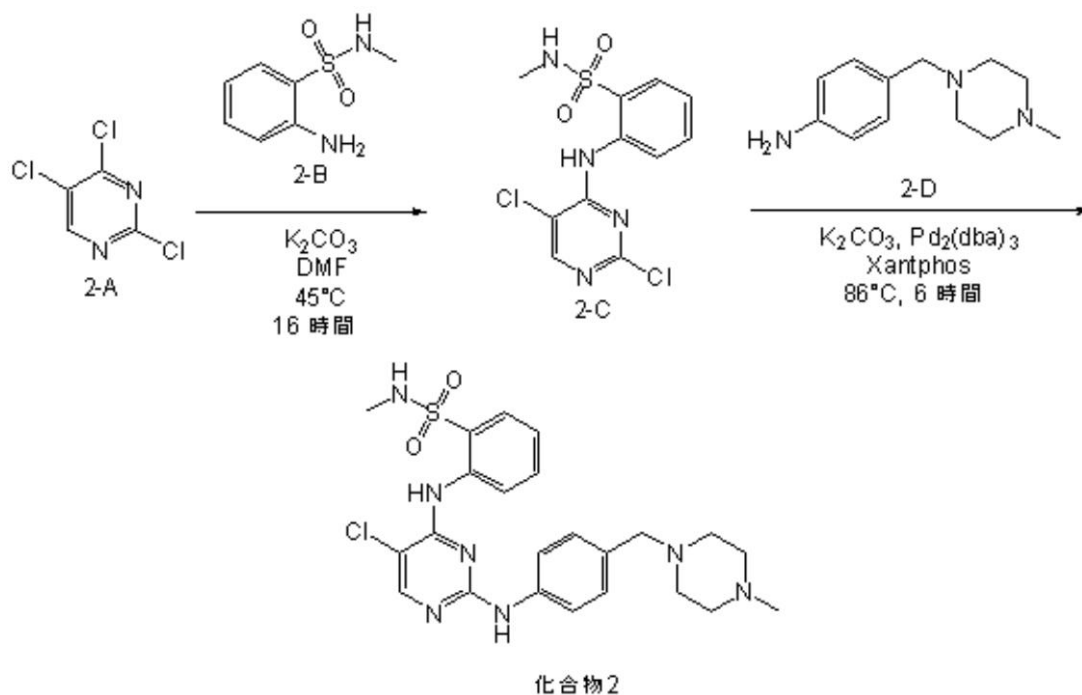
20

化合物 1 を、上に示す条件を使用して、化合物 1-A と 1-B を反応させることにより合成する。化合物 1-C を次いで示す反応条件を使用して化合物 1-D と反応させて、生成物 1-E を得る。アミン保護基を次いで適当な酸性条件(例えば、TFA またはジオキサン中 HCl)を使用して除去する。必要に応じて、標準的方法(例えば、シリカゲルクロマトグラフィーまたは分取 HPLC)を使用する精製に付する。

【0789】

実施例 41：化合物 2 の合成

【化 8 5】



30

40

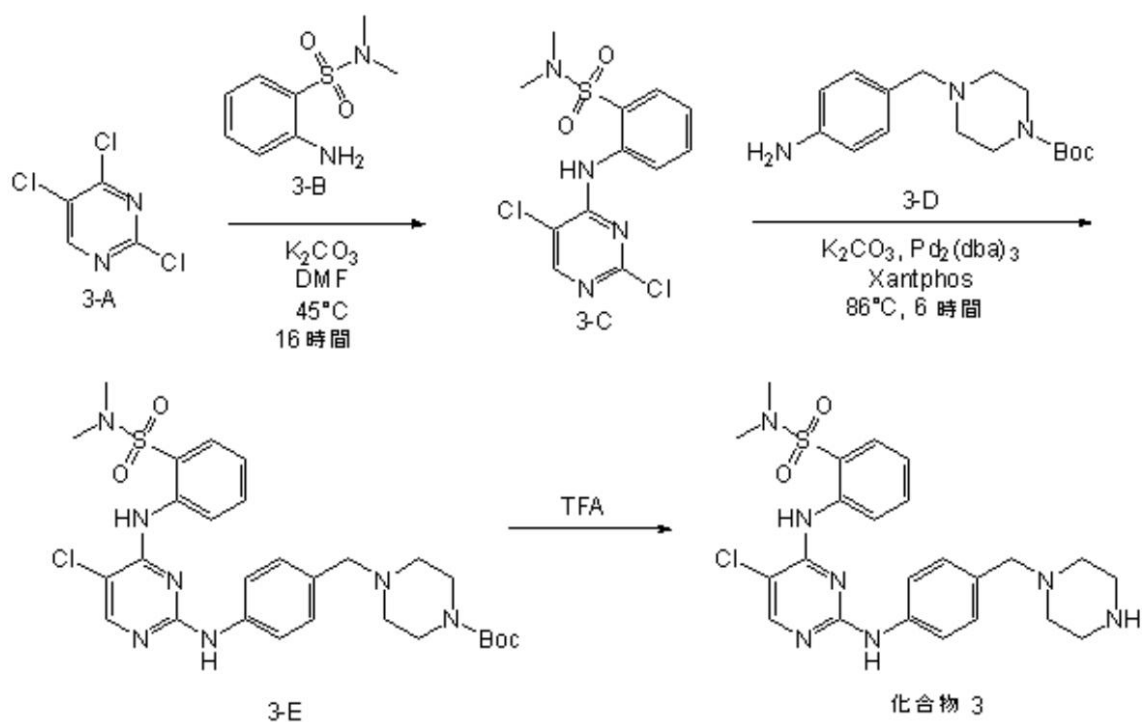
化合物 2 を、上に示す条件を使用して、化合物 2-A と 2-B を反応させることにより合成する。化合物 2-C を次いで示す反応条件を使用して化合物 2-D と反応させて、所望の生成物(化合物 2)を得る。必要に応じて、標準的方法(例えば、シリカゲルクロマトグラフィーまたは分取 HPLC)を使用して精製する。

50

【0790】

実施例 42：化合物 3 の合成

【化 86】

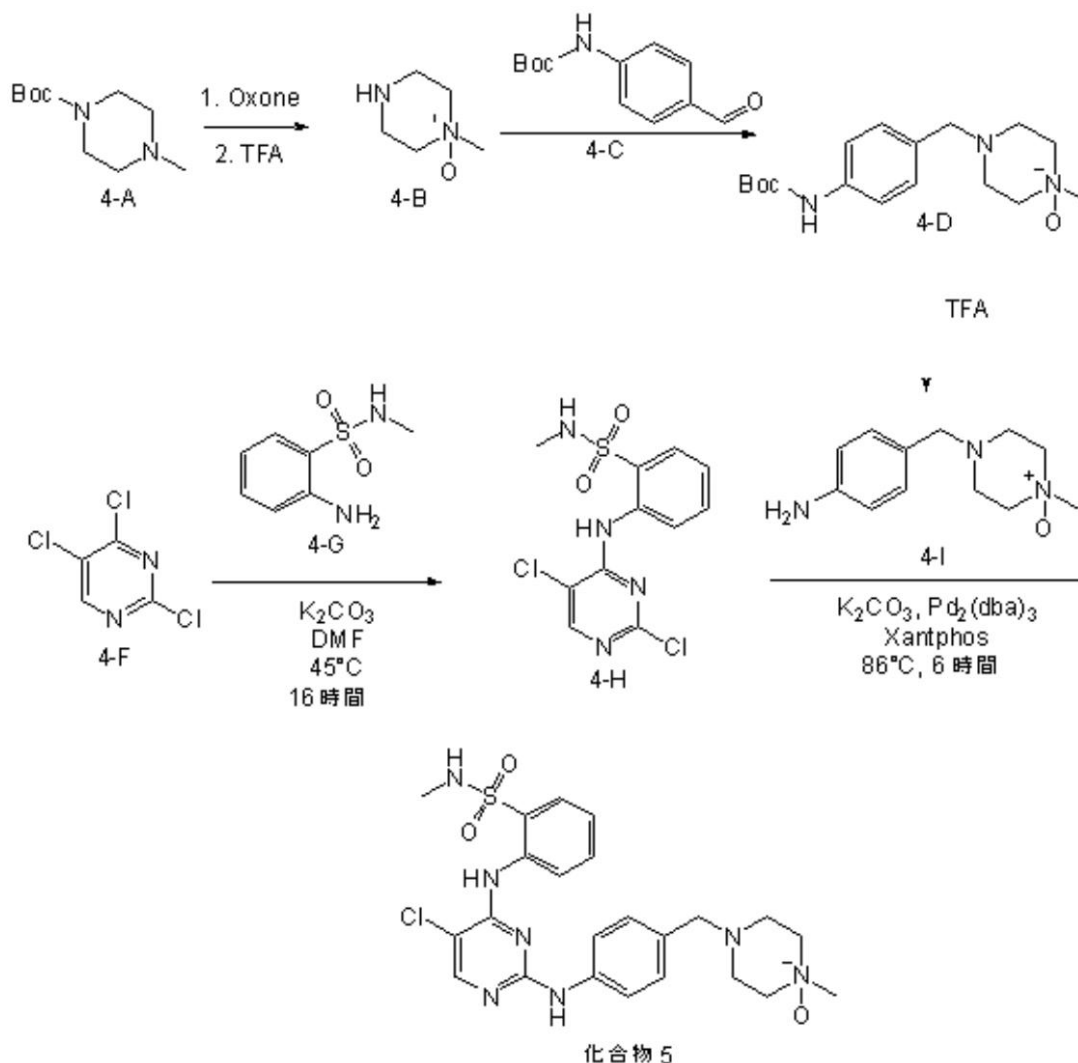


化合物 3 を、上に示す条件を使用して、化合物 3-A と 3-B を反応させることにより合成する。化合物 3-C を次いで示す反応条件を使用して化合物 3-D と反応させて、生成物 3-E を得る。アミン保護基を次いで適当な酸性条件(例えば、TFA または ジオキサン中 HCl)を使用して除去して、化合物 3 を得る。必要に応じて、標準的方法(例えば、シリカゲルクロマトグラフィーまたは分取 HPLC)を使用して精製する。

【0791】

実施例 43：化合物 5 の合成

【化 8 7】



10

20

30

40

50

化合物 4-A を Oxone (登録商標) (すなわち、ペルオキシ硫酸カリウム) で処理し、酸性条件 (例えば、TFA) を使用して脱保護する。脱保護生成物 4-B を、次いで還元的アミノ化によりアルデヒド 4-C と反応させて、所望の生成物 4-D を得る。化合物 4-D を次いで脱保護して、上記化合物 4-I を得る。

並行して、化合物 4-F を、上に示す条件を使用して 4-G と反応させる。化合物 4-H を次いで上記のとおり製造した化合物 4-I と反応させて、所望の生成物、化合物 5 を得る。必要に応じて、標準的方法 (例えば、シリカゲルクロマトグラフィーまたは分取 HPLC) を使用して精製する。

【0792】

実施例 44：化合物 IV 代謝物質 PK データ

構造 (IV) の化合物を投与された対象からの代表例を図 90 ~ 92 (16 mg/m^2) に示す。データは、構造 (VI) の化合物および 2 種の代謝物質化合物 (すなわち、化合物 2 および 3) の濃度を示す。データを、投与 1 日目 (D1) および 21 日目 (D21) に獲得した。

図 90 に示すとおり、化合物 2 および化合物 3 は、この対象でそれぞれ構造 (IV) の化合物と約 1 : 1 および 1 : 10 の相対的濃度レベルで観察された。図 91 に示すとおり、化合物 2 および化合物 3、この対象でそれぞれ構造 (IV) の化合物と約 1 : 2 および 1 : 4 の相対的濃度レベルで観察され。図 92 に示すとおり、化合物 2 および化合物 3 は、この対象でそれぞれ構造 (IV) の化合物と約 1 : 1 および 1 : 3 の相対的濃度レベルで観察された。

さらに、化合物 2 および化合物 3 の全体的薬物動態プロファイルは、 T_{max} 蓄積およびクリアランスの観点で構造 (VI) の化合物と並行である。

最初の時点から最後の時点までの平均曲線下面積(AUC)を図93に示す。代謝物質(化合物2および3)を伴うAUC値は、化合物VI単独より2～3倍高い。21日目まで、AUC値は比例的に高い(約4倍高い)。

【0793】

実施例46：イヌにおける構造(I)の化合物の心血管安全性評価

この実施例は、連続28日イヌに経口投与したときの構造(I)の化合物の酒石酸塩の潜在的毒性および毒物動態学の試験ならびに14日無処置回復期間後の何らかの効果の進行または回帰を報告する。

心電図(6肢誘導)を、全動物から処置前期間に1回および投与27日目の投与約1.5時間後に得た； T_{max} (2時間±30分)に近い。心電図異常の指標である巨視的变化について、トレースした。心拍数(HR)(導出II)、リズムまたは伝導異常も評価した。各ECGをHR、リズム、P波持続時間、QRS持続時間、PR間隔およびQT持続時間について評価した。QRS群の形態を、巨視的異常について前面誘導で評価した。心電図は、委員会認定獣医学心臓専門医が評価した。

非侵襲的手段を使用する血圧(BP)をECGとほぼ同時に記録し、HRおよび収縮期/拡張期BPを含めた。

心拍数、PR間隔、P波持続時間およびQRS持続時間は全群で正常限度内であり、種々の時点で群間の有意な差は示さなかった。QT間隔は全群かつ全時点で正常限度内であった。試験前HRは、他の全群と比較して高用量群で有意に低く、偶然の所見であるとみなされた。各群で不整脈は検出されなかった。

【0794】

実施例47：さらなる前臨床試験；構造(I)の化合物の安全性薬理および動物毒性/薬物動態

インビボ薬力学およびバイオマーカー試験

インビボでのバイオマーカーの動きを試験するために、CYP26A1レベルを、構造(I)の化合物の酒石酸塩で処置したマウスの腫瘍で計測した。皮下異種移植MV4-11腫瘍を担持する無胸腺ヌードマウスからの腫瘍組織を、化合物(180mg/kg)単回経口投与6時間または24時間後摘出した。CYP26A1レベルを免疫組織化学(IHC)およびRT-qPCR評価により測定した。結果は、構造(I)の化合物がインビボでAXL関連バイオマーカーを減弱させることを示す。

【0795】

安全性薬理

hERG活性に対する潜在的構造(I)の化合物の酒石酸塩の効果を評価するために、多数のアッセイを実施した。

【0796】

(i) hERGチャネル機能に対する効果

hERGチャネルへの生化学的結合を、Predictor™ hERG Fluorescence Polarization Assay(Invitrogen)を使用して評価した。結果は、構造(I)の化合物の酒石酸塩がhERG活性の弱い生化学阻害剤であり、1μMを超えるIC₅₀を示すことを示す。さらに、3つの別々のhERGパッチ・クランプ実験も実施し、2つはHEK-293細胞を使用し、1つはCHO細胞を使用した。細胞ベースの試験番号191081からのデータは、構造(I)の化合物の酒石酸塩が、hERG活性をトランスフェクトHEK-293細胞で1μMで50%を超えて抑制することを示唆する。しかしながら、両HEK-293およびCHO細胞で実施した2つの他のパッチ・クランプアッセイからのデータは、無細胞生化学的スクリーニングのデータとより一致し、hERG阻害が1μM未満の構造(I)の化合物の酒石酸塩では顕著ではない(>50%)と結論される。

【0797】

(ii) 受容体パネルスクリーニング

構造(I)の化合物の酒石酸塩を、Cerepにより提供された安全性関連受容体および酵素の「安全性44パネル」でスクリーニングした。構造(I)の化合物は、10μMの試験最

10

20

30

40

50

高用量でスクリーニングして、これらのアッセイで15のみ阻害した。動物薬物動態データ、動物有効性モデルおよび毒性データに基づき、10 μ M濃度は動物では試験域に達しておらず、さらなるヒト試験での達成は考えられない。それ故に、標的外受容体阻害は、構造(I)の化合物の試験で、将来顕著な毒性懸念に達することはないと予測される。

【0798】

(iii) イヌにおける心血管安全性評価

連続28日イヌに経口投与試験を実施して、構造(I)の化合物の酒石酸塩の潜在的毒性および毒性動態ならびに14日無処置回復期間後の何らかの効果の進行または回帰を試験した。

心電図(ECG)(6肢誘導)を、を、全動物から処置前期間に1回および投与27日目の投与約1.5時間後に得た； C_{max} (ピーク時間)(T_{max})(2時間 $\pm$ 30分)に近い。心電図異常の指標である巨視的变化について、トレースを評価した。心拍数(HR)(導出II)、リズムまたは伝導異常も評価した。各ECGをHR、リズム、P波持続時間、QRS持続時間、PR間隔およびQT持続時間について評価した。QRS群の形態を、巨視的異常について前面誘導で評価した。ECGは、委員会認定獣医学心臓専門医が評価した。

非侵襲的方法を使用した血圧(BP)をECGとほぼ同時に記録し、HRおよび収縮期/拡張期BPを含めた。

HR、PR間隔、P波持続時間およびQRS持続時間は全群で正常限度内であり、種々の時点で群間の有意な差は示さなかった。QT間隔は全群かつ全時点で正常限度内であった。試験前HRは、他の全群と比較して高用量群で有意に低く、偶然の所見であると思な

【0799】

非臨床吸収、分布、代謝および排泄試験

(i) 薬物トランスポーター効果

構造(I)の化合物の酒石酸塩を、96ウェルベースの形式を使用して、Caco-2細胞のコンフルエント単層を使用する双方向的細胞透過性アッセイで試験した。フェノテロール、プロプラノロールおよびジゴキシンを対照として使用した。構造(I)の化合物の酒石酸塩の排出比(平均見かけの透過性[Papp]AからB/平均PappBからA)は、1.49であると測定された。質量回復は低かったが、このデータは、構造(I)の化合物がP-糖タンパク質の基質ではなく、中程度の透過性の化合物であることを示唆する。

【0800】

(ii) CYP450効果

構造(I)の化合物の酒石酸塩を、NADPH存在下、ヒト肝臓ミクロソームを使用するヒトシトクロムP450(CYP)アイソザイムの阻害について評価した。10 μ Mで、構造(I)の化合物の酒石酸塩は、試験に選択したアイソザイムのうちアイソフォーム2C19の活性のみ50%を超えて阻害した。IC₅₀値を、パネルに使用した全CYPアイソザイムに対して決定し、パーセント阻害データに一致し、2C19のみ10 μ Mより低濃度で阻害された(IC₅₀ 4.4 μ M)。

【0801】

(iii) 肝臓ミクロソーム安定性試験

3種(ヒト、ラットおよびイヌ)からの単離ミクロソーム存在下、構造(I)の化合物の酒石酸塩の安定性を決定した。構造(I)の化合物の酒石酸塩の濃度を液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー(LC-MS/MS)で、標準曲線を参照して測定した。構造(I)の化合物の酒石酸塩の $t_{1/2}$ は、ヒトの4.3分からイヌの4.9分の範囲であった。

【0802】

(iv) 血清アルブミン結合

構造(I)の化合物の酒石酸塩の化合物に対する血清アルブミン結合レベルを、透析プレートベースのアッセイでヒト血漿を使用して決定した。構造(I)の化合物の酒石酸塩の遊離フラクションを、標準曲線を使用してLC-MS/MSにより測定し、ワルファリンを

対照として使用した。データは、構造(I)の化合物は中程度のヒト血清アルブミン結合(7%未結合)であることを示した。タンパク質結合薬物の回収(80.3%)は、結合が可逆性であったことを示した。

【0803】

(v) 構造(I)の化合物のpKa

構造(I)の化合物の酒石酸塩のpKa値を、紫外線検出による滴定で測定した。pKaを、水性緩衝液中および別々に2種の共溶媒(80%メタノールおよび60%DMSO)存在下で決定した。最終pKa値を、DMSO中で決定したpKa値を除外したpKa3以外で、異なる溶媒条件下で得られた3値の平均として算出した。pKa1、pKa2およびpKa3の最終pKa値は、それぞれ3.02、3.96および7.81であった。

10

【0804】

(vi) 構造(I)の化合物のpH依存性溶解度

構造(I)の化合物酒石酸塩の平衡溶解度を、次の媒体中で決定した：pH3.5、4.5、5.5、6.5 USP緩衝液、0.1N HCl、SGF、絶食時模擬腸液および満腹時模擬腸液。予想通り、決定されたpKaに基づき、構造(I)の化合物の酒石酸塩は酸性媒体で最大溶解度を示した。

【0805】

動物毒性および薬物動態

(i) ラットにおける単回および反復投与PKを用いる構造(I)の化合物の7日間反復経口用量範囲設定試験

20

単回および反復投与薬物動態(PK)を、構造(I)の化合物の酒石酸塩を用いて7日間反復経口用量範囲設定試験をラットで実施した。4匹の雄および4匹の雌ラットの群は、1% Tween 80/5%D-α-トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート(TPGS)/水(v/v/v)に溶解された2mg/kg、4mg/kgまたは8mg/kgの構造(I)の化合物の酒石酸塩を、強制経口投与により1日1回連続7日間投与され、続いて7日間観察期間を置いた。

全ての作成されたデータ、臨床的観察、体重、体重変化、食餌消費、臨床的病理評価、巨視的解剖および臓器重量の分析は、7日間1日1回経口投与される2mg/kg/日および4mg/kg/日の構造(I)の化合物の酒石酸塩の用量レベルは、雄および雌ラット両者で高い忍容性を示すことを確認した。血漿レベルおよび暴露(0時~12時間の血漿濃度曲線下面積[AUC]に基づく(AUC_{0-12}))は、2mg/kg/日および4mg/kg/日での単回、3日および7日の投与後の用量の直線的増加を示し、雄と比較して雌で高い暴露であり、血漿レベルは処置中変化しなかった。

30

8mg/kgの用量で、雄ラットは構造(I)の化合物の酒石酸塩の7日間反復投与に十分に忍容性があり、構造(I)の化合物の酒石酸塩の血漿濃度は処置中変化しなかった。対照的に、8mg/kg/日の構造(I)の化合物の酒石酸塩で経口的に処置した雌ラットは、食餌消費減少、体重減少、蒼白、下痢および下血を含む処置関連毒性を示した。処置最後の最も顕著な血液学的所見は、重度の好中球減少症を伴う白血球減少であった。瀕死で8日目に屠殺した雌ラットの巨視的解剖における主所見は、脾臓肥大、腎臓蒼白および骨髓ならびに腹部脂肪および筋肉量減少(カヘキシー)であった。8mg/kgの用量の雌ラットの構造(I)の化合物の酒石酸塩の血漿濃度は、雄ラットと比較して高く、3日目と比較して7日目ではるかに高く、用量蓄積効果を示す。

40

構造(I)の化合物の酒石酸塩の薬物動態試験は、全投与量および投与日にわたる、雄および雌ラットで類似する0.5~2.0時間範囲の T_{max} 値の迅速な吸収を確認した。0時~最後の濃度の時間の血漿AUC($AUC_{0-Tlast}$)の強度は性差による偏向を示し、雄と比較して雌で約1.5~2倍高く、唯一の例外は、 $AUC_{0-Tlast}$ が5.8倍高い7日間の投与後の高用量雌であった。最高観察血漿濃度(C_{max})および $AUC_{0-Tlast}$ は、わずかに減少し、投与日に増加し、例外は、 $AUC_{0-Tlast}$ が1日目から3日目に変化せず、3日から7日目で約2倍に増加した高用量雌であった。単回投与および3日の投与後、 AUC_{0-12} は、両雄および雌ラットで投与間、直線的に増

50

加した。投与7日目、増加用量とAUC0-12の相関は、高用量AUC0-12の予想より高い増加により雌ラットで直線性を逸脱し、構造(I)の化合物の用量蓄積の存在を示唆した。

【0806】

(ii) ラットにおける構造(I)の化合物の28日反復経口用量毒性および毒性動態試験

28日間ラットに連日経口投与したときの構造(I)の化合物の酒石酸塩の潜在的毒性および毒性動態を評価した。10匹の雄および10匹の雌ラットの群は、1% Tween 80/5%TPGS/水(v/v/v)に溶解した0.5mg/kg/日、2mg/kg/日または4mg/kg/日の構造(I)の化合物の酒石酸塩を、強制経口投与により1日1回連続28日受けた。対照群(10雄/10雌)は媒体のみを投与した。何らかの効果の進行または回帰を、さらなる14日間無処置期間に対照群および2mg/kg/日および4mg/kg/日を投与されたラットで評価した。

対照群で28日の投与または14日無処置期間中処置関連観察は記録されなかった。高用量群の雄ラットの平均体重および平均体重増加は、処置の最後に有意に低かった；しかしながら、これは、この群の雌では観察されなかった。

血液学評価における毒性関連の主所見は、高用量群の網状赤血球数のわずかな減少であり、これは、赤血球新生減少を反映し得る。この所見は、高用量回復群の網状赤血球数が対照群と同等であったため、一過性と考えられる。凝固、血清化学および尿検査評価は、何ら試験品処置関連所見を示さなかった。

構造(I)の化合物は経口投与後迅速に吸収され、雄および雌両方で大多数の T_{max} 値は1~2時間であった。投与1日目、15日目および28日目に用量蓄積の証拠は観察されなかった。雌は、全用量および全投与日で雄より高い C_{max} 値を有したが、 T_{max} 値に差異はなく、雌での高い C_{max} 値は臨床的、臨床的病理および解剖組織病理学的所見の差異と関連しなかった。2mg/kgおよび4mg/kg用量群の利用可能なデータから決定した消失半減期($t_{1/2(e)}$)は2.3~8.9時間の範囲であり、両性別で類似した。構造(I)の化合物は、高体積の分布を示し、大きい組織分布を示唆する。

処置および回復期間の最後に実施した巨視的解剖試験の観察で、毒性関連の巨視的所見はなかった。臓器重量評価における毒性関連の可能性のある唯一の所見は、試験品を投与された雄ラットにおける甲状腺と副甲状腺の低重量であった。しかしながら、甲状腺および副甲状腺の組織病理的異常所見はなかった。

高用量ラットの組織病理試験で見られた異常は、5匹の動物の腸間膜リンパ節における小さな急性出血および3匹の対照および7匹の高用量動物の脾臓における限局性炎症性浸潤および/または限局性小葉萎縮を含んだ。これらの所見は多義的であり、試験品での処置と関連するか否かの決定はできなかった。試験品への暴露が高用量群の雄ラットの体重と用量関連効果を有し、雄および雌で赤血球新生の一過性の軽度の減少と関連したが、根底の作用機序は組織病理的評価から明らかではなかった。脾臓および骨髓組織で評価した造血機能は、高用量と対照群で類似した。

臨床的観察、体重、食餌消費、眼底検査、臨床的病理、毒性動態、巨視的病理および組織病理を含む作成された全データに基づき、ラットの28日の反復経口投与後の構造(I)の化合物の酒石酸塩の無有害作用量(NOAE_L)は2mg/kg/日と決定された。

【0807】

(iii) イヌにおける構造(I)の化合物の単回経口投与および7日間反復経口用量毒性および薬物動態試験

この試験は、ビーグル犬に7日間の反復経口投与した後の1% Tween 80および5%ビタミンE TPGS水溶液に溶解した構造(I)の化合物の酒石酸塩の単回経口投与(パートA)により用量レベルを確立し、毒性およびPKを決定した(パートB)。一用量を、一夜絶食後、2mL/kgの用量体積で胃チューブから投与した。食餌を投与約1時間後に与えた。

各々1匹の雄および1匹の雌からなる3群のイヌに、0.25mg/kg、0.5mg/kgまたは1mg/kgの単回構造(I)の化合物(酒石酸塩)投与をし、14日間観察した(パートA)。

流涎が高用量 (1 mg/kg) 雄イヌで投与約 30 分後観察された。嘔吐が高用量雌イヌで投与約 60 分後に観察された。全てのイヌは処置期間を完了し、計画された観察期間の間生存した。血液学および血清生化学評価で毒性関連の他の所見は見られなかった。

パート B の試験において、2 匹の雄および 2 匹の雌からなる 3 群のイヌに、構造 (I) の化合物の酒石酸塩を、連続 7 日間、0.25 mg/kg/日、0.75 mg/kg/日または 1.25 mg/kg/日の用量で投与し、続いて 7 日間観察期間とした。対照群は 1 匹の雄および 1 匹の雌からなり、媒体のみ投与した。

全てのイヌは処置および観察期間を完了し、計画された解剖まで生存した。臨床的観察、体重、食餌消費、臨床的病理、巨視的解剖および臓器重量を含む全ての作成されたデータの解析は、構造 (I) の化合物の酒石酸塩最大 1.25 mg/kg/日を 7 日間経口処置されたイヌで、試験品処置と関連する顕著な毒性はなかったことを確認した。臨床的に、構造 (I) の化合物の酒石酸塩は、0.25 mg/kg/日および最大 1.25 mg/kg/日の最初の用量レベルで嘔吐を引き起こした。

構造 (I) の化合物の酒石酸塩の薬物動態試験は、全投与量および投与日にわたる、雄および雌イヌで類似する 0.5 ~ 6.0 時間範囲の T_{max} 値の迅速な吸収を確認した。血漿 $AUC_{0-T_{last}}$ の強度は性差による偏向を示さなかった。経口 $t_{(1/2)_e}$ および平均滞留時間 (MRT) 値は、7 日間の投与後僅かに長かった。 $AUC_{0-T_{last}}$ は、性別をまたぎ、単回および 7 日間の投与後、投与により直線的に増加した。用いた用量で、7 日間の反復投与後、ビーグル犬で構造 (I) の化合物の用量蓄積の証拠はわずかであった。

【0808】

(iv) イヌにおける構造 (I) の化合物の 7 日間、1 日 3 回、反復経口用量毒性および薬物動態試験

この試験は、イヌにおける 7 日間の 1 日 3 回、反復経口投与後の構造 (I) の化合物の酒石酸塩の毒性および薬物動態を評価した。この試験を、7 日間反復投与、1 日 1 回反復投与試験に従い実施し、イヌにおける構造 (I) の化合物の酒石酸塩の MTD の決定を支持した。

高用量レベルでの十分な全身暴露を達成するために、2 匹の雌の 2 群に、ゼラチンカプセルに入れた構造 (I) の化合物の酒石酸塩を、3 mg/kg/日または 6 mg/kg/日 (1 mg/kg/用量または 2 mg/kg/用量) の用量レベルで投与した。

3 mg/kg/日用量群で、両方のイヌは、ほとんどの投与日に嘔吐し、嘔吐時間は、投与後約 15 分 ~ 2 時間または 6 時間の範囲であった。軟便または下痢が 3 日目または 7 日から 14 日目まで観察された。一匹のイヌは、7 日処置期間で 1.1 kg 体重減少し、7 日回復期間中体重が再増加し始め、400 g 増えた。他方のイヌは、それぞれ 7 日および 14 日期間で 300 および 600 グラム体重が増加した。

6 mg/kg/日 (2 mg/kg/用量 × 3 日) 用量群の両方のイヌは、処置相の早期から種々の毒性徴候を示した。各継続投与の後、臨床的徴候の重症度は増加し、イヌの健康状態は悪化した。臨床的徴候は、大部分嘔吐、下痢、衰弱、摂食障害、脱水、無気力および体重減少からなった。健康悪化により、この群の 2 匹のイヌは、4 日目 1 日 2 回しか投与せず、5 日目および 6 日目は投与しなかったが、7 日目は PK 評価のためにこのイヌに投与した。処置終了後、動物の状態は悪化し続け、9 日目に施した輸液療法での支持にも関わらず、状態は改善しなかった。10 日目の朝に 1 匹のイヌの死亡が発見され、2 匹目のイヌは、同日、瀕死状態で屠殺した。

8 日目、6 mg/kg/日を投与したイヌの臨床的病理試験結果は、1 匹のイヌでの白血球 (WBC)、赤血球 (RBC) および好中球のわずかな増加；ヘマトクリットおよびヘモグロビン値増加；および網状赤血球数減少を示した。他方のイヌで、WBC、RBC、好中球、単球および好塩基球増加；ヘマトクリットおよびヘモグロビン値増加；および網状赤血球数および血小板減少があった。

8 日目、3 mg/kg/日を投与されたイヌで、全血液パラメータは、イヌにおける正常範囲内であった。2 匹目のイヌで RBC 数のわずかな増加；ヘマトクリットおよびヘモグロ

ビン値増加；および網赤血球数の正常範囲内であるが、処置前値と比較して減少があった。

14日目、血液試験結果は、この群のイヌの1匹の網状赤血球数のわずかな増加以外、正常参照範囲内であった。3mg/kg/日を投与されたイヌで影響した唯一の血清生化学パラメータは、1匹のイヌでのALT増加(正常上限のほぼ2倍)および両方のイヌでのトリグリセリド増加であった。

薬物動態分析は、0時～無限大のAUC(AUC_{0-inf})で試験した構造(I)の化合物の酒石酸塩への血漿暴露は、用量比例的ではなく、1日目の3回目の投与と比較して7日目で高く、3mg/kg/日用量と比較して、6mg/kg/日用量ではさらに高かったことを確認した。これらの観察は、6mg/kg/日用量で嘔吐が生じ、投与を一部中断したにも関わらず継続され、連続数日投与により用量-蓄積の傾向の可能性を示唆した。C_{max}値はほとんど影響されなかったが、T_{max}値は6mg/kg/日用量で長く影響された。t_{1/2}およびMRT値の両者は、投与の日が増えるはずかに長く、連続数日投与での構造(I)の化合物のクリアランス機構の変化を示唆する。

解剖を、10日目に計画外に屠殺したイヌおよび死亡が確認されたイヌで実施した。解剖で、カヘキシーおよび暗帯黄色で水っぽい下部腸管内容物が1匹のイヌで観察された。他方のイヌで、カヘキシー、胃の腺部分の充血；下部腸管および直腸出血；暗帯赤色黒色下部腸管内容物；および腎臓皮質および髄質の充血が観察された。

構造(I)の化合物の酒石酸塩のMTDは、1mg/kg/用量を1日3回(3mg/kg/日)投与後到達し、イヌは1週間の処置中止期間に十分回復した。

【0809】

(v) ビーグル犬における構造(I)の化合物の28日反復経口用量毒性試験と続く14日回復期間

この試験では、連続28日間イヌに経口投与したときの、構造(I)の化合物の酒石酸塩の潜在的毒性および毒性動態を試験した。14日無処置回復期間後の何らかの効果の進行または回帰も評価した。2群のイヌ(3雄/3雌)に、ゼラチンカプセルに入れた構造(I)の化合物の酒石酸塩を次の用量レベルで投与した：0.1、0.5mg/kg/日を28日間および他の群は、1mg/kg/日を最初の14日間、続いて2mg/kg/日を処置期間の残りの14日間投与した。対照群のイヌを試験に包含させ、空のゼラチンカプセルを投与した。

全てのイヌは28日処置期間を完了し、解剖のために計画された試験終了まで生存した。処置期間中高用量群で示された臨床的徴候は、嘔吐、流涎、下痢および/または軟便を含んだ。嘔吐は高用量群の全てのイヌで生じ、中用量群の一部イヌで観察された。食餌消費の減少が1匹の雄および1匹の雌で観察された；一方体重減少は、高用量群で処置3日目および/または4週目の間、および1mg/kgから2mg/kgへの用量増加後に5匹の雄中1匹および5匹の雌中2匹で観察された。これらの徴候は回復期間の終了時には観察されなかった。

いずれの動物でも、処置終了時眼底所見はなかった。

臨床的病理データ(血液学、凝固、血清生化学および尿検査)の評価は、試験品に明確に起因する所見を何ら確認しなかった。構造(I)の化合物は、血漿濃度の用量依存的増加をもたらした。構造(I)の化合物は、0.1mg/kgの投与後一部血漿サンプルで定量されたが、大部分の血漿濃度は定量下限未満であった(0.2ng/mL)。経口投与後の構造(I)の化合物の血漿濃度の用量比例性および直線性は、最低用量で低血漿レベルのため、十分特徴づけられなかった。しかしながら、中および高用量の比較は、雄および雌イヌでの血漿濃度が、ほぼ用量比例方式で増加することを示唆する。中および高用量両者で、構造(I)の化合物の全投与前レベルは定量限度未満であり、高用量で、消失半減期は、全投与日で類似し、用量蓄積の欠如が示唆される。毒性動態データの分析は、大量の分布が原因である血漿の構造(I)の化合物の高いクリアランスを確認し、構造(I)の化合物の酒石酸塩が組織に良好に分布されたことを示唆する。

高用量群の数動物で観察された巨視的病理所見は、3匹の動物で結腸および1匹の動物で盲腸の出血ならびに1匹のイヌの幽門の充血および他方のイヌの直腸の充血であった。

出血は瀕死期であった可能性があるが、直近の粘膜への傷害を示す。高および中用量群の回復動物で巨視的所見はなかった。

絶対的および相対的臓器重量は、対照群および試験品群(両方の性別)で明らかな差異はなかったが、いくつかの同一の顕著な差異を例外とする：低用量雄の甲状腺と副甲状腺の高い平均重量および群4の雌での子宮内膜肥大を伴う生理学的黄体期による子宮サイズについての平均重量増加。

毒性上の意味の可能性のある組織病理学的所見は、胸腺および下部消化管組織の変化を含んだ：

- ・ 胸腺萎縮は処置期間終了時、6匹の高用量動物中3匹、6匹の中用量動物3匹、6匹の低用量動物中1匹および6匹の対照動物中1匹で見られた。この所見は、回復期間終了時、高および中用量群両者の4匹のイヌ中2匹でも示された。胸腺萎縮はストレスに対する生理学的応答であり、性的成熟の開始前後の若いイヌで予測される所見であり、従って、これらの所見は非特異的であり、処置関連消化器効果と間接的に関連する。

- ・ 小腸の最小または軽度の粘膜傷害および炎症が、処置期間終了時1匹の中用量イヌ、4匹の高用量イヌおよび対照群の1匹のイヌで観察された。回復期間終了時、1匹の対照イヌ、1匹の中用量イヌおよび2匹の高用量イヌは、類似する軽度の残存変化を有した。高用量レジメンと関連する小腸粘膜傷害は、14日回復期間後バックグラウンドレベルに戻ったと考えられた。

- ・ 処置期間終了時、結腸粘膜の最小または軽度の粘膜傷害および炎症が、高用量群の4匹の動物で組織学的に観察された。これらの応答は、粘膜固有層の斑状好中球浸潤または限局領域の出血と関連して、数個の腺で細胞デブリスの量の増加により特徴づけられた。1匹の対照動物も炎症または出血を伴わず、結腸腺に最小傷害を有した。類似する所見は中用量群の動物の何れでも大腸で観察されなかった。結腸粘膜腺の最小変性は、1匹の高用量イヌで回復期間終了時に観察された。

臨床的観察、体重評価、食餌消費、眼科的、ECG、臨床的病理、巨視的解剖および臓器重量の評価は、0.1 mg/kg/日を投与されたイヌで臨床的または毒性関連の所見を何ら確認しなかった。嘔吐以外、毒性的意味の他の有害所見は、0.5 mg/kg/日で構造(I)の化合物の酒石酸塩を投与されたイヌで見られなかった。催嘔吐効果は、キナーゼ阻害剤薬物を投与されたイヌで観察される一般的所見であり、一部、この種がこの群の薬物に高感受性であることに起因し得る。

14日間1 mg/kg/日、続いて14日間2 mg/kg/日の用量での構造(I)の化合物の酒石酸塩の投与は、大部分、この試験において使用した若い雄および雌ビーグル犬で忍容性が良好であった。この用量群で起きた最も明らかな有害作用は嘔吐であり、2 mg/kgに用量を増やすと、より顕著であった。流涎、下痢または軟便および体重増加減少を含む他の臨床的徴候は、処置3週目および/または4週目で観察された。処置中断により、回復動物で臨床的徴候は観察されなかった。組織病理所見は、毒性の潜在的標的臓器が下部消化器および胸腺であることが示された。処置期間完了により、ストレス関連非特定応答であり、処置相中に生じ得ると考えられた胸腺萎縮以外、回復動物で臨床的徴候または組織病理所見は観察されなかった。

【0810】

実施例48：進行型固形腫瘍を有する患者におけるフェーズ1a/1b用量漸増、安全性、薬力学試験

この治験は、構造(I)の化合物の酒石酸塩の最大耐用量(MTD)の確率に十分な数の患者(約40患者)を治験のフェーズ1aパートで、次いで最大100名のさらなる患者をフェーズ1bパート(MTDで拡大および生検コホート)で登録する。登録患者は、ここに開示する治験薬物28日間中最初の21日に1日1回投与される。顕著な処置関連毒性または進行性疾患の証拠なく4週処置サイクルの完了を成功した患者は、同用量および投与スケジュールで処置を受け続ける。

この治験は、一定範囲にわたる用量での進行型固形腫瘍を有する患者への治験薬物の4週間毎の最初の21日の経口、連日投与のMTDおよびDLTを決定し、経口投与の薬物

10

20

30

40

50

動態の確立および／または客観的放射線評価による治験薬物の抗腫瘍活性について患者の観察である。例えば、治療の薬力学は、腫瘍組織、末梢血単核細胞(PBMC)、血漿および血清でのバイオマーカー評価および容易に接近可能な、低リスク腫瘍(局所侵襲性放射線により定義)を有する患者の腫瘍生検および／または免疫機能および／または免疫組織化学(IHC)、フローサイトメトリーまたは他の分子方法を使用する応答評価による、AXL脱制御のインビボマーカー決定(MTDでの処置の患者における)を含む。

【0811】

治験薬物

構造(I)の化合物は、AXLキナーゼを標的とする新規経口阻害剤であり、進行型癌と関連する間葉性表現型を逆転させる。前臨床試験は、インビトロおよびインビボ両者の治験で、多様な腫瘍タイプに対する単剤としての構造(I)の化合物の有望な抗腫瘍活性を示している。この構造(I)の化合物でのファースト・イン・ヒューマンフェーズ1a/1b治験は、難治性固形腫瘍を有する患者で実施される。フェーズ1a治験は、構造(I)の化合物の最大耐用量(MTD)の同定ならびに安全性プロファイルおよび推奨フェーズ2用量(RP2D)同定のために設計される。MTDが確立されたら、特定の腫瘍タイプの各最大20患者の5つのさらなるコホート(計最大100名のさらなる患者)がフェーズ1b治験でMTDで登録される。これらのさらなるコホートの各々に登録された患者から獲得したデータを、構造(I)の化合物を以前に大量に処置されている患者の特定の群に投与したときまたは免疫療法もしくはチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)との組み合わせで与えたときの安全性確認、探索潜在的バイオマーカー探索および活性の潜在的シグナル評価に使用する。構造(I)の化合物を21日間1日1回、経口投与し、続いて7日間休薬期間がある。幾つかの例では、28日サイクルを、患者が利益を示し続けるならば、そして構造(I)の化合物が合理的に忍容性が良好であるならば、繰り返す。

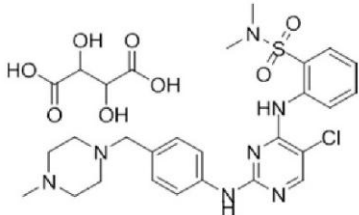
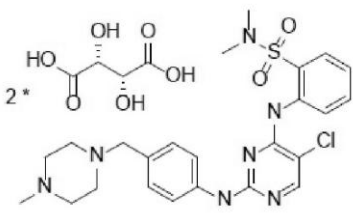
構造(I)の化合物の一酒石酸塩および構造(I)の化合物の二酒石酸塩(形態A；「治験薬物」)の2つの薬物をこの臨床治験で試験する。溶解度、安定性、調製時の再現性および他の物理的性状ならびに毒性および薬物動態について複数の酒石酸塩多形態の試験を含む構造(I)の化合物を薬物とするさらなる開発研究の結果(実施例23～27参照)、薬物の二酒石酸塩形態、形態Aが、さらなる臨床使用(「治験薬物」)のために選択された。試験した多形態は、先の構造(I)の化合物の臨床形態(形態B)で使用した薬物と比較して、全て類似する溶解度、毒性および薬物動態特徴を示した。選択した二酒石酸塩形態の構造(I)の化合物は、現在の臨床形態と比較した再現性に基づいた。

【0812】

両薬物形態の重要な化学的特徴の概要を表18に示す。

【表 20】

表 18. 臨床的薬物物質形態(形態Bおよび形態A)の命名法および顕著な化学的特徴

化学的特徴	臨床的薬物物質(形態B)	臨床的薬物物質(形態A)(「治験薬物」)(遊離塩基：酒石酸比 1 : 2)
化学名 (IUPAC)	{[5-クロロ-2-({4-[4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}-N,N-ジメチルベンゼン-1-スルホンアミド二酒石酸塩	{[5-クロロ-2-({4-[4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}-N,N-ジメチルベンゼン-1-スルホンアミド二(L)-酒石酸塩
記載	白色から灰白色粉末	灰白色から黄色から褐色粉末
化学的式	$C_{28}H_{36}ClN_7O_8S$	$C_{32}H_{42}ClN_7O_{14}S$
分子量	666.15ダルトン	816.23ダルトン
構造式		

10

20

治験薬物を硬ゼラチンカプセル中の粉末の経口形態として提供し(1 mg、4 mg、16 mg および 25 mg 用量はサイズ # 3 ; 100 mg 用量はサイズ # 0)、研究用の現行適正製造規範(cGMP)下に製造する。

治験薬物カプセルを 1 mg、4 mg、16 mg、25 mg および 100 mg 量で製剤し、ヘッドスペース充填剤としてのポリエステルコイルと共に円形高密度ポリエチレンビンに包装する。ボトルを次いでヒートシールし、チャイルドレジスタンスキャップを施し、二次包装として低密度ポリエチレンバッグに入れる。

【0813】

臨床治験結果

形態 B の構造 (I) の化合物を使用する最初の 3 用量レベルで処置した 9 患者からの薬物動態データは、サイクル 1 中の 1 日目に比して 21 日目の構造 (I) の化合物の高 C_{max} および AUC を示し、治験薬物蓄積を示唆した。さらに、構造 (I) の化合物は、9 患者中 8 患者で 21 日目投与前に検出可能であった。構造 (I) の化合物の投与前レベルをさらに特徴づけるため、さらなる PK サンプルを、サイクル 1 の 8 日目および 15 日目；サイクル 2 の 1 日目、8 日目、15 日目および 21 日目；およびサイクル 3 の 1 日目の投与前に集める。

データを、構造 (I) の化合物の標的レベルを支持するために集める。現在、投与は標準 mg/m^2 アプローチに基づく。あるいは、一定投与が使用され得る。BSA 依存性投与に対して一定投与を利用したとき、薬物暴露の患者間変動は小さいであろう。一定投与は MTD で開始する。平均用量は MTD 拡大安全性コホートで投与された用量に基づき計算する。

前臨床試験は、骨髄、消化管および胸腺が毒性の潜在的標的臓器である可能性を示唆する。ラットで、網状赤血球数が減少した；しかしながら、これらの所見はイヌでは観察されなかった。イヌで、粘膜裏層への最小ないし軽度傷害ならびに炎症が小腸および結腸粘膜で示された。胸腺萎縮もイヌで示された。嘔吐以外、他の顕著な有害作用はイヌで観察されなかった。前臨床 GLP 毒性試験は、観察された毒性は、胸腺萎縮以外、14 日の回復期間後可逆性であったことを示唆する。

7 つの異なる用量コホート(例えば、下記表 19 参照)の患者を、この治験において構造 (I) の化合物の酒石酸塩で処置した(形態 B)。用量制限毒性(DLT)は報告されなかった

30

40

50

。各 1 患者で生じた米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 (CTCAE) グレード 3 および 4 事象は、貧血、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、胸膜滲出液、尿路感染、腹水、高カリウム血症、高血圧、細菌腹膜炎、坐骨神経痛および卒倒を含んだ。これらの事象の何れも試験薬物関連とは考えられなかった。最も一般的なグレード 1 および 2 AE (すなわち、各 ≥ 3 患者 [13%] で生じたもの) は、悪心、嘔吐、疲労、貧血、下痢、低アルブミン血症、食欲減退、低マグネシウム血、頻脈および血小板減少症を含んだ。各 ≥ 3 患者 [13%] で生じ、構造 (I) の化合物と少なくとも多分に関連すると判断されたグレード 1 および 2 AE は、下痢、悪心、嘔吐、味覚異常および血小板減少症を含んだ。試験薬物と関連すると考えられた重度 AE または死亡はなかった。

【0814】

【表 21】

表 19. 試験した少なくとも 4 サイクルで疾患安定であった患者

コホート	用量	対象	組織学	# サイクル	最良応答
1	1.5 mg/m ²	102	乳癌 (ER+ / -HER2-) 8	SD	
2	3 mg/m ²	104	神経内分泌癌	12	SD
3	6 mg/m ²	108	前立腺腺癌	8	SD
4	9 mg/m ²	109	結腸腺癌 (KRAS 変異体)	6	SD
4	9 mg/m ²	110	黒色腫 (BRAF 野生型)	4	PR
4	9 mg/m ²	203	胆管細胞癌	4	SD
5	12 mg/m ²	111	子宮癌	6	SD
5	12 mg/m ²	204	脾臓	8	SD
7	21 mg/m ²	115	NSCLC	7 (継続中)	

用量制限毒性 (DLT) は報告されなかった。各 1 患者で生じた米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 (CTCAE) グレード 3 および 4 事象は、貧血、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、胸膜滲出液、尿路感染、腹水、高カリウム血症、高血圧、細菌腹膜炎、坐骨神経痛および卒倒を含んだ。これらの事象の何れも試験薬物関連とは考えられなかった。最も一般的なグレード 1 および 2 AE (すなわち、各 ≥ 3 患者 [13%] で生じたもの) は、悪心、嘔吐、疲労、貧血、下痢、低アルブミン血症、食欲減退、低マグネシウム血、頻脈および血小板減少症を含んだ。各 ≥ 3 患者 [13%] で生じ、構造 (I) の化合物と少なくとも関連するかもしれないと判断されたグレード 1 および 2 AE は、下痢、悪心、嘔吐、味覚異常および血小板減少症。試験薬物と関連すると考えられた重度 AE または死亡はなかった。

【0815】

試験デザイン

これは、フェーズ 1 a / 1 b、オープンラベル、用量漸増、安全性、薬物動態および薬力学試験である。

【0816】

(i) フェーズ 1 a - 用量漸増

出発薬物用量は、標準 3 + 3 デザインを使用して 28 日中 21 日間 1.5 mg/m² である。三 (3) 患者の連続的なコホートを、MTD が確立するまで用量を増やしながら処置す

る。用量制限毒性(DLT)非存在下、用量を改変フィボナッチ用量漸増スキームを使用して増加させる。

患者がDLTを経験した、最大3名のさらなる患者がその用量レベルで処置される。拡大6患者コホートでさらなるDLTが観察されなければ、用量を3患者の新コホートで漸増する。第一サイクル中、2以上の患者がある用量レベルでDLTを経験したら、次いでMTDを超えており、計6患者までが先の低用量レベルで処置される。この先の低用量レベルで6患者中0または1患者がDLTを経験するならば、この用量をMTDに減少させる。

【0817】

(ii) フェーズ1b – MTDで拡大および生検コホート

MTDが確立されたら、特定の腫瘍タイプの各最大20患者の5つのさらなるコホート(計最大100名のさらなる患者)がMTDで登録される。これらのさらなるコホートの各々に登録された患者から獲得したデータを、構造(I)の化合物を以前に大量に処置されている患者の特定の群に投与したときまたは免疫療法もしくはチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)との組み合わせで与えたときの安全性確認、探索潜在的バイオマーカー探索および活性の潜在的シグナル評価に使用する。これら5拡大コホートの各々の10患者投与前および後生検を受けることに同意することを必要とする。これらの生検を受ける全患者は‘生検コホート’を構成する。

患者は、許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまでサイクル1と同用量で28日サイクルで治験薬物を受け続ける。治験薬物用量の患者内漸増は許可されない。MTDが確立されたら、投与を、BSA依存からMTD拡大安全性コホートでの平均投与量に基づく一定用量に変える。

【0818】

患者集団

(i) フェーズ1a – 用量漸増

標準／承認化学療法を受けた後疾患進行を示したまたは治癒的治療がない組織学的に確認された固形腫瘍を有する患者。

【0819】

(ii) フェーズ1b – MTDで拡大および生検コホート

AXLが多様な固形悪性腫瘍で分散している事実に鑑み、MTDでのこの治験の用量拡大フェーズは、5コホートの特定の患者腫瘍タイプを含み、治験薬物を以前に大量に処置されている免疫療法抵抗性腫瘍またはEGFR⁺NSCLCを有する患者の群に単剤でまたは組み合わせレジメンで投与したときの安全性をさらに評価し、有効性の可能性があるシグナルを明らかにした。

a. 少なくとも2サイクル(8週間)の免疫療法後、少なくとも疾患安定の最良記録応答(すなわち、IRECISTによる記録されたSD、PRまたはCR)を達成した後進行しており、このタイプの処置に適すと考えられる、腫瘍を有する患者。*

b. ≤2種の経口TKIで少なくとも疾患安定の最良記録応答(すなわち、RECIST v1.1による記録されたSD、PRまたはCR)を達成した後最近進行が示され、このタイプの処置に適すと考えられる、EGFR⁺非小細胞肺癌(NSCLC)を有する患者。* 先の化学療法±免疫療法は、患者がEGFR TKIで現在の進行を明確に示す限り、許容される。

c. 標準治療が残っていないBRAF、KRASまたはNRAS変異結腸直腸癌(CRC)を有する患者。

d. プラチナ難治性／抵抗性であり、任意の数種の先の治療を受けている、持続性／再発性卵巣癌を有する患者。

e. 免疫療法または組み合わせBRAF／MEK阻害剤で進行しているBRAF変異黒色腫を有する患者。

* これらの拡大コホートに登録された免疫療法抵抗性腫瘍またはEGFR⁺NSCLCを有する患者は、それぞれ先の免疫療法またはTKIレジメンでの処置が継続され、治験

10

20

30

40

50

薬物が追加される。理論的根拠は、組み合わせが先の免疫療法またはTKIで進行している患者で優れることを示す前臨床データに基づく。

【0820】

編入基準：

本治験での参加に適格であるために、患者は次の編入基準を満たさなければならない。

1. フェーズ1a 治験登録は：
 - a. 進行型転移または進行性固形腫瘍と組織学的に確認された診断されている。
 - b. 患者の状態について臨床的利益を提供することが知られる確立された治療に難治性であるまたは不耐性である。
2. フェーズ1b 治験登録患者は、次の腫瘍タイプの人について基準を満たさなければならない。
 - a. 少なくとも2サイクル(8週間)の免疫療法後、少なくとも疾患安定の最良記録応答(すなわち、IRECISTによる記録されたSD、PRまたはCR)を達成した後進行しており、このタイプの処置に適すると考えられる、腫瘍を有する。
 - b. ≤ 2 種の経口TKI少なくとも疾患安定の最良記録応答(すなわち、RECIST v1.1による記録されたSD、PRまたはCR)を達成した後最近進行が示され、このタイプの処置に適すると考えられる、EGFR⁺NSCLCを有する。先の化学療法±免疫療法は、患者がEGFR TKIで現在の進行を明確に示す限り、許容される。
 - c. 標準治療が残っていないBRAF、KRASまたはNRAS変異CRCを有する。
 - d. プラチナ難治性/抵抗性であり、任意の数種の先の治療を受けている、持続性/再発性卵巣癌を有する。
 - e. 免疫療法または組み合わせBRAF/MEK阻害剤に応答しないBRAF変異黒色腫を有する。
3. 修飾RECIST v1.1またはiRECISTにより概説される測定可能なまたは評価可能な1以上の腫瘍を有する
4. ≤ 1 の米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)(世界保健機関[WHO])パフォーマンスを有する
5. ≥ 3 か月の余命を有する
6. ≥ 18 歳である
7. 妊娠検査陰性(妊娠可能な女性ならば)
8. 許容される肝臓機能を有する：
 - a. ビリルビン $\leq 1.5 \times$ 正常上限(ULN)。免疫療法を受けている患者はビリルビンレベル $< 3.0 \times$ ULNを有しなければならない。
 - b. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ALT/SGOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT/SGPT)およびアルカリホスファターゼ $\leq 2.5 \times$ 正常上限(ULN)。肝転移があるならば、 $\leq 5 \times$ ULNが認められる。免疫療法を受けている患者はALTおよびALTレベル $< 5.0 \times$ ULNを有しなければならない。
9. 許容される腎臓機能を有する：
 - a. 計算クレアチニークリアランス ≥ 30 mL/分
10. 許容される血液学的状態を有する：
 - a. 顆粒球 ≥ 1500 細胞/mm³
 - b. 血小板数 $\geq 100,000$ (plt/mm³)
 - c. ヘモグロビン ≥ 9 g/dL
11. 尿検査で臨床的に有意な異常がない
12. 許容される凝固状態を有する：
 - a. $1.5 \times$ 正常限界内のプロトロンビン時間(PT)
 - b. $1.5 \times$ 正常限界内の活性化部分的トロンボプラスチン時間(aPTT)
13. 妊娠できないか適切な避妊法の使用に同意する。性的に活発な患者およびパートナーは、治験前および試験参加中ならびに最後の治験薬物投与後少なくとも30日間、有効な避妊方法(バースコントロールのためのホルモンまたはバリア方法；または節制)を使用

しなければならない(セクション4.6.3参照)。この治験参加中女性が妊娠するか妊娠が疑われるならば、直ぐに処置医に連絡しなければならない。

14. あらゆる治験関連手続前にIRB承認インフォームドコンセントを読み、署名しなければならない。(患者が治験参加に関して再スクリーニングされるか、プロトコル補正が現在の患者のケアを変えるならば、新しいインフォームドコンセント書類に署名しなければならない。)

15. 5拡大コホートの各々における登録患者は局所侵襲性放射線学により決定して、安全かつ医学的に実行可能であるならば、治験前および治験中生検を積極的に考慮しなければならない(各生検時点で3~5コアサンプルが必要)。

【0821】

除外基準：

これらの除外基準の何れか一に適合する患者は、この治験の参加を禁じられる：

1. ニューヨーク心臓協会(NYHA)クラスIIIまたはIV、心臓疾患、1日目の前6か月以内の心筋梗塞、不安定不整脈または心電図(ECG)もしくは1日目の前14日以内の心臓負荷試験中の虚血の証拠がある。

2. 男性>450msecおよび女性>470msecの補正QT間隔(QTcF、フリデリシア法)を有する

3. 抗痙攣治療を必要とする発作障害を有する

4. 症候性中枢神経系転移疾患または1日目の前2週間以内の放射線療法、手術またはステロイド用量増加などの局所治療を必要とする疾患の存在

5. 低酸素血症(部屋の空気中で呼吸したとき $\leq 88\%$ の休息時 O_2 飽和と定義される)を有する重度の慢性閉塞性肺疾患を有する

6. 1日目の前2週間以内に診断的手術以外の大手術を受けている

7. 全身治療を必要とする、活動性の未制御である細菌、ウイルスまたは真菌感染がある

8. 妊娠または授乳中である

9. 治験エントリーの前、28日または5半減期以内の何れか早い方の期間以内に放射線療法、手術、化学療法または治験治療で処置を受けている(ニトロソウレアまたはマイトマイシンCについては6週間)

a. MTDで拡大コホートに登録したEGFR⁺NSCLCまたは免疫療法抵抗性腫瘍の患者には適用されない。

10. このプロトコルで必要とする方法に従う意思がないまたは能力がない

11. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、B型肝炎またはC型肝炎での感染が知られる。現在活動性ではない慢性肝炎の病歴を有する患者は適格である

12. 治験医および/またはスポンサーの意見でプロトコル目標を損ないかねない重度の非悪性疾患(例えば、水腎、肝障害または他の状態)を有する

13. 現在何らかの他の治験剤を受けている

14. 構造類似化合物、生物学的剤または製剤にアレルギー性反応を示したことがある

15. 吸収障害または吸収不良により下痢を伴う短腸症候群をもたらす可能性のある消化管の重大な手術を受けている

16. スルホンアミドに重度有害反応(例えば、過敏症反応、アナフィラキシー)の病歴がある

17. 免疫療法またはTKIレジメンに加えて治験薬物投与が計画された患者は現在高用量ステロイドを摂取してはならない(すなわち、15mg/日のプレドニゾンにほぼ等しい生理的用量)

【0822】

治験評価(投与前)

スクリーニング/ベースライン期間(最初の投与前14日以内)

次の活動および評価を治験薬物の最初の投与前14日以内に実施する：

- ・ インフォームドコンセント署名
- ・ 進行型転移または進行性固形腫瘍の組織学的に確認された診断ならびに腫瘍負荷の程

10

20

30

40

50

度、放射線評価、すなわち、胸部、腹部、骨盤のコンピュータ断層撮影(C T)走査；適切な腫瘍マーカー(例えば、P S A、C A 1 9－9)を含む疾患および疾患症状の全ての全測定値を含む完全病歴の収集および記録。

- ・ 身長(cm)および体重(kg)を含む全身々体検査の実施
 - ・ バイタルサイン(体温、心拍数、収縮期および拡張期血圧)記録
 - ・ 米国東海岸癌臨床試験グループ(E C O G)パフォーマンスステート(P S)評価
 - ・ Q T c F間隔評価を含む1 2誘導心電図(E C G)実施
 - ・ 検査値評価のための採血：
 - 血液学：百分率および血小板数を伴う全血算(C B C)
 - 血清生化学
 - 凝固状態：プロトロンビン時間(P T)および活性化部分的トロンボプラスチン時間(a P T T)
 - ・ 完全尿検査用の尿サンプル採取
 - ・ 妊娠可能な女性のベーターヒト柔毛膜性ゴナドトロピン(β －h C G)妊娠検査用尿または血清サンプル採取
 - ・ 生検コホートに登録した患者の投与前腫瘍生検実施
 - 「生検コホート」は、必要な投与前および投与後腫瘍生検(各生検時点で3～5コアサンプルが必要)を受けることに同意したM T Dでの5拡大コホートに登録した患者を含む。
 - ・ 過去1 4日以内の全処方薬物、非処方薬物および栄養補助食品を含む全併用薬記録
- 【0 8 2 3】

サイクル1の最初の投与前7 2時間以内

次の活動および評価を、治験薬物の1回目の投与(1日目)前7 2時間以内のどこかで行う：

- ・ 体重(kg)を含む完全身体検査の実施およびB S Aの計算
- ・ 検査値評価のための採血：血液学および血清化学
- ・ 妊娠可能な女性の β －h C G妊娠検査のための尿または血清サンプル採取
- ・ バイオマーカー評価のためのP B M C、血漿および血清のための採血
- ・ 腫瘍組織記録の取得
- ・ 全処方薬物、非処方薬物および栄養補助食品を含む全併用薬記録

全ての組み入れ／除外基準をレビューし、患者が治験への組み入れのための全適格基準を満たしているか決定する。患者登録についてのメディカルモニター(またはデザイニー)の承認を得る。

【0 8 2 4】

治験処置

治験薬物(酒石酸塩)の投与量を、体表面関(B S A)の変化を反映するように各新処置サイクルの開始時に計算し、この変化は処置サイクル内でも生じ得るが、同サイクル内の全処置についてそのまま維持する。用量を、計算した数値が< 0.5であるならば、カプセルの治験薬物の量に基づき、最も近い達成可能な用量に切り捨てる。用量を、計算した数値が $\geq$ 0.5であるならば、利用可能なカプセル量に基づき、最も近い達成可能な用量に、次のレベルまで切り上げる。患者用量体重のベースラインと比較して $\geq$ 1 0 %増加または減少のときのみ、調節する。

拡大安全性コホートでM T Dが決定されたら、治験薬物(二酒石酸塩)を、B S A基準ではなく、一定用量で投与する。

治験薬物を、2 1日間1日1回経口投与し、続いて7日休薬日がある(各サイクル= 2 8日)。投与を、疾患進行または許容されない毒性非存在下、全サイクルを反復し得る。治験薬物は、すべての食事または他の薬物の摂取の少なくとも1時間前に、最大2 0 0 mLまたは7 液量オンスの水で、一夜絶食後の朝に摂取しなければならない。

P KおよびP Dサンプリングが処置の最初の2サイクルで行われるため、サイクル1からサイクル2への適時の移行を確実にするために努力を尽くす(すなわち、サイクル間に

延長遅延はない)。

この治験の治験薬物の安全性および有効性評価は2相で行う：フェーズ1 a：用量漸増およびフェーズ1 b：MTDで拡大および生検コホート

【0825】

フェーズ1 a (用量漸増)：3患者コホート

出発薬物用量は、標準3+3デザインを使用して28日中21日間1.5 mg/m²である。各コホートの第一患者がDLTなく14日間の投与を完了したら、第二および第三患者は、同用量で同時に登録される。最後の登録患者がDLTの観察なく28日目を完了し、次に高い構造(I)の化合物用量レベルがまだ治験されていないならば、用量を、表20に提供する用量レベルに従い、新3患者コホートで改変フィボナッチ用量漸増スキームに従い増加させる。

【表22】

表20. 用量漸増

用量レベル	提案1日用量	前の用量からの増分 ^a	コホートあたりの患者数
-1 ^b	1 mg/m ²	-33%	3~6
1	1.5 mg/m ²	開始用量	3~6
2	3 mg/m ²	100%	3~6
3	6 mg/m ²	100%	3~6
4	9 mg/m ²	50%	3~6
5	12 mg/m ²	33%	3~6
6	16 mg/m ²	33%	3~6
7	21 mg/m ²	33%	3~6
8	28 mg/m ²	33%	3~6
9	37 mg/m ²	33%	3~6
10	49 mg/m ²	33%	3~6
11 ^c	65 mg/m ²	33%	3~6

^a 治験の経過中、さらなるおよび／または中間用量レベルを加えることは可能である。

^b 用量レベル-1は、開始用量レベルからの用量減少が必要であった患者の処置用量を表す。開始用量レベルが予期されないまたは許容されない毒性と最初に関連するならば、低用量レベルとしての意義を有する。

^c 臨床的に示されるならば、65 mg/m²より高い用量レベルも試験し得る。

ある用量レベルで3患者中1患者でDLTが観察されたら、3名までのさらなる患者が登録され、その用量レベルで処置される。3名までのさらなる患者がある用量レベルに追加されるとき、これら6患者中1患者のみがDLTを経験するならば、用量を次用量レベルに増加させる。その用量レベルで3~6患者中≥2患者がDLTを経験するならば、用量先の(低)用量レベルおよびに減少させ、さらに3名の患者をその用量レベルで登録する。

6患者の何れかのうち0または1患者がDLTを経験するが、次に高い用量レベルを既に試験しているならば、現在の用量をMTDと宣言し、治験をフェーズ1 bに進める。MTDは、6患者中≤1患者がサイクル1中にDLTを経験し、次に高い用量で3~6患者中少なくとも2患者がサイクル1中DLTを経験している用量と定義される。

【0826】

フェーズ1 b：MTDで拡大および生検コホート

MTDが確立されたら、下記の種々の疾患特徴を有する各最大20患者の5つのさらなるコホート(計最大100名のさらなる患者)が登録され、フェーズ1 b治験で処置される。治験薬物は、BSAに従う代わりに一定用量で投与される。これらのさらなるコホートの各々に登録された患者から獲得したデータを、治験薬物を以前に大量に処置されている患者の特定の群または免疫療法またはTKIとの組み合わせで与えたときの安全性確認、

探索潜在的バイオマーカー探索および活性の潜在的シグナル評価に使用する。これら5拡大コホートの各々の10患者投与前および後生検を受けることに同意することを必要とする。これらの生検を受ける全患者は「生検コホート」を構成する。5つの別々の拡大コホート登録およびMTDでの処置は上の患者集団セクションに記載される。

【0827】

毒性の管理および投与量修飾

毒性の管理

有害事象は、治験責任医により臨床的に適用されると判断されたときは、併用薬により処置し得る。全併用薬を適切なソースおよび適切なCRFに記録する。

強度が中程度～重度であり、関連するかもしれない、多分関連するまたは確実に関連すると考えられる有害事象は、罹患治験患者の処置停止をもたらし得る。このような停止は、できるだけ早い時期にスポンサーのメディカルモニターによりレビューされる。スポンサーのメディカルモニターのレビューに従い、治験患者は、事象の性質および重症度により、治験から永久に撤退し得る。

【0828】

用量制限毒性(DLT)

DLTは、基礎疾患または外的原因(例えば疾患進行)に明らかにまたは証明可能に関連付けられない限り、属性と無関係にサイクル1内で観察された次の事象の何れか一つとして定義される

- ・グレード3以上の発熱性好中球減少症
- ・連続 ≥ 7 日間グレード4絶対的好中球数(ANC)
- ・グレード4血小板減少症またはグレード3臨床的に顕著な出血を伴うまたは血小板輸血を必要とする血小板減少症
- ・最適医療管理にかかわらず48時間を超えて継続する悪心、嘔吐、下痢および電解質平衡障害を含むグレード3または4非血液学的AE
- ・処置下発現有害事象または関連重度の検査値による ≥ 2 週間の投与遅延

【0829】

用量修飾

治験薬物の用量はサイクル1の間減少しない。治験薬物の用量は、治験薬物を複数サイクル受けた患者で調節し得る。1用量レベルの用量減少は、前のサイクル中に生じた毒性の観察に基づき、許容される。毒性または回復遅延により先に用量減少したすべての患者で用量再増加は許可されない。全用量修飾は、メディカルモニターと検討し、承認される必要がある。

患者が毒性を経験したら、患者は、表2.1に定義のとおり治験薬物を受け続け得る。

【表2.3】

表2.1. 毒性に基づく用量調節指針

薬物関連AE	行動
グレード1	現用量レベル
グレード2	メディカルモニターの合意のもと、1用量レベル用量減少するのは治験医の選択肢
グレード3*	メディカルモニターの合意のもと、 $\leq$ グレード1への回復により保留、次いで1用量レベル用量減少。
グレード4	治験医およびメディカルモニターがレビューして、患者が $\leq$ グレード1への回復により適切に用量を減らして治験を継続できるか否か、決定する。

* 最適以下の管理で若干の(治験医判断に基づく)グレード3嘔吐または下痢は除外。先ず試験した次に低い用量レベルへの用量減少を行う。新しく減らした用量レベルで1以上

のサイクルの間さらなる毒性が生じるならば、さらなる減少は許可されず、患者は治験を終了しなければならない。

D L Tを経験した患者は治験医およびメディカルモニターが患者にとって減らした用量で継続するのが最善であると決定し、かつ毒性がグレード 2 以上に回復したときのみ以外は、治験参加を中止する必要がある。

用量減少は、D L T基準を満たさなくても、何らかの血液学的または非血液学的毒性の回復がないために 2 週間を超えて処置が遅れている患者で必要である。2 週遅延後処置できないおよび最終的に回復した患者のその後の再処置は、個々の患者の潜在的ベネフィット／リスクを考慮して決定される。さらに、用量減少は、D L Tの基準を満たしていない毒性を有する患者で許可される。

10

組み合わせ治療(すなわち、先の免疫療法またはT K Iレジメンと治験薬物)を受けているフェーズ 1 b 治験登録患者で、免疫療法またはT K Iレジメンの修飾は、各承認薬物の完全な処方情報に従う。

【0830】

併用薬および治療

先の治療

本処置の対象となる患者は、1 以上の先の治療を受けていてよい。

【0831】

併用治療

併用治療は、患者が使用する新規または既存の薬物または治療であり：

20

- ・ 処方薬、市販薬、避妊ピル／パッチ／ホルモンデバイスおよびホメオパシー製剤を含むが、これらに限定されない薬物

- ・ 熱／レーザー／放射線処置、ビタミン、生薬／サプリメントを含むが、これらに限定されない非薬物治療を含む。

スクリーニング過程中(予期される最初の治験薬物投与の 14 日前まで)、全併用治療、投薬および処置の情報は、診断または使用理由と共に、ソースドキュメントおよび適切な C R F に記録される。

患者が最初の治験薬物を投与されたら、併用治療の記録は、有害事象(A E)の処置のためにとられた何らかの新薬または既存の投薬の変更に限定される。これらの治療は、診断または使用理由と共にソースドキュメントおよび適切な C R F に記録される。有害事象の処置に使用されたこれらの治療は、A Eとリンクさせ、A Eの記録も完全でなければならない。

30

【0832】

許可される治療

患者の健康および福利に必要であり、治験評価を妨害しない併用薬は、治験医の裁量で治験中許可される。これは、治験責任医の指示の下、A Eおよび／または併発疾患の処置のための適切な薬物の使用を含む。このような治療は全て起源および適切な C R F を記録しなければならない。

40

顆粒球コロニー刺激因子または顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子などの造血コロニー刺激増殖因子での処置は、患者がD L Tを経験しない限り、サイクル 1 では適用されない。赤血球刺激剤での処置は、治療の第一サイクルの間は開始できない。患者が赤血球刺激剤の定用量で処置されているならば、サイクル 1 中およびその後のサイクルで同じ用量でその薬物の使用を継続し得る。

免疫療法と治験薬物を受けている患者は、治験医の裁量で、免疫応答 A E の処置に併用ステロイドを受け得る。

【0833】

禁止治療

次の薬物は全患者で併用から除外される。

- ・ 最初の治験薬物投与前 1 か月およびその後の治験処置のサイクルの間の抗癌治療(化学

50

療法、放射線療法、免疫療法)。フェーズ1b治験に登録されているEGFR⁺NSCLCまたは免疫療法抵抗性腫瘍を有する患者は、それぞれ先の免疫療法またはTKIレジメンでの処置が継続され、治験薬物が追加される。

・ CYP2C19代謝群：治験処置前にCYP2C19代謝群を受けている患者は、注意深くモニターされるべきである。可能であるならば、治験医は最初の投与前にCYP2C19基質での患者の処置を止めるかまたは最低でも、CYP2C19代謝群ではない別の、しかし同等な処置に切り替えるべきである。患者のCYP2C19代謝群を続けなければならないならば、治験薬物での処置を注意深く続け、患者を治験期間中注意深く観察しなければならない。

・ 患者は、シメチジン、ラニチジンおよびファモチジンなどのH₂-受容体アンタゴニストまたは何らかのプロトンポンプ阻害剤、例えばオメプラゾール、ランソプラゾール、エソメプラゾールおよびパントプラゾールを摂取してはならない。患者は、これらの薬物を処置開始前7日以内に中止しなければならない。

【0834】

女性患者の避妊要求

性的に活発な患者およびパートナーは、治験エントリー前および治験参加中および最後の治験薬物投与後30日、失敗の少ない有効な避妊方法を使用しなければならない。次は有効と考えられる避妊である：(1)経口避妊ピル；(2)コンドーム＋殺精子剤；(3)ペッサリー＋殺精子剤；(4)節制；(5)患者またはパートナーの外科的不妊；(6)患者またはパートナー閉経後2年超；または(7)注射可能またはインプラント剤／デバイス。

【0835】

処置評価

(i) サイクル1

1日目(およびその他記載するとおり)

- ・ 最初の投与前のバイタルサイン(体温、心拍数、収縮期および拡張期血圧)記録
- ・ 最初の投与前のベースライン徴候および症状記録
- ・ QTcF間隔評価を含む12誘導ECGの実施：

フェーズ1a患者について：含むべきECG時点は、最初の投与前直前、投与後0.5時間、1時間、2時間(各時点±10分ウィンドウ)および4時間(±20分ウィンドウ)

フェーズ1b患者について：免疫療法抵抗性およびEGFR⁺NSCLCコホートへの最初の3患者登録についてのECG時点は、最初の投与前直前；投与後0.5時間、1時間、2時間(各時点±10分ウィンドウ)および4時間(±20分ウィンドウ)を含む。

他の全フェーズ1b患者について：QTcF間隔評価を含む12誘導ECGは投与前のみ実施投与

・ セクション7.4のスケジュールに従う評価のためのPBMC、血漿および血清試験のための採血

・ PKパラメータ分析のための採血

1～21日目毎日

- ・ 患者に治験薬物を1～21日目毎日経口摂取するよう指示
- ・ 服用日誌に服用した日付および時間を記録するよう患者に指示

毎週(8日目、15日目、22日目[±3日])

次の活動および評価を、サイクル1中、毎週(またはその他記載するとおり)実施する：

- ・ 8日目および22日目、セクション7.4に従うバイオマーカー評価のためのPBMC、血漿および血清試験のための採血
- ・ 簡易身体検査の実施
- ・ バイタルサイン(体温、心拍数、収縮期および拡張期血圧)記録
- ・ 検査値評価のための採血：血液学；血清生化学
- ・ 8日目、15日目および21日目、PKパラメータ分析のための採血
- ・ 有害事象(AE)評価
- ・ 全処方薬物、非処方薬物および栄養補助食品を含む全併用薬記録

10

20

30

40

50

【0836】

(ii) サイクル 2

1 ～ 2 1 日目 毎日

- ・ 患者に治験薬物を 1 ～ 2 1 日目 毎日経口服用するよう指示
- ・ 服用日誌に服用した日付および時間を記録するよう患者に指示

1 日目

次の活動および評価をサイクル 2 の 1 日目に実施する：

- ・ 体重(kg)を含む全身々体検査の実施および B S A の計算
- ・ E C O G P S 評価
- ・ 妊娠可能な女性の β -h C G 妊娠検査のための尿または血清サンプル採取
- ・ 投与直前の Q T c F 間隔の評価を含む 1 2 誘導 E C G の実施
- ・ バイオマーカー評価のための P B M C、血漿および血清試験のための採血
- ・ P K パラメータ分析のための採血

10

毎週(8 日目、1 5 日目、2 2 日目[± 3 日])

次の活動および評価を、サイクル 2 の間毎週行う：

- ・ 簡易身体検査(8 日目、1 5 日目、2 2 日目)
- ・ バイタルサイン(体温、心拍数、収縮期および拡張期血圧)記録
- ・ 検査値評価のための採血：血液学；血清生化学
- ・ 8 日目、1 5 日目および 2 1 日目、セクション 7.3 のスケジュールに従う P K パラメータ分析のための採血
- ・ 有害事象(A E)評価
- ・ 全処方薬物、非処方薬物および栄養補助食品を含む全併用薬記録

20

2 8 日目(− 4 日)

- ・ ベースライン取得時と同じ方法を使用する適切な腫瘍マーカーを含む R E C I S T v 1.1 および i R E C I S T を使用する応答および腫瘍負荷評価
- ・ 生検コホート登録患者の投与後腫瘍生検実施。理想的には、生検は、実行可能であり、完全であるならば投与前生検と同じ一般的な場所からおよび原発ではなく転移病変から得る。三乃至五(3 ～ 5)コアサンプルが各生検時点で必要である。

【0837】

(iii) サイクル ≥ 3

30

患者は、許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまでサイクル 1 の間与えたのと同じ用量で 2 8 日サイクルで治験薬物を受け続け得る。次の奇数サイクル前に、応答および腫瘍負荷を評価し、応答／臨床的利益の継続を確認しなければならない。

1 ～ 2 1 日目 毎日

- ・ 患者に治験薬物を 1 ～ 2 1 日目 毎日経口服用するよう指示
- ・ 服用日誌に服用した日付および時間を記録するよう患者に指示

1 日目

次の活動および評価を、処置のサイクル 3 および全てのその後のサイクルの 1 日目に実施する：

- ・ 体重(kg)を含む全身々体検査の実施および B S A の計算
- ・ E C O G P S 評価
- ・ 妊娠可能な女性の β -h C G 妊娠検査のための尿または血清サンプル採取
- ・ 投与直前の Q T c F 間隔の評価を含む 1 2 誘導 E C G の実施(サイクル 3 のみ)
- ・ バイオマーカー評価のための P B M C、血漿および血清試験のための採血
- ・ P K パラメータ分析のための採血(サイクル 3 のみ)

40

1 日目および 1 5 日目(± 3 日)

次の活動および評価を、処置のサイクル 3 およびその後の全サイクルで 2 週毎に実施する：

- ・ 簡易身体検査(1 5 日目)
- ・ バイタルサイン(体温、心拍数、収縮期および拡張期血圧)記録

50

- ・ 検査値評価のための採血：血液学；血清生化学
- ・ 有害事象(AE)評価
- ・ 全処方薬物、非処方薬物および栄養補助食品を含む全併用薬記録

28日目(−4日)

次の活動および評価を、全偶数サイクル(すなわち、サイクル4、サイクル6など)で28日目(−4日)に行う：ベースライン取得時と同じ方法を使用する適切な腫瘍マーカーを含むRECIST v1.1およびiRECISTを使用する応答および腫瘍負荷評価。

【0838】

評価基準

安全性エンドポイント

10

経口治験薬物の耐容性および毒性を、身体検査、バイタルサイン、臨床検査、DLTおよび全死亡原因を含む承諾および未承諾有害事象の評価により評価する。

処置により発生した有害事象の発生率を、治験薬物用量レベル内でMedDRA基本語および器官別大分類レベルで要約する。同様の要約を、(1)医師が治験処置に関連すると判断したものおよび(2)重度有害事象(SAE)などのAEのサブセットについて行う。

他の所定の安全性評価(例えば、臨床検査パラメータおよびバイタルサイン)を、平均、標準逸脱、メジアン、ベースライン値からの最小および最大変化を使用して、治験薬物用量レベルにより要約する。

【0839】

有効性エンドポイント

20

治験薬物での処置に対するあらゆる客観的応答を、フェーズ1b治験で併用免疫療法を受けている患者についてRECIST v1.1を使用して記す(Eisenhauer et al. “New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)” Eur J Cancer 2009, 45, 228-247) definitions of response or the iRECIST guidelines (see, e.g., Seymour et al. “RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics.” Lancet Oncol 2017, 18, e143-e152参照)。以下に要約を記載する。

【0840】

(i) 固形腫瘍の応答評価基準(RECIST)、v1.1

応答基準 — 標的病変の評価は以下を含む。

30

- ・ 完全応答(CR)：全標的病変の消失。あらゆる病的リンパ節(標的であれ非標的であれ)は短軸が<10mmまで減少していなければならない。
- ・ 部分的応答(PR)：参照ベースライン径和(sum of diameters)を参照ベースラインとしてとって、標的病変の径和の少なくとも30%減少。
- ・ 進行性疾患(PD)：治験での最小和を参照ベースラインとしてとって、標的病変の径和の少なくとも20%増加(それが治験の最小であるならば、ベースライン和を含む)。20%の相対的増加に加えて、少なくとも5mmの絶対的増加を示さなければならない。(注：1以上の新規病変の出現も進行と見なす)。
- ・ 疾患安定(SD)：治験中の最小径和を参照としてとって、PRとするのに十分な退縮も、PDとするのに十分な増加もない。

40

応答基準 — 非標的病変の評価は以下を含む。

- ・ 完全応答(CR)：全非標的病変の消失および腫瘍マーカーレベルの正常化。全リンパ節は、非病的サイズでなければならない(<10mm短軸)。
- ・ 非CR/非PD：1以上の非標的病変持続および/または正常上限を超える腫瘍マーカーレベルの維持。
- ・ 進行性疾患(PD)：存在する非標的病変の非多義的進行*(注：1以上の新規病変の出現も進行と見なす)

「非標的」病変のみの明らかな進行は例外的であるが、このような状況で、処置医の意見が優先し、進行状態はレビューパネルにより後に確認されるべきである(または試験議長)。

50

【0841】

(ii) 免疫療法を使用する治験の固形腫瘍の応答評価基準(i R E C I S T)

‘偽進行’として知られる現象が免疫療法(すなわち、チェックポイント阻害剤および他の免疫調節剤)を受けている固形腫瘍を有する患者で生じ得る。偽進行では、腫瘍体積は、真の疾患進行ではなく、免疫細胞浸潤の結果として一時的に増加し得る。R E C I S T作業部会のメンバーは、米国および欧州の数製薬会社および規制当局からのインプットと共に、これらの患者における腫瘍負荷変化を評価するi R E C I S Tガイドラインの草案を作った。伝統的R E C I S Tガイドラインに類似するものの、i R E C I S Tは、疾患が進行したと見なすには、腫瘍負荷の上昇の最初の証拠後、4～8週間腫瘍成長継続を示すためのさらなる造影を必要とする(疾患安定は疾患進行に入れられない)。

10

【0842】

薬物動態エンドポイント

経口治験薬物の血漿濃度は、平均、n、標準逸脱、変動係数、最小、最大およびメジアンを含む記述統計により要約する。治験サンプルの分析前に、アッセイ感受性、特異性、直線性および再現性が記録される。

経口治験薬物およびもしあれば既知代謝物質の血漿P K分析および用量比例は、フェーズ1 a 治験の全患者登録ならびにフェーズ1 b 治験の選択コホートに登録された患者でサイクル1の1日目および21日目に決定される。

P Kスケジュールは、フェーズ1 a 治験における全患者登録で行う。

フェーズ1 b 治験で、このP Kサンプリングスケジュールは、M T Dで拡大コホートに登録され、先の抗癌治療と組み合わせて治験薬物を受けているE G F R⁺ N S C L Cまたは免疫療法抵抗性腫瘍を有する患者にのみ適用される。

20

【0843】

薬力学エンドポイント

P B M C、血漿および血清を集めて、G A S 6およびA X Lを含むが、これらに限定されない予測バイオマーカーに対する治験薬物の効果を評価する。

投与前腫瘍生検(最初の投与前14日以内)および投与後腫瘍生検(サイクル2、28日目[-4]日)を、5フェーズ1 b 拡大コホート(生検コホート)各々の10患者登録で実施し、予測バイオマーカーに対する治験薬物の効果を評価する。投与前生検が不可能であるならば、記録保存組織(4週間のスクリーニング内で集めた3～5個の個々のコアサンプル)が、スポンサーの承認のもと代わりに提供され得る。理想的には、投与後生検は、実行可能であり、完全であるならば投与前生検と同じ一般的な場所からおおよそ原発ではなく転移病変から得る。三乃至五(3～5)の個々のコアサンプルが各生検時点で必要である。腫瘍組織を多様な方法を使用して試験して、治験薬物暴露後の潜在的バイオマーカーの変化を評価する。これらP D分析は本来探索的であり、薬物動態パラメータならびに有効性および安全性の何らかのシグナルと組み合わせて評価され、潜在的バイオマーカーの変化と何らかの相関があるか見る。

30

記録腫瘍組織(入手可能であるならば)、原発および転移部位)が潜在的予測バイオマーカーの評価のために全患者から要請される。

【0844】

有害事象

有害事象(A E)は、薬物に関連すると見なされと否とに関わらず、ヒトにおける薬物の使用と関連して生じる何らかの不都合な医学的事象であると定義される。それ故に、A Eは、医薬品との関連に関わらず、薬物の使用と一過性に関連するあらゆる望ましくないおよび意図しない徴候(異常検査値所見を含む)、症状または疾患であり得る。

疑わしい有害反応は、薬物が有害事象を引き起こす合理的可能性がある、何らかの有害事象を意味する。治験新薬(I N D)安全性報告の目的で、‘合理的可能性’は、薬物と有害事象の間の因果関係を示唆する証拠があることを意味する。

予期しない有害事象または予期しない疑わしい有害反応：有害事象または疑わしい有害反応は、現時点での治験医への資料(Invesigator's Brochure)に挙げられていないかま

50

たは観察された特異性または重症度で載っていないか、または、一般的治験計画(臨床治験プロトコル)に記載されるリスク情報と一致しないものと見なされる。

【0845】

毒性は、NCI CTCAE, version 4.03により評価される。NCI CTCAEグレードが利用不可能であるならば、治験医は次の毒性等級付けを使用する：軽度、中程度、重度、生命に関わるまたは致命的。

【表24】

表21A. 毒性のグレード

・グレード1 — 軽度：	一過性または軽度の不快感、活動の制限なし、医学的介入／治療不要。
・グレード2 — 中程度：	活動の軽度から中程度の制限—多少の介助を要し得る、医学的介入／治療の不要か最小。
・グレード3 — 重度：	活動の顕著な制限、通常多少の介助を要する。医学的介入／治療必要、入院を要し得る。
・グレード4 — 生命に関わる：	活動の極度の制限、相当な介助必要、生命が脅かされる(死の差し迫った危険)、重大な医学的介入／治療を要す、入院またはホスピスケアの可能性。
・グレード5 — 致命的	死に至る。

10

20

有害事象(AE)の治験薬物との関係は次のとおり定義されるべきである。

【表25】

・ 無関係：	AEは治験薬と明らかに無関係
・ 可能性が低い：	AEと治験薬の関係は疑わしい
・ 可能性がある：	AEは治験薬と関係している可能性あり
・ 可能性が高い：	AEは治験薬と関係する高度の可能性あり
・ 確実：	AEは治験薬と明らかに関係する

30

【0846】

重度有害事象(SAE)は、重大な危険、禁忌、副作用または使用上の注意を指示するあらゆる体験と定義される。SAEは次のものを含む。

- ・ あらゆる死または
- ・ あらゆる生命を脅かす事象(すなわち、患者は、発生した事象により死の差し迫った危険に直面している)、または
- ・ 持続的に、重篤に、重度にまたは永久に障害を与えるまたはそのような障害を阻止する介入を必要とするあらゆる事象、または
- ・ 患者の入院または入院延長を必要とするあらゆる事象、または
- ・ あらゆる先天性異常／出生時損傷、または
- ・ 患者を危険にさらし得るまたは上記の他の転帰の一つを阻止するために介入を必要とし得るあらゆる医学的に重大な事象。

40

【0847】

実施例49：先に処置された慢性リンパ球性白血病(CLL)／小リンパ球性リンパ腫(SLL)を有する患者における安全性、薬物動態、薬力学および臨床活性を試験するための複合フェーズ1／2治験

構造(I)の化合物(実施例48に記載)は、AXLキナーゼを標的とする新規経口阻害剤であり、進行型癌と関連する間葉性表現型を逆転させる。化合物は、患者が高リスク因子(すなわち、17p／P53欠失)を有しても、他の薬剤(すなわち、イブルチニブ)で進行

50

していても、患者から直接採取したC L L B細胞で目覚ましい単剤活性を示すことが示されている。この治験は、先に処置されたC L Lの患者で28日サイクルで28日間1日1回経口投与される治験薬物(実施例48に記載)の最大耐用量(M T D)、安全性プロファイルおよび推奨フェーズ2用量(R P 2 D)を決定するために設計される。幾つかの例では、処置サイクルは、患者が利益を示し続け、治験薬物が合理的に良好な忍容性を示すならば、反復される。

治験薬物は、経口形態で、硬ゼラチンカプセル中の粉末(1 mg、4 mg、16 mgおよび25 mg用量はサイズ#3; 100 mg用量はサイズ#0)として提供され、研究用の現行適正製造規範(c G M P)下に製造する。

治験薬物カプセルを1 mg、4 mg、16 mg、25 mgおよび100 mg量で製剤し、ヘッドスペース充填剤としてのポリエステルコイルと共に円形高密度ポリエチレンビンに包装する。ボトルを次いでヒートシールし、チャイルドレジスタンスキャップを施し、二次包装として低密度ポリエチレンバッグに入れられる。

承認医薬品であるイブルチニブは、商業的に入手可能な供給源から得る。経口投与用イブルチニブカプセルは、活性成分として140 mgイブルチニブを含む白色不透明カプセルとして提供される。各白色不透明カプセルに黒色インクで「i b r 140 mg」と印をつける。

【0848】

フェーズI 治験の目標は次のものを含む

・ 次の患者群で28日間1日1回経口投与される(各サイクルは28日; 無薬物期間なし)ときの治験薬物の安全性および毒性プロファイルの特徴づけ:

ー 群1(治験薬物単剤療法): B細胞受容体アンタゴニスト、B C L - 2アンタゴニストまたはC L L / S L Lの他の治験処置剤に不耐性であるまたは疾患進行したC L L / S L Lを有するもの

ー 群2(治験薬物およびイブルチニブ組み合わせ治療): イブルチニブで進行したが、なお処置提供者がイブルチニブ治療継続が患者にとって最善であると考えているC L L / S L Lを有するもの

・ 定義した患者群にこのスケジュールで経口投与したときの治験薬物のR P 2 D決定
・ 客観的応答率([O R R]、すなわち、2018 International Workshop on CLL (IWCLL)が設定したガイドラインに従い定義した患者群の完全応答率[C R]と部分応答率[P R]の和)の決定による経口治験薬物の抗白血病活性の何らかの証拠についての患者の観察

・ 定義した患者群における経口治験薬物の薬物動態(P K)評価
・ 末梢血サンプルおよび骨髄の可溶性A X L、A X L発現およびリン酸化、成長停止特異的遺伝子6(G A S 6)および間葉性転写因子を含むが、これらに限定されない検体の評価により定義した患者群の経口治験薬物の疾患および薬力学(P D)と関連する潜在的バイオマーカーの試験

【0849】

フェーズII 治験の目標は次のものを含む

・ 2018 IWCLLにより示されるガイドラインによる2つの定義された患者群のO R Rの決定

・ 応答持続時間(D o R、すなわち、腫瘍応答から疾患進行までの時間)の決定

・ 無進行生存(P F S、すなわち、最初の投与から客観的腫瘍進行または死までの時間)の決定

・ 全生存率(O S、すなわち、最初の投与から何らかの原因の死までの時間)の決定

・ 末梢血サンプルおよび骨髄の可溶性A X L、A X L発現およびリン酸化、成長停止特異的遺伝子6(G A S 6)および間葉性転写因子を含むが、これらに限定されない検体の評価により定義した患者群の経口治験薬物の疾患および薬力学(P D)と関連する潜在的バイオマーカーの試験

【0850】

処置計画の判断

10

20

30

40

50

開始用量は、ラットおよびイヌ G L P 毒性試験ならびに進行型転移または進行性固形腫瘍を有する患者のフェーズ 1 治験の予備的結果(実施例 4 8 参照)両者の完全なレビューに基づく。構造 (I) の化合物を、G L P 毒性試験で 2 8 日間各日に 1 回経口投与した。ラットで、全所見は可逆性であるかまたは臨床的に重大とは考えられず、N O A E L を 2 mg/kg または 12 mg/m^2 と決定した。動物毒性および安全性試験に基づき、構造 (I) の化合物の開始用量は 1.5 mg/m^2 / 日であった。

この固形腫瘍治験で得た臨床経験および最初の 6 コホートで用量制限毒性 (D L T) が観察されなかったことに鑑みて、群 1 の構造 (I) の化合物の酒石酸塩の開始用量 (単剤療法) は 25 mg 一定用量である。開始用量は、現在のフェーズ 1 a 固形腫瘍治験より約 1 用量レベル低い (上記実施例 4 8)。群 2 患者 (組み合わせ治療) は、群 1 より 1 用量レベル低くまたは 20 mg 一定用量で開始し、特にイブルチニブと構造 (I) の化合物の酒石酸塩の組み合わせの安全性を確実とした。特に経口投与薬物で体格に基づく用量の代わりに一定用量の使用は、患者および医師による薬物の使用を容易にし、必要な投与量強度の数を減らし、コンプライアンスを改善するため、好ましい。

構造 (I) の化合物の酒石酸塩が固形腫瘍治験の日まで忍容性が良好であったため、単剤療法アームの 25 mg の開始用量は 700 mg に相当する ($25 \text{ mg} \times 28$ 日または固形腫瘍治験の現在の用量の 80%)。組み合わせアーム (すなわち、構造 (I) の化合物の酒石酸塩とイブルチニブ) の開始用量は 20 mg であり、これは、単剤療法アームの 25 mg 開始用量からさらに 20% 減である。固形腫瘍治験からの安全性情報は、本治験で示唆される低開始用量と共に、提案される連続的、28 日投与スケジュールを支持する。

【0851】

患者集団

慢性リンパ球性白血病 (C L L) および / または小リンパ球性リンパ腫 (S L L) の成人患者であって：

1. B 細胞受容体アンタゴニスト、B C L - 2 アンタゴニストまたは C L L / S L L の他の治験処置剤に不耐性であるかまたは疾患進行している (群 1 ; 単剤療法) ; または
2. イブルチニブで疾患進行しているが、なお処置提供者がイブルチニブ治療継続が患者にとって最善であると考えている (群 2 ; イブルチニブとの組み合わせ治療) 者である。

【0852】

さらなる編入基準

編入に適格であるために、患者は次の編入基準を満たさなければならない。

1. ≥ 18 歳である
2. 2018 I W C L L ガイドラインにより治療が必要な C L L / S L L の確立された、病理学的に確定された診断
3. C L L / S L L の少なくとも一つの先の治療を受けており、2 患者群の一つに分類され得る：

・群 1 (単剤療法) : B 細胞受容体アンタゴニストおよび / または B C L - 2 アンタゴニストに不耐性であるまたは疾患進行した C L L / S L L を有する患者

または

・群 2 (イブルチニブ組み合わせ治療) : イブルチニブで疾患進行したが、なお処置提供者がイブルチニブ治療継続が最善であると考えている C L L / S L L を有する患者

4. 米国東海岸癌臨床試験グループ (E C O G) パフォーマンスステート ≤ 2 を有する
5. 適切な血液学的機能を有する : (a) 絶対的好中球数 (A N C) $\geq 500 / \mu\text{L}$; (b) 血小板数 $\geq 30,000 / \mu\text{L}$; (c) 先の 2 週間輸血無しでヘモグロビン $\geq 8 \text{ g/dL}$
6. 適切な臓器機能を有する : (a) クレアチニンクリアランス $\geq 30 \text{ mL/分}$; (b) アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) レベル $\leq 2.5 \times$ 正常上限 (U L N) ; (c) 総ビリルビンレベル $\leq 1.5 \times$ U L N を有する (ジルベール症候群、溶血または白血病に二次性でない限り)

7. 許容される凝固状態を有する : 活性化部分的トロンボプラスチン (a P T T) および

ロトロンビン時間 (PT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$

8. 妊娠検査陰性(妊娠可能な女性ならば)

9. 妊娠できないか適切な避妊法の使用に同意する。性的に活発な患者およびパートナーは、治験エントリー前および試験参加中ならびに最後の治験薬物投与後少なくとも30日間、有効な避妊方法(バースコントロールのためのホルモンまたはバリア法または節制)を使用しなければならない。この治験参加中女性が妊娠するか妊娠が疑われるならば、直ぐに処置医に連絡しなければならない。

10. あらゆる治験関連方法の前に施設内治験審査委員会(IRB)が承認したインフォームドコンセントを読み、署名しなければならない。(患者が治験参加に関して再スクリーニングされるか、プロトコル補正が現在の患者のケアを変えるならば、新しいICFに署名しなければならない。)

11. 治験全体の要求に応じることが可能である

【0853】

除外基準

これらの除外基準の何れか一つに適合する患者は、この治験への参加を禁じられる。

1. ≤ 3 か月に先の自己または同種幹細胞移植を受けており、移植関連毒性から回復していないまたは移植片対宿主免疫抑制性治療が必要である

2. 既知中枢神経系(CNS)合併症を有する

3. CLLのリヒター形質転換を有する

4. 予測される最初の投与前2週間以内に患者の悪性腫瘍の処置を目的とする何らかのモノクローナル抗体治療を受けている

5. 化学療法、放射線療法または治験抗癌薬物を含む何らかの抗癌治療を、その処置の最後の投与を5半減期以内に受けている。この除外基準は、イブルチニブの継続を必要とする患者には適用されない。(注：イブルチニブで急激に白血球数が増加するある患者は、医学的理由によりその薬物の維持が必要であり得る。これらの患者は、メディカルモニターによる承認が必要であり、プロトコルに従い処置される。)

6. 予測される最初の投与の前7日以内に $> 20 \text{ mg/日のプレドニゾン}$ および 0.1 mg/日のミネラルコイド を受けている

7. フリデリシア補正式を使用して、 $> 450 \text{ msec(男性)}$ および $> 470 \text{ msec(女性)}$ の補正QT間隔

8. 腎臓、神経性、精神、内分泌学的、代謝、免疫学的、肝臓または心血管疾患または治験医の意見で治験参加に悪影響ある何らかの他の医学的状态の病歴を有する

9. 妊娠および/または授乳中であるまたは治験の経過中および最後の治験薬物の投与後少なくとも30日の適切な避妊の使用を拒否する

10. 次の適切に処置されたもの以外の他の悪性腫瘍の最近5年の病歴：(a)皮膚の局所基底細胞または扁平上皮細胞癌；(b)子宮頸または乳房の上皮内癌；(c)乳頭状、非侵襲性膀胱癌；(d)観察が臨床的に示される早期前立腺癌；(e)現在完全寛解の他のステージ1または2の癌(f)2年間完全寛解しているまたは外科的に治癒した何らかの他の癌。許容される先の癌病歴のさらなる決定のために、メディカルモニターに接触し得る

11. 既知消化器障害(例えば、吸収不良症候群)、合併症(例えば、嚥下障害)または経口投薬の服用または吸収に問題となり得る手術

12. 予測される最初の投与前7日以内に制御されない全身感染(ウイルス、細菌または真菌)または発熱および好中球減少症を有する

13. 自己免疫性溶血性貧血または特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を含む活動性および非制御の自己免疫性血球減少症を2週間以上有する

14. AXL阻害剤で先の治療を受けている

15. 構造類似化合物、生物学的薬剤または製剤にアレルギー性反応を示したことがある

16. このプロトコルで必要とする方法に従う意思がないまたは能力がない

17. スルホンアミドに重度有害反応(例えば、過敏症反応、アナフィラキシー)の病歴がある

10

20

30

40

50

【0854】

処置スケジュールおよび投与

これは、先に処置されたC L L / S L Lを有する患者における経口治験薬物の複合フェーズ1 / 2 治験である。フェーズ1 およびフェーズ2 両者で、治験参加者は2 群の一つの割り当てられる：

- ・群1 (治験薬物単剤療法)：B細胞受容体アンタゴニストおよび／またはB C L - 2 アンタゴニストまたは他の治験処置に不耐性であるか疾患進行している患者。
- ・群2 (治験薬物およびイブルチニブ組み合わせ治療)：イブルチニブで疾患進行しており、処置提供者がイブルチニブ治療継続が患者にとって最善であると考ええる患者。

両群の患者は治験薬物で等しく処置し、同じ治験評価を受ける。治験は、フェーズ1 (n = 5 4) およびフェーズ2 (n = 5 4) 両者で、各群(群1 および群2) 最大1 0 8 患者(最大2 7 患者) 登録に最大3 6 か月かかり得る。

治験薬物は2 8 日間1 日1 回経口投与される(各サイクルは2 8 日；無投薬期間なし)。投与を、疾患進行または許容されない毒性非存在下、全サイクル繰り返し得る。治験薬物は、あらゆる食事または他の薬の摂取少なくとも1 時間前に、最大2 0 0 mLまたは7 液量オンスの水で一夜絶食後、朝に摂取しなければならない。イブルチニブは各日にほぼ同じ時間に1 日1 回経口投与する。カプセル全体を水で嚥下する。カプセルを開けたり、壊したり、噛んだりしてはならない。

【0855】

フェーズ1

患者は、3 ~ 6 患者のコホートの群1 および群2 に同時に登録される。群2 は、群1 開始用量より1 用量低いレベルで開始される。各群で、治験薬物用量漸増は、増加性に高い治験薬物の用量で処置された3 患者の連続的なコホートでD L Tが観察され、M T Dが確立されるまで、標準3 + 3 デザインに従う。その用量レベルで最初の患者が登録されたら、第二および第三患者を、最初の患者がD L Tまたは何らかの許容されない毒性を経験していないならば、3 週間後登録する。

コホートの3 患者中1 患者がD L Tを経験するならば、3 名までのさらなる患者がその用量レベルで処置される。さらなるD L Tが拡大3 ~ 6 患者コホートで最後の患者が最初に投与された後2 8 日以内に観察されなかったら、用量を3 患者の新規コホートに漸増する。ある用量レベルで3 ~ 6 患者の2 以上が第一サイクル中にD L Tを経験するならば、M T Dを超えており、最大計6 患者を先の低用量レベルで処置する。この先の低用量レベルで6 患者中0 または1 患者がD L Tを経験するならば、この用量をM T Dに減少させる。

M T Dは、6 患者中 $\leq$ 1 患者がサイクル1 中にD L Tを経験し、次に高い用量で3 ~ 6 患者中少なくとも2 患者がサイクル1 中D L Tを経験している用量と定義される。M T Dまたは予備的R P 2 Dが同定されたら、最大6 患者の拡大コホートを各患者群で登録し、さらなるバイオマーカーデータを集め、さらに有効性を探索安するために、全性を確認する／予備的R P 2 Dの適合性を確認する。最大2 7 患者がフェーズ1 で計最大5 4 患者の各患者群に登録され得る。

治験薬物のさらなる用量レベル、スケジュールまたは疾患徴候は、適切である限り、重要なバイオマーカー、安全性プロファイルおよび活性の臨床シグナルの調節に基づき探索され得る。

【0856】

群1 (治験薬物単剤療法)：群1 (単剤療法)の治験薬物の開始用量は2 5 mg一定用量である。治験薬物は2 8 日間1 日1 回経口投与される(各サイクルは2 8 日；無薬物期間なし)。患者は、許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまでサイクル1 の間与えたのと同じ用量で2 8 日サイクルで治験薬物を受け続け得る。治験薬物用量の患者内漸増は許可されない。

【0857】

群2 (治験薬物イブルチニブと組み合わせで)：治験薬物の開始用量は2 0 mg一定用量であ

10

20

30

40

50

る。治験薬物は28日間1日1回経口投与される(各サイクルは28日；無薬物期間なし)。患者はまた治験登録直前に受けていたのと同じ用量でイブルチニブも受ける。患者は、治験開始後少なくとも3か月イブルチニブと治験薬物の組み合わせを続ける。その期間の後、患者は治験医の判断およびメディカルモニターとの協議により、組み合わせ治療を続けるかまたはイブルチニブを中止し、治験薬物単剤療法を続ける。患者は、許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまでサイクル1の間与えたのと同じ用量で28日サイクルで治験薬物を受け続け得る。

イブルチニブは、治験医の判断およびメディカルモニターとの協議により、中止し、再開し得る；しかしながら、患者がイブルチニブで処置され得る総期間は2年間である。

フェーズI 治験での治験薬物の漸増用量を下記表22に提供する。

【表26】

表22. 用量漸増

用量レベル	提案1日用量	前の用量からの増分 ^a	コホートあたりの患者数
群1(単剤療法)			
1	25mg	開始用量	3～6
2	33mg	33%	3～6
3	45mg	36%	3～6
4	58mg	29%	3～6
5	75mg	29%	3～6
6 ^b	100mg	33%	3～6
群2(組み合わせ)			
1	20mg	開始用量	3～6
2	25mg	25%	3～6
3	33mg	33%	3～6
4	45mg	36%	3～6
5	58mg	29%	3～6
6 ^b	75mg	29%	3～6
7 ^b	100mg	33%	3～6

^a 治験の経過中、さらなるおよび／または中間用量レベルを加えることは可能である。

^b 臨床的に示されるならば、100mgより高い用量レベルを試験し得る。

【0858】

フェーズ2

フェーズ2で、患者は、サイモン二段階デザインに基づき、群1および群2に登録する。ステージ1で、最大13患者が各患者群(計26患者)に登録される。これらの各群の13患者で応答が0であるならば、治験は中止する。そうでなければ、ステージ2は、群あたり計27患者で各群にさらに14患者を登録する。27患者で4以上の応答が観察されたら、結論は、治験処置がさらなる治験に値するということである。20%(対立仮説)の真正応答率が5%の帰無仮説応答率に対して試験されたとき、このデザインは0.05のタイプI誤差率および80%の検出力を生じる。

【0859】

群1(治験薬物単剤療法)：開始用量はフェーズ1中に決定されたRP2Dである。治験薬物は28日間1日1回経口投与される(各サイクルは28日；無投薬期間なし)。治験薬物は、患者が許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまで継続し得る。

【0860】

群2(治験薬物イブルチニブと組み合わせ)：開始用量はフェーズ1中に決定されたRP2Dである。治験薬物は28日間1日1回経口投与される(各サイクルは28日；無投薬

10

20

30

40

50

期間なし)。患者は、治験登録直前に受けていたのと同じ用量でイブルチニブも受ける。

患者は、治験開始後少なくとも3か月、イブルチニブと治験薬物の組み合わせを継続しなければならない。その期間の後、患者は治験医の判断およびメディカルモニターとの協議により、組み合わせ治療を続けるかまたはイブルチニブを中止し、治験薬物単剤療法を続ける。患者は、許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまでサイクル1の間与えたのと同じ用量で28日サイクルで治験薬物を受け続け得る。

イブルチニブは、治験医の判断およびメディカルモニターとの協議により、中止し、再開し得る；しかしながら、患者がイブルチニブで処置され得る総期間は2年間である。

【0861】

毒性の管理および投与量修飾

毒性の管理

A Eは、治験責任医により臨床的に適用されると判断されたときは、併用薬により処置し得る。全併用薬を適切な供給源および適切な電子症例報告書(e C R F)に記録する。

N C I C T C A E 毒性等級付け)で強度が中程度～重度であり、治験薬物処置と関連するかもしれない、多分関連するまたは確実に関連するA Eは、罹患治験患者の処置停止をもたらし得る。患者は、事象の性質および重症度により、治験からの永久撤退もあり得る。

【0862】

用量制限毒性(D L T)

D L Tは、根底の疾患または外的原因(例えば疾患進行；白血球数または循環顆粒球の他の減少は、白血球数減少が所望の治療エンドポイントであるため、考慮されない)に明らかにまたは証明可能に関連付けられない限り、属性と無関係にサイクル1内で観察された次の事象の何れか一つとして定義される。

- ・ すべてのグレード ≥ 3 非血液学的毒性
- ・ 支持療法の使用で72時間以内に $\leq$ グレード1まで解消しないすべてのグレード3

A E

- ・ 血清ビリルビンレベル $> 2 \times \text{ULN}$ を伴うすべてのA S TおよびA L T上昇 $\geq 5 \times \text{ULN}$
- ・ < 72 時間に解消しないすべてのグレード ≥ 3 電解質異常(例えば、高カリウム血症、低リン酸血症、高尿酸血症)
- ・ クレアチニンのすべてのグレード ≥ 3 上昇
- ・ すべてのグレード5毒性
- ・ 熱性好中球減少症のすべての事例

【0863】

治験薬物用量修飾

治験薬物の用量はサイクル1の間減少しない。治験薬物の用量は、治験薬物を複数サイクル受けた患者で調節し得る。1用量レベルの用量減少は、前のサイクル中に生じた毒性の観察に基づき、許容される。毒性または回復遅延により先に用量減少したあらゆる患者で用量再増加は許可されない。

患者が毒性を経験したら、患者は、血液学的毒性について2018 IWCLLにより示されるガイドライン等級付けスケールと関連して表23に定義するとおり、治験薬物を受け続け得る。

10

20

30

40

【表 2 7】

表 2 3. 毒性に基づく用量調節指針

薬物関連 A E	対応
グレード 1	現用量レベル
グレード 2	メディカルモニターの合意のもとに、1 用量レベル用量減少するのは治験医の選択肢
グレード 3 ^a	維持、次いで、メディカルモニターの合意のもと 1 用量レベル用量減少により ≤ グレード 1 への回復。
グレード 4	治験医およびメディカルモニターがレビューして、患者が ≤ グレード 1 への回復により適切に用量を減らしての治験継続可否を決定。

10

^a 最適に満たない管理で軽度(治験医判断に基づく)のグレード 3 嘔吐または下痢は除外。

試験した次に低い用量レベルへの用量減少がまず実施される。新しく減らした用量レベルで 1 以上のサイクルの間さらなる毒性が生じるならば、さらなる減少は許可されず、患者は治験を中止しなければならない。

D L T を経験した患者は、治験医およびメディカルモニターが患者にとって減らした用量で継続するのが最善であると決定し、かつ毒性がグレード 2 以上に回復したときのみ以外は、治験参加を中止する必要がある。

20

用量減少は、D L T 基準を満たさなくても、何らかの血液学的または非血液学的毒性の回復がないために 2 週間を超えて処置が遅れている患者で必要である。さらに、用量減少は、D L T の基準を満たしていない毒性を有する患者で許可される。これらの毒性は、患者にとって、直前の用量レベルで構造 (I) の化合物を受け続けるのが最善であるかを決定するために協議される。

【0 8 6 4】

イブルチニブ用量修飾

処置医はイブルチニブでの治療は添付文書に従わねばならない。イブルチニブのラベルによれば、何らかのグレード 3 以上の非血液学的、グレード 3 以上の感染または発熱を伴う好中球減少症またはグレード 4 血液学的毒性でイブルチニブ治療を中止する。毒性の症状がグレード 1 またはベースライン(回復)まで解消したら、イブルチニブ治療を開始用量で開始し得る。毒性が生じたら、用量を 1 カプセル(1 4 0 mg / 日) 減少する。1 4 0 mg の 1 回の用量減少は必要であれば考える。2 回の用量減少後これらの毒性が持続するか再発したら、イブルチニブを中止する。推奨用量修飾を下記表 2 4 に示す。

30

【表 2 8】

表 2 4. イブルチニブの推奨用量修飾

毒性発生	C L L 用量修飾
第一	グレード ≤ 1 またはベースラインまで回復するまでイブルチニブ中断； 1 日 4 2 0 mg で最開し得る
第二	グレード ≤ 1 またはベースラインまで回復するまでイブルチニブ中断； 1 日 2 8 0 mg で最開し得る
第三	グレード ≤ 1 またはベースラインまで回復するまでイブルチニブ中断； 1 日 1 4 0 mg で最開し得る
第四	イブルチニブ中止

40

イブルチニブが毒性以外の理由(例えば、非関連疾病)で中断されたら、最初の中断は、4 2 日以内に再開しなければならない。その後の治験薬中断が 4 2 日を超えて継続するな

50

ら、イブルチニブは永久に中止しなければならない。

【0865】

併用薬および治療

この実施例に開示する処置対象患者は、対応する癌の先の治療を受けてよい。

本処置の対象患者は、患者により取られる、あらゆる新規のまたは既存の薬または治療があつてよい。例は：

- ・ 処方薬、市販薬、避妊ピル／パッチ／ホルモンデバイスおよびホメオパシー製剤を含むが、これらに限定されない薬物
- ・ 熱／レーザー／放射線手技、ビタミン、生薬／サプリメントを含むが、これらに限定されない非薬物治療を含む。

患者が最初の治験薬物を投与されたら、併用治療の記録は、A Eの処置のためにとられた何らかの新薬または既存の投薬の変更に限られる。これらの治療は、診断または使用理由と共に期限記録および適切なe C R Fに記録される。A Eの処置に使用されたこれらの治療は、A Eとリンクさせ、A Eの記録も完全でなければならない。

患者の健康および福利に必要であり、治験評価を妨害しない併用薬は、治験中許可される。これは、A Eおよび／または併発疾患の処置のための適切な薬の使用を含む。

顆粒球コロニー刺激因子または顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子などの造血コロニー刺激増殖因子での処置は、患者がD L Tを経験しない限り、サイクル1で開始され得ない。赤血球刺激剤での処置開始は、治療の第一サイクルの間行い得ない。患者が赤血球刺激剤の定用量で処置されているならば、サイクル1中およびその後のサイクルで同じ用量でその薬剤の使用を継続し得る。

【0866】

支持療法は下記のものを含む。

- ・ ベースラインのサイクル1の1日目(投与前)および投与6時間および24時間後、採血およびT L S検査値パラメータ(すなわち、尿酸、カリウム、ホスフェート、カルシウムおよびクレアチニン)のリアルタイム(S T A T)レビューによる、腫瘍崩壊症候群(T L S)(すなわち、いずれかのリンパ節[L N] ≥ 10 cmまたは絶対的リンパ球数[A L C] $\geq 25 \times 10^9 / L$ および何れかL N ≥ 5 cmの患者)の高リスク患者の注意深いモニタリング。
- ・ 各施設標準プロトコールに従い開始される感染予防(すなわち、予防抗生物質、抗ウイルスおよび／または抗真菌治療)。

【0867】

次の医薬は併用使用から除外される。

- ・ その処置の最後の投与の5半減期末満内の抗癌治療(化学療法、放射線療法、免疫療法)。群2(治験薬物とイブルチニブの組み合わせ)の登録患者は、組み合わせ処置を少なくとも3か月続ける。イブルチニブは中止および再開し得る；しかしながら、患者がイブルチニブ処置を受け得る総期間は2年間である。

・ C Y P 2 C 1 9代謝群：治験処置前にC Y P 2 C 1 9異常代謝群(すなわち、広範または狭小)であることが知られる患者は入念にモニターしなければならない。可能であるならば、最初の投与前にC Y P 2 C 1 9基質での患者の処置を止めるかまたは最低でも、C Y P 2 C 1 9代謝群ではない別の、しかし同等な処置(阻害剤または誘発剤)に切り替えるべきである。患者がC Y P 2 C 1 9基質での処置を続けなければならないならば、治験薬物での処置を注意深く続け、患者を治験期間中入念に観察する。

・ 群2患者(すなわち、治験薬物とイブルチニブの組み合わせ)は、強または中程度のC Y P 3 A阻害剤(例えば、カルバマゼピン、リファンピン、フェニトインおよびセイヨウオトギリソウ)の共投与を、これら物質がイブルチニブ血漿濃度を増加させ得るため、避けなければならない。

・ 群2患者は強C Y P 3 A誘発剤の共投与を、これら物質がイブルチニブ濃度を減少させ得るため、避けなければならない。

10

20

30

40

50

・ 患者は、シメチジン、ラニチジンおよびファモチジンなどのH₂-受容体アンタゴニストまたは何らかのプロトンポンプ阻害剤、例えばオメプラゾール、ランソプラゾール、エソメプラゾールおよびパントプラゾールを摂取してはならない。患者は、これらの薬物処置開始前7日以内に中止しなければならない。

性的に活発な患者およびパートナーは、治験エントリー前および治験参加中および最後の治験薬物投与後30日、失敗の少ない有効な避妊方法を使用しなければならない。次は有効と考えられる避妊である：(1)経口避妊ピル；(2)コンドーム＋殺精子剤；(3)ペッサリー＋殺精子剤；(4)節制；(5)患者またはパートナーの外科的不妊；(6)患者またはパートナー閉経後2年超；または(7)注射可能またはインプラント可能薬剤／デバイス。

【0868】

安全性および有効性評価

投与前評価

次の処置および評価を、特に断らない限り、治験薬物の最初の投与前14日以内に、ICF署名後実施しなければならない：

・ CLL／SLLの組織学的に確認された診断を含む完全病歴の収集および記録。例えば：

－ 身長(cm)および体重(kg)ならびに活動性疾患を示唆する次の全身症状のレビューを含む全身々体検査実施

－ 先の6か月以内の意図しない $\geq 10\%$ の体重減少

－ 顕著な疲労

－ 感染の証拠がなく ≥ 2 週間の $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$ または(38.0°C)の発熱

－ 感染の証拠がなく ≥ 1 か月の寝汗

・ バイタルサイン(体温、呼吸、心拍数、血圧)

・ ECOGパフォーマンスステート評価

・ 完全血清生化学、血液学(分画および血小板計数を含む全血球算定検査[CBC])、凝固パラメータ(PTおよびaPTT)、尿検査、血清免疫グロブリン、直接抗グロブリンおよび血清 $\beta 2$ -ミクログロブリンを含む検査値パラメータ評価

・ 補正QT間隔(フリデリシア補正式使用)(QTcF)の評価を含む12誘導ECG実施

・ 妊娠検査(妊娠可能な女性の尿または血清ベータ-ヒト柔毛膜性ゴナドトロピン妊娠検査)

・ 過去14日以内の全処方薬物、非処方薬物および栄養サプリメントを含む全併用薬記録

・ 2018 IWCLLガイドラインによるベースライン疾患状態評価(サイクル1の1日目の28日以内)

－ リンパ節腫大、肝肥大および巨脾評価のための首部、胸部、腹部および骨盤のコンピュータ断層撮影(CT)走査実施；

－ 骨髓生検および適合末梢血サンプル吸引

－ 次を得るべきである(サイクル1の1日目の28日以内)：del(13q)、del(11q)、del(17p)、add(12)の分子細胞遺伝学的(FISH)[末梢血]；CpG(または施設標準)刺激での核型分類[骨髓]；TP53変異分析[末梢血]；および／または免疫グロブリン重鎖可変(IGHV)変異分析[末梢血]

・ リヒター形質転換の可能性評価のための陽電子放出断層撮影(PET)走査(最初の投与14日以内)

【0869】

次のベースライン試験および評価を、治験薬物の最初の投与前3日(72時間)以内の任意の時点で実施する(スクリーニング試験が最初の投与前3日以内であるならば、サイクル1の1日目に繰り返す必要はない)

・ 体重(kg)を含む身体検査

・ バイタルサイン(体温、呼吸、心拍数、血圧)記録

・ 検査値パラメータ評価：全血清生化学；血液学(分画および血小板数を伴うCBC)；

10

20

30

40

50

妊娠検査(妊娠可能な女性について尿または血清ベータヒト柔毛膜性ゴナドトロピン妊娠検査)

- ・ 全処方薬物、非処方薬物および栄養補助食品を含む全併用薬記録
- ・ 全ての編入／除外基準をレビューし、患者が治験への編入のための全適格基準を満たしているか決定する。患者登録についてのメディカルモニター(または企画者)の承認を得る。

【0870】

処置評価

(i) サイクル 1

1 日目

- ・ 体重(kg)を含む身体検査
- ・ 最初の投与前バイタルサイン(体温、呼吸、心拍数、血圧)記録
- ・ 最初の投与前ベースライン徴候および症状獲得
- ・ E C O G パフォーマンスステート評価
- ・ 検査値パラメータ評価：全血清生化学；血液学(分画および血小板数を伴う C B C)；T L S 高リスク患者(すなわち、すべての L N ≥ 10 cm または A L C $\geq 25 \times 10^9 / L$ およびすべての L N ≥ 5 cm の患者)のベースライン(投与前)および投与 6 時間および 24 時間後(リアルタイム[S T A T]レビュー)で評価すべき T L S 検査値；および／または妊娠検査(妊娠可能な女性について尿または血清ベータヒト柔毛膜性ゴナドトロピン妊娠検査)

- ・ 最初の投与直前 Q T c F の評価を含む 1 2 誘導 E C G 再実施
- ・ フェーズ 1 のみ P K パラメータ分析のための採血
- ・ 探索的バイオマーカー評価のための採血
- ・ A E 評価
- ・ 全処方薬物、非処方薬物および栄養サプリメントを含む全併用薬記録

1 ～ 28 日目毎日

- ・ 患者に治験薬物およびイブルチニブ(群 2 患者について)を 1 ～ 28 日目毎日経口摂取するよう指示
- ・ 服用日誌に服用した日付および時間を記録するよう患者に指示

毎週(8 日目、15 日目、22 日目[± 3 日])

次の動作および評価び評価を、サイクル 1 中、毎週(またはその他指示により)実施する：

- ・ 簡易身体検査の実施(A E または症状関連)
- ・ バイタルサイン(体温、呼吸、心拍数、血圧)記録
- ・ 検査値パラメータ評価：全血清生化学；血液学(分画および血小板数を伴う C B C)
- ・ 8 日目、探索的バイオマーカーのため採血
- ・ A E 評価
- ・ 全処方薬物、非処方薬物および栄養補助食品を含む全併用薬記録

28 日目

28 日目、フェーズ 1 のみセクション 7.3 のスケジュールに従う P K パラメータ分析のための採血

【0871】

(ii) サイクル 2

1 日目

- ・ 体重(kg)を含む身体検査
- ・ バイタルサイン(体温、呼吸、心拍数、血圧)記録
- ・ 検査値パラメータ評価：全血清生化学；血液学(分画および血小板数を伴う C B C)；妊娠検査(妊娠可能な女性について尿または血清ベータヒト柔毛膜性ゴナドトロピン妊娠検査)

- ・ E C O G パフォーマンスステート評価

- ・ 投与直前 Q T c F の評価を含む 1 2 誘導 E C G 実施
- ・ 探索的バイオマーカー評価のための採血
- ・ A E 評価
- ・ 全処方薬物、非処方薬物および栄養補助食品を含む全併用薬記録

1 ～ 2 8 日目毎日

- ・ 患者に治験薬物およびイブルチニブ(群 2 患者について)を 1 ～ 2 8 日目毎日経口摂取するよう指示
- ・ 服用日誌に服用した日付および時間を記録するよう患者に指示

1 5 日目[± 3 日]

- ・ 簡易身体検査の実施(A E または症状関連)
- ・ バイタルサイン(体温、呼吸、心拍数、血圧)記録
- ・ 検査値パラメータ評価：全血清生化学；血液学(分画および血小板数を伴う C B C)
- ・ A E 評価
- ・ 全処方薬物、非処方薬物および栄養サプリメントを含む全併用薬記録

10

2 8 日目(－ 4 日)

- ・ 疾患評価 — 活動性疾患を示唆する次の全身症状のレビューを含む、2 0 1 8 I W C L L ガイドラインによる応答評価：先の 6 か月以内の意図しない $\geq 10\%$ の体重減少、顕著な疲労；感染の証拠がなく ≥ 2 週間の $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$ または (38.0°C) の発熱および／または感染の証拠がなく ≥ 1 か月の寝汗；および／または頸部、胸部、腹部および骨盤の C T スキャンおよびリンパ節腫大、肝肥大および巨脾の評価
- ・ 臨床評価および検査値が C R の可能性を示したら：C B C が適合した末梢血について骨髓を集め、吸引し、M R D を決定(中央検査室評価)

20

【 0 8 7 2 】

(iii) サイクル ≥ 3

患者は、許容されない毒性または明白な疾患進行を経験するまでサイクル 1 の間服用したのと同じ用量で 2 8 日サイクルで治験薬物の服用を続け得る。

1 日目

次の動作および評価を、処置のサイクル 3 および全てのその後のサイクルの 1 日目に実施：

- ・ 体重(kg)を含む身体検査
- ・ バイタルサイン(体温、呼吸、心拍数、血圧)記録
- ・ 検査値パラメータ評価：全血清生化学；血液学(分画および血小板数を伴う C B C)；および／または妊娠検査(妊娠可能な女性について尿または血清ベーターヒト柔毛膜性ゴナドトロピン妊娠検査)
- ・ E C O G パフォーマンスステート評価
- ・ 投与直前 Q T c F の評価を含む 1 2 誘導 E C G 実施
- ・ P K パラメータ分析のための採血
- ・ 探索的バイオマーカーのため採血
- ・ A E 評価
- ・ 全処方薬物、非処方薬物および栄養補助食品を含む全併用薬記録

30

40

1 ～ 2 8 日目毎日

- ・ 患者に治験薬物およびイブルチニブ(群 3 患者について)を 1 ～ 2 8 日目毎日経口服用するよう指示
- ・ 服用日誌に服用した日付および時間を記録するよう患者に指示

1 5 日目(± 3 日)

次の動作および評価を、処置のサイクル 3 およびその後の全サイクル中実施する：

- ・ 簡易身体検査の実施(A E または症状関連)
- ・ バイタルサイン(体温、呼吸、心拍数、血圧)記録
- ・ 検査値パラメータ評価：全血清生化学；および／または血液学(分画および血小板数を伴う C B C)

50

- ・ A E 評価
- ・ 全処方薬物、非処方薬物および栄養補助食品を含む全併用薬記録

28日目(－4日)

次の動作および評価を、全偶数サイクル(すなわち、サイクル4、サイクル6など)で28日目(－4日)に行う

- ・ 疾患評価－ 活動性疾患を示唆する次の全身症状のレビューを含む、2018 I W C L L ガイドラインによる応答評価：先の6か月以内の意図しない $\geq 10\%$ の体重減少、顕著な疲労；感染の証拠がなく ≥ 2 週間の $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$ または(38.0°C)の発熱および／または感染の証拠がなく ≥ 1 か月の寝汗；および／または頸部、胸部、腹部および骨盤のCTスキャンおよびリンパ節腫大、肝肥大および巨脾の評価
- ・ 臨床評価および検査結果がCRの可能性を示したら：CBCが適合した末梢血について骨髓を集め、吸引し、MRDを決定(中央検査室評価)

10

【0873】

処置終了評価

あらゆる時点で、患者が治験処置を中止したら、可及的速やかに、最後の治験薬物の投与14日以内または治験処置中止決定14日以内に来院するように予定を定める。患者の離脱の決定が定期的来院時に行われたならば、患者にさらに再来院を求めることなく、それが治験終了時来院となり得る。

- ・ 体重(kg)を含む完全身体検査
- ・ バイタルサイン(体温、呼吸、心拍数、血圧)記録
- ・ 検査値パラメータ評価：全血清生化学；血液学(分画および血小板数を伴うCBC)；および／または妊娠検査(妊娠可能な女性について尿または血清ベーターヒト柔毛膜性ゴナドトロピン妊娠検査)

20

- ・ E C O G パフォーマンスステート評価
- ・ Q T c F 評価を含む12誘導ECG実施
- ・ 疾患評価－ 活動性疾患を示唆する次の全身症状のレビューを含む、2018 I W C L L ガイドラインによる応答評価：先の6か月以内の意図しない $\geq 10\%$ の体重減少、顕著な疲労；感染の証拠がなく ≥ 2 週間の $\geq 100.5^{\circ}\text{F}$ または(38.0°C)の発熱および／または感染の証拠がなく ≥ 1 か月の寝汗；および／または頸部、胸部、腹部および骨盤のCTスキャンおよびリンパ節腫大、肝肥大および巨脾の評価
- ・ 臨床評価および検査値がCRの可能性を示したら：CBCが適合した末梢血について骨髓を集め、吸引し、MRDを決定(中央検査室評価)
- ・ 探索的バイオマーカー評価のための採血
- ・ A E 評価
- ・ 全処方薬物、非処方薬物および栄養補助食品を含む全併用薬記録

30

【0874】

評価基準

安全性エンドポイント

フェーズ1

安全性を、治験薬物の最初の投与から最後の投与後30日間モニターする。フェーズ1中、安全性エンドポイントをサイクル1後に評価する。治験医、スポンサーおよびCRO代表からなる用量漸増委員会は、決定ができるように、治験薬物を受けた全患者の完全安全性プロファイルの評価する。

40

主要安全性エンドポイントは、治験の両フェーズにおける、最後の投与から最大30日の身体検査、バイタルサイン、検査値パラメータ、DLTを含む承諾および未承諾AEおよび全死亡原因の評価による連続経口投与された治験薬物の耐受性および毒性が評価される。フェーズ2で、全死亡原因は最後の投与から60日目にも評価する。

全体的安全性プロファイルは、AEおよび検査値異常のタイプ、頻度、重症度、重度、タイミング、持続時間および治験薬物との関連を含む。

処置発現AE(TEAE)、すなわち、治験薬物の最初の投与後最初に始まったまたは重

50

症度が悪化した A E は、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v20.0 またはそれ以上を使用して分類し、NCI CTCAE v5.0 により等級付けする。

全 D L T は報告され、M T D および R P 2 D が決定される。

【0875】

有効性エンドポイント

フェーズ 2

治験のフェーズ 2 部分の主要有効性エンドポイントは、I W C L L ガイドライン 2018 による、先に処置された C L L / S L L を有する患者の O R R (C R または P R 率) 決定である (例えば、Hallek et al. “Guidelines for Diagnosis, Indications for Treatment, Response Assessment and Supportive Management of Chronic Lymphocytic Leukemia” (an update of the NCI-sponsored guidelines from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) 参照)。

二次有効性エンドポイントは：

- ・ 腫瘍応答から疾患進行の記録までの時間として定義される D o R
- ・ 治験登録から客観的腫瘍進行または死亡までの時間として定義される P F S
- ・ 治験登録から何らかの原因での死亡までの時間として定義される O S

を含む。

有効性評価はサイクル 2 / 28 日目、次いで全偶数サイクル (サイクル 4 / 28 日目、サイクル 6 / 28 日目など) で実施する。応答率は、サイモン二段階デザインによりステージ 1 およびステージ 2 で計算する。

D S M B は、治験のフェーズ 2 部分中、治験の重要な転帰としてモニターする。

疾患応答を 2018 I W C L L ガイドラインにより 2 サイクル毎に評価する。

【0876】

薬物動態エンドポイント

経口治験薬物の血漿 P K 分析を、この治験のフェーズ 1 部分に登録される全患者で、サイクル 1 の 1 日目および 28 日目に実施する。治験薬物の代謝物質が、もし知られているものがあるならば、また評価し得る。標準血漿 P K パラメータをノンコンパートメント方法 (C L) を使用して計算し、 C_{max} 、 T_{max} 、0 時～24 時間 AUC (AUC_{0-24})、 $AUC_{0-\infty}$ 、0 時～時間 t AUC (AUC_t)、半減期 ($t_{1/2}$) およびクリアランスを含む。データから可能であるならば、用量比例および蓄積比をフェーズ 1 サイクル 1 で推定する。P K サンプルは、プロトコル特定日に採らなければならない。

経口治験薬物の血漿濃度を平均、n、標準逸脱、変動係数、最小、最大およびメジアンを含む記述統計で要約する。ヒト血漿中の治験薬物の検出のための検証済み生物分析方法は、アッセイ感受性、特異性、直線性および再現性を確立するために、この治験に先立ち開発されている。

【0877】

薬力学エンドポイント

バイオマーカー評価を含む P D エンドポイントを、治験中次のとおり評価する：

- ・ 可溶性 A X L、A X L 発現およびリン酸化、G A S 6 および間葉性転写因子を含むが、これらに限定されない潜在的バイオマーカーについて血液

サンプルの分析は、治験薬物の活性に相対的であるまたは根底の疾患のバイオマーカーである評価に限定される。

【0878】

有害作用および用量修飾

有害事象 (A E) は、薬物に関連すると見なされるかどうかに関わりなく、ヒトにおける薬物の使用に関連して生じる何らかの不都合な医学的事象であると定義される。それ故に、A E は、医薬品との関連に関わりなく、薬物の使用と一時的に関連するすべての望ましくないおよび意図しない徴候 (異常検査値所見を含む) であり得る。

疑わしい有害反応は、薬物が有害事象を引き起こす合理的可能性がある、何らかの有害事象である。合理的可能性は、薬物と A E の間の因果関係を示唆する証拠があることを意

10

20

30

40

50

味する。

予期しない A E または予期しない疑わしい有害反応は、当業者に知られていない、観察された特異性または重症度に記載されていないまたはプロトコールに記載されるリスク情報と一致しない A E または疑わしい有害反応である。

毒性は、NCI CTCAE, v5.0 により評価される。NCI CTCAE グレードが得られないならば、次の軽度、中程度、重度、生命に関わるまたは致命的毒性等級付けが使用され得る。

【表 2 9】

表 2 5. 毒性のグレード

グレード 1	— 軽度：	症候性または軽度の症状；臨床的または診断的観察のみ；介入は指示されない
グレード 2	— 中程度：	最小、局所または非侵襲介入が指示される；年齢相応の手段的 ADL ^a 制限
グレード 3	— 重度：	医学的に顕著であるが、直ぐに生命を脅かすものではない；入院または入院延長が指示される；障害が残る；自己管理 ADL ^b の制限
グレード 4	— 生命に関わる：	生命を脅かす帰結；緊急の介入が指示される
グレード 5	— 致命的	A E と関連する死亡

10

20

a 手段的日常生活動作 (ADL) は、食事の準備、日用品または衣料品の買い物、電話の使用、金銭管理などをいう。

b 自己管理 ADL は、入浴、着衣・脱衣、自分での食餌、トイレの使用、医薬の服用および寝たきりではないことをいう。

【0 8 7 9】

A E と治験薬物の関係は、次のとおり定義されるべきである：

【表 3 0】

無関係：	A E は治験薬と明らかに無関係(すなわち、一過性の関連も他の可能な原因[介入性疾病、投薬]もない)
可能性が低い：	A E は治験薬と関係しているかもしれない
可能性がある：	A E は治験薬と関係する可能性がある
可能性が高い：	A E は治験薬と関係するらしい
確実：	A E は治験薬と明らかに関係している

30

【0 8 8 0】

重度有害事象 (S A E) は、顕著な危険、禁忌、副作用または予防措置を示唆する、あらゆる用量でのあらゆる疑わしい有害反応であり、次の転帰をもたらす：

40

- ・ 死亡；
- ・ 生命を脅かす事象(すなわち、患者は、事象が生じたら直ぐに死の危険がある)；
- ・ 持続的に、顕著に、重度にまたは永久に障害が残るまたはそのような障害を阻止するために介入が必要である事象；
- ・ 患者の入院または入院延長が必要である事象；
- ・ 先天性異常／先天性欠損；または
- ・ 患者を危険にさらし得るまたは上記の他の転帰の一つを予防するために介入を必要とし得る医学的に重要な事象。

【0 8 8 1】

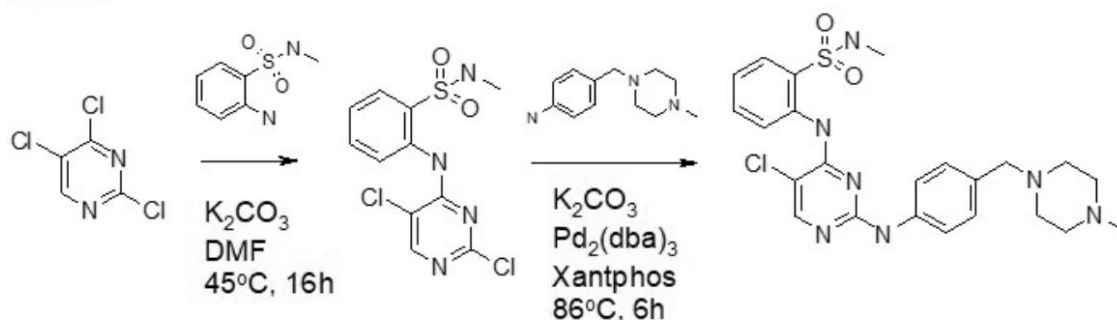
実施例 5 0：M 3 (S U L F - 1) および M 4 (S U L F - 2) の合成経路

50

代謝物質 M 3 および M 4 を次のスキームを使用して調製した。

【化 8 8】

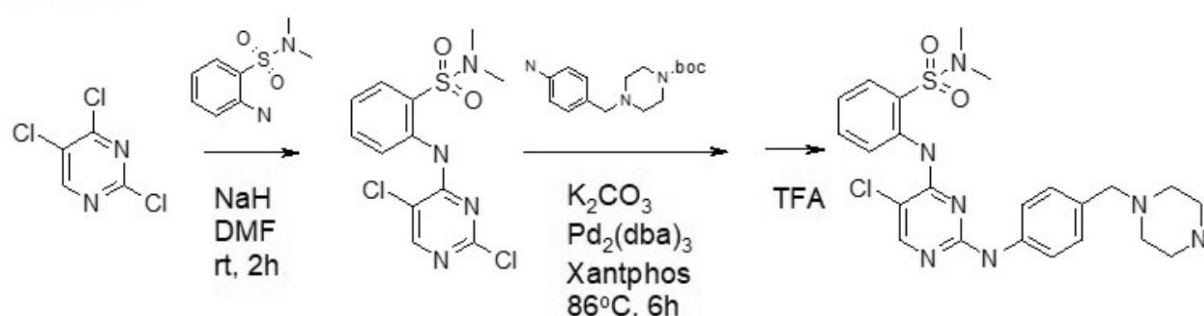
SULF-1



10

【化 8 9】

SULF-2



20

【0882】

実施例 5 1：結晶形態の溶媒およびスラリースクリーニング

溶媒スクリーニングおよびスラリースクリーニングの実験条件および得られた簡単な結果を表 3～6 に挙げる。種々の有機溶媒およびこれらと水の混合物を溶媒系として使用した。これらのスクリーニング試験から、10 結晶形態、形態 A'、A、B、C、D、E、F、G、H および I は、図 9 8 に示す XRPD パターンにより割り当てられた。これらの結晶の熱挙動(DSC/TGA チャート)も図 9 9 A～9 9 I に示す。形態 A'、A、B、C および D の水分収着等温線は図 1 1 6 に示す。

30

【0883】

形態 A

溶媒スクリーニングを表 4 に示すとおり実施した。形態 A は、H₂O 非存在下では、ほとんどの有機溶媒系で変形せず、再結晶した。最初の試験で同定された 2 タイプの化学量論結晶を、それぞれ、表 3 および 5 に示すスラリースクリーニングに使用した。それらは、スクリーニング中、H₂O 以外のほとんどの溶媒系で維持された。これは、形態 A が基本的に安定であり、優勢な形態であることを示した。形態 A は溶媒スクリーニングで観察されたのと同様、H₂O で形態 B に変換された。形態 A の 2 タイプの熱分析チャートを図 9 9 A に示した。これらのバッチで顕著な重量喪失が観察され、予想より高い融点であった。水分収着等温線は、これらの形態 A が図 1 1 6 に示すとおり吸湿性であり、図 1 1 7 に示すさらなる XRPD 分析は、形態 A が湿気吸収/脱着サイクル後維持されたことを示した。顕著な変化は、表 2 6 に示すとおり安定性試験中見られなかった。

40

【表 3 1】

表 2 6. 安定性結果概要

形態	初期	40℃	40℃／7 5%RH	60℃	60℃／7 5%RH
A'	97.9%	98.1%	98.0%	97.8%	98.1%
A	99.3%	99.3%	99.3%	99.3%	99.3%
D	98.4%	98.2%	98.4%	98.2%	98.2%

10

構造 (I) の化合物の酒石酸塩の 2 バッチの XRPD パターンが同一であるが、イオンクロマトグラフィーによる定量分析は異なるため、2 タイプの化学量論結晶の形態 A が同定された。これら 2 タイプの化学量論結晶の遊離塩基対酒石酸は 1 : 1.5 (形態 A') および 1 : 2 (形態 A) であった。形態 A のラマンスペクトルは、図 118 に示すのと一致する。

【0884】

形態 B

溶媒およびスラリースクリーニングで、形態 A は表 4 および表 5 に示すとおり、H₂O への再結晶／懸濁により形態 B に変換した。形態 B の XRPD パターンは、図 98 に示すとおり形態 A に類似したが、他の結晶形態で汚染されていた。付着水／溶媒由来の約 4 % 重量喪失およびブロードの吸熱ピークが観察され、図 99B に示すとおり融点は 130℃ を超えた。水分収着等温線は、図 116 に示すとおり形態 B が吸湿性であったことを示した。イオンクロマトグラフィーによる定量的分析は、遊離塩基および酒石酸の化学量論が 1 : 1.2 であったことを示した。代表的ラマンスペクトルは図 118 に示したが、ラマンスペクトルは物質の測定領域により変わった。この結果は、形態 B が形態 A と他形態の混合物であることを強く示唆した。

20

【0885】

形態 C

溶媒スクリーニングで、表 4 に示すとおり、形態 C が H₂O とメタノールおよび 2-プロパノールなどのアルコールの混合物での形態 A の再結晶により形成された。約 10 % 重量喪失およびブロードの吸熱ピークが図 99C に示すとおり熱分析チャートにおいて観察された。これは、形態 C がアルコールとの溶媒和物であり、アルコールが温度上昇により除去されたことを示唆した。図 116 に示す水分収着等温線は、形態 C が吸湿性であることを示した。

30

【0886】

形態 D

形態 D は、形態 A からの溶媒スクリーニングで形成されなかった。スラリースクリーニングで使った形態 D は、表 6 に示すとおり、エタノールおよび 2-プロパノールで変換しなかったが、他の溶媒で種々の形態、E、F、G、H および I に変換した。このデータは、形態 D が製造工程で制御するのが困難であろうことを示した。図 99D に示すとおり付着水／溶媒による約 3 % 重量喪失およびブロードの吸熱ピークが熱分析チャートにおいて観察された。図 116 に示す水分収着等温線は、形態 D が吸湿性であったことを示した。図 117 に示すさらなる XRPD 分析は、形態 D が湿気吸収／脱着サイクル後他の形態に変換したことを示した。表 26 に示すとおり、安定性試験中、顕著な変化は観察されなかった。遊離塩基および酒石酸の化学量論は 1 : 1 である。

40

【0887】

形態 E

形態 E は、表 6 に示すとおり、メタノールでの室温からのスラリースクリーニングでのみ形態 D から形成された。約 4 % 重量喪失が図 99E に示すとおり熱分析チャートにおいて観察された。

50

【0888】

形態 F

形態 F は、表 6 に示すとおり、室温および 50℃ のアルコールと H₂O の混合物での形態 D からのスラリースクリーニングで形成された。約 6 % 重量喪失が図 99 F に示すとおり熱分析チャートにおいて観察された。

【0889】

形態 G

形態 G は、表 6 に示すとおり、室温および 50℃ の H₂O での形態 D からのスラリースクリーニングで形成された。熱分析チャートは図 99 G に提供した。サンプル量が不十分であったため、さらなる試験は実施できなかった。

10

【0890】

形態 H

形態 H は、表 6 に示すとおり、室温でのメタノール-H₂O (5 : 1) での形態 D からのスラリースクリーニングでのみで形成された。熱分析チャートは図 99 H に提供する。

【0891】

形態 I

形態 I は、表 6 に示すとおり、50℃ でのアセトニトリル-H₂O (10 : 1) での形態 D からのスラリースクリーニングでのみ形成された。熱分析データは図 99 I に提供する。

【0892】

結論

多形スクリーニングは、構造 (I) の化合物酒石酸塩が溶媒和物を含む 9 結晶形態であることを確認した。その中で、形態 A は、スクリーニング中の優勢さおよび許容される固体形態性質の観点から、その化学量論が製造工程で十分に制御されるとき、酒石酸塩の最も適当な形態である。

20

【0893】

本明細書または添付する出願データシートで引用する米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許文献は、本記載と矛盾しない限り、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【0894】

前記から、特定の本発明の実施態様が説明の目的でここに記載されているが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく種々の修飾を成し得ることは認められる。従って、本発明は添付する特許請求の範囲以外に限定されない。

30

【0895】

本明細書に開示する特性の全ては、任意の組み合わせで組み合わせ得る。本明細書に開示する各特性は、同じ、等しいまたは類似の目的で働く別の特性と置き換え得る。それ故に、異なることが明記されない限り、ここに開示する各特性は、等価または類似特性の一般的シリーズの単なる一例である。

【0896】

上記から、当業者は本発明の必須の特徴を容易に確認でき、その精神および範囲から逸脱することなく、種々の用途および状態に合わせるために、本発明の種々の変化および修飾をなし得る。それ故に、他の実施態様も特許請求の範囲の範囲内である。

40

【0897】

均等物

いくつかの本願発明の実施態様がここに記載され、説明されているが、当業者はここに記載する機能を果たすおよび／または結果および／または 1 以上の利益を得る多様な他の手段および／または構造を容易に想起し、このような変換および／または修飾はここに記載する本発明の実施態様の範囲内であると考えられる。より一般に、当業者はここに記載する全パラメータ、寸法、物質および配置が例示の手段のためであり、実際のパラメータ、寸法、物質および／または配置は本願発明の教示が使用される特定の 1 以上の適用によ

50

ることを認識する。当業者は、日常的な実験を超えるものを使用せずとも、ここに記載する特定の本願発明実施態様の多くの均等物を認識しまたは確認できる。それ故に、前記実施態様は単なる例として提供され、添付する特許請求の範囲およびその均等物の範囲内で、本願発明実施態様は、具体的に記載し、請求する以外にも実施化され得ることを理解する。本明細書の本願発明実施態様は、個々に記載する各個々の特性、システム、物品、物質、キットおよび／または方法に向けられている。さらに、このような特性、システム、物品、物質、キットおよび／または方法が、相互に矛盾しないならば、2以上のこのような特性、システム、物品、物質、キットおよび／または方法の任意の組み合わせが本発明の範囲内に包含される。

【0898】

ここで定義され、使用する全ての定義は、辞書上の定義、引用により包含した文献における定義および／または定義した用語の通常の意味を支配すると理解されるべきである。

【0899】

ここに開示する全ての引用文献、特許および特許出願は、各々が引用された主題に関して引用により此处に包含され、ある場合文献全体が包含され得る。

【0900】

明細書および特許請求の範囲で使用する単数表現は、文脈に明らかに反しない限り、「少なくとも1」を意味すると理解される。

【0901】

明細書および特許請求の範囲で使用する用語「および／または」は、そのように繋がっている要素の「いずれかまたは両者」、すなわち、ある場合接続的に存在し、他の場合離散的に存在する要素を意味すると理解される。「および／または」を用いて列記される複数の要素は、同じように、すなわち、そのように繋がっている要素の「1以上」と解釈される。具体的に「および／または」句により特定されている要素以外の他の要素は、具体的に特定された要素と関係していてもいなくても、所望により存在し得る。それ故に、非限定的例として、「Aおよび／またはB」の記載は、「含む」などのオープンエンドの用語と共に使用するとき、ある実施態様において、Aのみ(所望によりB以外の要素を含む)；他の実施態様において、Bのみ(所望によりA以外の要素を含む)；さらに他の実施態様において、AおよびB(所望により他の要素を含む)；などを意味する。

【0902】

明細書および特許請求の範囲で使用する「または」は、上に定義した「および／または」と同じ意味を有すると解釈されるべきである。例えば、一覧で項目が離されているとき、「または」または「および／または」は包括であると解釈され、すなわち、数字または要素の一覧の少なくとも1だけでなく、1以上含み、所望により、さらなる列記されない項目も含む。「一方のみ」または「正確に一方」または特許請求の範囲で使用されるとき、「からなる」などの明らかに反することを意味する用語のみ、数字または要素の一覧の1つのみの包含をいう。一般に、ここで使用する用語「または」は、「いずれか」、「一方」、「1つのみ」または「正確に1個の」などの排他的用語が付随するときのみ、排他的選択肢(すなわち「一方または他方であるが、両方ではない」)を示すと解釈される。「から本質的になる」は、特許請求の範囲で使用されるとき、特許法の分野で使用されるその通常の意味を有する。

【0903】

1以上の要素の一覧を参照して、明細書および特許請求の範囲で使用する用語「少なくとも一つ」は、要素の一覧の要素の任意の1以上から選択される少なくとも一つの要素を意味するが、要素の一覧に具体的に挙げられた各および全ての要素の少なくとも一つを必ずしも含まず、要素の一覧の要素の任意の組み合わせを除外しない。本定義は、具体的に特定された要素と関係していてもいなくても、用語「少なくとも一つ」という要素の一覧に具体的に特定された要素以外の要素が所望により存在し得ることも可能とする。それ故に、非限定的例として、「AおよびBの少なくとも一つ」(または、同等に、「AまたはBの少なくとも一つ」または、同等に「Aおよび／またはBの少なくとも一つ」)は、

10

20

30

40

50

ある実施態様において、少なくとも一つ、所望により 1 を超える A を含み、B が存在しない(そして所望により B 以外の要素を含む)；他の実施態様において、少なくとも一つ、所望により 1 を超える B を含み、A が存在しない(そして所望により A 以外の要素を含む)；さらに他の実施態様において、少なくとも一つ、所望により 1 を超える A および少なくとも一つ、所望により 1 を超える B (そして所望により他の要素を含む)；などをいう。

【0904】

文脈から明らかに反しない限り、1 以上の段階または行為を含むここに請求する何れかの方法において、工程また行為の順番は、方法の工程または行為が記載される順番に必ずしも限定されないことも理解されるべきである。

【図 1】

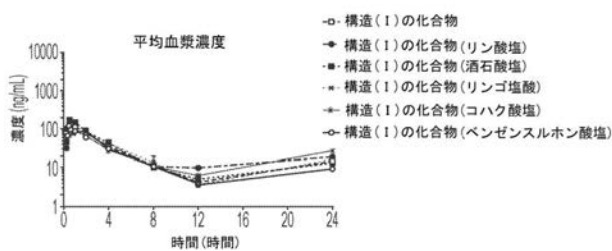


FIG. 1

【図 2】

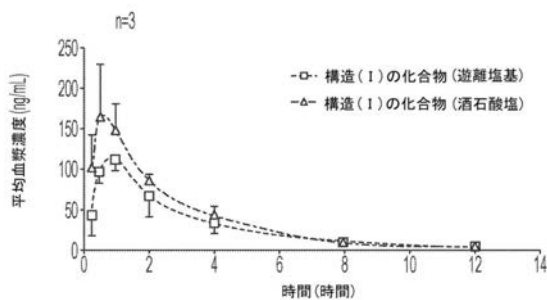


FIG. 2

【図 3】

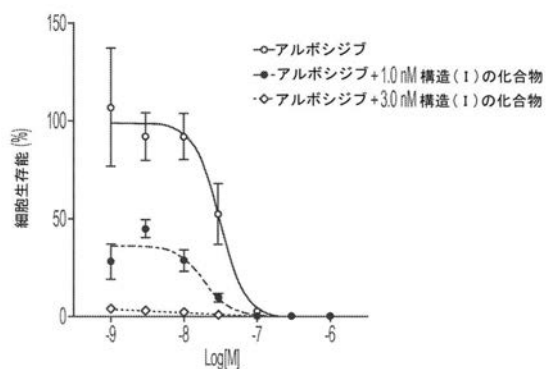


FIG. 3

【図 4】

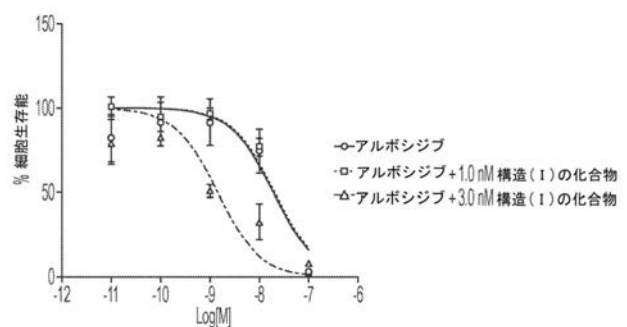


FIG. 4

【図 5】

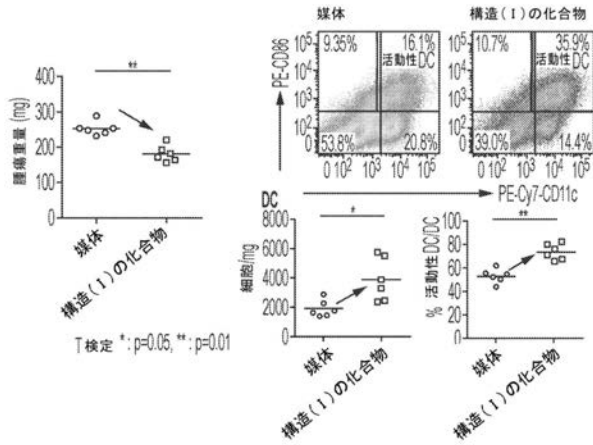


FIG. 5

【図 6 A】

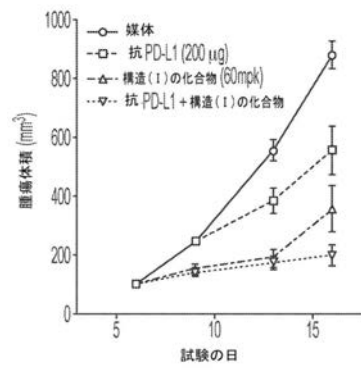


FIG. 6A

【図 6 B】

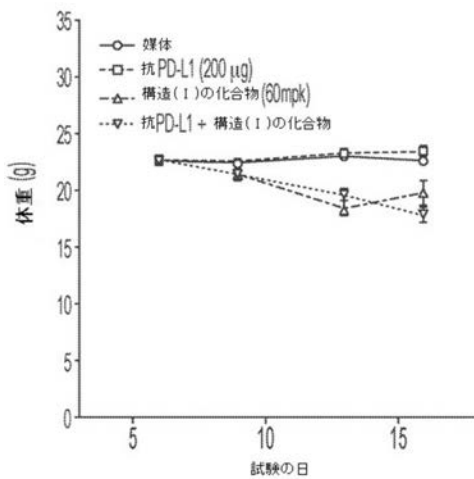


FIG. 6B

【図 7】

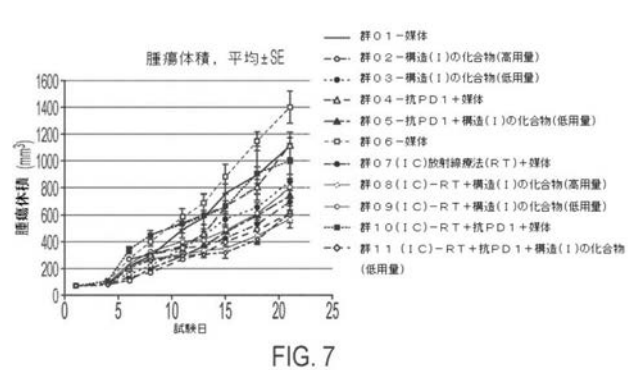


FIG. 7

【図 8】

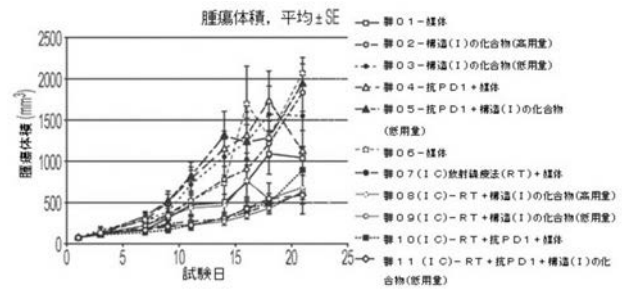


FIG. 8

【図 9】

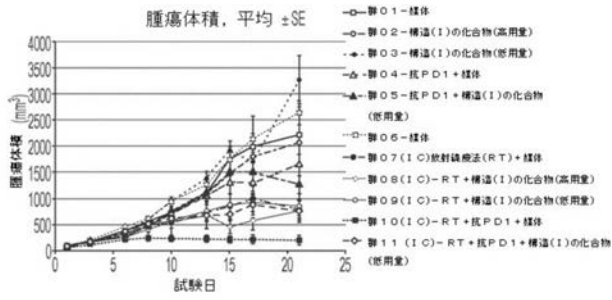


FIG. 9

【図 10】

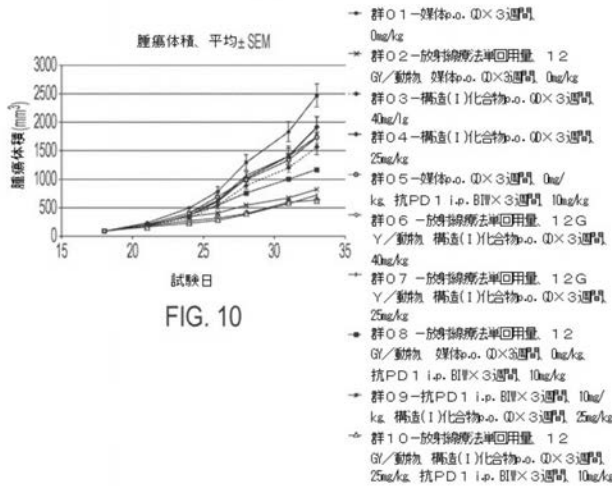


FIG. 10

【図 11A】

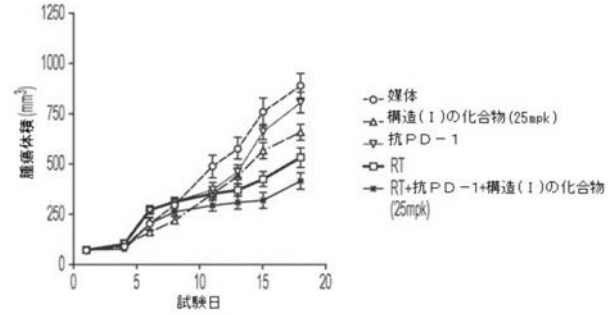


FIG. 11A

【図 11B】

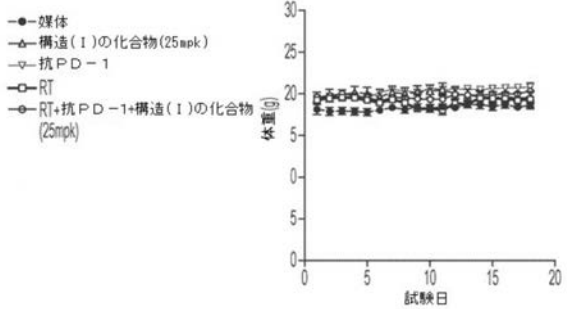


FIG. 11B

【図 12】

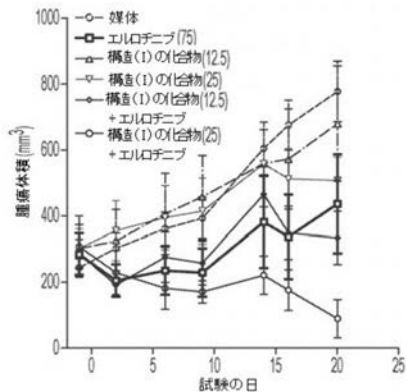
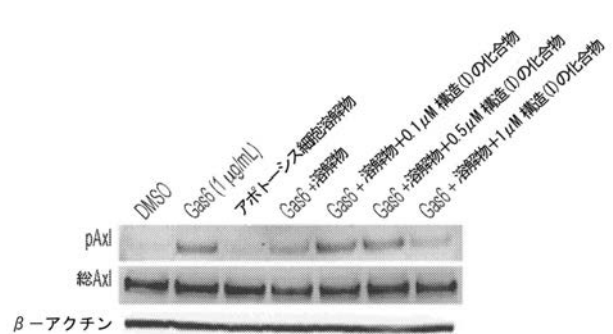


FIG. 12

【図 14】



【図 13】

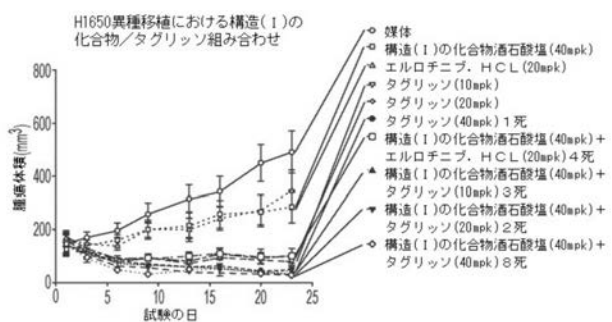


FIG. 13

【図 15】

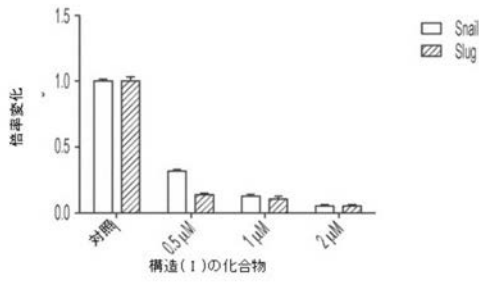


FIG. 15A

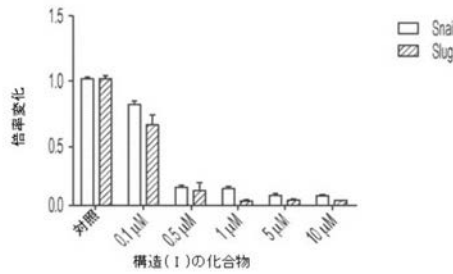


FIG. 15B

【図 16】

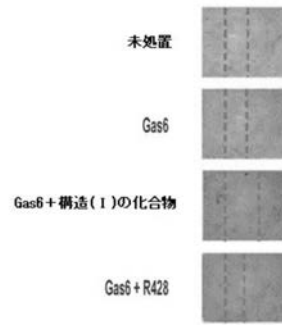


FIG. 16A

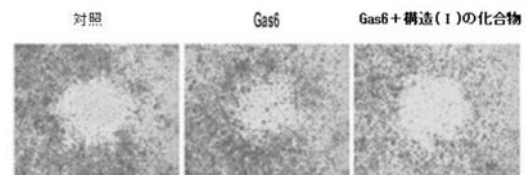


FIG. 16B

【図 17】

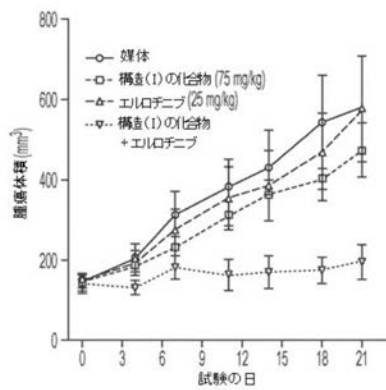


FIG. 17A

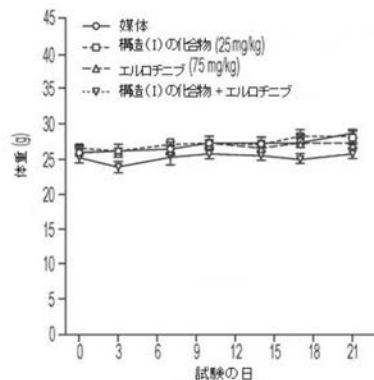


FIG. 17B

【図 18 - 1】

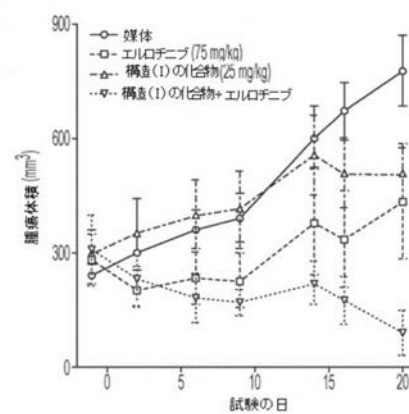


FIG. 18A

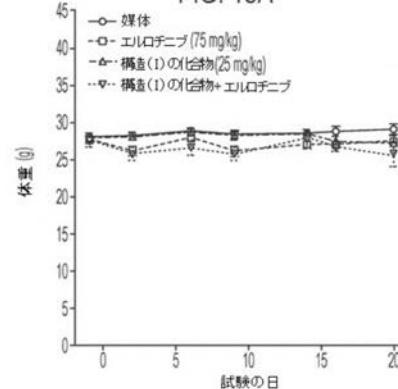


FIG. 18B

【図 18 - 2】

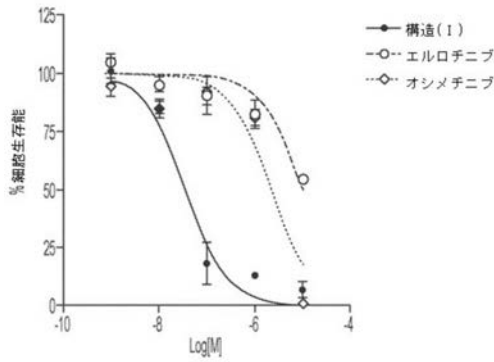


FIG. 18C

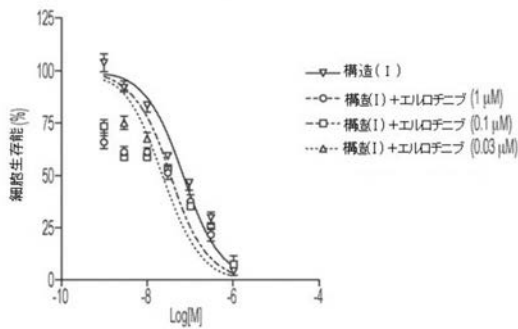


FIG. 18D

【図 18 - 3】

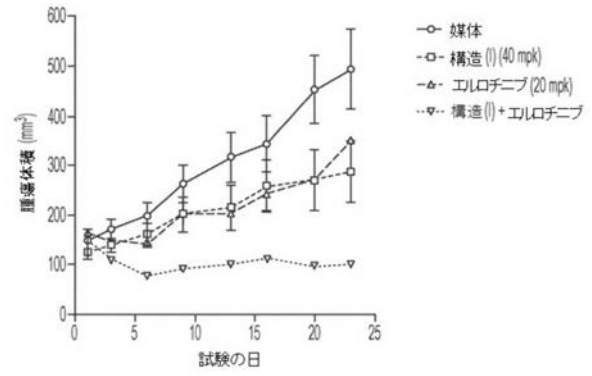


FIG. 18E

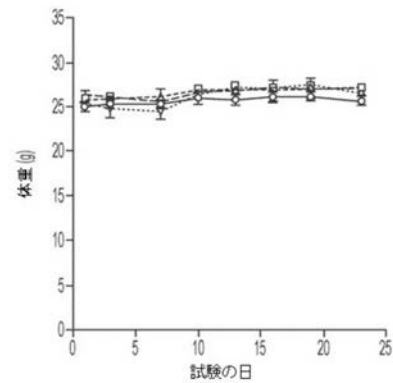


FIG. 18F

【図 18 - 4】

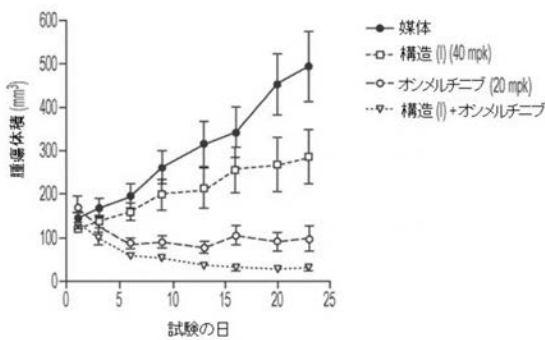


FIG. 18G

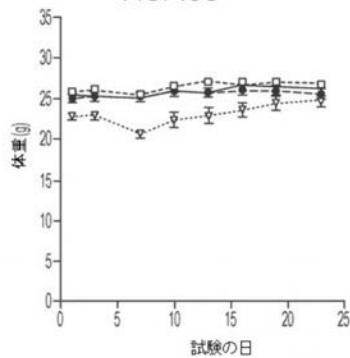
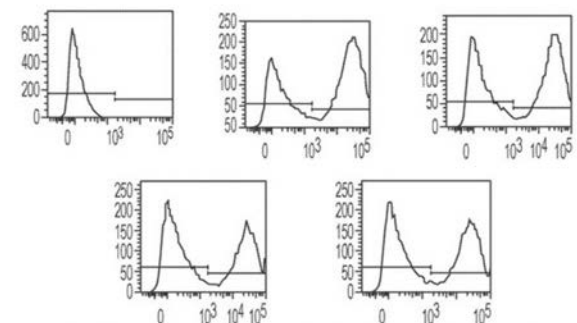


FIG. 18H

【図 19】



処置	非染色	- Gas6	+ Gas6	+ Gas6 + 0.05 μM 構造(1)化合物	+ Gas6 + 0.01 μM 構造(1)化合物
%陽性	0.0	61.2	56.1	45.9	49.6

FIG. 19A

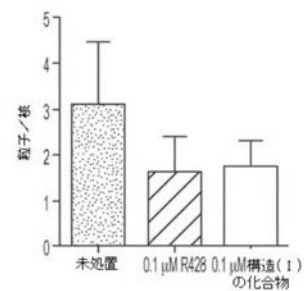
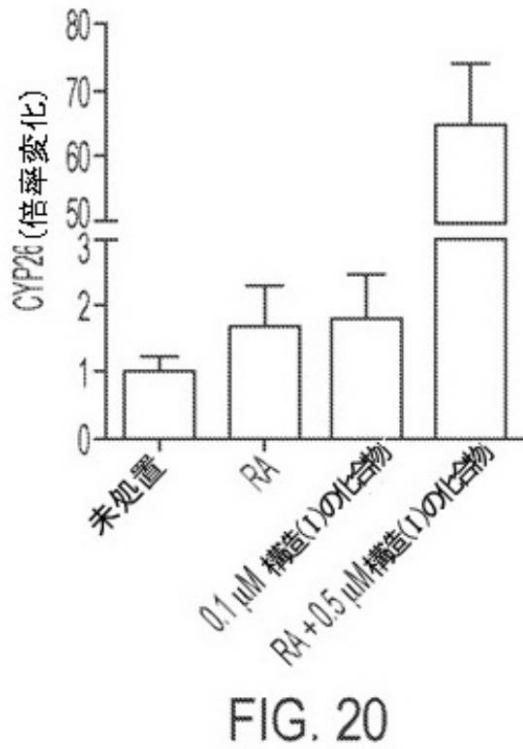
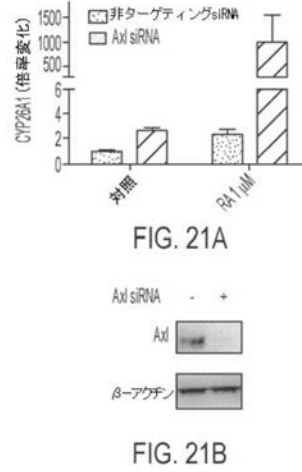


FIG. 19B

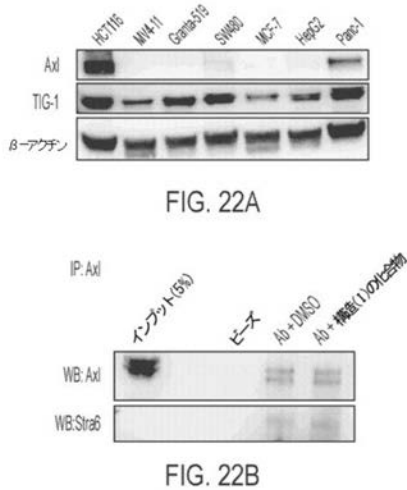
【図 20】



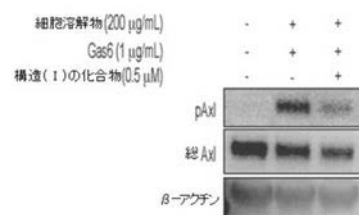
【図 21】



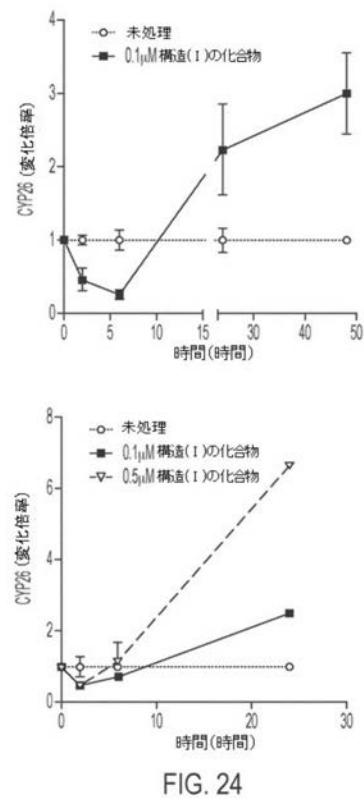
【図 22】



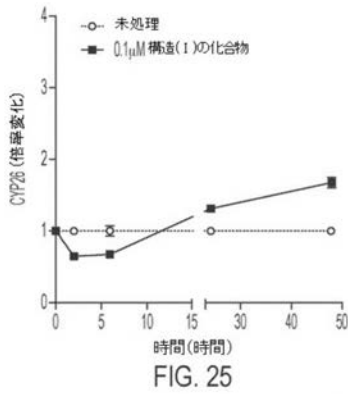
【図 23】



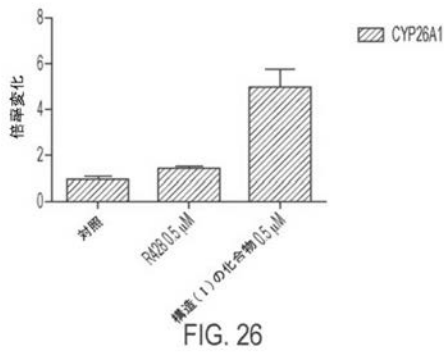
【図 24】



【図 25】



【図 26】



【図 29】

表 1 : RAおよび構造(1)の化合物応答遺伝子の選択遺伝子一覧

	未処理	RA	RA + 構造(1)の化合物	構造(1)の化合物
ADH1A	1.0	1.7	3.5	0.2
APOA2	1.0	1.1	3.2	2.3
ALDH1A2	1.0	3.1	5.7	1.4
CD38	1.0	139.0	6.6	0.6
CYP26A1	1.0	166.2	18.1	1.1
CYP26B1	1.0	13.5	2.4	0.4
DHRS3	1.0	702.7	11.2	
DLX5	1.0	18.4	4.2	1.8
EGR1	1.0	0.4	6.0	1.6
FOXA1	1.0	1.9	5.0	2.3
HNP1B	1.0	0.5	2.8	0.1
HSD17B2	1.0	1.3	5.6	0.4
ISL1	1.0	1.2	4.0	0.0
LHX1	1.0	0.6	3.1	0.6
PPARG	1.0	1.3	2.2	0.2
RARA	1.0	1.0	0.8	1.2
RBP4	1.0	3.0	8.1	0.8
RXRG	1.0	1.3	7.8	0.3
SHH	1.0	1.2	3.9	0.4
STRA6	1.0	2.4	2.8	0.4
TGM2	1.0	341.8	9.7	1.5
UCPI	1.0	1.6	4.5	2.2

FIG. 29

【図 27】

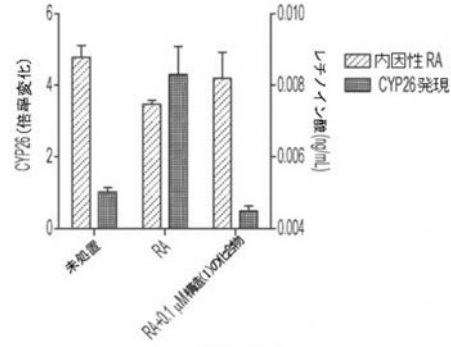


FIG. 27

【図 28】

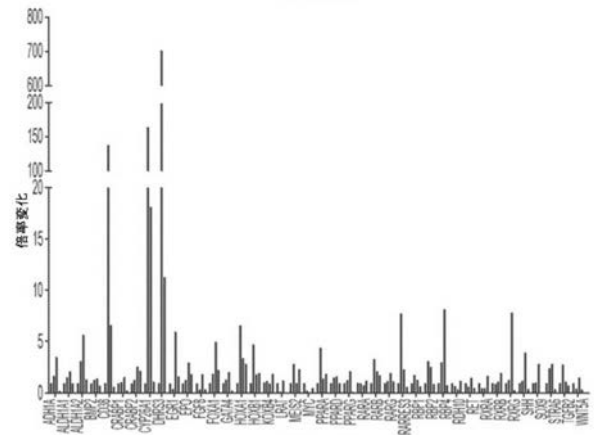


FIG. 28

【図 30】

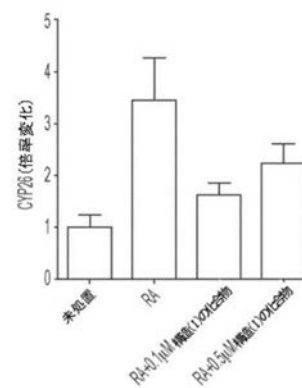


FIG. 30A

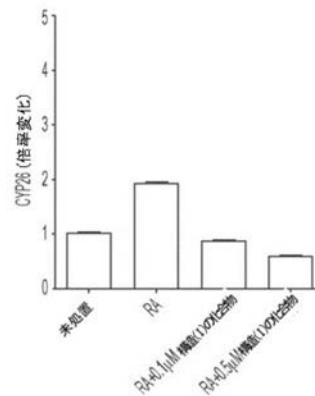


FIG. 30B

【図 3 1】

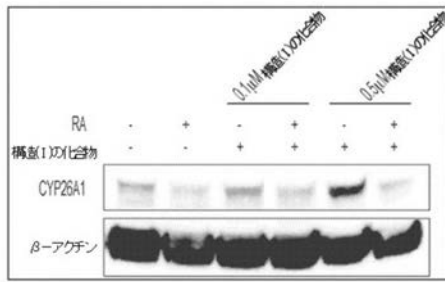


FIG. 31

【図 3 2】

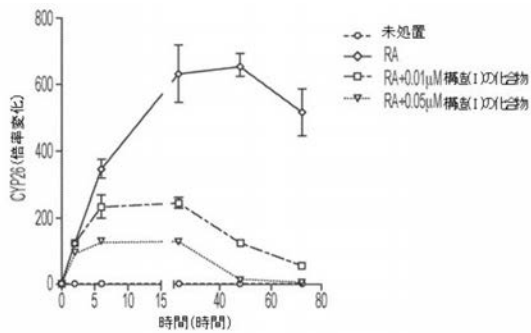


FIG. 32

【図 3 3】

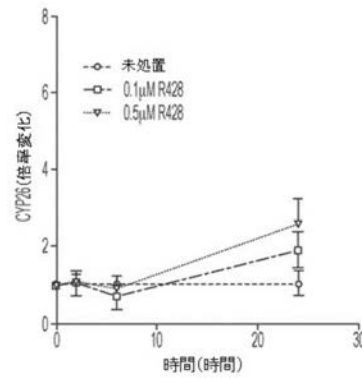


FIG. 33

【図 3 4 - 1】

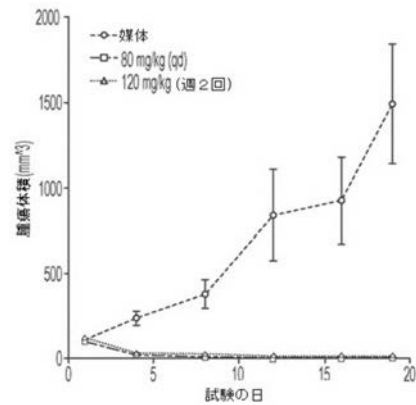


FIG. 34A

【図 3 4 - 2】

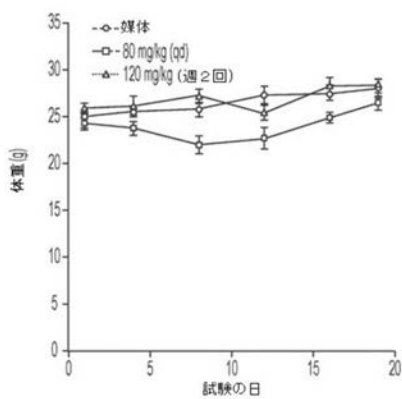


FIG. 34B

【図 3 4 - 3】

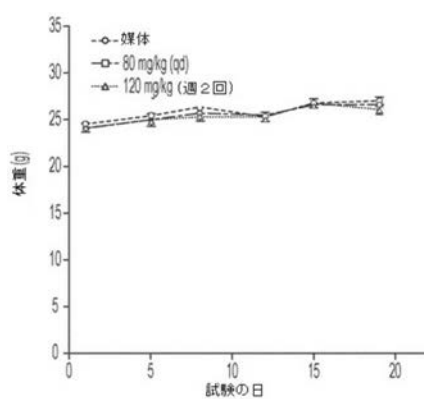


FIG. 34D

【図 3 5】

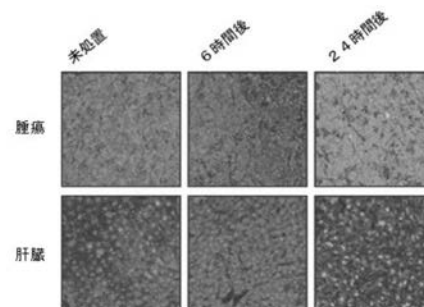


FIG. 35

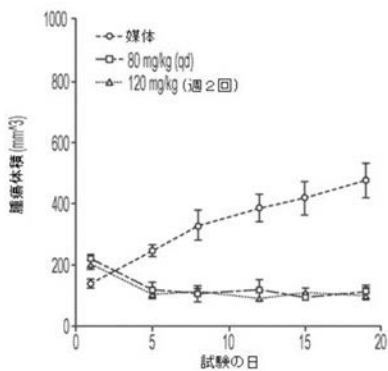
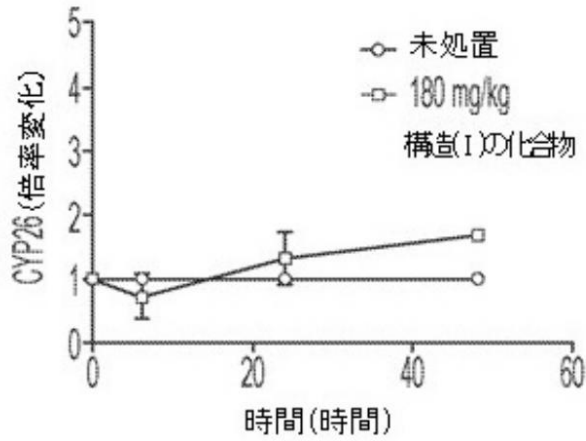
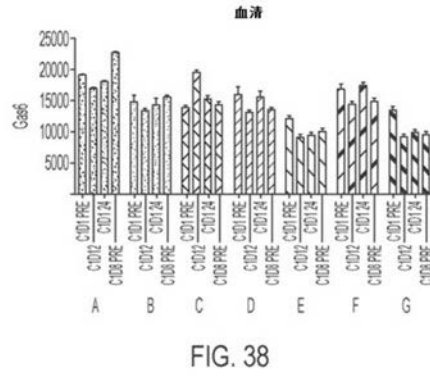


FIG. 34C

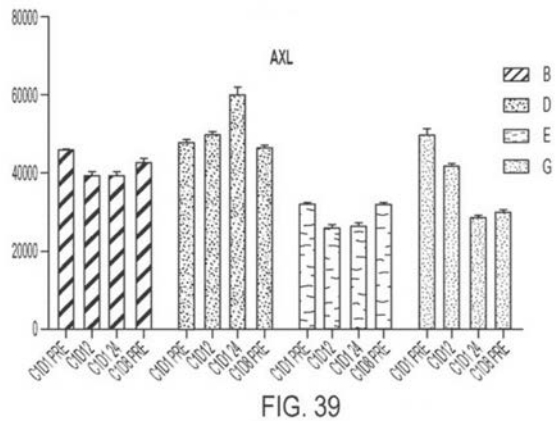
【 図 3 6 】



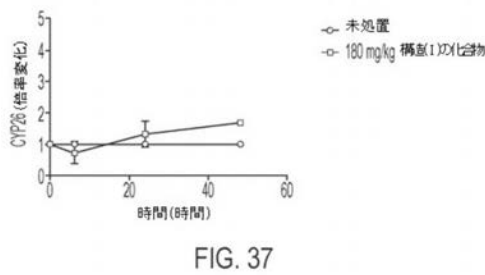
【图 3 8】



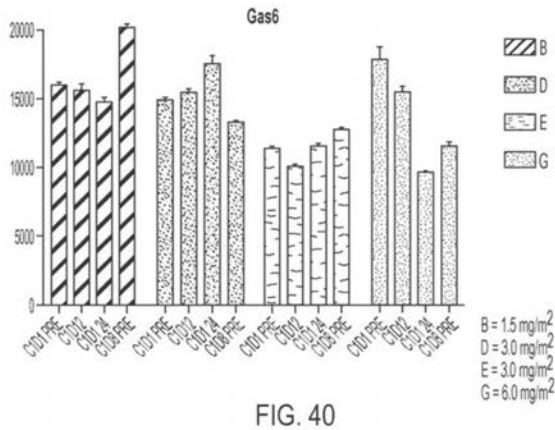
【图 3 9】



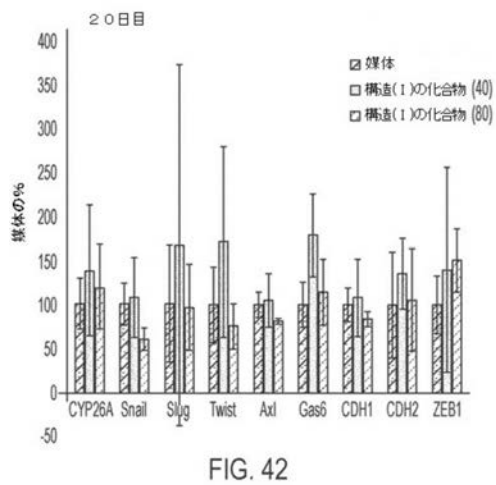
【图 3 7】



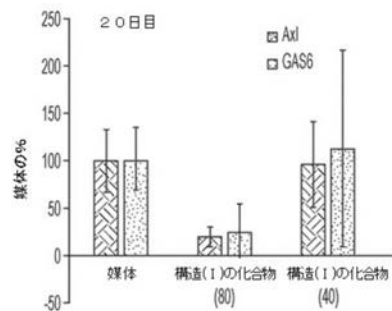
【图 4 0】



【图 4 2】



【图 4 1】



【図 4 3】

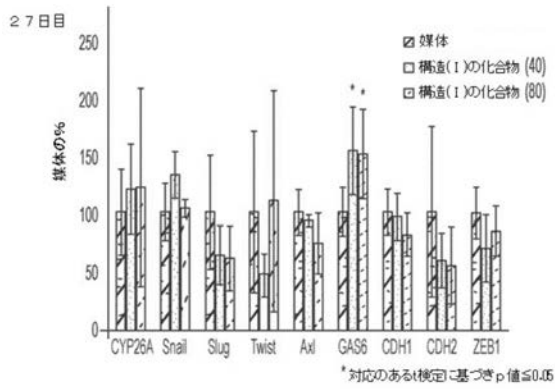


FIG. 43

【図 4 4】

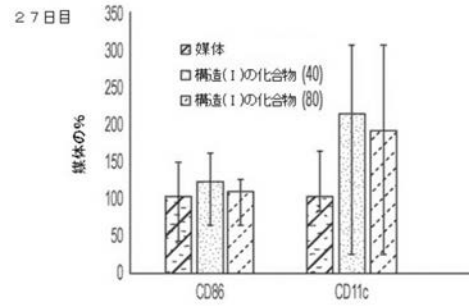
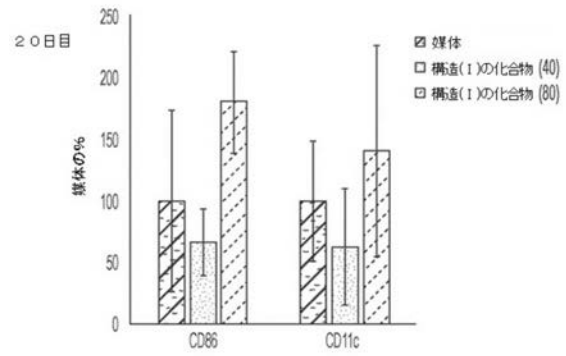


FIG. 44

【図 4 5】

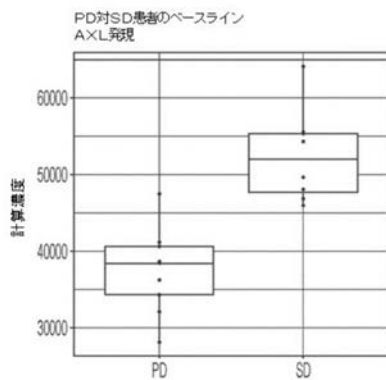


FIG. 45A

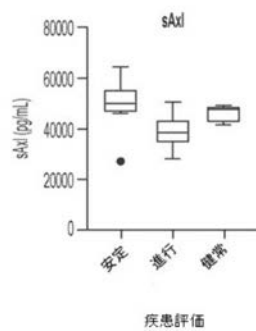


FIG. 45B

【図 4 6】

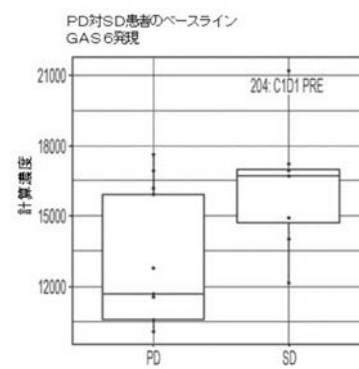


FIG. 46A

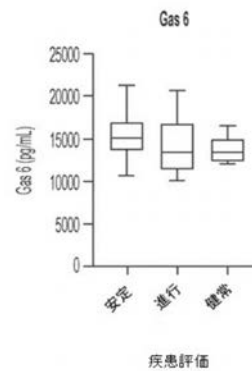


FIG. 46B

【図 47-1】

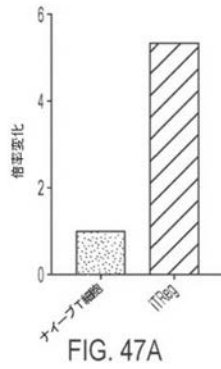


FIG. 47A

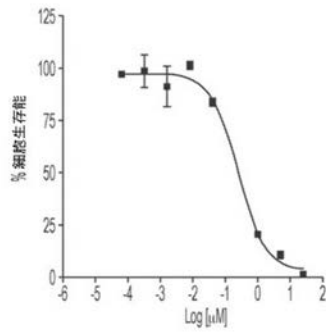


FIG. 47B

【図 47-2】

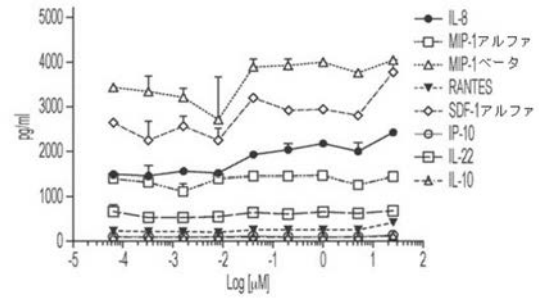


FIG. 47C

【図 48】

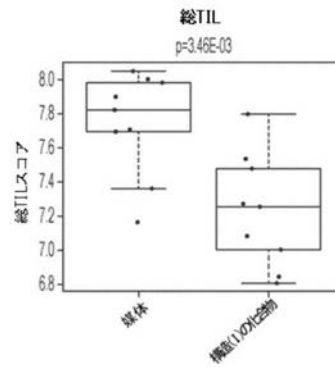


FIG. 48

【図 49】

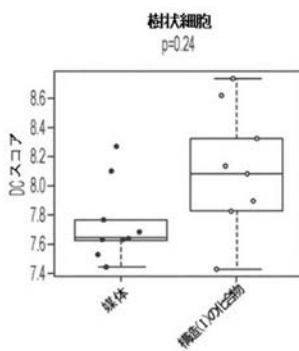


FIG. 49

【図 50】

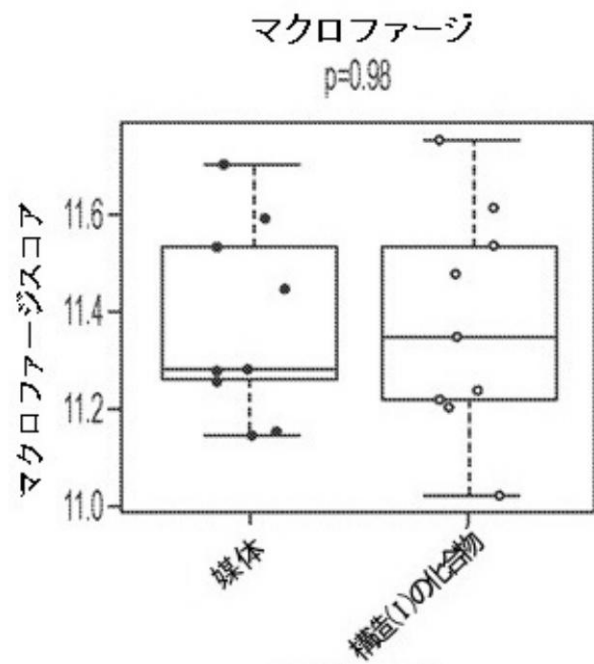


FIG. 50

【図 5 1】

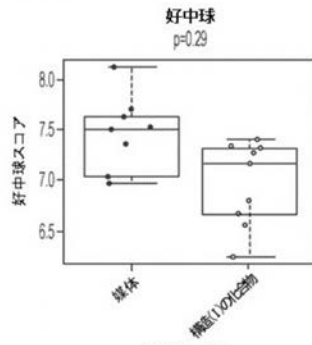


FIG. 51

【図 5 2】

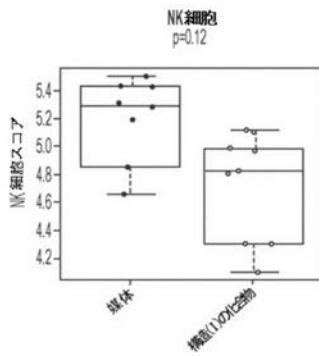


FIG. 52

【図 5 4】

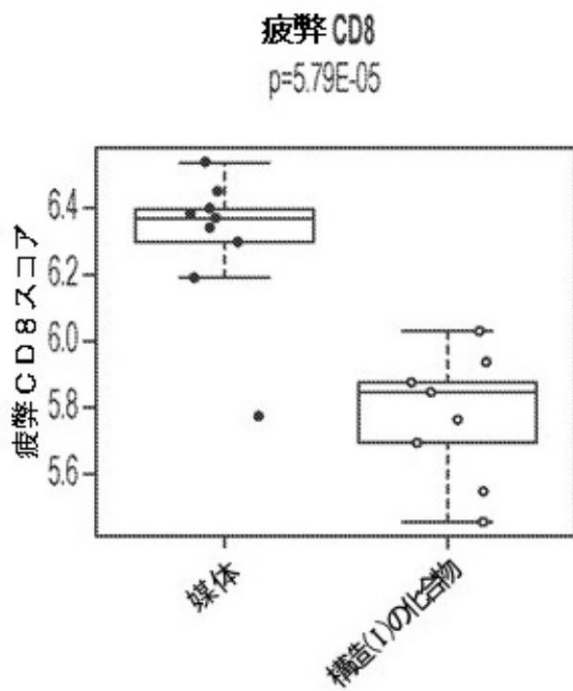


FIG. 54

【図 5 3】

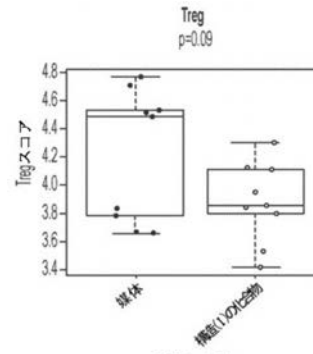


FIG. 53

【図 5 5】

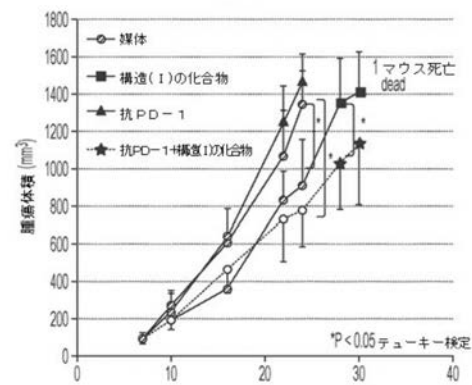


FIG. 55

【図 5 6 A】

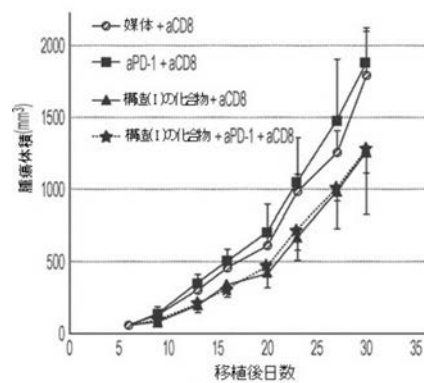


FIG. 56A

【図 5 6 B】

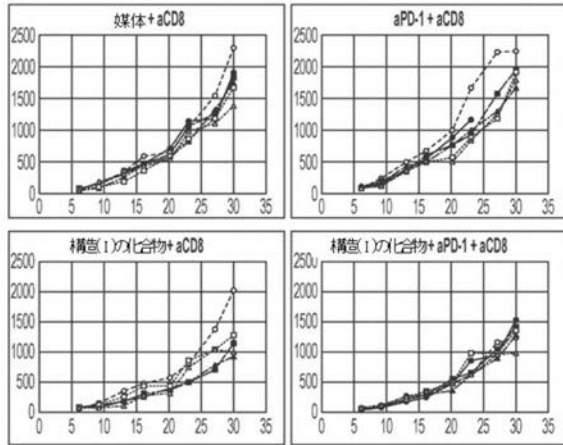


FIG. 56B

【図 5 7】

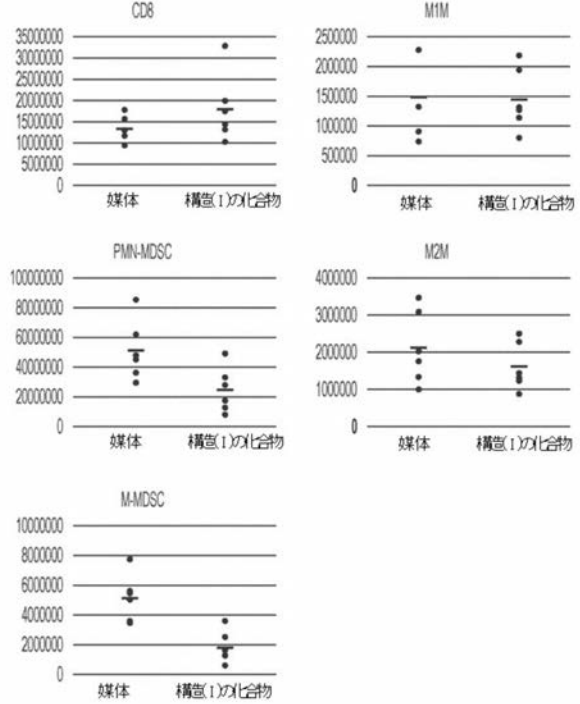


FIG. 57

【図 5 8 A】

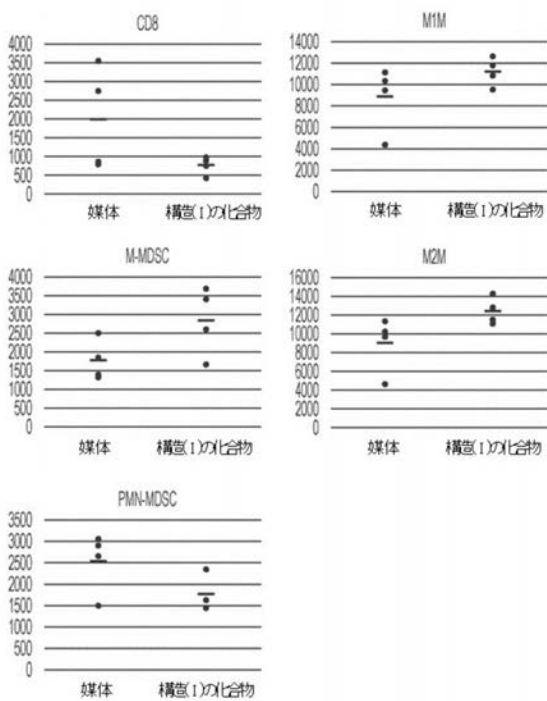


FIG. 58A

【図 5 8 B】

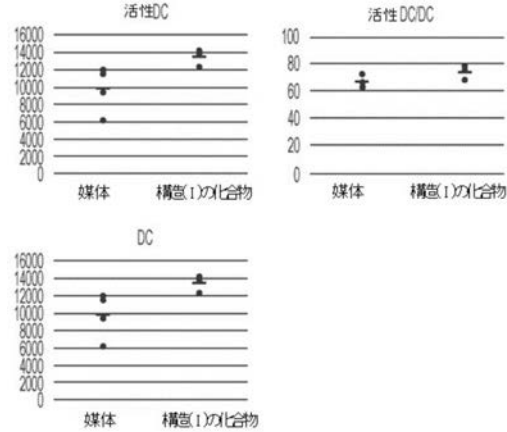


FIG. 58B

【図 5 9】

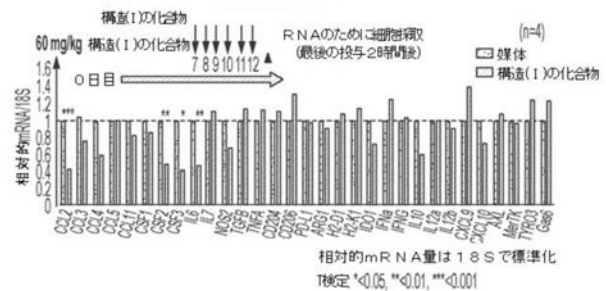


FIG. 59

【図 60】

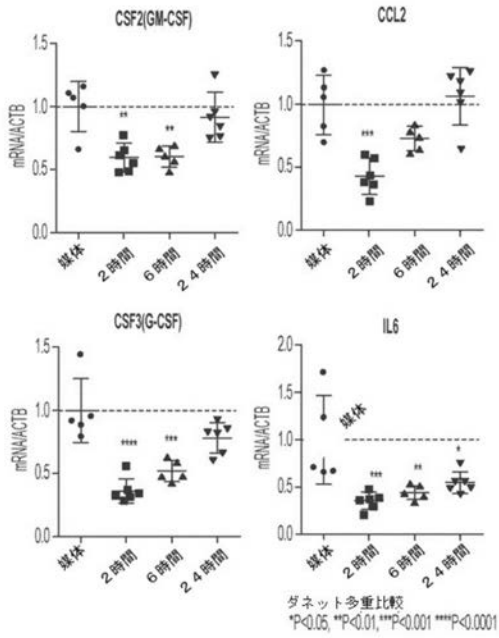


FIG. 60

【図 61-1】

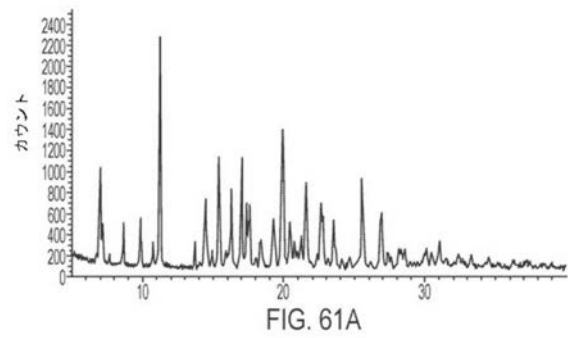


FIG. 61A

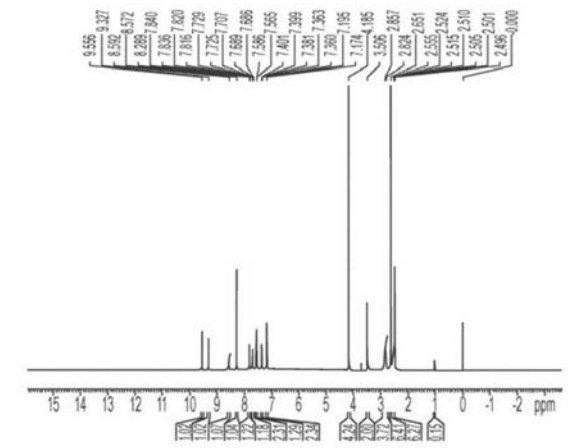


FIG. 61B

【図 61-2】

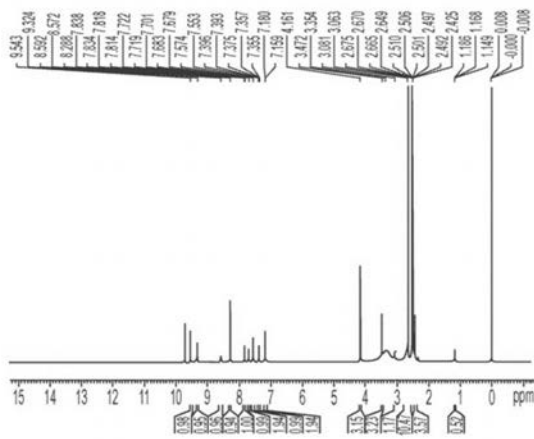


FIG. 61C

【図 62B】

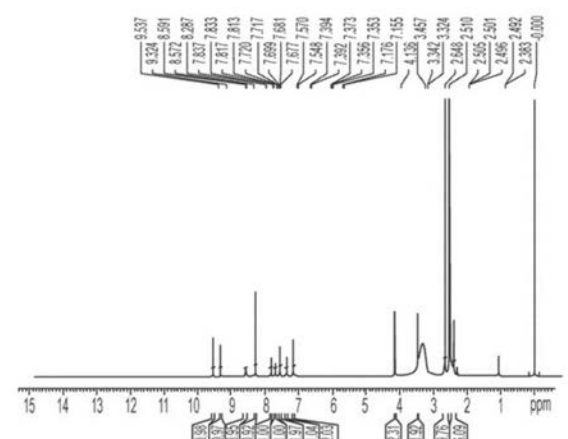


FIG. 62B

【図 62A】

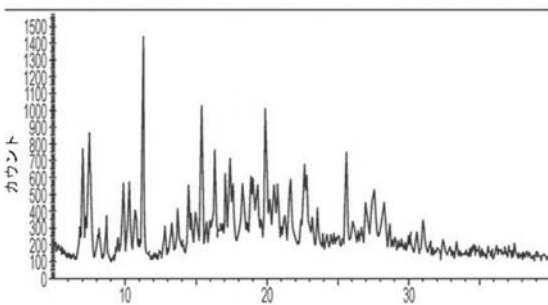


FIG. 62A

【図 63A】

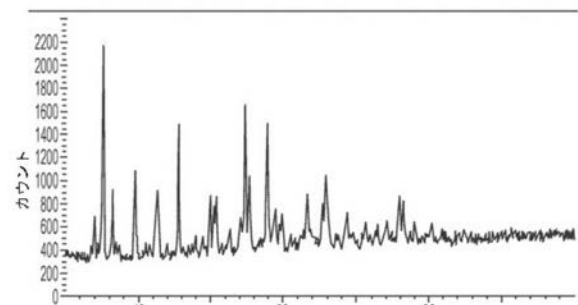
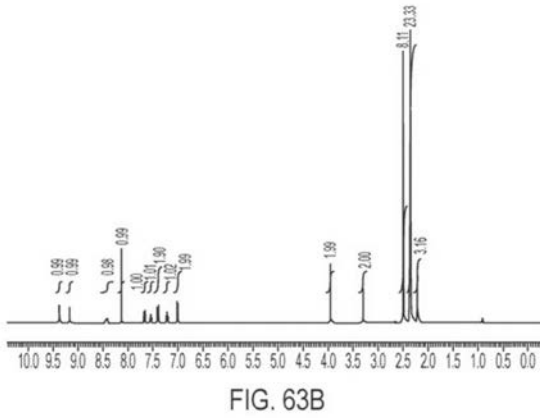
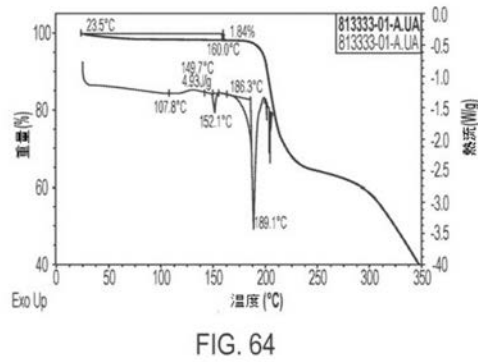


FIG. 63A

【図 6 3 B】



【図 6 4】



【図 6 6】

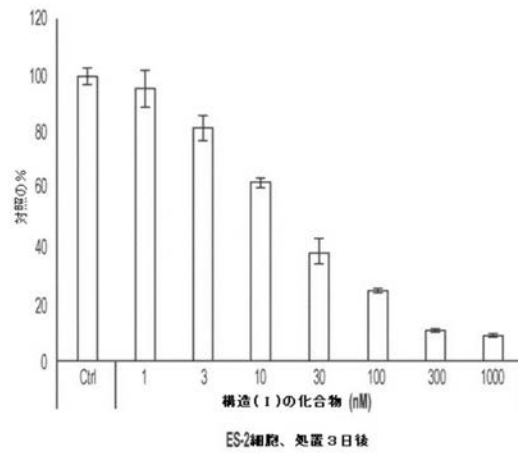
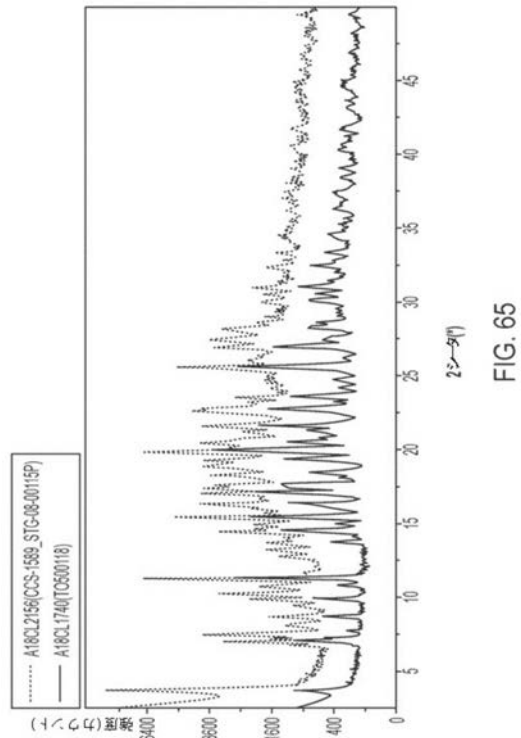
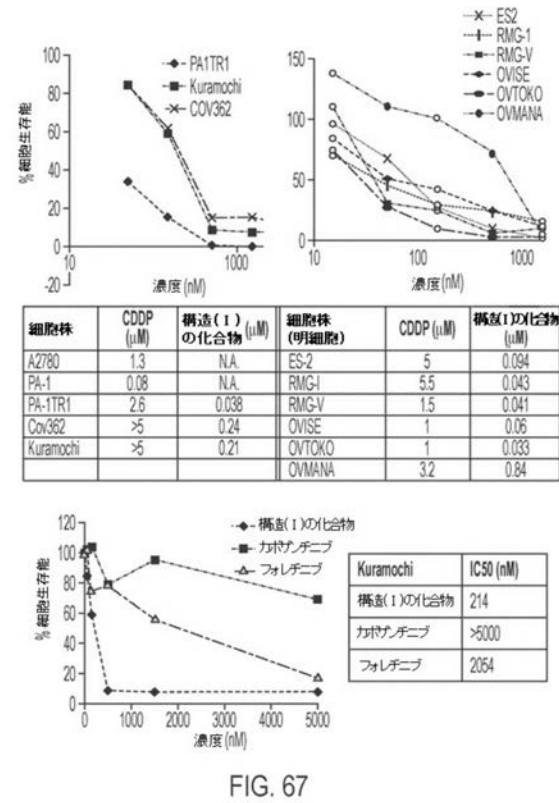


FIG. 66

【図 6 5】



【図 6 7】



細胞株	CCDP (μM)	構造(1)の化合物 (μM)	細胞株 (明細胞)	CCDP (μM)	構造(1)の化合物 (μM)
A2780	1.3	N.A.	ES-2	5	0.094
PA-1	0.08	N.A.	RMG-1	5.5	0.043
PA-1TR1	2.6	0.038	RMG-V	1.5	0.041
Cov362	>5	0.24	OVISe	1	0.06
Kuramochi	>5	0.21	OVTOKO	1	0.033
			OVMANA	3.2	0.84

細胞株	CCDP (μM)	構造(1)の化合物 (μM)
Kuramochi		IC50 (nM)
構造(1)の化合物		214
カボナゲニブ		>5000
フォルチニブ		2054

【図 68】

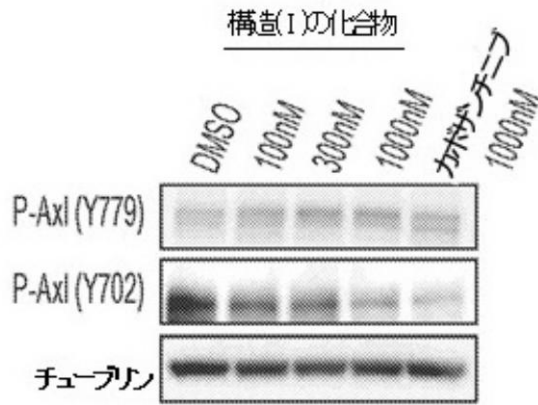


FIG. 68

【図 69】

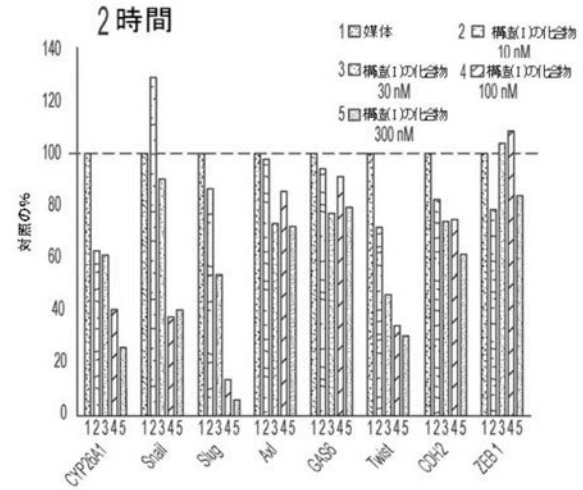


FIG. 69

【図 70】

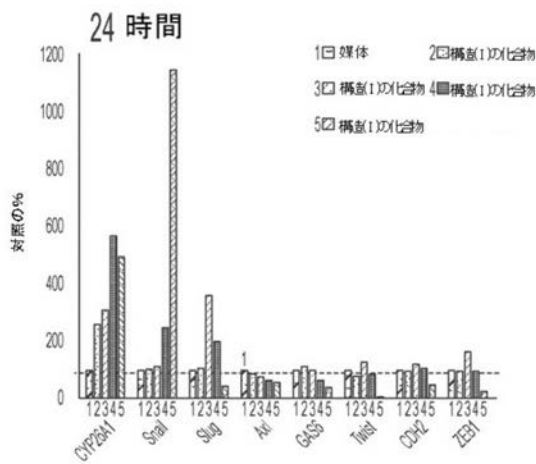


FIG. 70

【図 71】

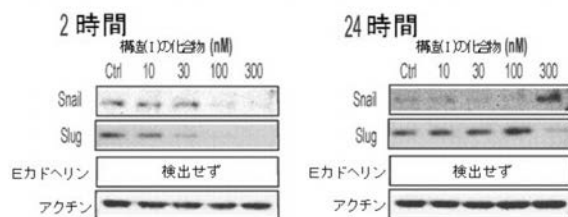


FIG. 71

【図 72】

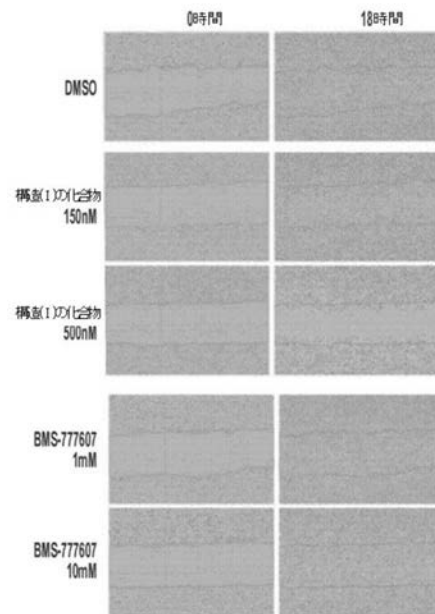


FIG. 72

【図 7 3】

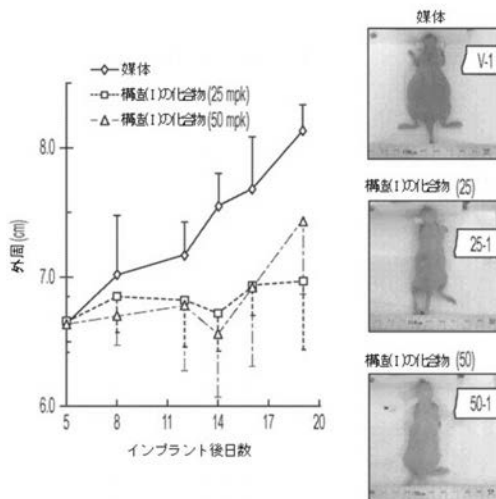


FIG. 73

【図 7 4】

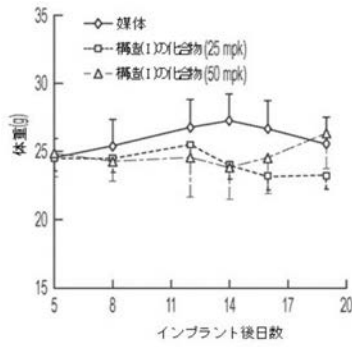


FIG. 74

【図 7 5 A】

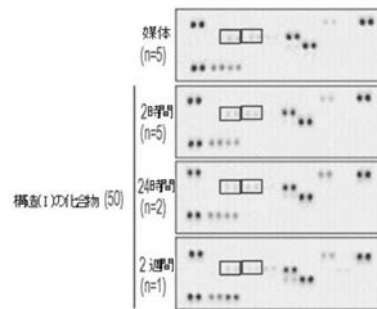


FIG. 75A

【図 7 5 B】

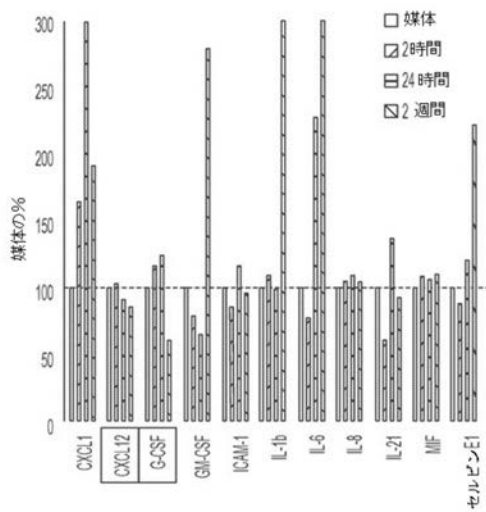


FIG. 75B

【図 7 6】

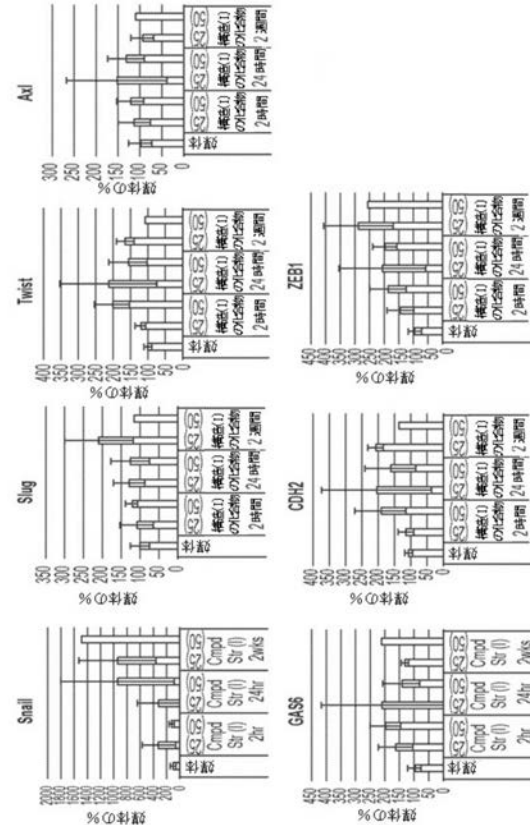


FIG. 76

【図 77】

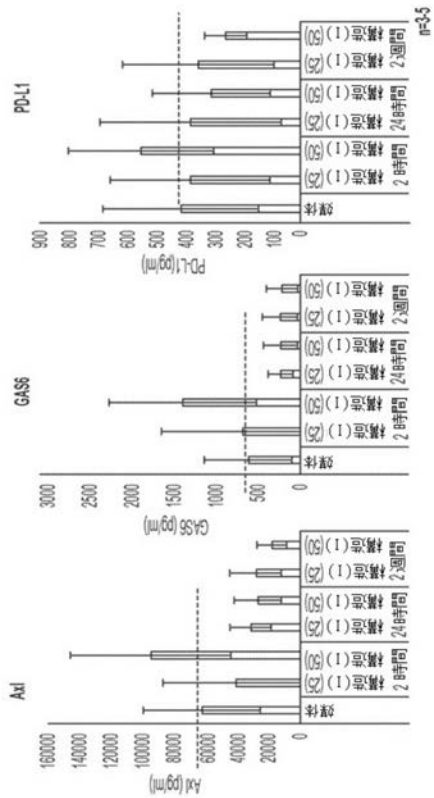


FIG. 77

【図 78】

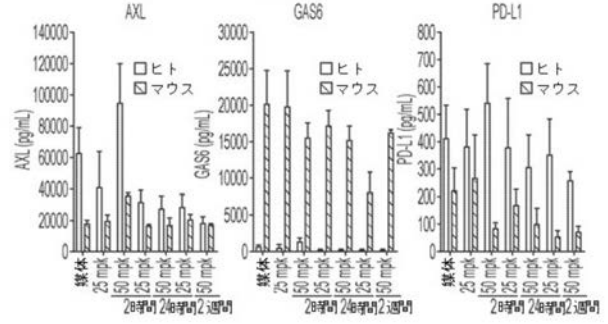


FIG. 78

【図 79】

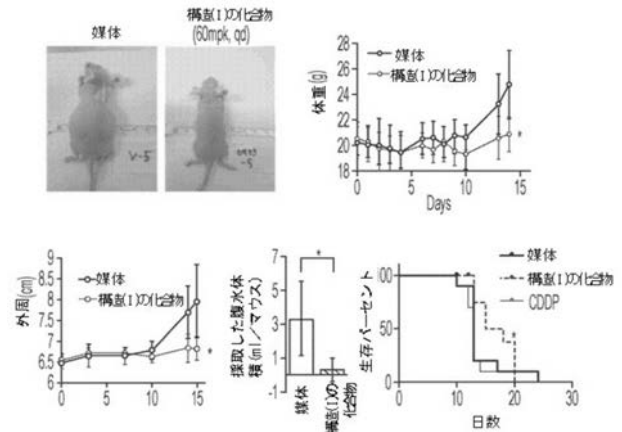


FIG. 79

【図 80】

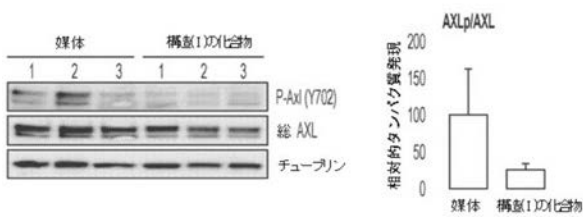


FIG. 80

【図 81】

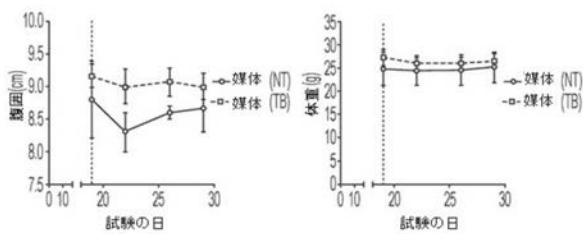


FIG. 81

【図 82】

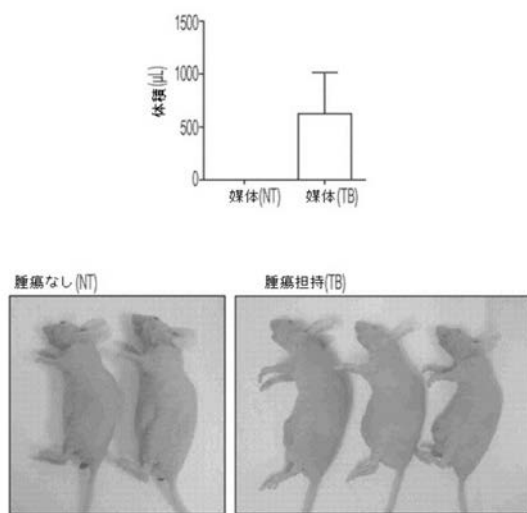


FIG. 82

【図 8 3】

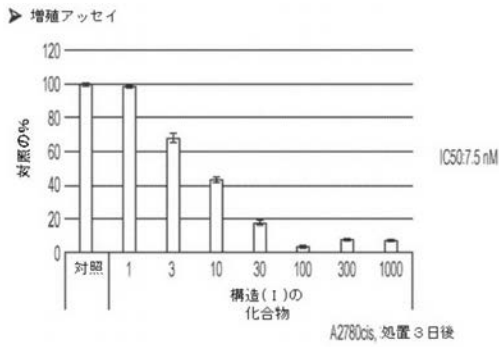


FIG. 83

【図 8 5】

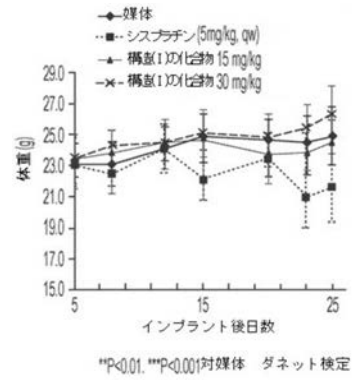


FIG. 85

【図 8 4】

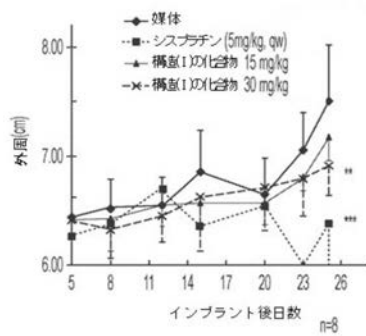


FIG. 84

【図 8 6】

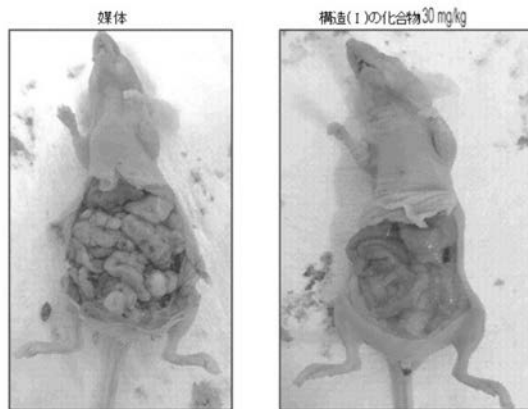


FIG. 86

【図 8 7】

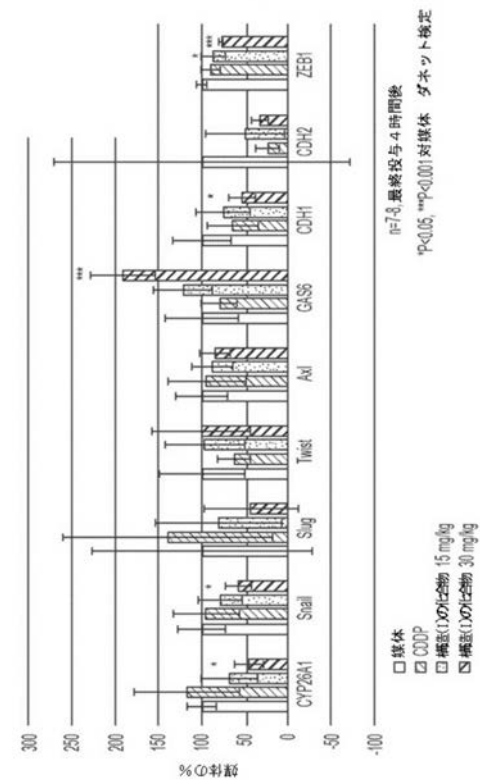


FIG. 87

【図 88】

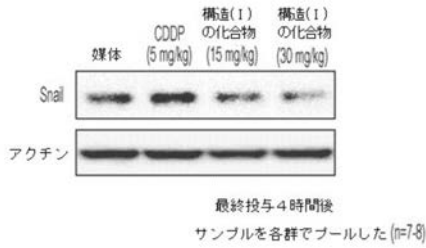


FIG. 88

【図 89】

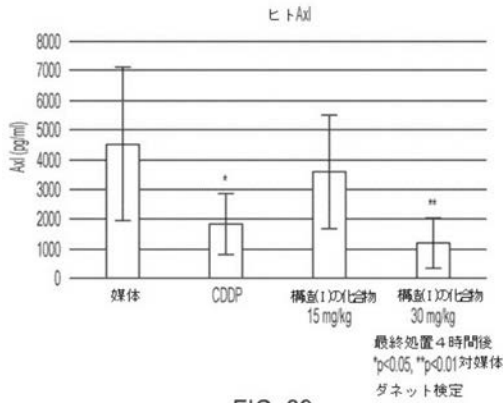
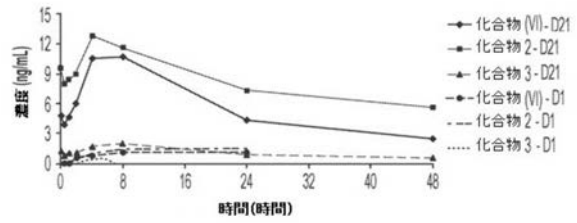
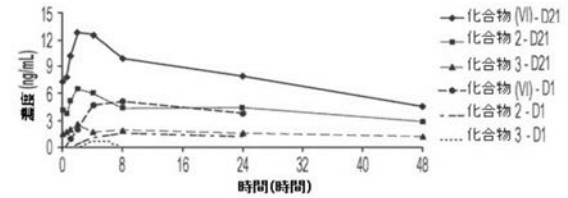


FIG. 89

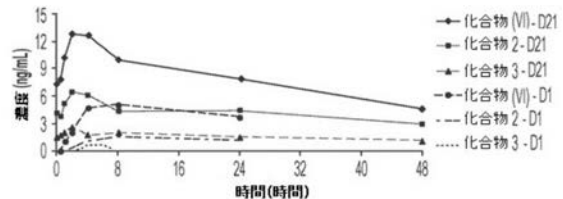
【図 90】



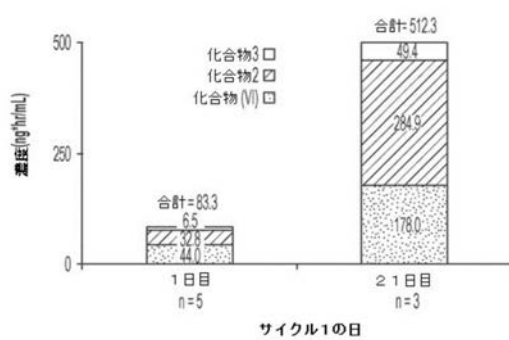
【図 91】



【図 92】



【図 93】

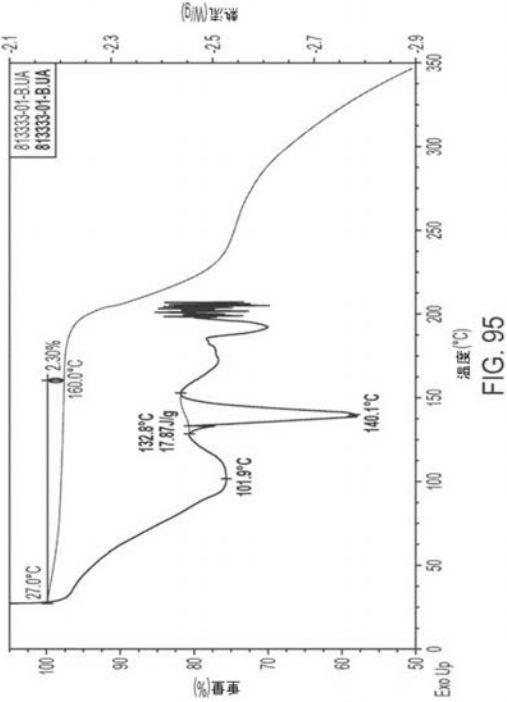


【図 94】

D 値	相対強度	D 値	相対強度
6.860	11.30%	22.447	9.50%
7.031	30.00%	22.690	26.30%
7.492	57.40%	22.775	28.10%
8.163	10.30%	23.217	12.50%
8.677	19.20%	23.584	15.90%
9.500	10.30%	24.227	4.60%
9.884	32.80%	25.058	4.50%
10.300	29.40%	25.617	41.00%
10.744	20.6%	26.089	9.8%
11.289	100.00%	26.626	3.9%
12.440	2.50%	26.984	16.1%
12.814	11.80%	27.498	19.3%
13.299	14.10%	27.528	20.8%
13.731	17.60%	28.258	17.6%
14.027	3.70%	28.653	9.1%
14.483	26.90%	29.036	3.2%
14.638	14.00%	29.517	3.6%
15.000	15.80%	30.041	4.4%
15.421	64.00%	30.136	6.1%
15.744	6.80%	30.560	6.0%
16.060	8.00%	31.052	13.2%
16.341	41.70%	31.473	4.3%
17.093	29.80%	32.064	2.9%
17.404	37.30%	32.438	6.5%
17.589	24.60%	33.380	5.3%
18.323	23.80%	34.574	3.2%
18.909	25.10%	37.489	3.2%
18.966	25.30%		
19.328	23.0%		
19.930	59.00%		
20.194	17.00%		
20.520	24.80%		
20.743	22.00%		
21.241	9.60%		
21.669	26.20%		

FIG. 94

【図 9 5】

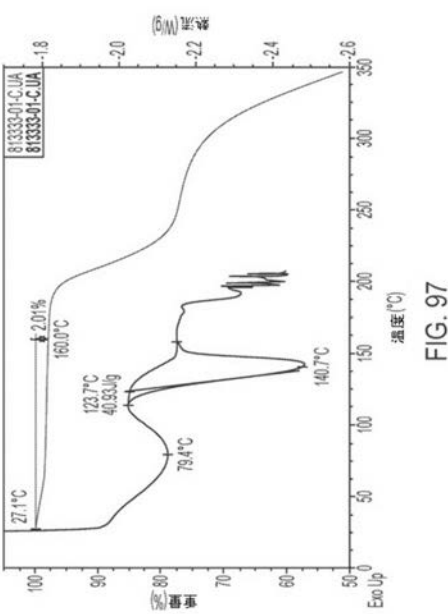


【図 9 6】

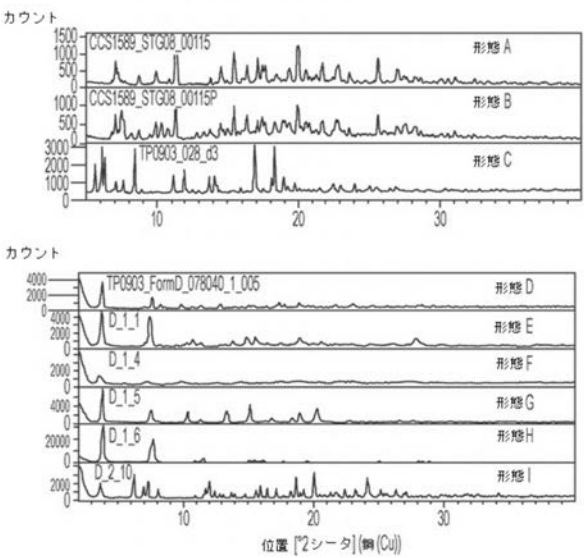
D値	相対強度
6.823	3.6%
7.012	19.8%
7.601	100.0%
8.243	32.1%
8.478	7.8%
8.674	6.1%
9.827	45.3%
10.544	5.8%
10.812	6.2%
11.320	33.2%
12.007	7.6%
12.809	88.7%
13.726	4.4%
13.959	11.6%
14.466	9.2%
14.987	30.6%
15.315	16.1%
15.377	22.1%
15.762	3.7%
16.313	12.4%
17.051	15.3%
17.378	76.1%
17.667	37.2%
18.896	65.4%
19.428	21.5%
19.777	9.2%
19.896	14.3%
20.511	6.9%
20.789	5.3%
21.660	28.0%
22.747	17.9%

FIG. 96

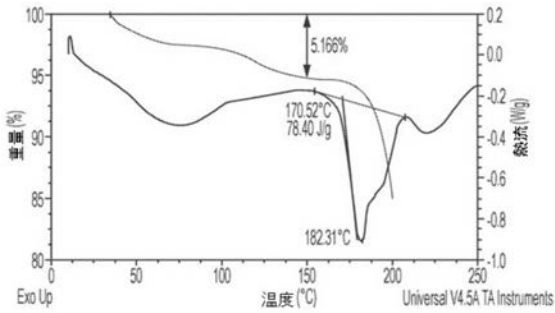
【図 9 7】



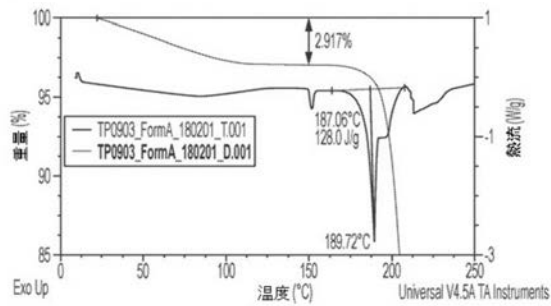
【図 9 8】



【図 99 A】



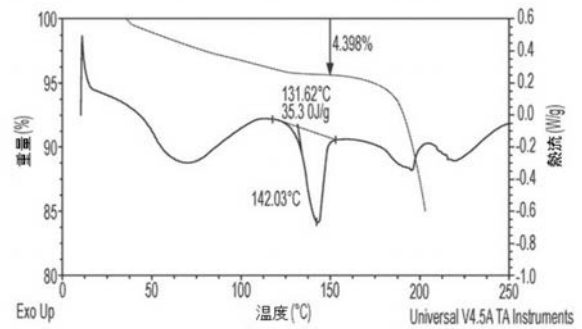
形態	DSC ピーク(°C)	DSC 開始(°C)	DSC ΔH(J/g)	TGA重量 変化(%)
形態 A'	182.31	170.52	78.40	5.166



形態	DSC ピーク(°C)	DSC 開始(°C)	DSC ΔH(J/g)	TGA重量 変化(%)
形態 A	189.72	187.06	128.0	2.917

FIG. 99A

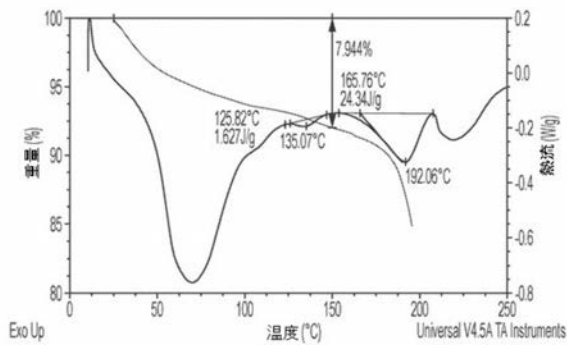
【図 99 B】



形態	DSC ピーク(°C)	DSC 開始(°C)	DSC ΔH(J/g)	TGA重量 変化(%)
形態 B	142.03	131.62	35.30	4.398

FIG. 99B

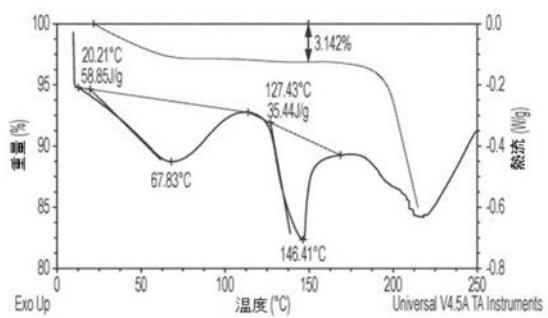
【図 99 C】



形態	DSC ピーク(°C)	DSC 開始(°C)	DSC ΔH(J/g)	TGA重量 変化(%)
形態 C	192.06	165.76	24.34	7.944

FIG. 99C

【図 99 D】



形態	DSC ピーク(°C)	DSC 開始(°C)	DSC ΔH(J/g)	TGA重量 変化(%)
形態 D	146.41	127.43	35.44	3.142

FIG. 99D

【図 99 E】

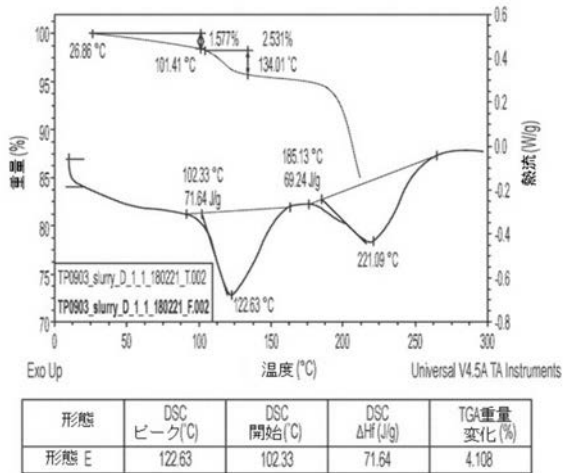


FIG. 99E

【図 99 F】

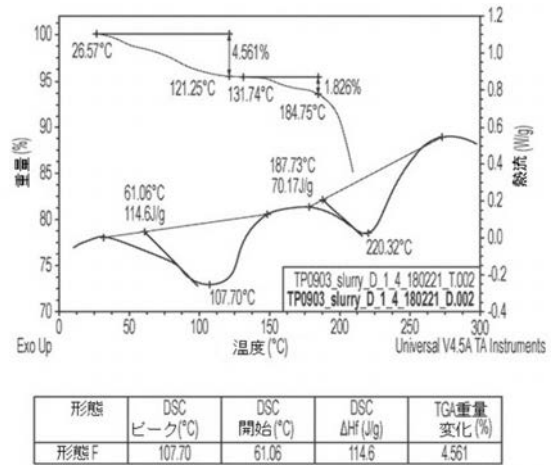


FIG. 99F

【図 99 G】

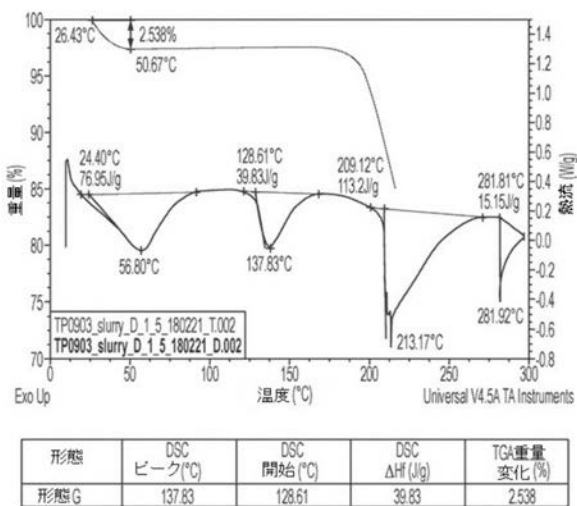


FIG. 99G

【図 99 H】

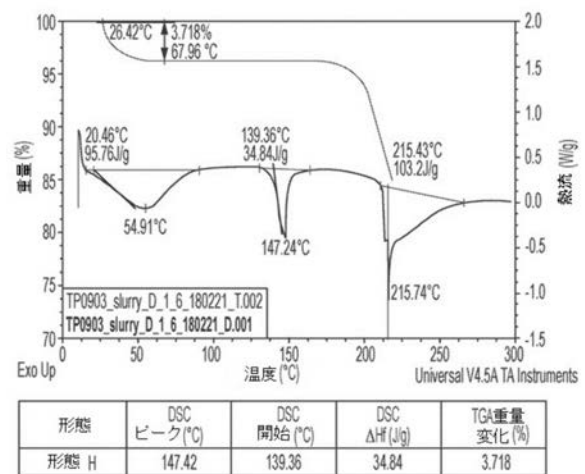


FIG. 99H

【図 99 I】

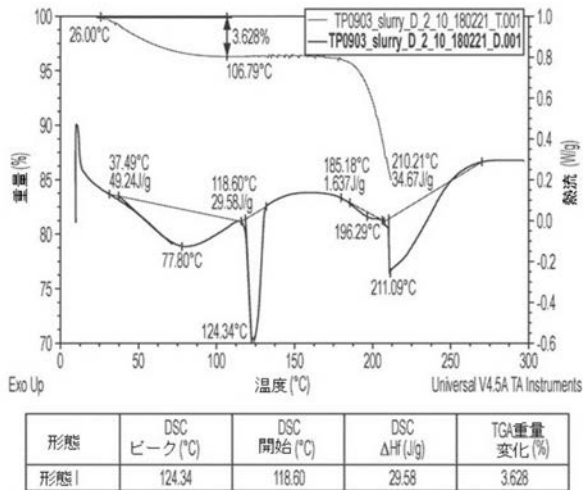


FIG. 99I

【図 100】

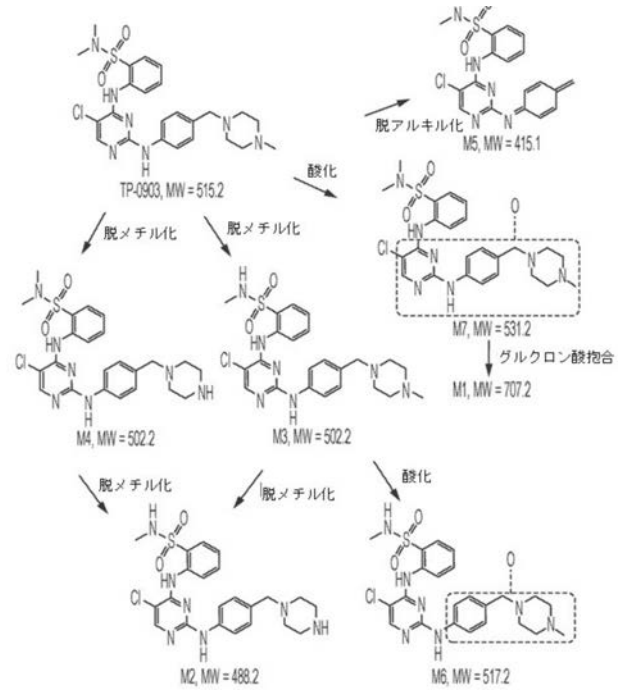


FIG. 100

【図 101 A】

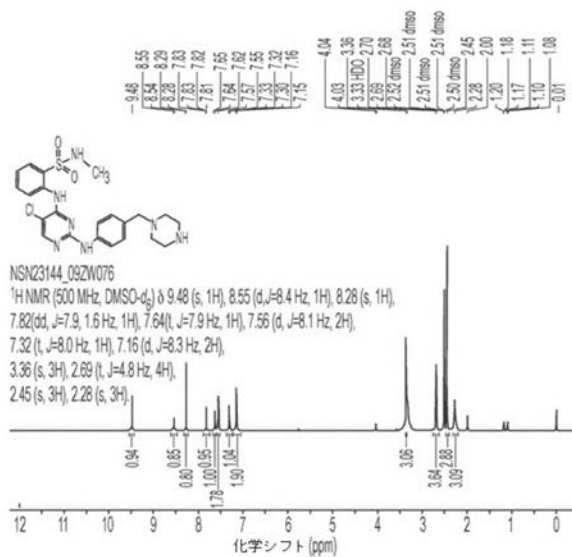


FIG. 101A

【図 101 B】

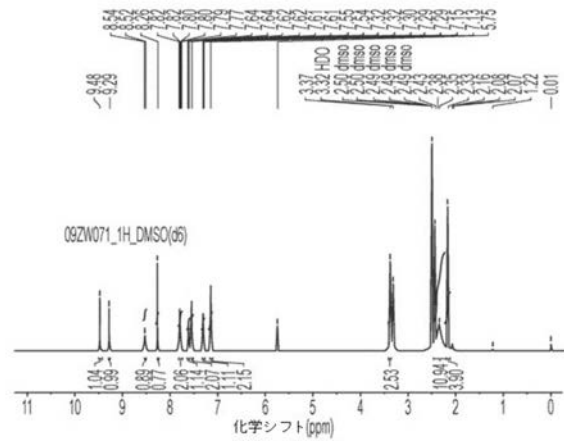


FIG. 101B

【図101C】

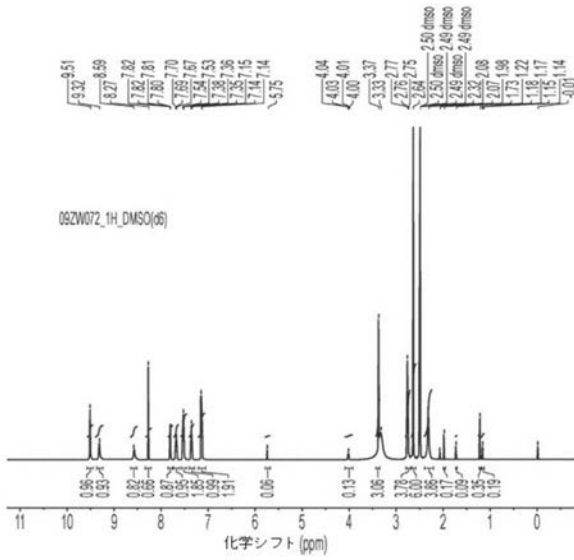


FIG. 101C

【図101D】

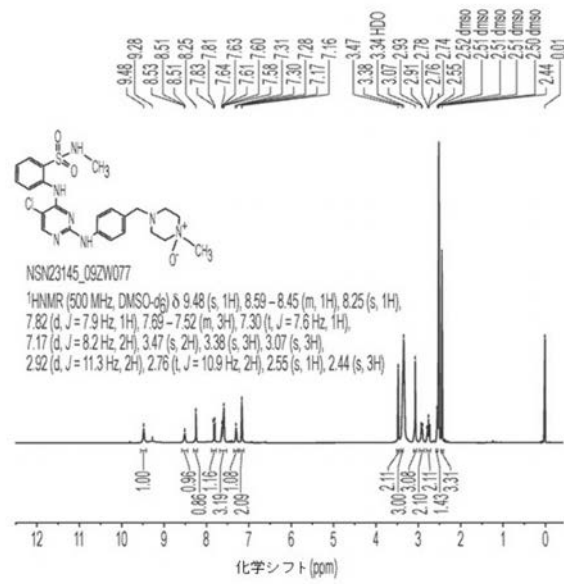


FIG. 101D

【図101E】

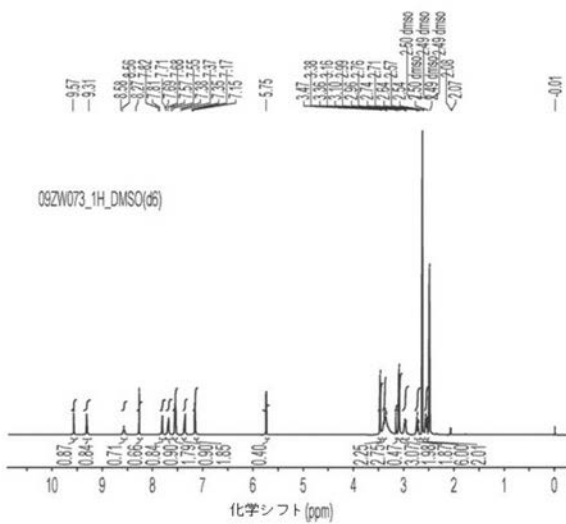
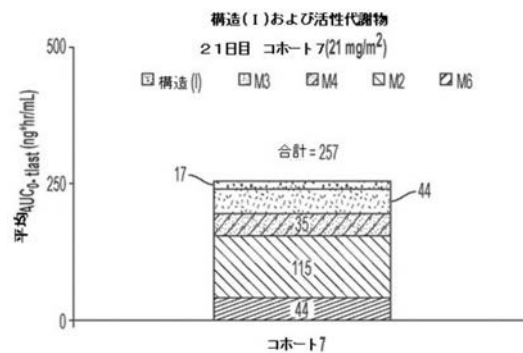
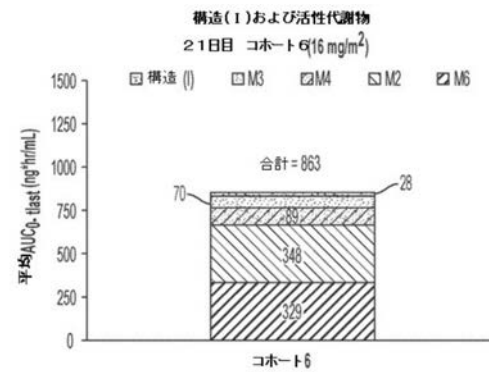
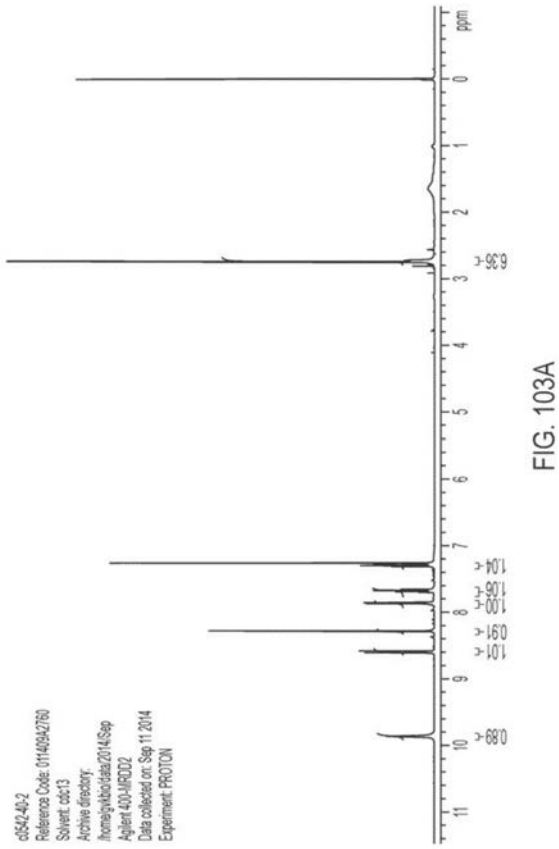


FIG. 101E

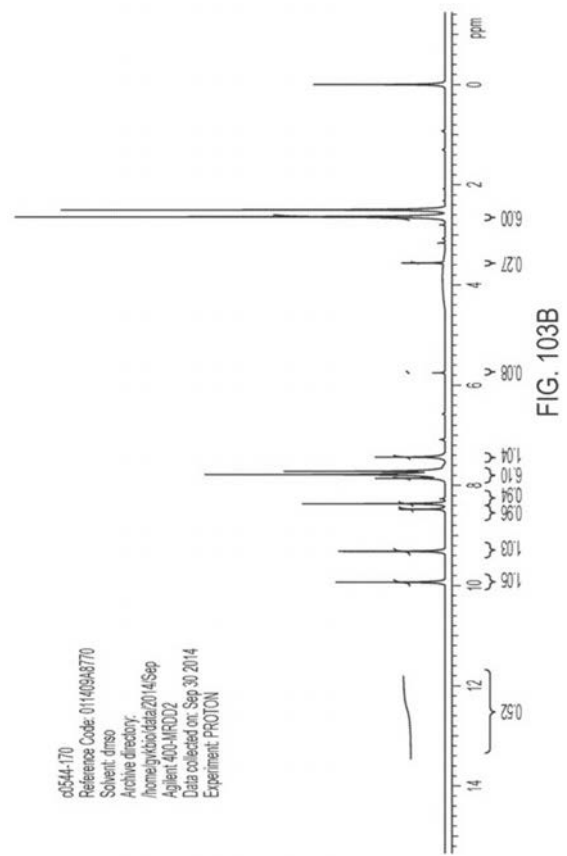
【図102】



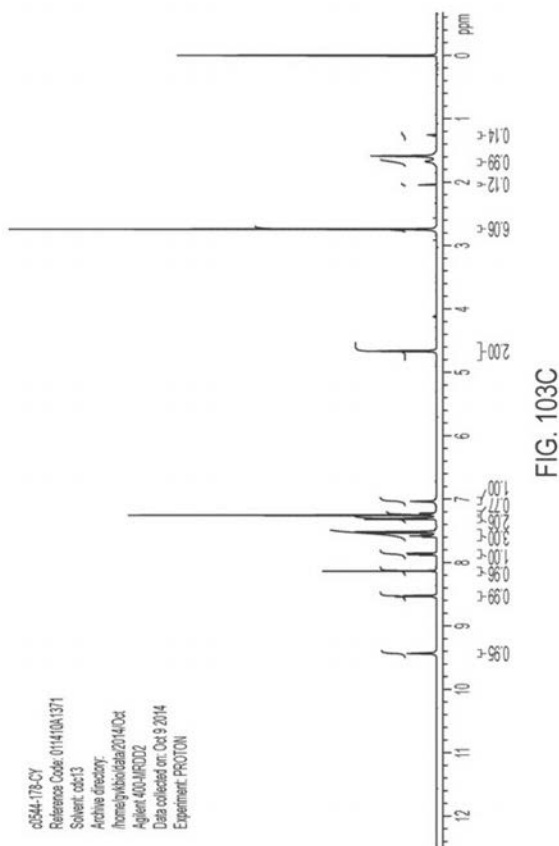
【図 1 0 3 A】



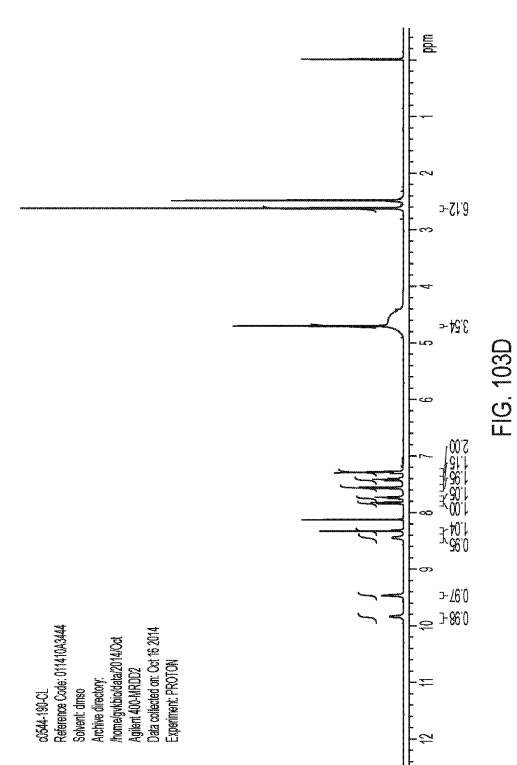
【图 1 0 3 B】



【図 1 0 3 C】



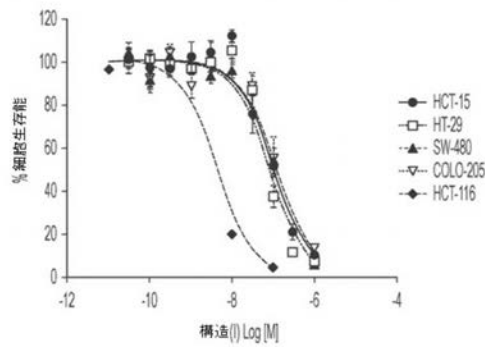
【図 1 0 3 D】



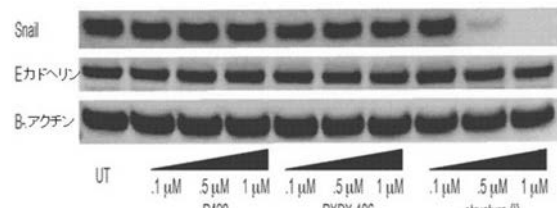
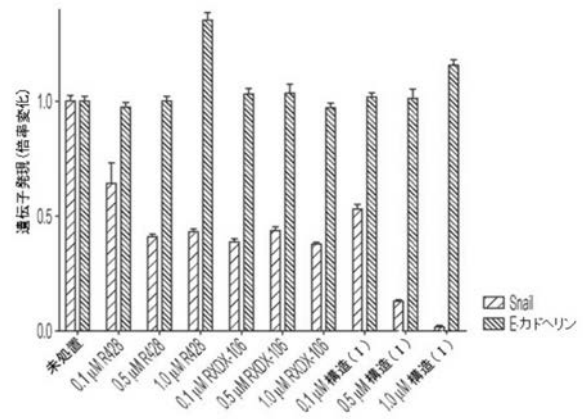
【図 104】

細胞株	KRAS 状態	IC ₅₀
HCT-15	WT	109 nM
HT-29	WT	84 nM
SW-480	G12V	108 nM
COLO-205	WT	123 nM
HCT-116	G13D	4.5 nM

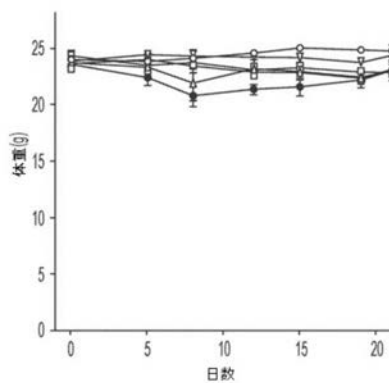
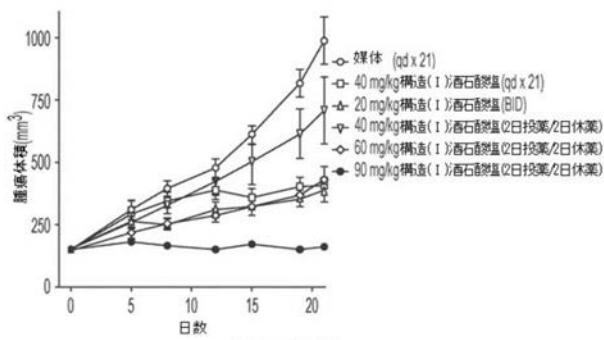
FIG. 104A



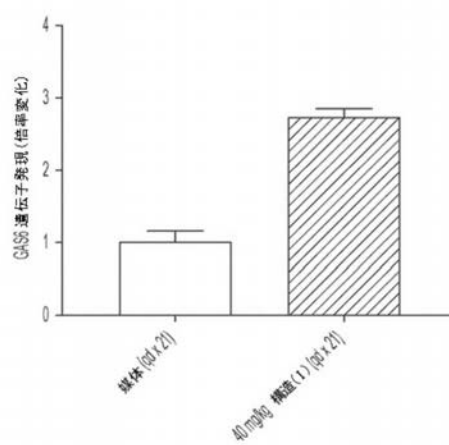
【図 105】



【図 106-1】



【図 106-2】



【図 107】

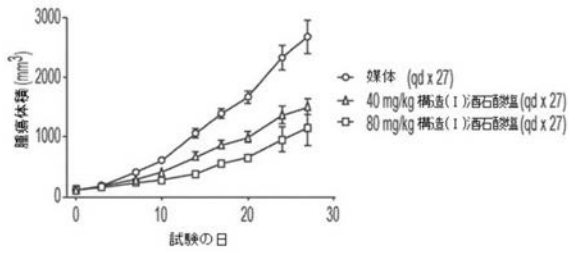


FIG. 107A

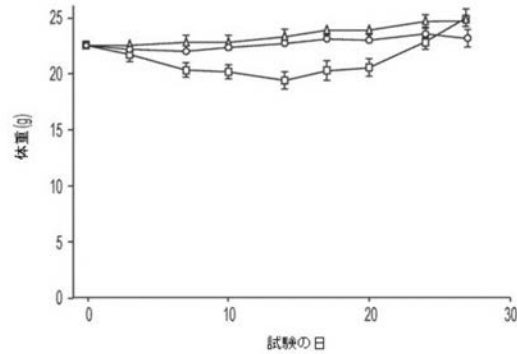


FIG. 107B

【図 108-1】

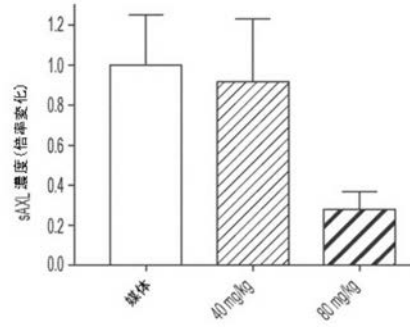


FIG. 108A

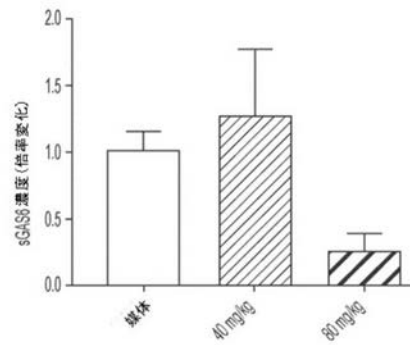


FIG. 108B

【図 108-2】

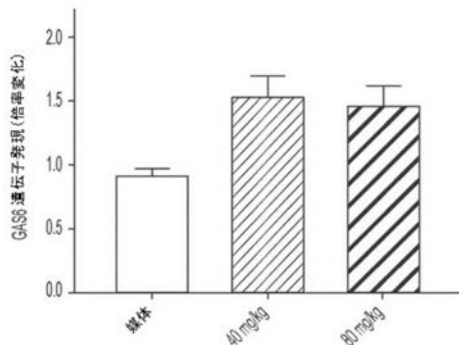


FIG. 108C

【図 108-3】

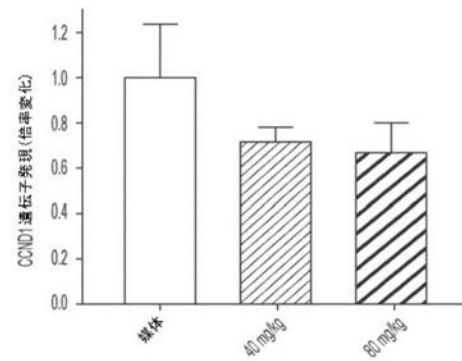


FIG. 108E

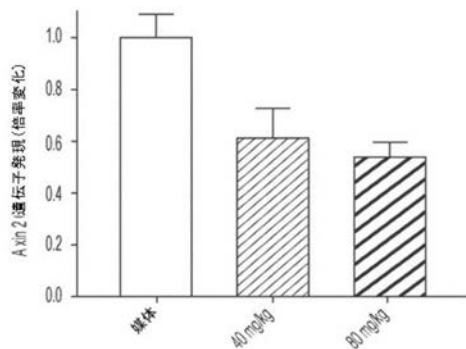


FIG. 108D

【図 109】

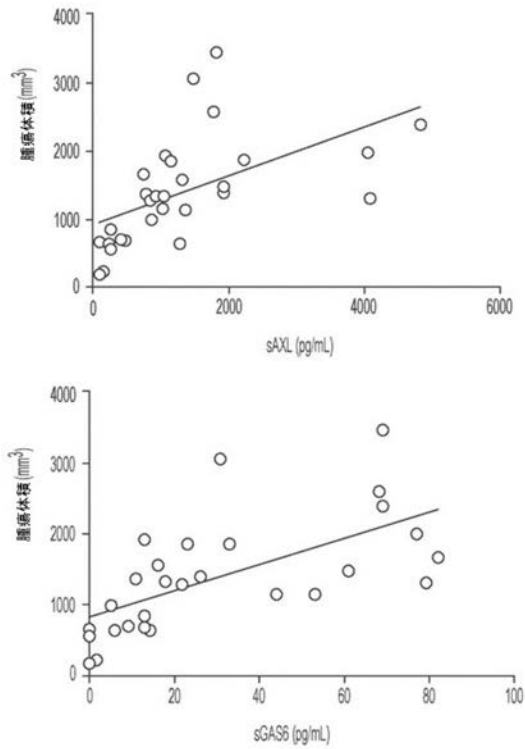


FIG. 109

【図 110】

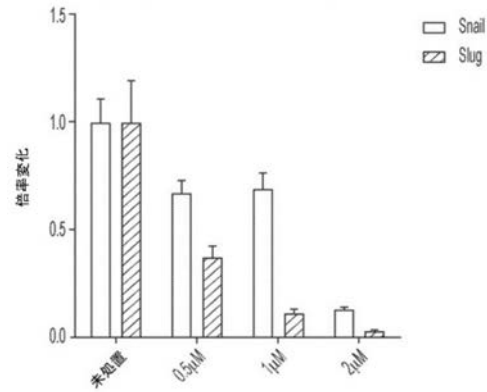


FIG. 110A

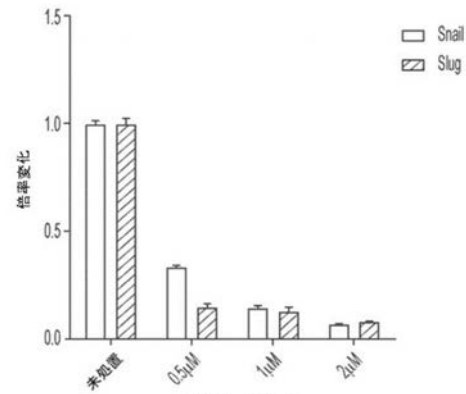


FIG. 110B

【図 111】

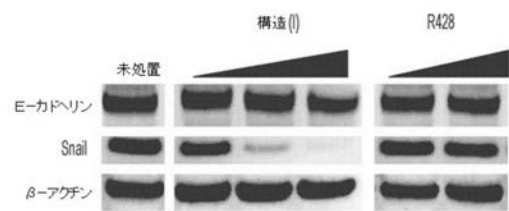


FIG. 111A

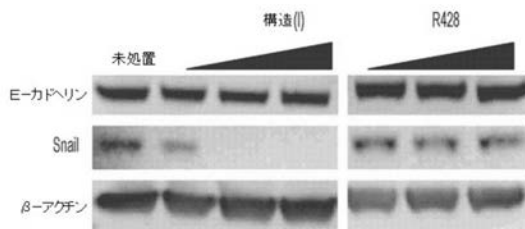


FIG. 111B

【図 112】

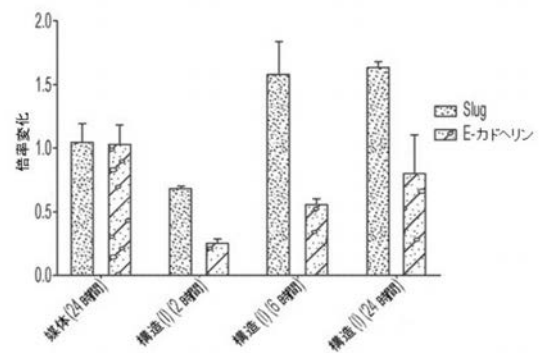


FIG. 112

【図 113】

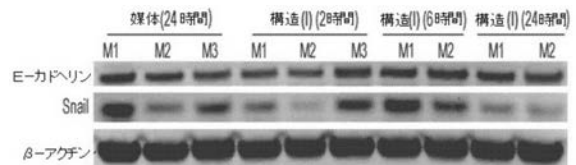


FIG. 113

【図 1 1 4】

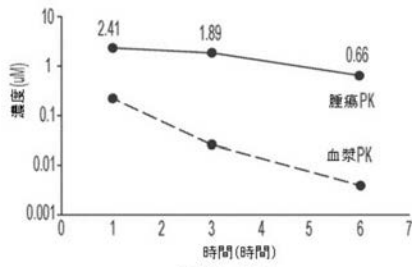


FIG. 114

【図 1 1 5】

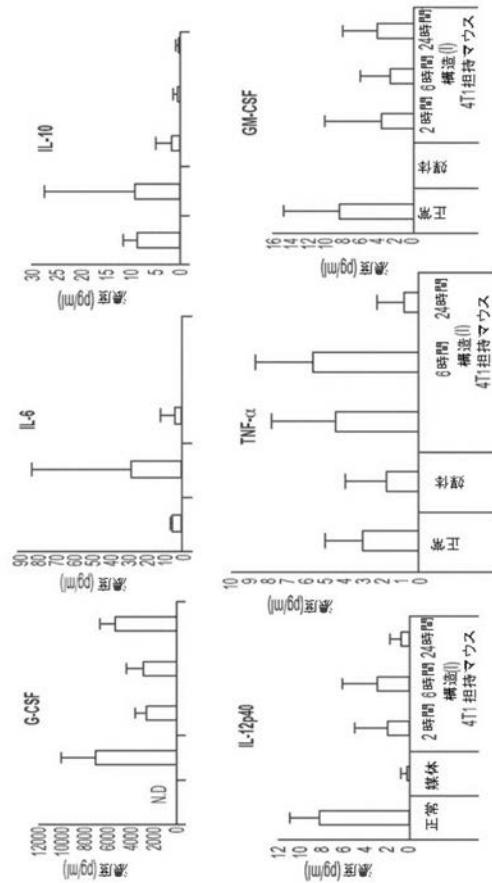


FIG. 115

【図 1 1 6】

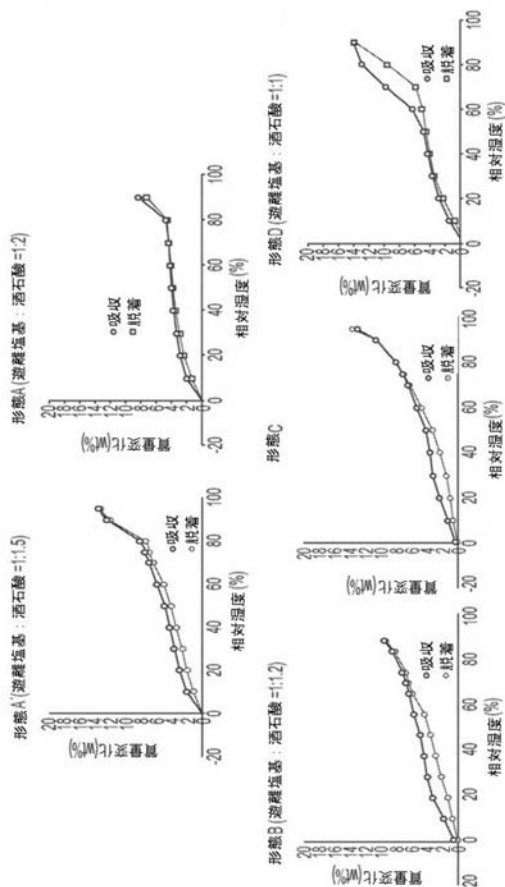


FIG. 116

【図 1 1 7】

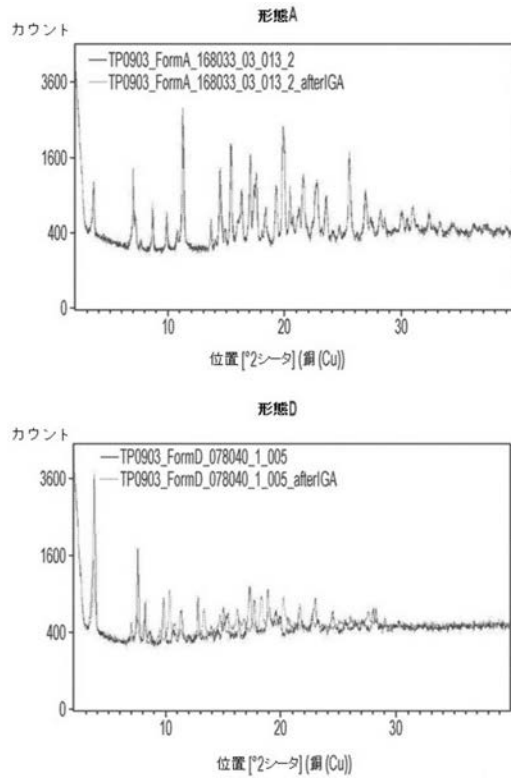


FIG. 117

【図 118】

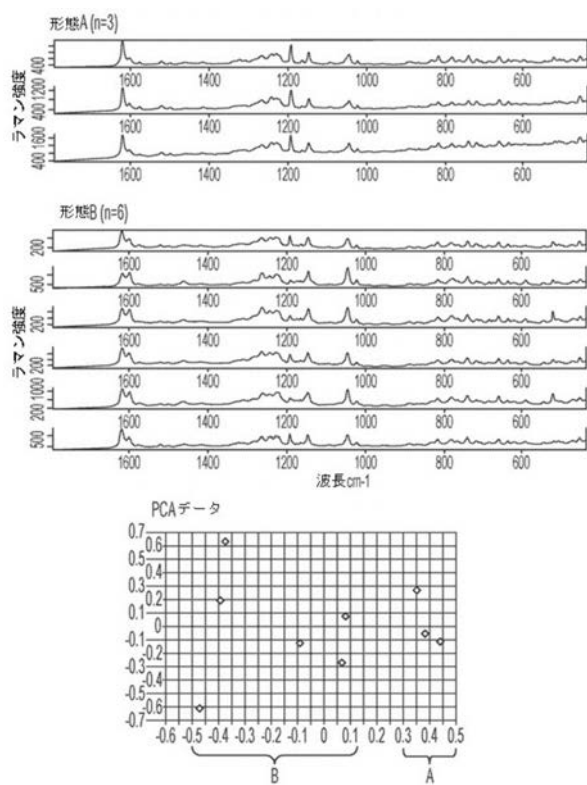


FIG. 118

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 19/26094
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/506; C07D 239/48; A61P 35/00 (2019.01) CPC - C07D 239/48; C07D 403/12; A61K 31/506		
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) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y — A	US 8,604,042 B2 (NORONHA et al.) 10 December 2013 (10.12.2013) col 5, ln 11-13; Fig 5; col 22, ln 5-10; col 22, ln 45-55	223 224 186-193, 195-198, 211-215
X — Y — A	US 8,901,120 B2 (BEARSS et al.) 02 December 2014 (02.12.2014) col 2, ln 23 to col 3, ln 15; col 90, ln 5-10; col 195, ln 3-51; col 200, ln 53-61	1, 108-111 2-4, 112-115, 173-182, 205-208, 224 186-193, 195-198, 211-215
Y	WO 96/33980 A1 (ZENECA LIMITED) 31 October 1996 (31.10.1996) pg 4, para 2-3; pg 39, para 2, Example 26	2-4, 205-208
Y	SINHA et al. Targeted Axl Inhibition Primes Chronic Lymphocytic Leukemia B Cells to Apoptosis and Shows Synergistic/Additive Effects in Combination with BTK Inhibitors, Clin Cancer Res; 2015, Vol.21(9), pp.2115-2126. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1892. abstract; pg 2120, col 2, para 4 to pg 2122, col 1, para 2; pg 2123, Fig 5	112-115
Y	US 8,853,369 B2 (GENENTECH INC.) 07 October 2014 (07.10.2014) col 6, ln 29-37; col 12, ln 23-39; col 69, ln 62 to col 70, ln 3	173-182
☒ 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 16 July 2019		Date of mailing of the international search report 06 AUG 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/26094

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2007/0032514 A1 (ZAHN et al.) 08 February 2007 (08.02.2007) para [0127]-[0133], [0147]	186-193, 195-198
A	US 2017/0369451 A1 (CEPHALON, INC.) 28 December 2017 (28.12.2017) para [0098], [0101]-[0102]	186-193, 195-198
A	PUBCHEM-CID: 132131624 Create Date: 29 January 2018 (29.01.2018) pages 1-6, pg 2, structure	211-215
A	PUBCHEM-CID: 20615641 Create Date: 05 December 2007 (05.12.2007) pages 1-5, pg 2, structure	211-215
A	PUBCHEM-CID: 56839178 Create Date: 19 March 2012 (19.03.2012) pages 1-13; pg 2, structure	1-4, 108-115, 173-182, 186-193, 195-198, 205-208, 211-215, 223-224

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 19/26094

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:
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.: 5-107, 116-172, 183-185, 194, 199-204, 209-210, 216-222 and 225-237
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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:
Please see attached sheet—

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying 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.:

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/US 19/26094

Attachment to Box.No.III:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-4, directed to a tartrate salt of the compound of structure (I).

Group II: Claims 108-115 and 173-182, directed to a method of treating cancer in a subject comprising administering to the subject a compound of structure (I), or a pharmaceutically acceptable salt or crystalline form thereof.

Group III: Claims 186-193, 195-198 and 205-208 directed to a method for preparing a compound of structure (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Group IV: Claims 211-215, directed to a compound having the structure (III), or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer or tautomer thereof.

Group V: Claims 223-224, directed to a compound having the structure (I), or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, tautomer or prodrug thereof, that meets the proviso that if R1a and R1b are both methyl, then: at least one of R6a, R6b, R6c, R6d and R9 is -O;

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I includes the technical feature of a salt of a compound of structure (I), not required by Groups IV and V.

Group II includes the technical feature of a method of treating cancer in a subject, not required by Groups I and III-V.

Group III includes the technical feature of a method for preparing a compound of structure (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, not required by Groups I-II and IV-V.

Group IV includes the technical feature of a compound having the structure (III), wherein R3 is halo or ORa, where Ra is hydrogen or C1-C8 alkyl; and R4 is hydrogen or oxo, not required by Groups I-III and V.

Group V includes the technical feature of a compound having the structure (I), wherein if R1a and R1b are both methyl, then at least one of R6a, R6b, R6c, R6d and R9 is O, not required by Groups I-IV.

Common technical features:

Groups I-V share the technical feature of a 2,4-diaminopyrimidine compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Groups I-III share the technical feature of a compound of structure (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 8,901,120 B2 to Bearss et al. published on 02 December 2014 (hereinafter "Bearss"), which discloses a 2,4-diaminopyrimidine compound of structure (I) (col 90, ln 5-10, structure) or a pharmaceutically acceptable salt thereof (col 2, ln 23 to col 3, ln 15; col 195, ln 3-51).

Groups I and III share the technical feature of a tartrate salt of a compound of structure (I).

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being obvious over Bearss, which discloses a pharmaceutically acceptable salt of 2,4-diaminopyrimidine compound, which includes a tartaric acid salt (col 2, ln 23 to col 3, ln 15; col 195, ln 3-51). While Bearss does not specifically disclose a tartrate salt of a compound of structure (I), Bearss does teach a compound of structure (I) (col 90, ln 5-10, structure). Based on such teachings in Bearss, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to produce a tartrate salt of the compound of structure (I), based on routine experimentation, as a pharmaceutically acceptable salt having improved physicochemical properties, for use in the pharmaceutical composition for treating cancer (col 195, ln 3-7; col 200, ln 53-61).

As said compound and tartrate salt were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features, that would otherwise unify the inventions of Groups I-V.

The inventions of Groups I-V, thus, lack unity under PCT Rule 13.

Note reg. item 4: Claims 5-107, 116-172, 183-185, 194, 199-204, 209-210, 216-222 and 225-237 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are, therefore, not included in the above analysis.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)		
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	9/48		4 H 0 0 6		
A 6 1 K	47/42	(2017.01)	A 6 1 K	47/42		4 H 0 4 5		
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3			
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/506				
A 6 1 K	38/22	(2006.01)	A 6 1 K	45/00				
A 6 1 K	38/18	(2006.01)	A 6 1 K	38/22				
A 6 1 K	31/56	(2006.01)	A 6 1 K	38/18				
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/56				
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 K	31/519				
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985				
A 6 1 K	31/453	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	T			
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	A 6 1 K	31/453				
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/517				
A 6 1 K	47/52	(2017.01)	A 6 1 P	37/04				
C 0 7 C	59/255	(2006.01)	A 6 1 K	47/52				
C 0 7 C	51/41	(2006.01)	C 0 7 C	59/255				
G 0 1 N	33/50	(2006.01)	C 0 7 C	51/41				
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	G 0 1 N	33/50	Z			
			C 0 7 K	16/28				

(31)優先権主張番号 62/767,475

(32)優先日 平成30年11月14日(2018.11.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/813,705

(32)優先日 平成31年3月4日(2019.3.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/778,856

(32)優先日 平成30年12月12日(2018.12.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/695,609

(32)優先日 平成30年7月9日(2018.7.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/653,394

(32)優先日 平成30年4月5日(2018.4.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/663,146

(32)優先日 平成30年4月26日(2018.4.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/688,161

(32)優先日 平成30年6月21日(2018.6.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/678,980

(32)優先日 平成30年5月31日(2018.5.31)

(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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, 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, 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 アダム・シディッキージャイン

アメリカ合衆国84043ユタ州レヒ、ノース・トラバース・マウンテン・ブルバード3900番、スウィート100

(72)発明者 スティーブン・エル・ワーナー

アメリカ合衆国84043ユタ州レヒ、ノース・トラバース・マウンテン・ブルバード3900番、スウィート100

(72)発明者 ポール・フリン

アメリカ合衆国84043ユタ州レヒ、ノース・トラバース・マウンテン・ブルバード3900番、スウィート100

(72)発明者 デイビッド・ジェイ・ベアス

アメリカ合衆国84043ユタ州レヒ、ノース・トラバース・マウンテン・ブルバード3900番、スウィート100

(72)発明者 ジェイソン・マーク・フォークス

アメリカ合衆国84043ユタ州レヒ、ノース・トラバース・マウンテン・ブルバード3900番、スウィート100

(72)発明者 富松 望

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 藤村 健

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 榎原 宏紀

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 野々山 彰人

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 木口屋 祥仁

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 大日本住友製薬株式会社内

Fターム(参考) 2G045 AA24 AA40 CB01 DA80

4C076 AA56 BB01 CC27 CC42 EE42A EE59 FF01

4C084 AA02 AA03 AA19 BA44 DB01 DB52 MA02 MA35 MA37 MA52

NA05 ZB092 ZB261 ZB262 ZB271 ZB332 ZB352 ZC032 ZC202 ZC422

ZC751

4C085 AA14 AA15 BB11 BB12 CC23 DD62 EE03

4C086	AA01	AA02	AA03	AA04	BC21	BC46	BC50	CB05	CB06	DA08
	GA02	GA07	GA12	GA14	GA15	MA01	MA02	MA03	MA04	MA05
	MA35	MA37	MA52	NA03	NA05	NA11	NA14	NA15	ZB02	ZB09
	ZB26	ZB27	ZC75							
4H006	AA01	AA02	AB28	BN10	BS10					
4H045	AA11	AA30	BA10	CA40	DA76	EA20				