

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-529246

(P2016-529246A)

(43) 公表日 平成28年9月23日(2016.9.23)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/551 (2006.01) | A 6 1 K 31/551 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 K 47/38 (2006.01) | A 6 1 K 47/38 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 67 頁)

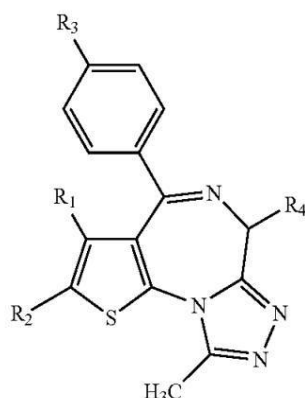
| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2016-532263 (P2016-532263) | (71) 出願人 | 515080504 |
| (86) (22) 出願日 | 平成26年8月6日 (2014.8.6) | | オンコエシックス ゲーエムペーハー |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成28年4月5日 (2016.4.5) | | スイス国、6006 ルツェルン、ウェイ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2014/002164 | | シュトラッセ 20 |
| (87) 国際公開番号 | W02015/018521 | (74) 代理人 | 100080791 |
| (87) 国際公開日 | 平成27年2月12日 (2015.2.12) | | 弁理士 高島 一 |
| (31) 優先権主張番号 | 61/862, 752 | (74) 代理人 | 100125070 |
| (32) 優先日 | 平成25年8月6日 (2013.8.6) | | 弁理士 土井 京子 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | (74) 代理人 | 100136629 |
| (31) 優先権主張番号 | 61/862, 772 | | 弁理士 鎌田 光宣 |
| (32) 優先日 | 平成25年8月6日 (2013.8.6) | (74) 代理人 | 100121212 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 田村 弥栄子 |
| (31) 優先権主張番号 | 61/909, 703 | (74) 代理人 | 100117743 |
| (32) 優先日 | 平成25年11月27日 (2013.11.27) | | 弁理士 村田 美由紀 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 B E Tプロモドメイン阻害剤を用いるびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (D L B C L) の治療方法

(57) 【要約】

医薬上許容される量のチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物を含む組成物を、活性型B細胞のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を有する患者に投与することを含むびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の治療方法であって、上記チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、下記式(1)：



(I)

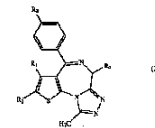
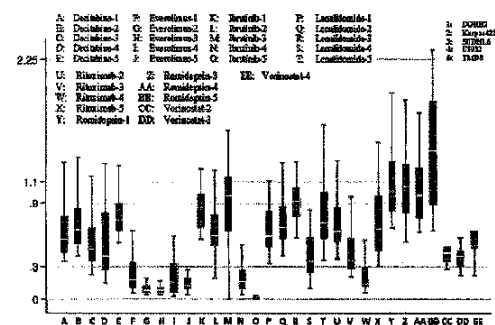


FIG. 13 additive and synergistic effects of combinations of compound (I-1) with cyclophosphamide, rituximab, doxorubicin, and vincristine



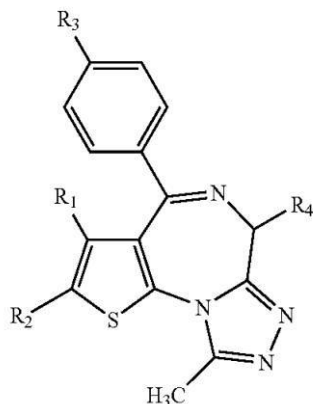
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬上許容される量のチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物を含む組成物を、活性型 B 細胞のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を有する患者に投与することを含むびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の治療方法であって、上記チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、下記式 (1) :

【化 1】

(I)



10

20

(式中、 R_1 は、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 R_2 は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい 1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 R_3 は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキル、1 ~ 4 の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル； $-NR_5 - (CH_2)_m - R_6$ (式中、 R_5 は、水素原子又は 1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 m は、0 ~ 4 の整数であり、 R_6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)；又は $-NR_7 - CO - (CH_2)_n - R_8$ (式中、 R_7 は、水素原子又は 1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 n は、0 ~ 2 の整数であり、 R_8 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)であり、 R_4 は、 $-(CH_2)_a - CO - NH - R_9$ (式中、 a は、1 ~ 4 の整数であり、 R_9 は、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキル；1 ~ 4 の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1 ~ 4 の炭素数を有するアルコキシ；又は 1 ~ 4 の炭素数を有するアルキル、1 ~ 4 の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)又は $-(CH_2)_b - COOR_{10}$ (式中、 b は、1 ~ 4 の整数であり、 R_{10} は、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルである。)である。)

30

で表される方法。

【請求項 2】

式 1 で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、独立して：(i) (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ - [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド又はその二水和物、(ii) メチル (S) - {4 - (3' - シアノピフェニル - 4 - イル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリ - アゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル} アセテート、(iii) メチル (S) - {2, 3, 9 - トリメチル - 4 - (4 - フェニルアミノフェニル) - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアズ - オロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル} アセテート；及び (iv) メチル (S) - {2, 3, 9 - トリメチル - 4 - [4 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) フェニル] - 6 H - チエノ [3, 2 - f -] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル} アセテートからなる群から選ばれる請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 3】

50

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

【請求項 4】

チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物；及び医薬上許容されるポリマーを含む固体分散体を形成する請求項 1 ~ 3 の何れかに記載の方法。

【請求項 5】

固体分散体が、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末 X 線回折パターンを示す請求項 4 に記載の方法。

10

【請求項 6】

固体分散体が、約 130 ないし約 140 の範囲内でガラス転移温度(T_g)の単一の変曲点を示す請求項 4 ~ 5 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

医薬上許容されるポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(HPMCAS))に対して 1 : 3 ないし 1 : 1 の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。)である請求項 4 ~ 6 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

20

活性型 B 細胞のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が、MYD88 遺伝子、CD79B 遺伝子、CARD11 遺伝子又は野生型 TP53 遺伝子の 1 以上で同時の体細胞突然変異を有する請求項 1 ~ 7 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

式(1)により表される化合物が、MYD88 遺伝子、IRAK1 遺伝子、TLR6 遺伝子、IL6 遺伝子、STAT3 遺伝子及び TNFRSF17 遺伝子の 1 以上の遺伝子の発現をダウンレギュレートさせる請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

式(1)により表される化合物が、NFκB 経路に関与する 1 以上の遺伝子の発現をダウンレギュレートさせ、上記遺伝子が、IRF4、TNFAIP3 及び BIRC3 から選ばれる請求項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の方法。

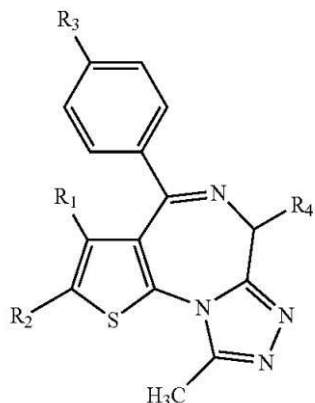
30

【請求項 11】

医薬上許容される量のチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物を含む組成物を、患者に投与することを含むびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の治療方法であって、上記チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、下記式(1)：

【化 2】

(I)



40

50

(式中、 R_1 は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、 R_2 は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシ基で置換されていてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、 R_3 は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル； $-NR_5-(CH_2)_m-R_6$ (式中、 R_5 は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、 m は、0～4の整数であり、 R_6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)；又は $-NR_7-CO-(CH_2)_n-R_8$ (式中、 R_7 は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、 n は、0～2の整数であり、 R_8 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)であり、 R_4 は、 $-(CH_2)_a-CO-NH-R_9$ (式中、 a は、1～4の整数であり、 R_9 は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシ基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)又は $-(CH_2)_b-COOR_{10}$ (式中、 b は、1～4の整数であり、 R_{10} は、1～4の炭素数を有するアルキルである。)である。)で表され、チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物、及び医薬上許容されるポリマーを含む固体分散体を形成する方法。

10

20

30

【請求項12】

式1で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、独立して： (i) $(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド$ 又はその二水和物、 (ii) $メチル(S)-\{4-(3'-シアノビフェニル-4-イル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリ-アゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル\}$ アセテート、 (iii) $メチル(S)-\{2,3,9-トリメチル-4-(4-フェニルアミノフェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアズ-オロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル\}$ アセテート；及び (iv) $メチル(S)-\{2,3,9-トリメチル-4-[4-(3-フェニルプロピオニルアミノ)フェニル]-6H-チエノ[3,2-f-][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル\}$ アセテートからなる群から選ばれる請求項11に記載の方法。

【請求項13】

チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、 $(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド$ 二水和物である請求項12に記載の方法。

【請求項14】

固体分散体が、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す請求項11～13の何れか1項に記載の方法。

40

【請求項15】

固体分散体が、約130ないし約140の範囲内でガラス転移温度(T_g)の単一の変曲点を示す請求項11～14の何れか1項に記載の方法。

【請求項16】

医薬上許容されるポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(HPMCAS))に対して1:3ないし1:1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。)である請求項11～15の何れか1項に記載の方法。

【請求項17】

50

式(1)により表される化合物が、MYD88遺伝子、IRAK1遺伝子、TLR6遺伝子、IL6遺伝子、STAT3遺伝子及びTNFRSF17遺伝子の1以上の遺伝子の発現をダウンレギュレートさせる請求項11～16の何れか1項に記載の方法。

【請求項18】

式(1)により表される化合物が、NFκB経路に關与する1以上の遺伝子の発現をダウンレギュレートさせ、上記遺伝子が、IRF4、TNFAIP3及びBIRC3から選ばれる請求項11～17の何れか1項に記載の方法。

【請求項19】

患者が、活性型B細胞のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を有する請求項11～18の何れか1項に記載の方法。

10

【請求項20】

活性型B細胞のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が、MYD88遺伝子、CD79B遺伝子、CARD11遺伝子又は野生型TP53遺伝子の1以上で同時の体細胞突然変異を有する請求項19に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2013年8月6日出願された米国仮出願シリアル番号61/862,752号、2013年8月6日出願された米国仮出願シリアル番号61/862,772号、及び2013年11月27日出願された米国仮出願シリアル番号61/909,703号の利益を主張し、それぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0002】

本開示は治療方法に關し、特に、哺乳動物におけるリンパ腫の治療方法に關する。

【背景技術】

【0003】

癌細胞のエピゲノムのディレギュレーションは、癌遺伝子及び腫瘍抑制遺伝子の転写に影響を与える。BETプロモドメインタンパク質は、クロマチン修飾を認識し、遺伝子転写に寄与するエピジェネティックなリーダーとして作用する。BETプロモドメイン阻害剤が、血液腫瘍及び固形腫瘍において有望な前臨床活性を示し、現在第I相研究にある。作用機序及び関連する影響を受けた遺伝子は、完全には特徴づけられておらず、確立された応答予測因子が存在しない。我々は、リンパ腫細胞株におけるBETプロモドメインOTX015の活性を明らかにした。

30

【発明の概要】

【0004】

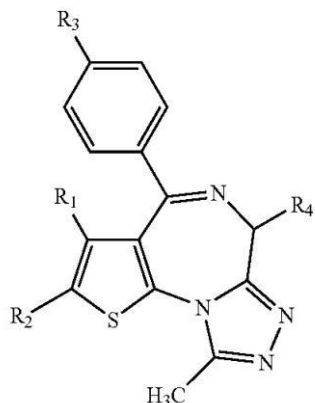
いくつかの実施形態では、本発明は、医薬上許容される量のチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物を含む組成物を患者に投与することを含み、上記チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、下記式(1)：

【0005】

40

【化 1】

(I)



10

【0006】

[式中、 R_1 は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、 R_2 は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、 R_3 は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル； $-NR_5-(CH_2)_m-R_6$ （式中、 R_5 は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、 m は、0～4の整数であり、 R_6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）；又は $-NR_7-CO-(CH_2)_n-R_8$ （式中、 R_7 は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、 n は、0～2の整数であり、 R_8 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）であり、 R_4 は、 $-(CH_2)_a-CO-NH-R_9$ （式中、 a は、1～4の整数であり、 R_9 は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）又は $-(CH_2)_b-COOR_{10}$ （式中、 b は、1～4の整数であり、 R_{10} は、1～4の炭素数を有するアルキルである。）である。]

20

で表される、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、患者は、活性型B細胞のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を有する。

30

【0007】

いくつかの実施形態では、式1で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、独立して：(i) (S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド又はその二水和物、(ii) メチル(S)-{4-(3'-シアノビフェニル-4-イル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリ-アゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート、(iii) メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-(4-フェニルアミノフェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアズ-オロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート；及び(iv) メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-[4-(3-フェニルプロピオニルアミノ)フェニル]-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテートからなる群から選ばれる。いくつかの実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド二水和物である。

40

【0008】

いくつかの実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、式(1)の非晶質チ

50

エノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物；及び医薬上許容されるポリマーを含む固体分散体として形成される。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、固体分散体は、約130ないし約140の範囲内でガラス転移温度(T_g)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(HPMCAS))に対して1:3ないし1:1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。)である。

【0009】

いくつかの実施形態では、患者は、活性型B細胞のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を有する。いくつかの実施形態では、活性型B細胞のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫は、MYD88遺伝子、CD79B遺伝子、CARD11遺伝子又は野生型TP53遺伝子の1以上で同時変異を有する。

【0010】

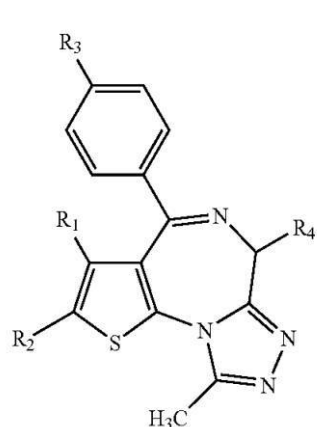
いくつかの実施形態では、式(1)により表される化合物は、MYD88遺伝子、IRAK1遺伝子、TLR6遺伝子、IL6遺伝子、STAT3遺伝子及びTNFRSF17遺伝子の1以上の遺伝子の発現をダウンレギュレートさせる。いくつかの実施形態では、式(1)により表される化合物は、NFKB経路に關与する1以上の遺伝子の発現をダウンレギュレートさせる。上記遺伝子は、IRF4、TNFAIP3及びBIRC3から選ばれる。

【0011】

いくつかの実施形態では、本発明は、医薬上許容される量のチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物を含む組成物を患者に投与することを含み、上記チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、下記式(1)：

【0012】

【化2】



【0013】

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

あり、 R_4 は、 $-(CH_2)_a-CO-NH-R_9$ (式中、 a は、1～4の整数であり、 R_9 は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)又は $-(CH_2)_b-COOR_{10}$ (式中、 b は、1～4の整数であり、 R_{10} は、1～4の炭素数を有するアルキルである。)である。]

で表され、チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物、及び医薬上許容されるポリマーを含む固体分散体として形成される、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、患者は、活性型B細胞のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を有する。

10

【0014】

いくつかの実施形態では、式1で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、独立して：(i) (S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド又はその二水和物、(ii) メチル(S)-{4-(3'-シアノビフェニル-4-イル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリ-アゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート、(iii) メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-(4-フェニルアミノフェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアズ-オロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート；及び(iv) メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-[4-(3-フェニルプロピオニルアミノ)フェニル]-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテートからなる群から選ばれる。いくつかの実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド二水和物である。

20

【0015】

いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、固体分散体は、約130ないし約140の範囲内でガラス転移温度(T_g)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(HPMCAS))に対して1:3ないし1:1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。)である。

30

【0016】

いくつかの実施形態では、患者は、活性型B細胞のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を有する。いくつかの実施形態では、活性型B細胞のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫は、MYD88遺伝子、CD79B遺伝子、CARD11遺伝子又は野生型TP53遺伝子の1以上で同時変異を有する。

40

【0017】

いくつかの実施形態では、式(1)により表される化合物は、MYD88遺伝子、IRAK1遺伝子、TLR6遺伝子、IL6遺伝子、STAT3遺伝子及びTNFRSF17遺伝子の1以上の遺伝子の発現をダウンレギュレートさせる。いくつかの実施形態では、式(1)により表される化合物は、NFkB経路に關与する1以上の遺伝子の発現をダウンレギュレートさせる。上記遺伝子は、IRF4、TNFAIP3及びBIRC3から選ばれる。

【図面の簡単な説明】

【0018】

50

本発明の方法の実施形態の上述の要約及び以下の詳細な説明は、代表的な実施形態の添付図面と併せて読むことによりよく理解されるであろう。しかしながら、本発明が、図示された厳密な配置及び手段に限定されるものではないということを理解されたい。

【0019】

図面において：

【図1A】図1Aは、25%の化合物(1-1)及びオイドラギットL100-55を含む固体分散体を含む比較製剤の溶解プロファイルを説明する。

【図1B】図1Bは、50%の化合物(1-1)及びオイドラギットL100-55を含む固体分散体を含む比較製剤の溶解プロファイルを説明する。

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

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

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

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

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

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

【図1I】図1Iは、25%の化合物(1-1)及びヒプロメロースフタレート(HPMCP-HP55)を含む固体分散体を含む実施例製剤の溶解プロファイルを説明する。

【図1J】図1Jは、50%の化合物(1-1)及びHMP-HP55を含む固体分散体を含む実施例製剤の溶解プロファイルを説明する。

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

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

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

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

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

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

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

【図5】図5は、25%の化合物(1-1)及びPVP又はHMP-HP55の固体分散体、及び50%の化合物(1-1)及びHPMCAS-MGの固体分散体についてのガラス転移温度(Tg)の相対湿度(RH)に対するプロットを説明する。

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

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

10

20

30

40

50

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

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

【図 10】図 10 は、40%及び相対湿度75%での1か月後におけるHPMCAS-MG中の化合物(1-1)の固体分散体の粉末X線回析プロファイルを説明する。

【図 11】図 11 は、40%及び相対湿度75%での2か月後におけるHPMCAS-MG中の化合物(1-1)の固体分散体の粉末X線回析プロファイルを説明する。

【図 12】図 12 は、40%及び相対湿度75%での3か月後におけるHPMCAS-MG中の化合物(1-1)の固体分散体の粉末X線回析プロファイルを説明する。

【図 13】図 13 は、胚中心B細胞様(GCB)細胞株(1:DOHH2;2:Karpas422;3:SUDHL6)及び活性型B細胞様(ABC)びまん性大細胞型B細胞リンパ腫型(DLBCL)細胞株(4:U2932;及び5:TMD8)における、化合物(1-1)の、エベロリムス、レナリドマイド、リツキシマブ、デシタピン及びボリノスタットとの組み合わせの付加的効果及び相乗効果(Y軸:信頼区間(CI)<0.3,強い相乗作用;0.3-0.9,相乗作用;0.9-1.1付加的効果)を説明する。

【発明の詳細な説明】

【0020】

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

【0021】

(I. 定義)

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

【0022】

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

【0023】

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

【0024】

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

を言う。例えば、C (1 - 4) は、1、2、3又は4個の炭素原子を含む基を示す。

【0025】

用語「医薬上許容される塩」は、当該技術分野で認識されているものであって、化合物の比較的無毒性の無機及び有機の酸付加塩、又は無機又は有機の塩基付加塩を言う。例えば、本発明の組成物に含まれるものが挙げられる。

【0026】

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

10

【0027】

記号「

【0028】

【化3】

【0029】

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

【0030】

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

20

【0031】

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

30

【0032】

本明細書で用いられる用語「立体選択的合成」は、単一の反応物質が、新たな立体中心が形成され或いは予め存在するものを変換する間に不均等な立体異性体の混合物を形成する化学反応或いは酵素反応を示し、それは、当該技術分野でよく知られている。立体選択的合成は、エナンチオ選択的変換及びジアステレオ選択的変換の両方を包含する。例えば、Carreira, E. M. and Kvaerno, L., *Classic in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009を参照のこと。

【0033】

用語「医薬上許容される塩」は、当該技術分野で認識されているものであって、化合物の比較的無毒性の無機及び有機の酸付加塩、又は無機又は有機の塩基付加塩を言う。例えば、本発明の組成物に含まれるものが挙げられる。

40

【0034】

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

【0035】

本明細書で用いられる、用語「有効量」とは、ターゲットとされた組織、生物学系、動物又はヒトの生物学的反応又は医療反応（例えば、研究員又は臨床医又はヘルスケア提供者により意図されたもの）を生じさせ得る、本発明のヒエノピラゾロジアザピン又は任意

50

の他の薬学的に活性な薬剤の量を言う。いくつかの実施形態では、用語「有効量」は、正常な生理学的機能を増強するのに効果的な、本発明のチエノトリアゾロジアザピン又は任意の他の薬学的に活性な薬剤の任意の量を示すために用いられる。

【0036】

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

【0037】

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

【0038】

(II. 使用方法)

本明細書に記載されている本発明は、リンパ腫の治療方法を提供する。詳細な説明は、様々な部分：III. チエノトリアゾロジアゼピン化合物；IV. 製剤；V. 剤形；VI. 用量；VII. プロセス；及びVIII. 実施例における開示を明らかにする。当業者には、治療方法の様々な実施形態のそれぞれが、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、製剤、剤形、用量及びプロセスの様々な実施形態を含むということが理解されるであろう。

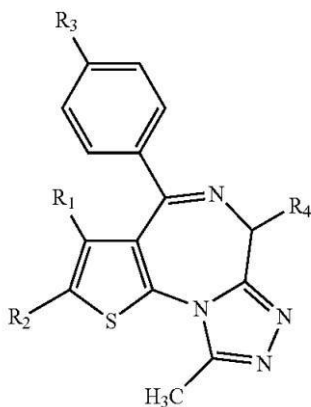
【0039】

いくつかの実施形態では、本発明は、医薬上許容される量のチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物を含む組成物を患者に投与することを含み、上記チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、下記式(1)：

【0040】

【化4】

(I)



【0041】

[式中、 R_1 は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、 R_2 は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、 R_3 は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル； $-NR_5-(CH_2)_m-R_6$ (式中、 R_5 は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、 m は、0～4の整数であり、 R_6 は、ハロゲン原子で置換されていても

10

20

30

40

50

よいフェニル又はピリジルである。) ; 又は $-NR_7-CO-(CH_2)_n-R_8$ (式中、 R_7 は、水素原子又は 1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 n は、0 ~ 2 の整数であり、 R_8 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。) であり、 R_4 は、 $-(CH_2)_a-CO-NH-R_9$ (式中、 a は、1 ~ 4 の整数であり、 R_9 は、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキル ; 1 ~ 4 の炭素数を有するヒドロキシアルキル ; 1 ~ 4 の炭素数を有するアルコキシ ; 又は 1 ~ 4 の炭素数を有するアルキル、1 ~ 4 の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。) 又は $-(CH_2)_b-COOR_{10}$ (式中、 b は、1 ~ 4 の整数であり、 R_{10} は、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルである。) である。]

で表される、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、患者は、活性型 B 細胞のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を有する。

【0042】

いくつかの実施形態では、式 1 で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、独立して：(i) (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ - [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド又はその二水和物、(ii) メチル (S) - { 4 - (3 ' - シアノピフェニル - 4 - イル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリ - アゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート、(iii) メチル (S) - { 2 , 3 , 9 - トリメチル - 4 - (4 - フェニルアミノフェニル) - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアズ - オロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート ; 及び (iv) メチル (S) - { 2 , 3 , 9 - トリメチル - 4 - [4 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) フェニル] - 6 H - チエノ [3 , 2 - f -] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテートからなる群から選ばれる。いくつかの実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、(S) - 2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル) - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド二水和物である。

【0043】

いくつかの実施形態では、式 (1) のチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、式 (1) の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物及びその医薬上許容される塩又はその水和物 ; 及び医薬上許容されるポリマーを含む固体分散体として形成される。このような固体分散体の様々な実施形態は、本明細書に記載され、それに従って使用することができる。

【0044】

いくつかの実施形態では、固体分散体は、式 (1) の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末 X 線回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、固体分散体は、約 130 ° ないし約 140 ° の範囲内でガラス転移温度 (T_g) の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート (ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート (HPMCAS)) に対して 1 : 3 ないし 1 : 1 の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。) である。

【0045】

いくつかの実施形態では、患者は、活性型 B 細胞のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を有する。いくつかの実施形態では、活性型 B 細胞のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫は、MYD88 遺伝子、CD79B 遺伝子、CARD11 遺伝子又は野生型 TP53 遺伝子の 1 以上で同時変異を有する。

【0046】

いくつかの実施形態では、式 (1) により表される化合物は、MYD88 遺伝子、IRAK1 遺伝子、TLR6 遺伝子、IL6 遺伝子、STAT3 遺伝子及び TNFRSF17 遺伝子の 1 以上の遺伝子の発現をダウンレギュレートさせる。いくつかの実施形態では、

10

20

30

40

50

式(1)により表される化合物は、NFκB経路に關与する1以上の遺伝子の発現をダウンレギュレートさせる。上記遺伝子は、IRF4、TNFAIP3及びBIRC3から選ばれる。

【0047】

哺乳動物の癌の治療方法の一実施形態では、哺乳動物の癌細胞の遺伝子発現プロファイルは、BCL2L1/BCLX1、BIRC5/サバイピン、ERCC1、TAF1A及びBRD7の1以上に対して陰性である。

【0048】

本発明の方法の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンとの組み合わせで用いられるラパマイシン(mTOR)阻害剤の適切な哺乳動物の標的としては、以下の表Aにリスト化されているmTOR阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0049】

いくつかの実施形態では、mTOR阻害剤及びBTK阻害剤からなる群から選ばれる第二化合物が、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンとの組み合わせで投与される。いくつかの実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン及び第二化合物は、同時に投与することができ、その一方で、他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物及び第二化合物は、順次投与することができる。いくつかの実施形態では、その組み合わせは、相乗効果を生み出す。

【0050】

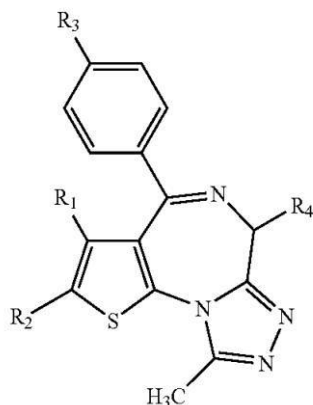
いくつかの実施形態では、本発明は、医薬上許容される量のチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物を含む組成物を患者に投与することを含み、上記チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、下記式(1)：

20

【0051】

【化5】

(I)



30

【0052】

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

40

50

炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)又は $-(CH_2)_b-COOR_{10}$ (式中、 b は、1～4の整数であり、 R_{10} は、1～4の炭素数を有するアルキルである。)である。]

で表され、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物及びその医薬上許容される塩又はその水和物、及び医薬上許容されるポリマーを含む固体分散体として形成される、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の治療方法を提供する。このような固体分散体の様々な実施形態が、本明細書に記載され、それに従って用いることができる。いくつかの実施形態では、患者は、活性型B細胞のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を有する。

【0053】

いくつかの実施形態では、式1で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、独立して：(i) (S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド又はその二水和物、(ii) メチル(S)-{4-(3'-シアノビフェニル-4-イル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリ-アゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート、(iii) メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-(4-フェニルアミノフェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアズ-オロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート；及び(iv) メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-[4-(3-フェニルプロピオニルアミノ)フェニル]-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテートからなる群から選ばれる。いくつかの実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド二水和物である。

【0054】

いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。いくつかの実施形態では、固体分散体は、約130ないし約140の範囲内でガラス転移温度(T_g)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(HPMCAS))に対して1:3ないし1:1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。)である。

【0055】

いくつかの実施形態では、患者は、活性型B細胞のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を有する。いくつかの実施形態では、活性型B細胞のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫は、MYD88遺伝子、CD79B遺伝子、CARD11遺伝子又は野生型TP53遺伝子の1以上で同時変異を有する。

【0056】

いくつかの実施形態では、式(1)により表される化合物は、MYD88遺伝子、IRAK1遺伝子、TLR6遺伝子、IL6遺伝子、STAT3遺伝子及びTNFRSF17遺伝子の1以上の遺伝子の発現をダウンレギュレートさせる。いくつかの実施形態では、式(1)により表される化合物は、NFKB経路に關与する1以上の遺伝子の発現をダウンレギュレートさせる。上記遺伝子は、IRF4、TNFAIP3及びBIRC3から選ばれる。

【0057】

哺乳動物の癌の治療方法の一実施形態では、哺乳動物の癌細胞の遺伝子発現プロファイルは、BCL2L1/BCLX1、BIRC5/サバイピン、ERCC1、TAF1A及びBRD7の1以上に対して陰性である。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 8 】

本発明の方法の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンとの組み合わせで用いられるラパマイシン(mTOR)阻害剤の適切な哺乳動物の標的としては、以下の表Aにリスト化されているmTOR阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、mTOR阻害剤及びBTK阻害剤からなる群から選ばれる第二化合物が、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンとの組み合わせで投与される。いくつかの実施形態では、チエノトラゾロジアゼピン及び第二化合物は、同時に投与することができ、その一方で、他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物及び第二化合物は、順次投与することができる。いくつかの実施形態では、その組み合わせは、相乗効果を生み出す。

10

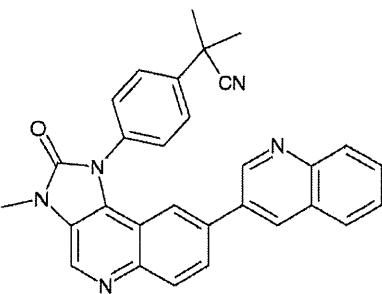
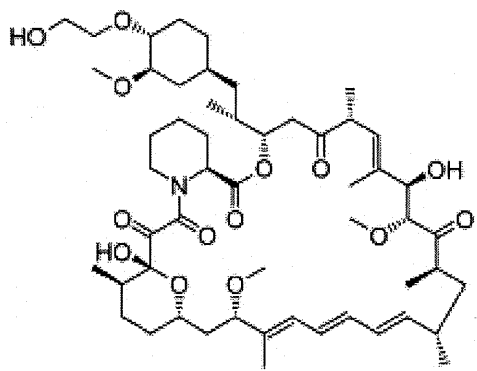
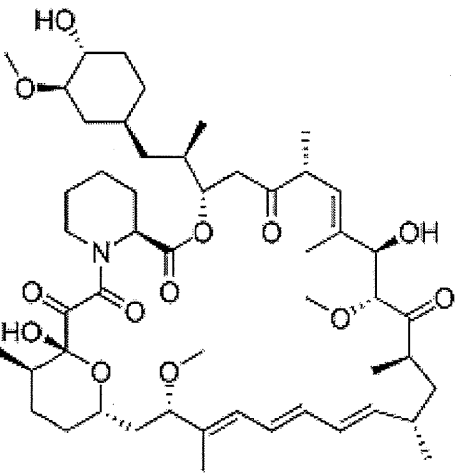
【 0 0 6 0 】

本明細書で用いられる哺乳動物の被験体は、任意の哺乳動物であり得る。一実施形態では、哺乳動物の被験体としては、ヒト；非ヒト霊長類；マウス、ラット又はモルモットのようなげっ歯類；ネコ又はイヌのような飼いなされたペット；ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ又はウサギが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、哺乳動物の被験体としては、アヒル、ガチョウ、ニワトリ又はシチメンチョウのような鳥類が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、哺乳動物の被験体はヒトである。一実施形態では、哺乳動物の被験体は、いずれの性別であってもよく、いずれの年齢であってもよい。

20

【 0 0 6 1 】

【表 A - 1】

| No. | 阻害剤名 | 説明 | 文献引用 |
|-----|---|--|--|
| 1 | BEZ235 (NVP-BEZ235)  | BEZ235 (NVP-BEZ235) は、それぞれ4 nM、5 nM、7 nM及び75 nMのIC50を有するp110α、p110γ、p110δ及びp110βのATP競争的PI3K・mTOR二重阻害剤である。また、21 nMのIC50でATRを阻害する。 | Nature, 2012, 487(7408):505-9; Blood, 2011, 118(14), 3911-3921; Cancer Res, 2011, 71(15), 5067-5074. |
| 2 | エベロリムス (RAD001)  | エベロリムス (RAD001) は、1.6-2.4 nMのIC50を有するFKBP12のmTOR阻害剤である。 | Cell, 2012, 149(3):656-70; Cancer Cell, 2012, 21(2), 155-167; Clin Cancer Res, 2013, 19(3):598-609. |
| 3 | ラパマイシン (シロリムス、AY22989、NSC226080)  | ラパマイシン (シロリムス、AY-22989、WY-090217) は、~0.1 nMのIC50を有する特異的mTOR阻害剤である。 | Cancer Cell, 2011, 19(6), 792-804; Cancer Res, 2013, ; Cell Res, 2012, 22(6):1003-21. |

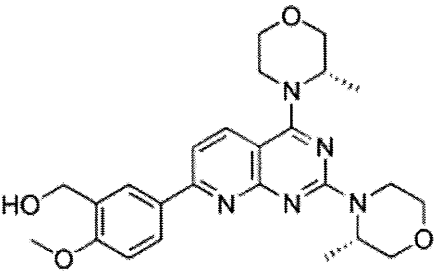
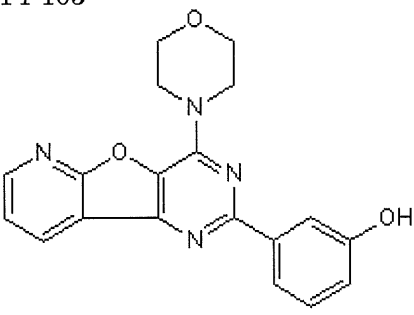
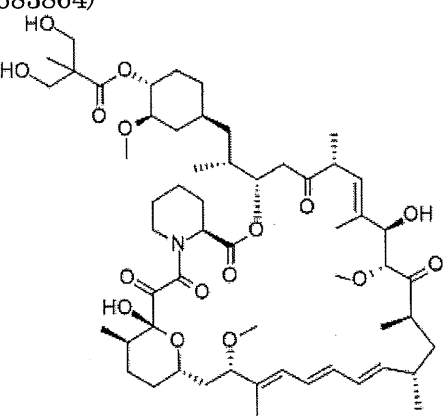
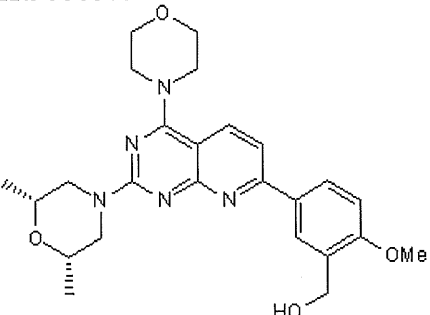
10

20

30

40

【表 A - 2】

| | | | |
|---|---|--|---|
| 4 | <p>AZD8055</p>  | AZD8055は、0.8 nMのIC ₅₀ を有する新規のmTORのATP競争的阻害剤である。 | Autophagy, 2012, Am J Transplant, 2013, Biochem Pharmacol, 2012, 83(9), 1183-1194 |
| 5 | <p>PI-103</p>  <p>3-[4-(4-モルホリニルピリド[3',2':4,5]フウロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)フェノール</p> | PI-103は、それぞれ2 nM、8 nM、20 nM、26 nM、48 nM、83 nM、88 nM及び150 nMのIC ₅₀ を有する、DNA-PK、p110α、mTORC1、PI3KC2β、p110δ、mTORC2、p110β及びp110γの強力なATP競争的PI3K阻害剤である。 | Leukemia, 2013, 27(3):650-60; Leukemia, 2012, 26(5):927-33; Biochem Pharmacol, 2012, 83(9), 1183-1194. |
| 6 | <p>テムシロリムス (CCI-779、NSC-683864)</p>  | テムシロリムス (CCI-779、トーリセル) は、1.76 μMのIC ₅₀ を有する特異的mTOR阻害剤である。 | Autophagy, 2011, 7(2), 176-187; Tuberc Respir Dis (Seoul), 2012, 72(4), 343-351; PLoS One, 2013, 8(5):e62104. |
| 7 | <p>KU-0063794</p>  <p>rel-5-[2-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]-4-(4-モルホリニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシベンゼンメタノール</p> | KU-0063794は、~10 nMのIC ₅₀ を有する、mTORC1及びmTORC2の両方に対する強力な高特異的mTOR阻害剤である。 | Cell Stem Cell, 2012, 10(2):210-7; Circ Res, 2010, 107(10), 1265-1274; J Immunol, 2013, 190(7), 3246-55. |

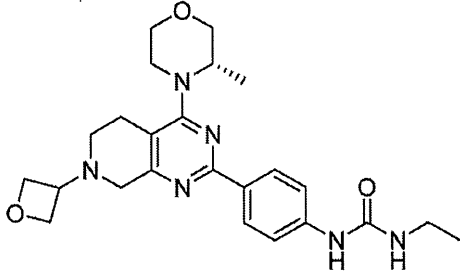
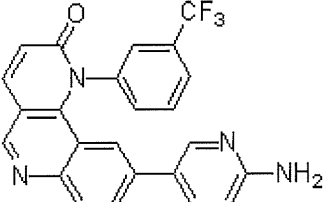
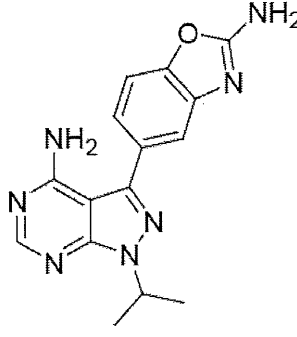
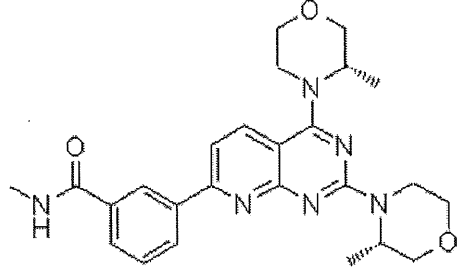
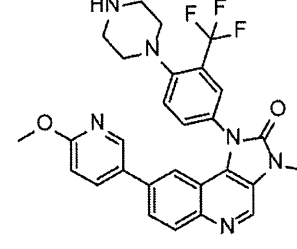
10

20

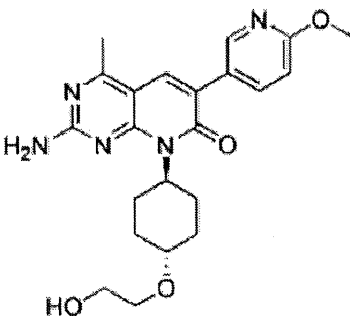
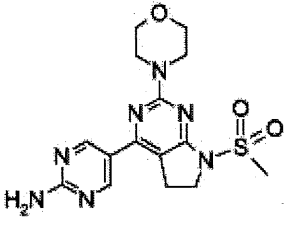
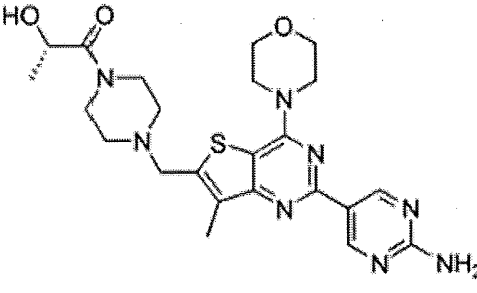
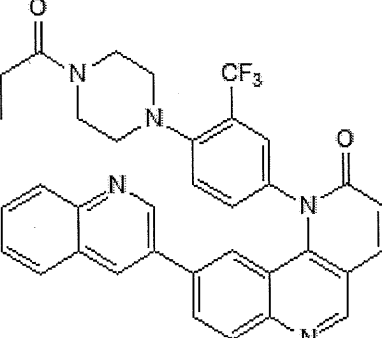
30

40

【表 A - 3】

| | | | |
|----|--|---|----|
| 8 | <p>GDC-0349</p>  | GDC-0349は、3.8 nMの K_i を有するmTORの強力な選択的ATP競争的阻害剤である。 | |
| 9 | <p>トリン2</p>  <p>9-(6-アミノ-3-ピリジニル)-1-[3-(トリフルウオロメチル)フェニル]-ベンゾ[h]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン</p> | トリン2は、0.25 nMのIC ₅₀ を有する非常に強力な選択的mTOR阻害剤である。また、それぞれ28 nM、35 nM及び118 nMのEC ₅₀ でATM/ATR/DNA-PKに対する強力な細胞活性を示す。 | 10 |
| 10 | <p>INK 128 (MLN-0128)</p>  | INK 128は、1 nMのIC ₅₀ を有する強力な選択的mTOR阻害剤である。 | 20 |
| 11 | <p>AZD2014</p>  | AZD2014は、潜在的抗腫瘍活性を有する新規のmTORC1・mTORC2二重阻害剤である。 | 30 |
| 12 | <p>NVP-BGT226(BGT226)</p>  | NVP-BGT226は、1 nMのIC ₅₀ を有する新規のPI3K/mTOR二重阻害剤である。 | 40 |

【表 A - 4】

| | | | |
|----|--|---|--|
| 13 | PF-04691502  | PF-04691502は、1.8 nM/2.1 nM/1.6 nM/1.9 nM及び16 nMのK _i を有するATP競争的PI3K (α/β/δ/γ)/mTOR選択的阻害剤である。また、7.5 nM/3.8 nMのIC ₅₀ でT308/S473に対するAktリン酸化を阻害する。 | |
| 14 | CH5132799  | CH5132799は、14 nMのIC ₅₀ を有し、特にPI3Kαに対して強力な阻害活性を示す。また、1.6 μMのIC ₅₀ でmTORを阻害する。 | |
| 15 | GDC-0980 (RG7422)  | GDC-0980 (RG7422)は、5 nM、27 nM、7 nM及び14 nMのIC ₅₀ を有するPI3Kα、PI3Kβ、PI3Kδ及びPI3Kγの強力な選択的阻害剤である。また、17 nMのK _i を有するmTOR阻害剤である。 | |
| 16 | トリン1  1-[4-[4-(1-オキソプロピル)-1-ピペラジニル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-(3-キノリニル)-ベンゾ[h]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン | トリン1は、2~10 nMのIC ₅₀ を有するmTORの強力な阻害剤である。 | |

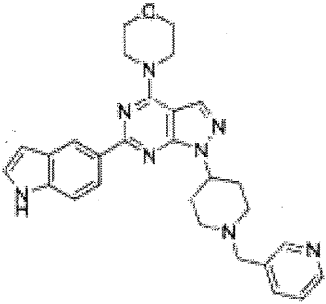
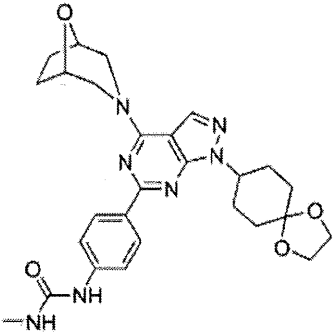
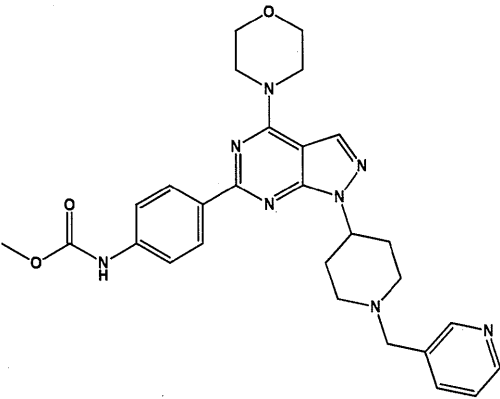
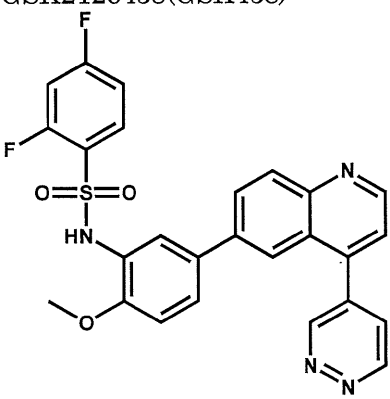
10

20

30

40

【表 A - 5】

| | | | |
|----|---|---|--|
| 17 | WAY-600  | WAY-600は、9 nMのIC ₅₀ を有するmTORの強力なATP競争的選択的阻害剤である。 | |
| 18 | WYE-125132(WYE-132)  | WYE-125132は、0.19 nMのIC ₅₀ を有する非常に強力なATP競争的且つ特異的mTOR阻害剤である。 | |
| 19 | WYE-687  | WYE-687は、7 nMのIC ₅₀ を有するmTORのATP競争的且つ選択的阻害剤である。 | |
| 20 | GSK2126458(GSK458)  | GSK2126458は、それぞれ0.019 nM、0.13 nM、0.024 nM、0.06 nM、0.18 nM及び0.3 nMのK _i を有するp110α、p110β、p110γ、p110δ、mTORC1及びmTORC2の高選択的で且つ強力な阻害剤である。 | |

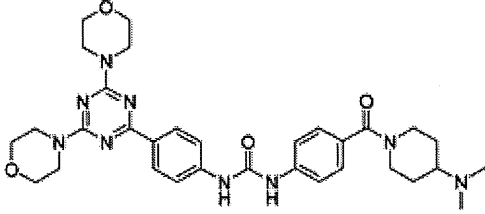
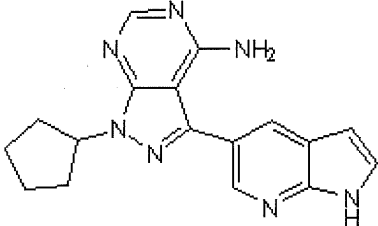
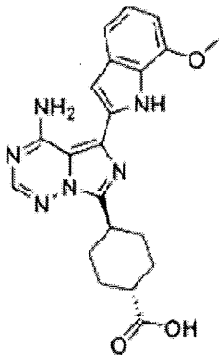
10

20

30

40

【表 A - 6】

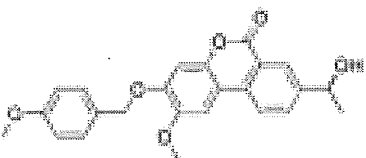
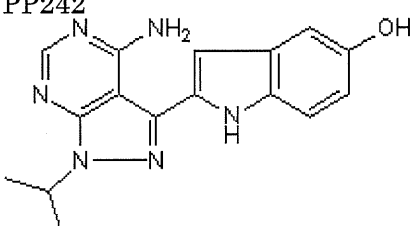
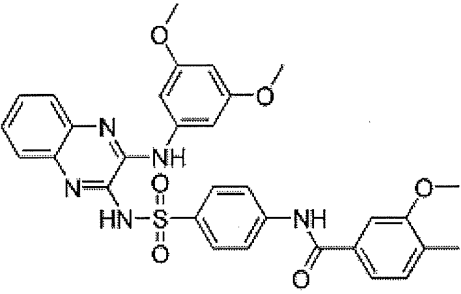
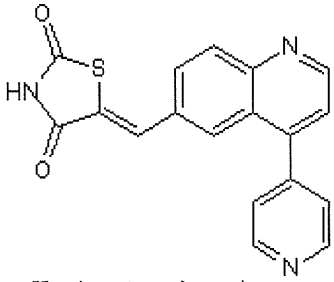
| | | | |
|----|---|---|-------------------------------|
| 21 | PF-05212384 (PKI-587)  | PKI-587は、それぞれ0.4 nM、5.4 nM及び1.6 nMのIC ₅₀ を有するPI3Kα、PI3Kγ及びmTORの非常に強力な二重阻害剤である。 | |
| 22 | PP-121  1-シクロペンチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピ-イリジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン | PP-121は、それぞれ2 nM、8 nM、10 nM、12 nM、14 nM及び18 nMのIC ₅₀ を有するPDGFR、Hck、mTOR、VEGFR2、Src及びAblのマルチターゲット阻害剤である。また、60 nMのIC ₅₀ でDNA-PKを阻害する。 | |
| 23 | OSI-027(ASP4786)  | OSI-027は、それぞれ22 nM及び65 nMのIC ₅₀ を有するmTORC1及びmTORC2の選択的で且つ強力な二重阻害剤である。 | Exp Eye Res, 2013, 113C, 9-18 |

10

20

30

【表 A - 7】

| | | | |
|----|--|--|--|
| 24 | <p>Palomid 529(P529)</p>  | <p>Palomid 529 は、mTORC1 複合体及びmTORC2 複合体両方を阻害し、pAkt S473、pGSK3β S9及びpS6のリン酸化を抑えるが、pMAPK 或いはpAkt T308のどちらのリン酸化も抑えない。第1相。</p> | |
| 25 | <p>PP242</p>  <p>2-[4-アミノ・1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1H-インドール-5-オール</p> | <p>PP242は、8 nMのIC50を有する選択的mTOR阻害剤である。</p> | <p>Autophagy, 2012, 8(6), 903-914</p> |
| 26 | <p>XL765(SAR245409)</p>  | <p>XL765は、それぞれ157 nM、39 nM、113 nM、9 nM及び43 nMのIC50を有するmTOR、p110α、p110β、p110γ及びp110δに対するmTOR/P13k二重阻害剤である。</p> | <p>Endocrinology, 2013, 154(3):1247-59</p> |
| 27 | <p>GSK1059615</p>  <p>5-[[4-(4-ピリジニル)-6-キノリニル]メチレン]-2,4-チアゾリデンジオン</p> | <p>GSK1059615は、それぞれ0.4 nM、0.6 nM、2 nM、5 nM及び12 nMのIC50を有するPI3Kα、PI3Kβ、PI3Kδ、PI3Kγ及びmTORの新規の二重阻害剤である。</p> | <p>Nature, 2012, 486(7404), 532-536</p> |

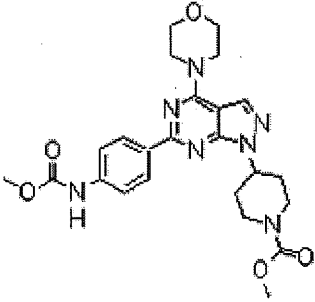
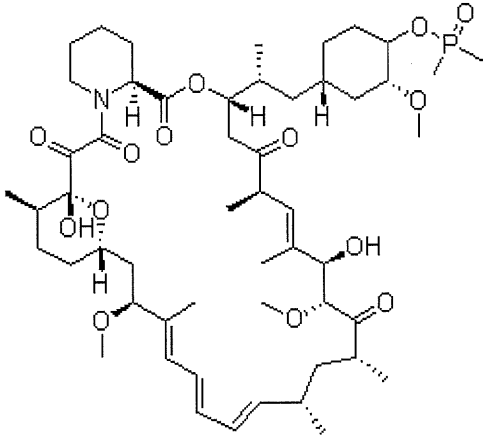
10

20

30

40

【表 A - 8】

| | | | |
|----|--|--|---|
| 28 | <p>WYE-354</p>  | <p>WYE-354は、5 nMのIC₅₀を有するmTORの強力な特異的ATP競争的阻害剤である。</p> | <p>Mol Cancer Res, 2012, 10(6), 821-833.</p> |
| 29 | <p>デフォロリムス (リダフォロリムス、MK-8669)</p>  | <p>デフォロリムス (リダフォロリムス; AP23573; MK-8669; 42- (ジメチルホスフィナート) ラパマイシン; リダフォロリムス) は、0.2 nMのIC₅₀を有する選択的mTOR阻害剤である。</p> | <p>Mol Genet Meta, 2010, 100(4), 309-315.</p> |

10

20

【0069】

本発明の方法における式(1)のチエノピラゾロジアザピンと組み合わせて用いられる適切なブルトン型チロシンキナーゼ(BKT)阻害剤としては、下記の表Bにリスト化されたBKT阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0070】

30

【表 B - 1】

| 阻害剤名 | 阻害剤情報 | 文献引用 |
|---|---|--|
| PCI-32765 (イブルチニブ) | PCI-32765 (イブルチニブ) は、0.5 nMのIC50を有する強力な高選択的Btk阻害剤である。 | Cancer Cell, 2012, 22(5):656-67. Blood, 2012, 120(19), 3978-3985; Cell Signal, 2013, 25(1):106-12. |
| GDC-0834 | GDC-0834は、5.9 nMのIC50を有する新規の強力な選択的BTK阻害剤である。 | |
| LFM-A13 | ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤 (IC50=2.5 μM)。JAK-1、JAK-2、JAK-3、SYK、HCK、EGFRキナーゼ、IRキナーゼ全てで>300 μMのIC50。 | |
| テレイン酸 (1R,6S)-3-ヒドロキシ-4-メチル-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エン-2,5-ジオン | ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) の選択的阻害剤。PKCの活性に影響を与えることなく、無傷細胞及び無細胞系において、BTKの触媒活性並びにBTKとPKCβ11の間の相互作用を阻害する。テレイン酸はLyn、Syk、PKA、カゼインキナーゼI、ERK1、ERK2及びp38キナーゼの活性に対して殆ど或いは全く影響を及ぼさない。細胞シグナル伝達のBTKの役割の研究において有用な道具である。 | |

10

20

30

40

【0071】

(III. チェノトリアゾロジアゼピン化合物)

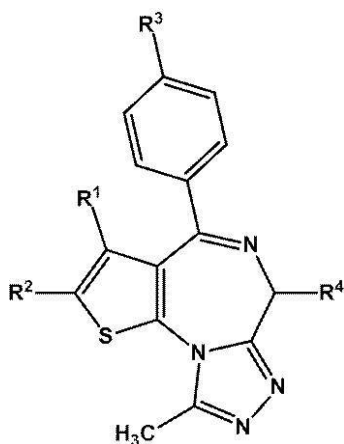
ある実施形態では、本発明の製剤で用いられるチェノトリアゾロジアゼピン化合物は、式(1)：

50

【 0 0 7 2 】

【 化 6 】

(1)



10

【 0 0 7 3 】

[式中、 R^1 は、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 R^2 は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 R^3 は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキル、1 ~ 4 の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル； $-NR^5-$ (CH_2) $_m$ - R^6 (式中、 R^5 は、水素原子又は1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 m は、0 ~ 4 の整数であり、 R^6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)；又は $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (式中、 R^7 は、水素原子又は1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 n は、0 ~ 2 の整数であり、 R^8 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)であり、 R^4 は、 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ (式中、 a は、1 ~ 4 の整数であり、 R^9 は、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキル；1 ~ 4 の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1 ~ 4 の炭素数を有するアルコキシ；又は1 ~ 4 の炭素数を有するアルキル、1 ~ 4 の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)又は $-(CH_2)_b-COOR^{10}$ (式中、 b は、1 ~ 4 の整数であり、 R^{10} は、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルである。)である。]

20

30

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

【 0 0 7 4 】

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

40

【 0 0 7 5 】

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

50

ロジアゼピン化合物の医薬上許容される塩としては、有機酸類と形成する酸付加塩が挙げられる。ある実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピンの医薬上許容される有機酸付加塩としては、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、マレイン酸、コハク酸、カンファースルホン酸、イソチオン酸、粘液酸、ゲンチジン酸、イソニコチン酸、サッカリン酸、グルクロン酸、フロ酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンサルホン酸、エタンサルホン酸、パントテン酸、ステアリン酸、スルファニル酸、アルギン酸、ガラクトuron酸及びアリールサルホン酸（例えばベンゼンサルホン酸及び4-メチルベンゼンサルホン酸）の塩が挙げられる。

10

【0076】

式(1)の代表的なチエノトリアゾロジアゼピン化合物としては、以下の表Cで挙げられるチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)～(1-18)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0077】

表Cの化合物(1-1)は、OTX-015又はY-803として本明細書で言及されるだろう。

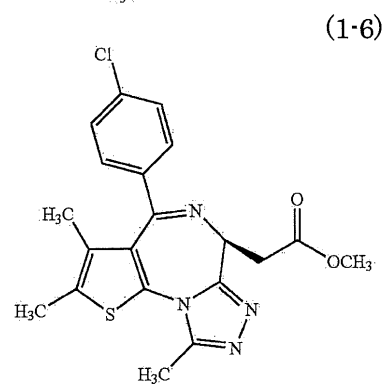
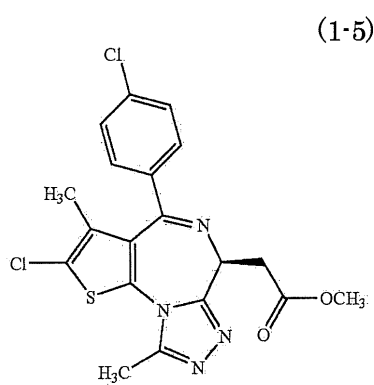
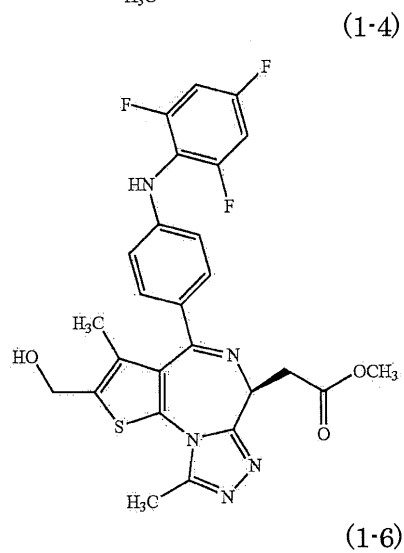
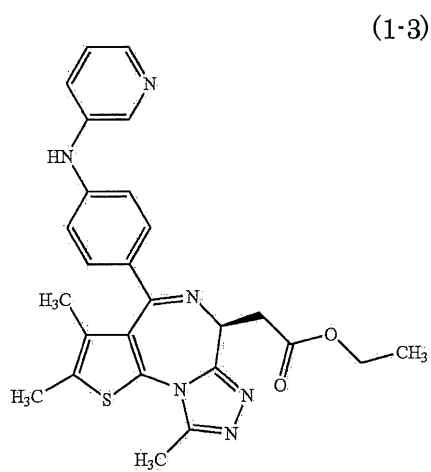
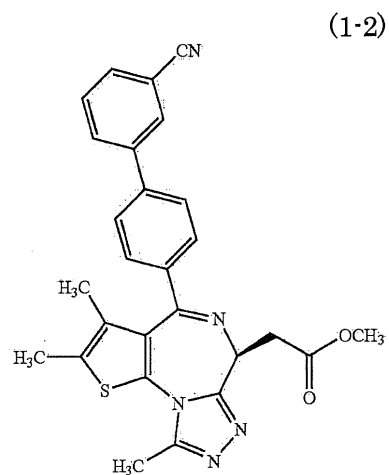
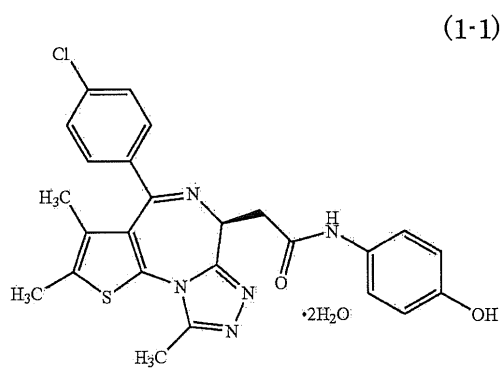
【0078】

表C：代表的な本発明の化合物：

【0079】

20

【表 C - 1】



【 0 0 8 0 】

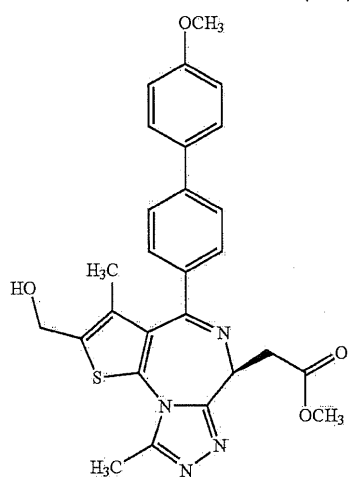
10

20

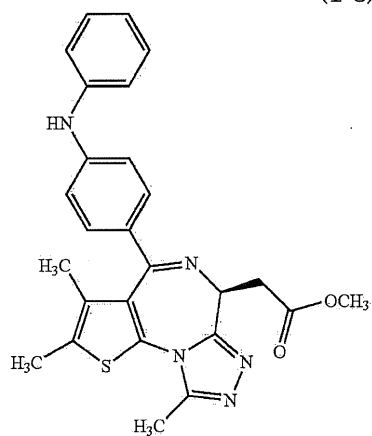
30

【表 C - 2】

(1-7)

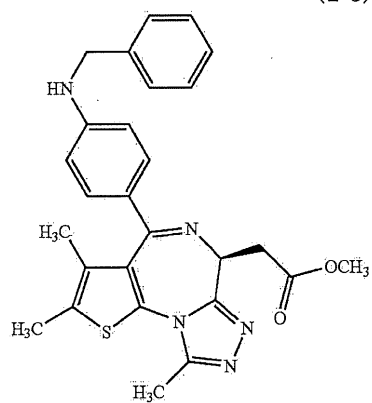


(1-8)

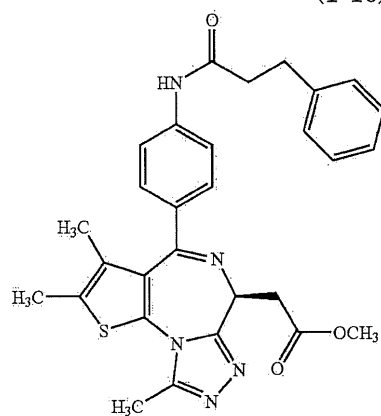


10

(1-9)

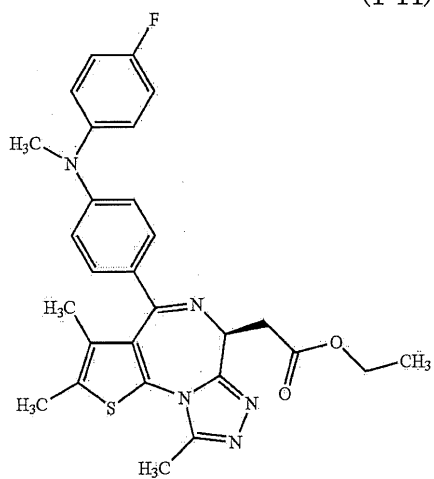


(1-10)

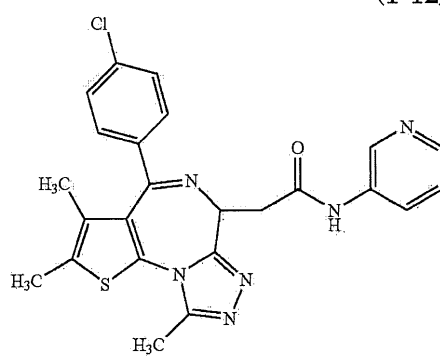


20

(1-11)



(1-12)



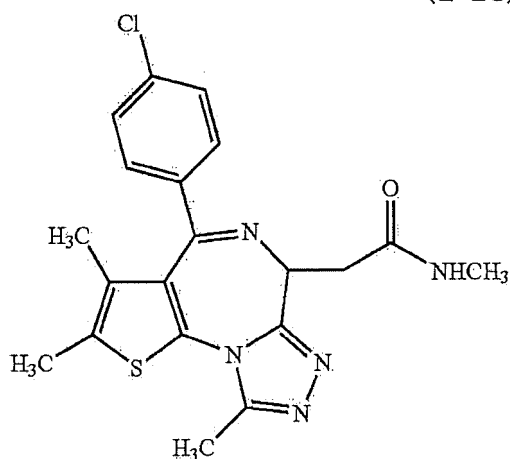
30

【 0 0 8 1 】

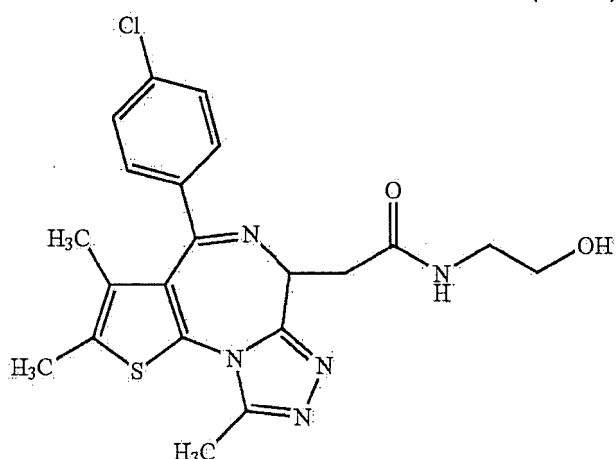
40

【表 C - 3】

(1-13)

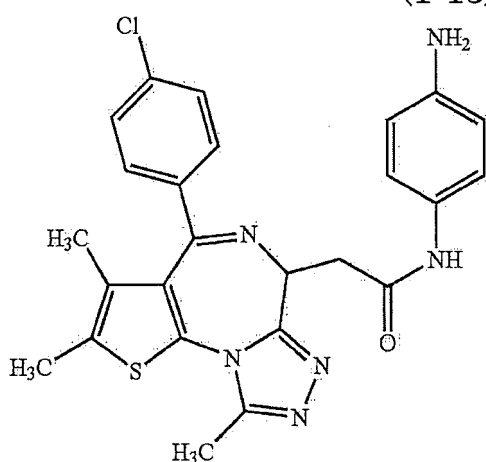


(1-14)

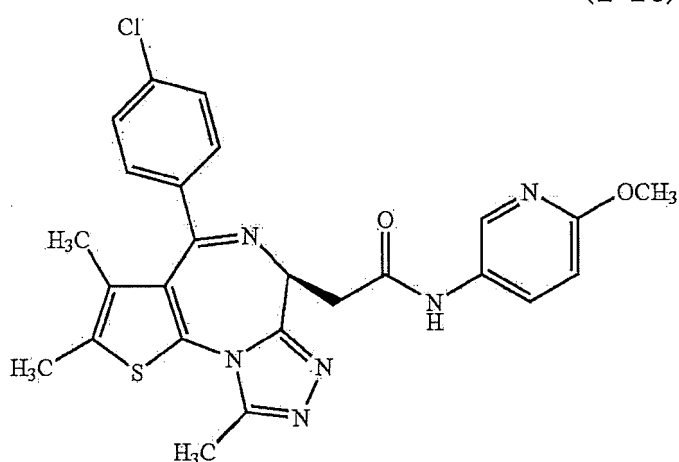


10

(1-15)

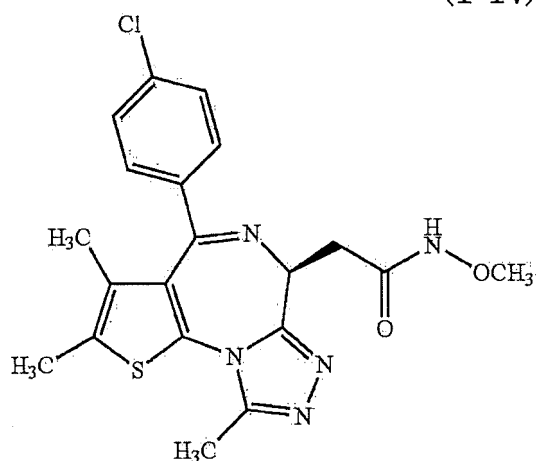


(1-16)

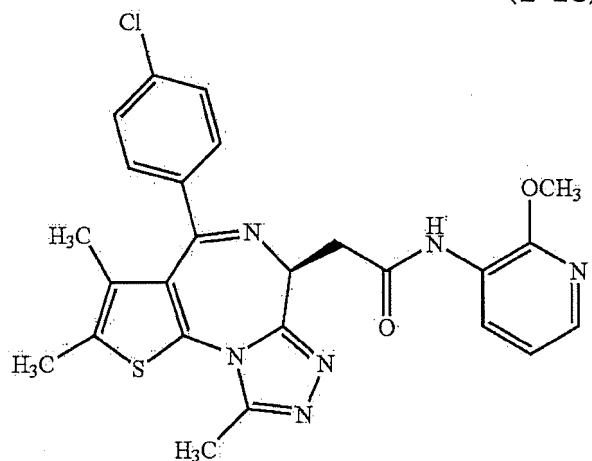


20

(1-17)



(1-18)



30

40

【0082】

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

50

】トリアズ - オロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート ; 及び (i v) メチル (S) - { 2 , 3 , 9 - トリメチル - 4 - [4 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) フェニル] - 6 H - チエノ [3 , 2 - f -] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテートが挙げられる。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態において、式 (1) のチエノトリアゾロジアゼピン化合物としては、(S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3 , 2 - f] [1 , 2 , - 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド二水和物が挙げられる。

【 0 0 8 4 】

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

【 0 0 8 5 】

(I V . 製剤)

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

【 0 0 8 6 】

これまでに、式 (1) の化合物を、担体アクリル酸エチル - メタクリル酸メチル - トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド共重合体 (オイドラギット R S , ローム社製) を用いて固体分散体として製剤化して、炎症性腸疾患 (例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病) の治療のために腸管下部で優先的に医薬成分を放出する経口製剤が提供できることが明らかとなった (米国特許出願 2 0 0 9 0 0 1 2 0 6 4 A 1 (2 0 0 9 年 1 月 8 日公開)) 。動物実験を含む様々な実験により、炎症性腸疾患において、病変における薬剤の放出及び炎症性病変に対するその直接的な作用が、胃腸管から循環への薬剤の吸収と比較してより重要であることが明らかとなった。

【 0 0 8 7 】

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

【 0 0 8 8 】

固体分散体は、難水溶性薬剤の経口生物学的利用能を向上させる方策である。

【 0 0 8 9 】

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

【 0 0 9 0 】

ある実施形態では、式 (1) のチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、非晶質粒子 (ク

10

20

30

40

50

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

【0091】

ある実施形態では、本発明は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体;及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む医薬組成物を提供する。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒプロメロースアセテートスクシナート(ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート又はHPMCASとも言う)である。ある実施形態では、分散体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(HPMCAS)に対して1:3ないし1:1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。ある実施形態では、少なくともいくつかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、130ないし140

の範囲内である。他のこのような実施形態では、単一のTgは、約135である。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。いくつかの実施形態において、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(HPMCAS)としては、9%アセチル/11%スクシノイルを有するMグレード(例、5µmの平均粒径を有するHPMCAS(即ち、HPMCAS-MF,微粉末グレード)、又は1mmの平均粒径を有するHPMCAS(即ち、HPMCAS-MG,顆粒グレード))、12%アセチル/6%スクシノイルを有するHグレード(例、5µmの平均粒径を有するHPMCAS(即ち、HPMCAS-HF,微粉末グレード)、又は1mmの平均粒径を有するHPMCAS(即ち、HPMCAS-HG,顆粒グレード))、及び8%アセチル/15%スクシノイルを有するLグレード(例、5µmの平均粒径を有するHPMCAS(即ち、HPMCAS-LF,微粉末グレード)、又は1mmの平均粒径を有するHPMCAS(即ち、HPMCAS-LG,顆粒グレード))が挙げられ得る。

【0092】

ある実施形態では、本発明は、医薬上許容されるポリマー中、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体の固体分散体を含む医薬組成物を提供する。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ポリビニルピロリドン(ポビドン又はPVPとも言う)である。ある実施形態では、分散体は、PVPに対して1:3ないし1:1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。ある実施形態では、少なくともいくつかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、175ないし約185の範囲内である。他のこのような実施形態では、単一のTgは、約179である。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の

非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。いくつかの実施形態では、ポリビニルピロリドンは、約 2,500 の分子量 (KolliDon (登録商標) 12PF, 2,000 ~ 3,000 の範囲の量平均分子量)、約 9,000 の分子量 (KolliDon (登録商標) 17PF, 7,000 ~ 11,000 の範囲の量平均分子量)、約 25,000 の分子量 (KolliDon (登録商標) 25,28,000 ~ 34,000 の範囲の量平均分子量)、約 50,000 の分子量 (KolliDon (登録商標) 30,44,000 ~ 54,000 の範囲の量平均分子量)、及び約 1,250,000 の分子量 (KolliDon (登録商標) 90 又は KolliDon (登録商標) 90F, 1,000,000 ~ 1,500,000 の範囲の量平均分子量) を有していてもよい。

10

【0093】

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

20

【0094】

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

30

40

【0095】

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

50

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

【0096】

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

10

【0097】

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

【0098】

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

20

30

【0099】

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

40

50

を意味するものとする。

【0100】

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

10

20

【0101】

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

30

【0102】

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

40

【0103】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、結晶質型の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体、及び医薬上許容

50

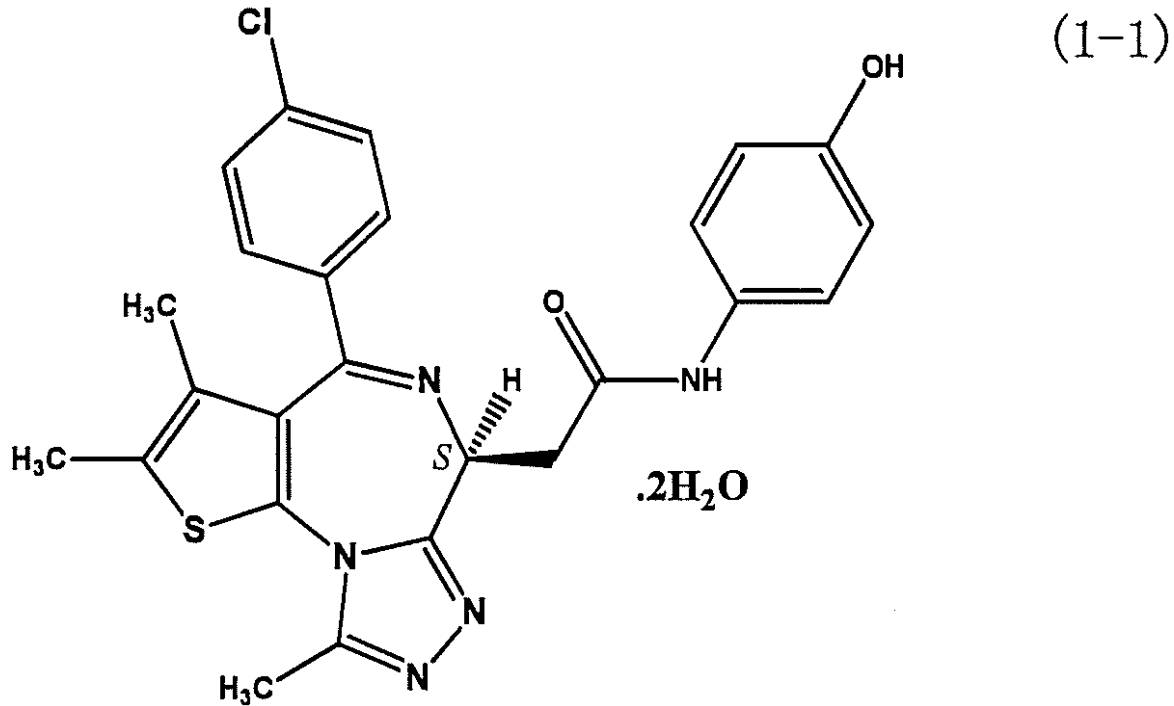
されるポリマーの噴霧乾燥した固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ポリビニルピロリドンである。ある実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物のポリビニルピロリドンに対する重量比は、1:3から1:1の範囲内である。

【0104】

ある好ましい実施形態において、本発明は、化合物(1-1)：

【0105】

【化7】



10

20

30

40

50

【0106】

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

【0107】

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

10

【0108】

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

20

30

【0109】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、非晶質型のチエノトリアゾロジアゼピン化合物（1 - 1）又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物（水和物を含む）、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはPVPである。ある実施形態では、分散体は、1 : 3ないし1 : 1の重量比で化合物（1 - 1）及びPVPを有する。ある実施形態では、少なくともいくつかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。ある実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥される。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度（T_g）の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のT_gは、175ないし185の範囲内である。他のこのような実施形態では、単一のT_gは、約189である。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物（1 - 1）に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パ

40

50

ターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連する2シートの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

【0110】

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

10

【0111】

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

【0112】

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

20

30

【0113】

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

40

【0114】

生物学的利用能は、胃の環境及び腸の環境のpH値を模したin vitro試験により測定してもよい。測定は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の固体分散体を、1.0~2.0の範囲のpHを有する水性のin vitro試験培地に分散させ、次いで、pHを、対照in vitro試験培地中で5.0及び7.0の範囲のpHに調整することにより行ってもよい。式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は非晶質チエノトリアゾロジアゼピン

50

化合物(1-1)の濃度は、pH調整に続く最初の二時間はいつでも測定してもよい。いくつかの実施形態では、固体分散体は、5.0～7.0の範囲のpHの水性*in vitro*試験培地中で、ポリマーを伴わない式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度に比べて、少なくとも5倍濃い濃度、少なくとも6倍濃い濃度、少なくとも7倍濃い濃度、少なくとも8倍濃い濃度、少なくとも9倍濃い濃度、又は少なくとも10倍濃い濃度から選ばれる、式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度を提供する。

【0115】

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

10

【0116】

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

20

【0117】

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

30

【0118】

(V. 剤形)

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

40

【0119】

いくつかの実施形態では、本発明の固体分散体は、錠剤、カプレット剤又はカプセル剤として製剤化されてもよい。1つのいくつかの実施形態では、本発明の固体分散体は、ミ

50

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

【0120】

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

10

【0121】

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

20

【0122】

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

【0123】

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

30

【0124】

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

【0125】

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

40

【0126】

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

【0127】

ある実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載の固体分散体の様々な実施形態に従う、式（１）のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートスクシナート（HPMCAS）の固体分散体を含み、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体において非晶質であり、ヒドロキシプロピルメチルセル

50

ローサセテートスクシナート（HPMCAS）に対して1：3ないし1：1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有し；45～50重量%のラクトース水和物；35～40重量%の微結晶性セルロース；4～6重量%のクロスカルメロースナトリウム；0.8～1.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；及び0.8～1.5重量%のステアリン酸マグネシウムを有する。

【0128】

（VI．用量）

ある実施形態では、本発明は、任意の適切な固形剤に製剤化されていてもよい医薬組成物を提供する。

ある実施形態では、本発明に従う医薬組成物は、約10mg～約100mgの範囲の用量である本明細書に記載の式（1）のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を含む。ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、約10mg～約100mg、約10mg～約95mg、約10mg～約90mg、約10mg～約85mg、約10mg～約80mg、約10mg～約75mg、約10mg～約70mg、約10mg～約65mg、約10mg～約60mg、約10mg～約55mg、約10mg～約50mg、約10mg～約45mg、約10mg～約40mg、約10mg～約35mg、約10mg～約30mg、約10mg～約25mg、約10mg～約20mg、及び約10mg～約15mgからなる群から選ばれる用量である本明細書に記載の式（1）のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を含む。ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、約10mg、約50mg、約75mg、約100mgからなる群から選ばれる用量の本明細書に記載の式（1）のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を含む。

10

20

【0129】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、週一回、六日ごとに一日一回、五日ごとに一日一回、四日ごとに一日一回、三日ごとに一日一回、一日おきに一日一回、一日一回、一日二回、一日三回、一日四回及び一日五回からなる群から選ばれる剤形で、約1mg、約2mg、約2.5mg、約3mg、約4mg、約5mg、約7.5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約110mg、約120mg、約130mg、約140mg及び約150mgからなる群から選ばれる用量である本明細書に記載の式（I）のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を、それを必要とする被験体に投与することを含む。他の実施形態では、上述の用量又は剤形のいずれかは、一定期間ごとに減少し、又は一定期間ごとに増加する。

30

【0130】

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

40

【0131】

50

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

10

【0132】

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

20

【0133】

（VII．プロセス）

本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、遊離塩基として存在してもよく、又は酸付加塩として存在してもよく、それらは、米国特許出願公開番号2010/0286127号（その全体が参照により本明細書に又は本出願に組み込まれる）に記載の手順に従って得ることができる。本発明のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の個々のエナンチオマー及びジアステレオマーは、不斉中心又は立体中心を含む市販の出発原料からの合成により、或いはラセミ混合物を調製し、続いて当業者によく知られている方法で分割することにより調製することができる。

【0134】

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

30

【0135】

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

40

【0136】

ある実施形態では、式（1）に従うチエノトリアゾロジアゼピン組成物の製剤の噴霧乾燥調製は、小滴に組成物の懸濁液又は溶液を噴霧して、続いて、製剤から溶媒を迅速除去することを含むことが用いられる。ある実施形態では、本発明に従う製剤の調製は、溶媒中の組成物の溶液又は懸濁液を、適切な化学的に及び/又は物理的に不活性なフィラー（例えば、ラクトース又はマンニトール）に噴霧する噴霧造粒が含まれる。ある実施形態では、組成物の溶液又は懸濁液の噴霧造粒は、二方向ノズル又は三方向ノズルを介して達成される。

50

【0137】

本発明は、以下の非限定的な実施例で説明される。

【0138】

(VIII. 実施例)

実施例1：化合物(1-1)の固体分散体のin vitroスクリーニング

10種の固体分散体は、化合物(1-1)、並びにヒプロメロースアセートスクシナート(HPMCAS-M)、ヒプロメロースフタレート(HPMCP-HP55)、ポリビニルピロリドン(PVP)、PVP-酢酸ビニル(PVP-VA)、及びオイドラギットL100-55を含む5種のポリマーのうち1種を用い、各ポリマーに対して25%及び50%両方の化合物(1-1)を加えて調製した。固体分散体は、噴霧乾燥し、続いて低温コンベクションオープン内で二次乾燥することを用いる溶媒エバポレーション法により調製された。それぞれの固体分散体のパフォーマンスは、薬剤の総量と、長時間溶液中に存在するフリーの薬剤の量の両方で測定する非沈降溶解パフォーマンス試験によって評価した。非沈降溶解が選択されたのは、低い溶解性の化合物のin vivo条件を最もよく表現するためである。この試験は、in vivo条件を模倣して、分散体を試験培地に導入してからおよそ30ないし40分後の胃のpH(0.1N NaCl, pH 1.0)から腸内のpH(FaSSSIF, pH 6.5)への分散体の「胃の移動」を含む[FaSSSIFは絶食状態の腸内を模した溶液(Fasted State Simulated Intestinal Fluid)であり、3mMタウロコール酸ナトリウム、0.75mMレシチン、0.174g NaOHペレット、1.977g NaH₂PO₄・H₂O、3.093g NaCl及び精製水500mLからなる]。溶解した薬剤の量は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法及びアジレント1100シリーズHPLCを用いて定量化した。製剤の溶解プロファイル(図1A-1J)は、同じ溶媒中の製剤化していない化合物と比較して全ての分散体候補中の薬剤の溶解度が大きく増加したことを示した。固体分散体の中で、PVPにおける25%化合物(1-1)、HPMCAS-Mにおける25%化合物(1-1)、及びHPMCAS-Mにおける50%化合物(1-1)の分散体は、腸内のpHで放出されたフリーの薬剤のレベルが高まったという知見に基づけば、製剤化されていない化合物に比べて経口吸収を高める最も有望な候補である。

【0139】

実施例2：化合物(1-1)の固体分散体のin vivoスクリーニング

三つの最も有望な化合物(1-1)の固体分散体、即ち、PVPにおける25%化合物(1-1)、HPMCAS-MGにおける25%化合物(1-1)、及びHPMCAS-Mにおける50%化合物(1-1)の分散体を、in vivo研究のためにより大きなスケールで調製した。それぞれの製剤を、実施例1に記載のin vitro溶解試験で評価した。これらの分散体が非晶質であること及び均質であること両方を確認するために、それぞれの分散体を、粉末X線回折(PXRD)及び変調示差走査熱量計(mDSC)で評価した。さらに、それぞれの分散体のガラス転移温度(Tg)に対する水の影響を理解するために、予め設定相対湿度(即ち、25%、50%及び75%RH)で少なくとも18時間平衡化した試料についてmDSCを実行した(水は、固体分散体に対して可塑剤として作用することができ、活性化化合物又はポリマーによる系の吸湿性は、これらの系による水の取り込み量に影響し得る。)。

【0140】

非沈降溶解の結果(図2A~2C)は、実施例1における分散体で見られるものに匹敵した。PXRD結果(図3)は、分散体の何れでも結晶質の化合物の存在を示さず、mDSC結果(図4A~4C)は、それぞれの分散体について単一のガラス転移温度(Tg)であり、それぞれ分散体が均質であることを示した。X線回折計はBruker D-2 Phaserであった。それぞれについて、Tg及び相対湿度の間で逆相関が観察された(図5)。とりわけ、75%RHで平衡化したPVP固体分散体における25%化合物(1-1)については、2つのTgが存在し、相分離が生じていることを示した。また、

この分散体は、75%RHでの溶融を示し、RHの平衡化時に結晶化が起きることを示唆した(図6)。この発見は、PVP分散体における25%化合物(1-1)が、HPMCAS-M分散体より不安定であってもよいことを示唆する。

【0141】

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

【0142】

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

【0143】

【表1】

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

【0144】

AUC: 血漿濃度時間曲線下面積; C_{max} : 最大血漿濃度; F: 生物学的利用能; HPMCAS: ヒプロメロースアセートナトリウム; IV: 静脈内; PEG: ポリエチレングリコン; PO; per os、経口; PVP: ポリビニルピロリドン; t_{max} : C_{max} の時間; $t_{1/2}$: 血漿排出半減期

【0145】

実施例3: 化合物(1-1)の固体分散体を含むカプセルの調製及び臨床使用

10mg力価のゼラチンカプセルを、血液系悪性腫瘍を患う患者における初期臨床研究のために調製した。実施例1及び2に記載された化合物(1-1)の固体分散体のin vitro及びin vivo試験の結果に基づいて、HPMCAS-Mにおける50%化合物(1-1)の固体分散体が、カプセル開発のために選択された。サイズ3のゼラチンハードカプセル中で190mgの充填量を目標にカプセル開発を開始した。これは、こ

の構造が、医薬組成物を維持させることができる一方で、より大きなサイズのカプセルを充填することで潜在的にカプセル力価を増加させることができるためである。経験に基づき、異なる量の崩壊剤を伴い且つ湿潤剤を伴って及び伴わずに、4種のカプセル製剤を設計した。全ての4種の製剤で同様の崩壊試験及び溶解試験の結果を示したため、最も単純な製剤（湿潤剤及び最小崩壊剤を伴わないもの）が、製造の観点から選択された。製造プロセスの開発及びスケールアップの研究が行われ、固体分散体の噴霧乾燥プロセス及び乾燥後の時間；混合パラメーター；目的の嵩密度のおよそ0.60 g/ccを達成するための混合物の乾式圧縮造粒及び製粉；及びカプセルの充填条件を確認した。

【0146】

結晶質の化合物（1-1）及びポリマーのヒプロメロースアセテートスクシネート（HPMCAS-M）を、アセトンに溶解し、噴霧乾燥し、装填する50%化合物（1-1）を含む固体分散体中間体（SDI）顆粒剤を製造した。SDIは、非晶質を示すPXRD分析、及び均質を示すmDSC分析（即ち、周囲条件下で単一のT_g）により示された。HPMCAS-M固体分散体（1000g）における50%化合物（1-1）、及び賦形剤（微結晶性セルロースフィラー結合剤（4428g）、クロスカルメロースナトリウム崩壊剤（636g）、コロイド状二酸化ケイ素分散剤/滑沢剤156g）、ステアリン酸マグネシウム分散剤/滑沢剤（156g）及びラクトース水和物フィラー（5364g）を含む）が、段階的にV-ブレンダーで配合された。次いで、混合物を、圧縮し、顆粒化し、およそ0.6 g/mLの嵩密度を得た。混合物を、自動充填機を用いてサイズ3のゼラチンハードカプセル（目的の充填量：190mg）に分配し、出来上がったカプセルを、カプセル研磨機を用いて研磨した。

【0147】

薬物動態評価を、HPMCASにおける50%化合物（1-1）の固体分散体を含む10mgのカプセルを経口投与した後に行い、結果を、化合物（1-1）のオイドラギット固体分散体を含む4x10mgのカプセルを健康なボランティアに経口投与した後に行われた薬物動態評価と比較した。

【0148】

2種の医薬組成物の比較を下記の表2A及び2Bに示す。オイドラギット製剤は、以前に、2009年1月8日公開の米国特許出願2009/0012064A1の実施例5に記載されていた。その出願には、水及びエタノールの混合液中で、式（A）のチエノトリアゾロジアゼピン、及びアンモニオメタクリレート共重合体type B（オイドラギットRS）、メタクリル酸共重合体type C（オイドラギットL100-55）、タルク及びケイ酸アルミン酸マグネシウムを含むコーティング賦形剤を溶解すること及び/又は分散することにより、オイドラギット固体分散体制剤を調製することが記載されていた。次いでこの不均質混合物を、遠心流動床造粒機を用いて、微結晶性セルロース球（Nonpareil 101, Freund）に塗布し、顆粒剤を製造し、サイズ2のヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルに分配した。

【0149】

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

【0150】

表2A：臨床使用のための化合物（1-1）の固体分散体カプセル

化合物（1-1）の50%HPMCASの固体分散体を含む医薬組成物：10mg力価

、サイズ 3 のゼラチンハードカプセル

【 0 1 5 1 】

【 表 2 A 】

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

10

表 2 B : 化合物 (1 - 1) のオイドラギット L 1 0 0 - 5 5 固体分散体を含む医薬組成物
: 1 0 m g 力価 , サイズ 2 のゼラチンハードカプセル

【 0 1 5 2 】

【 表 2 B 】

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

20

30

* 無水物として

40

【 0 1 5 3 】

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

【 0 1 5 4 】

【表 3】

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

【0155】

AUC_{0-24h} : 24 時間にわたる O T X 0 1 5 血漿濃度対時間曲線下面積

10

C_{max} : 血漿中の最大濃度

hr : 時間

HPMCAS : ヒプロメロースアセテートスクシナート

mL : ミリリッター

ng : ナノグラム

PO : per os , 経口

T_{max} : C_{max} の時間

【0156】

実施例 4 . ラットにおける経口曝露

化合物 (1 - 1) の固体分散体の 3 製剤の経口生物学的利用能をラットで決定した。選択された 3 種の分散体は、PVP における化合物 (1 - 1) の 25 % 分散体、HPMCAS - MG における化合物 (1 - 1) の 25 % 分散体、及び HPMCAS - MG における化合物 (1 - 1) の 50 % 分散体である。研究に用いた動物は、トゥルク大学 (フィンランド) の中央動物実験室から入手した特定の病原体を有さない (SPF) Hsd : Sprague Dawley Rat であった。ラットは、もともと Harlan (オランダ) から購入された。ラットは 10 週齢の雌だった。12 匹のラットが研究に用いられた。動物を、ポリカーボネート製の Makrolon II ケージに入れた (1 ケージあたり 3 匹の動物) 。動物室の温度は 21 ± 3 であり、動物室の相対湿度は 55 ± 15 % であり、動物室の照明は人工的であり、12 時間明暗期間のサイクルとした (18 : 00 時と 06 : 00 時の間の暗期) 。Aspen chip (Tapvei Oy , エストニア) を

20

30

【0157】

PVP における化合物 (1 - 1) の 25 % 分散体、HPMCAS - MG における化合物 (1 - 1) の 25 % 分散体、及び HPMCAS - MG における化合物 (1 - 1) の 50 % 分散体を含む経口投与液剤は、適切な量を用いた分散体を入れた容器に予め計算された量の滅菌注射用水を加えて調製し、化合物 (1 - 1) を 0 . 75 mg / mL の濃度とした。経口投与液剤は、各投与の 20 秒前に渦流混合した。0 . 25 mg / mL の化合物 (1 - 1) を含む静脈内投与用の投与溶液は、4 mL の平均分子量 400 Da (PEG 400) のポリエチレングリコール、4 mL のエタノール (96 % 純度) 及び 12 mL の滅菌注射用水を含む混合物に 5 mg の化合物 (1 - 1) を溶解することにより調製した。PVP における化合物 (1 - 1) の 25 % 分散体を含む投与溶液を、水の添加後 30 分以内に使用した。HPMCAS - MG における化合物 (1 - 1) の 25 % 分散体、及び HPMCAS - MG における化合物 (1 - 1) の 50 % 分散体を含む投与溶液を、水の添加後 60 分以内に使用した。4 mL / kg の用量容積を用いて、静脈内投与のための 1 mg / kg 及び経口投与のための 3 mg / kg の化合物 (1 - 1) の用量レベルを得た。用量設定を表 4 に示す。

40

【0158】

表 4 . ラットの経口曝露研究のための投与設定

【0159】

50

【表 4】

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

10

20

【0160】

投与後 0.25、0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間の時点で、5 μ L のエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 溶液を含むエッペンドルフチューブに、およそ 50 μ L の血液試料を採取した。それぞれの試料を前述の時点から 5 分以内の時間幅で採取した。分析のために、それぞれの試料から、20 μ L の血漿を得、ドライアイスの温度で保存した。化合物 (1-1) の各試料の濃度分析を、定量下限 0.5 ng/mL の有効な液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて行った。

30

【0161】

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

40

【0162】

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

【0163】

表 5. 経口投与及び静脈内投与後の化合物 (1-1) の薬物動態パラメーター。値は三匹

50

の動物の平均である。

【 0 1 6 4 】

【 表 5 】

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

10

20

30

【 0 1 6 5 】

実施例 5 . 噴霧乾燥分散体の調製

化合物 (1 - 1) の噴霧乾燥分散体を、5 種の選択されたポリマー (H P M C A S - M G (信越化学株式会社) 、 H P M C P - H P 5 5 (信越化学株式会社) 、 P V P (I S P 、アシュランド社の一部門) 、 P V P - V A (B A S F 社) 、及びオイドラギット L 1 0 0 - 5 5 (エボニック インダストリーズ A G)) を用いて調製した。全ての噴霧乾燥溶液を、各ポリマーに対して 2 5 重量 % 及び 5 0 重量 % で調製した。全ての溶液は、エタノール中で調製した P V P 溶液を除いて、アセトン中で調製した。それぞれの溶液において、1 . 0 g の固体 (ポリマー及び化合物 (1 - 1)) を 1 0 g の溶媒中で調製した。溶液を 1 . 5 mm ノズル及び B u c h i B - 2 9 5 , P - 0 0 2 濃縮装置を備えた B u c h i B - 2 9 0 , P E - 0 2 4 スプレードライヤーを用いて噴霧乾燥した。スプレードライヤーのノズル圧力を 8 0 p s i に設定し、目標吹出温度を 4 0 に設定し、チラー温度を - 2 0 に設定し、ポンプ速度を 1 0 0 % に設定し、アスピレーターを 1 0 0 % に設定した。噴霧乾燥後、固体分散体を回収し、低温コンベクションオーブン内で終夜乾燥し、残留溶媒を除去した。

40

【 0 1 6 6 】

実施例 6: 湿度及び温度に対する安定性

【 0 1 6 7 】

【表 6】

| 試験 | 手順 | 判定基準 | T=0(初期) | T-1ヶ月 (40°C/75%RHで保管) | T-2ヶ月 (40°C/75%RHで保管) | T=3ヶ月 (40°C/75%RHで保管) |
|----------------------|------------------------|--|--|---|---|---|
| 外観 | AM-0002 | 白色からオフ白色 粉末 | 試験データ/Ref: 06Aug2012/02-41-2 白色粉末 | 試験データ/Ref: 24Sep2012/02-41-59 白色粉末 | 試験データ/Ref: 24Oct2012/02-106 白色粉末 | 試験データ/Ref: 17Dec2012/02-37-119 白色粉末 |
| 有効性 (HPLC) | AM-0028 | 45.0-55.0 wt% | 試験データ/Ref: 25Jul2012/02-37-21 50.0 | 試験データ/Ref: 25Sep2012/02-41H10 49.4 | 試験データ/Ref: 24Oct2012/02-105 49.8 | 試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 49.2 |
| 単独の関連物質 (HPLC) | AM-0029 | 報告結果 | 試験データ/Ref: 25Jul2012/02-34-49 RRT 報告可能な関連物質なし | 試験データ/Ref: 26Sep2012/02-41-64 RRT 報告可能な関連物質なし | 試験データ/Ref: 24Oct2012/02-105 RRT 0.68 0.77 0.06 0.06 | 試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 RRT 0.68 0.77 0.07 0.09 |
| 総関連物質 (HPLC) | AM-0029 | 報告結果 | 試験データ/Ref: 25Jul2012/02-34-49 報告可能な関連物質なし | 試験データ/Ref: 26Sep2012/02-41-64 報告可能な関連物質なし | 試験データ/Ref: 24Oct2012/02-105 0.12% | 試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 0.16% |
| 含水量 (KF) | AM-0030 USP<921> | 報告結果 (wt%) | 試験データ/Ref: 02Aug2012/02-41-1 1.52 | 試験データ/Ref: 27Sep2012/02-37-99 2.53 | 試験データ/Ref: 25Oct2012/02-110 2.70 | 試験データ/Ref: 29Nov2012/02-37-116 3.43 |
| 粉末 X 線回折 (XRPD) | USP<941> | 非晶質型と一致 図 9 参照 | 試験データ/Ref: 24Jul2012/02-24-131 非晶質型と一致 図 9 参照 | 試験データ/Ref: 01Oct2012/02-41-73 非晶質型と一致 図 10 参照 | 試験データ/Ref: 24Oct2012/02-107 非晶質型と一致 図 11 参照 | 試験データ/Ref: 17Dec2012/02-37-120 非晶質型と一致 図 12 参照 |
| 変調示差走査熱量 計 (mDSC) | USP<891> (n = 2 反復) | 報告単独及び平均 ガラス転移温度 (T _g , °C) | 試験データ/Ref: 24Jul2012/02-24-130 反復 1 = 134.30°C, 反復 2 = 134.23°C, 反復 3 = 135.28°C, 平均 = 134.60°C | 試験データ/Ref: 26Sep2012/02-37-98 反復 1 = 134.65°C, 反復 2 = 134.43°C, 平均=134.54°C | 試験データ/Ref: 24Oct2012/02-108 反復 1 = 135.35°C, 反復 2 = 134.93°C, 平均 = 135.14°C | 試験データ/Ref: 17Dec2012/02-37-121 反復 1 = 134.36°C, 反復 2 = 137.16°C, 平均= 135.76°C |

H P M C A S - M Gにおける化合物 (1 - 1) の噴霧乾燥分散体を、高温で水分に曝すことにより安定性を評価した。相対湿度に応じたガラス転移温度 (T g) を、1、2 及び 3 カ月間において 7 5 % 相対湿度、4 0 で決定した。噴霧乾燥分散体は、量産品の包装を模して H D P E 製のボトルに入れた L D P E 製の袋の中で保管した。データを表 6 にまとめる。ゼロ時間で T g は 1 3 4 であり、1 カ月で T g は 1 3 4 であり、2 カ月で T g は 1 3 5 であり、3 カ月で T g は 1 3 4 であった。それぞれの測定で単一の変曲点のみが観察された。また、各試料で X 線回析パターンを得た。図 9 は、安定性試験のゼロ時間での H P M C A S - M G における化合物 (1 - 1) の固体分散体の粉末 X 線回析プロファイルの説明する。図 1 0、1 1 及び 1 2 は、相対湿度 7 5 %、4 0 で曝露してから 1 か月後、2 か月後、3 か月後それぞれでの H P M C A S - M G における化合物 (1 - 1) の固体分散体の粉末 X 線回析プロファイルの説明する。そのパターンは、化合物 (1 - 1) に関連するいかなる回折線も示さなかった。

10

【 0 1 6 9 】

そのパターンは、化合物 (1 - 1) に関連するいかなる回折線も示さなかった。

【 0 1 7 0 】

実施例 7 : リンパ腫における B E T プロモドメイン阻害剤に対する反応 / 抵抗性に影響を与える経路及び遺伝子

(方法)

基準遺伝子発現プロファイル (G E P) を、I l l u m i n a H u m a n H T - 1 2 v 4 E x p r e s s i o n B e a d C h i p を用いて 3 8 の細胞株 [2 2 のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (D L B C L)、8 の未分化大細胞型 T 細胞性リンパ腫、4 のマントル細胞リンパ腫、3 の脾臓辺縁帯リンパ腫、1 の慢性リンパ球性白血病] で得た。遺伝的情報及び生物学情報を文献から集めた。G E P / I C 5 0 相関 (A S H 2 0 1 2 ; I C M L 2 0 1 3) をピアソン相関により評価した。双方向の表での関連付けを、必要に応じてカイ二乗検定又はフィッシャーの直接確率検定の何れかを用いて統計的有意性について試験した。差次的発現分析を、L I M M A を用いて行い、続いて、B H 法を用いて多重検定補正した。機能的に関連する遺伝子のエンリッチメントを G S E A により評価した。

20

【 0 1 7 1 】

(結果)

化合物 (1 - 1) に対する抵抗性に関連した転写産物は、細胞周期の調節、D N A 修復、クロマチン構造、初期 B 細胞発生、E 2 F / E 2 F 2 標的遺伝子、I L 6 依存性遺伝子及び m R N A プロセッシングに関連する遺伝子を大幅に増加させた。逆に、化合物 (1 - 1) の感受性に関連する転写産物は、低酸素調節遺伝子、インターフェロン標的遺伝子、S T A T 3 標的を増加させ、糖代謝に関与した。化合物 (1 - 1) の感受性に関連する遺伝子には、L D H A、P G K 1 (糖代謝) 及び V E G F A (低酸素) が含まれ、その一方で、B C L 2 L 1 / B C L X L、B I R C 5 / サバイピン (抗アポトーシス)、E R C C 1 (D N A 修復)、T A F 1 A 及び B R D 7 (転写調節) は、感受性の低下と相関した。

30

【 0 1 7 2 】

G E P は、化合物 (1 - 1) の暴露後にアポトーシスを受けた或いは受けない細胞間で差次的に発現する 5 0 の転写産物 (I L 6、H C K、S G K 1、M A R C H 1 及び T R A F D 1 を含む) を特定した。G S E A は、I L - 1 0 シグナル伝達経路に関連する遺伝子の有意なエンリッチメントを示した。化合物 (1 - 1) (< 5 0 0 n M) に対する反応と転座 M Y C の存在との間に関連はなかったが、遺伝的特性及び生物学特性の分析により、アポトーシスに関連するような M Y D 8 8 遺伝子及び C D 7 9 B 遺伝子又は C A R D 1 1 遺伝子及び野生型 T P 5 3 (P = . 0 2 7) における、A B C 表現型 (P = . 0 0 8) 及び体細胞同時変異の存在を特定した。これらの観察に基づき、変異 M Y D 8 8 が B T K と相互作用し、M Y D 8 8 / C D 7 9 B 変異が B T K 阻害剤イブルチニブを用いた臨床反応に関連していたので、我々は当該化合物との化合物 (1 - 1) の組み合わせを評価した。相乗作用が、特に、. 0 4 (範囲 0 . 0 2 ~ 0 . 1) の中央値 C I で A B C - D L B C L

40

50

において観察された。追加の G E P により示されたように、化合物 (1 - 1) の処置後の M Y D 8 8 / J A K / S T A T 経路の証明されたダウンレギュレーションは、化合物 (1 - 1) の活性のための当該経路の重要性を強調した。

【 0 1 7 3 】

実施例 8 : リンパ腫における B E T プロモドメイン阻害剤に対する反応 / 抵抗性に影響を与える経路及び遺伝子

(方法)

3 種の胚中心 B 細胞 (G C B) D L B C L (D O H H 2 ; K a r p a s 4 2 2 ; 及び S U D H L 6) 及び 2 種の活性型 B 細胞 (A B C) D L B C L 細胞株 (U 2 9 3 2 及び T M D 8) を、単独の増加する用量のチエノピラゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) 或いは増加する用量の他の薬剤と組み合わせたものに曝露した。M T T アッセイを 7 2 時間の曝露後に行った。相乗作用を、S y n e r g y R パッケージ (信頼区間 (C I) < 0 . 3 , 強い相乗作用 ; 0 . 3 - 0 . 9 , 相乗作用 ; 0 . 9 - 1 . 1 , 付加的効果) を用いて、C h o u - T a l a l a y コンビネーションインデックス (C I) により評価した。

10

【 0 1 7 4 】

基準遺伝子発現プロファイル (G E P) を、I l l u m i n a H u m a n H T - 1 2 v 4 E x p r e s s i o n B e a d C h i p を用いて 3 8 種のリンパ腫細胞株 (2 2 種の D L B C L を含む) で得た。G E P を、O T X 0 1 5 処置前又は処置後に 3 種の D L B C L 細胞株でも行った。G E P と I C 5 0 値との関係をピアソン相関により評価した。L I M M A を差次的発現分析のために用い、続いて、機能的に関連する遺伝子のエンリッチメントを試験するために、B e n j a m i n i - H o c h b e r g 多重検定補正、及び G S E A を行った。

20

【 0 1 7 5 】

(結果)

強い相乗作用が、A B C 細胞において、チエノピラゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の、m T O R 阻害剤エベロリムスとの組み合わせ (中央値 C I , 0 . 1 1 ; 範囲 0 . 1 ~ 0 . 1 7) 、及び B T K 阻害剤イブルチニブとの組み合わせ (C I = 0 . 0 4 ; 0 . 0 2 ~ 0 . 1) で観察された。相乗効果を、チエノピラゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) について、クラス I 及び I I の H D A C 阻害剤ボリノスタット (C I = 0 . 4 5 ; 0 . 3 1 ~ 0 . 5 6) 、抗 C D 2 0 m o A b リツキシマブ (C I = 0 . 4 7 ; 0 . 3 7 ~ 0 . 5 4) 、低メチル化剤デシタビン (C I = 0 . 6 2 ; 0 . 5 6 ~ 0 . 6 6) 、及び免疫調節薬レナリドマイド (C I = 0 . 6 6 ; 0 . 5 9 - 0 . 7 2) との組み合わせで評価した。チエノピラゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) の、クラス I の H D A C 阻害剤ロミデプシン (C I = 1 . 0 8 ; 1 ~ 1 . 2 2) との組み合わせ、及び化学療法剤ベンダムスチン (C I = 0 . 9 2 ; 0 . 8 3 ~ 1 . 1) 及びドキシソルピシン (C I = 0 . 8 3 ; 0 . 7 1 ~ 0 . 9 6) との組み合わせで、穏やかな付加的効果を示した。より強い相乗作用が、イブルチニブ (P < 0 . 0 0 0 1) 、レナリドマイド (P = 0 . 0 0 0 1) 及びリツキシマブ (P = 0 . 0 0 7) に対して、G C B D L B C L 細胞に比べて A B C 細胞で観察された。

30

【 0 1 7 6 】

既知の O T X 0 1 5 の I C 5 0 を伴う 3 8 種のリンパ腫細胞株全体での基準で得られた G E P のデータマイニング及び O T X 0 1 5 の曝露後に観察された G E P の変化が、T O X 0 1 5 と標的薬剤 (例えば、イブルチニブ及びエベロリムス) との観察された相乗作用の可能な説明のように、M Y D 8 8 / J A K / S T A T の経路及び糖代謝に関連する遺伝子の関連性を示した。

40

【 0 1 7 7 】

実施例 9 . B E T プロモドメイン阻害剤 O T X 0 1 5 及び N F K B 、 T L R 及び J A K / S T A T 経路の分析

(方法)

細胞株 : 2 2 種のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (D L B C L) 、4 種のマントル細胞リンパ腫、3 種の多発性骨髄腫、3 種の脾臓辺縁帯リンパ腫及び 1 種の前リンパ球性

50

白血病。OTX015の抗増殖性(Oncotarget SA, スイス)を、アネキシンVの染色によるMTT及びその細胞毒性活性並びにIllumina HumanHT-12 Expression BeadChipsを用いた遺伝子発現プロファイリング(GEP)により評価した。データマイニングを、LIMMA、GSEA、Metacoreを用いて行った。

【0178】

(結果)

化合物(1-1)(500nM, 72時間)は、29種/33種(88%)の細胞株で細胞増殖阻害活性を、3種/22種(14%)でアポトーシスを示した。MYD88及びBCRの成分をコードする遺伝子での突然変異(P=0.027)、及びABCシグナル伝達表現型をコードする遺伝子での突然変異(P=0.008)は、有意にアポトーシスの誘導に関連した。我々は、1、2、4、8又は12時間、DMSO又はOTX015(500nM)で処理された2種の細胞株(SU-DHL-6、SU-DHL-2)に対してGEPを行った。最もアップレギュレートされた遺伝子はヒストンであった。MYC標的遺伝子は、全ての化合物(1-1)の調節転写産物のうち、非常に有意に増加した。MYCは最も頻繁にダウンレギュレートされた遺伝子であった。また、化合物(1-1)は、NFkB経路、TLR経路及びJAK/STAT経路のメンバーのMYD88、IRAK1、TLR6、IL6、STAT3及びTNFRSF17をダウンレギュレートした。また、NFkB標的遺伝子(IRF4、TNFAIP3及びBIRC3)は、ダウンレギュレートされた(PCR)。免疫プロット法及び免疫組織化学は、2種のABC細胞株における転写活性pSTAT3の減少、及びp50(NFkB1)の核内局在の減少を示し、標準的なNFkB経路に対するOTX015の阻害効果を示した。最後に、24時間のOTX015処置後にIL10及びIL4の産生が減少した。

【0179】

実施例9. BETプロモドメイン阻害剤に対する曝露前及び曝露後の遺伝子発現プロファイルの分析

【0180】

表B

【0181】

【表B-2】

| 疾患 | びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 ¹ | 肺腺癌 ³ | 多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病及び神経芽細胞腫 ^{3*} | 神経芽細胞腫 | 多発性骨髄腫パ ーキットリンパ腫 ⁴ | 多発性骨髄腫 ⁵ | B細胞性急性リンパ芽球性白血病 ⁶ |
|----------|--|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 薬剤 | OTX015 | JQ1 | JQ1 | JQ1 | JQ1 | JQ1 | JQ1 |
| 用量 | 0.5 µM | 1 µM | 様々 | 1 µM | 0.5 µM | 0.5 µM | 0.5 µM |
| 時間 | 4-8 時間 | 6 時間 | 様々 | 24 時間 | 4-8 時間 | 24 時間 | 8 時間 |
| プラットフォーム | Illumina HumanHT-12 v4 Expression BeadChip | Affymetrix GeneChip Exon 1.0ST | Affymetrix GeneChip Exon 1.0ST | Affymetrix GeneChip PrimeView | Affymetrix GeneChip Exon 1.0ST | Affymetrix GeneChip Exon 1.0ST | Affymetrix GeneChip Exon 1.0ST |
| 遺伝子リスト | トップ 50 の up, トップ 50 の down | トップ 20 の up, トップ 20 の down | 17 の up, 36 の down* | トップ 50 の up, トップ 50 の down | トップ 20 up, トップ 20 down | トップ 50 の up, トップ 50 の down | トップ 50 の up, トップ 50 の down |

【0182】

* , 3つの癌で共通の方向に変化した遺伝子3*

【0183】

OTX015: チエノピラゾロジアゼピン化合物(1-1)。

JQ1: (S)-tert-ブチル2-(4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル)アセテート

【0184】

1. Boi M, Bonetti P, Gaudio E, et al. "The BRD-inhibitor OTX015 is active in pre-clinical B-cell lymphoma models and affects relevant pathogenetic pathways", Hematological Oncology (ICML Proceedings) 2013: in press.
2. Lockwood WW, Zejnullahu K, Bradner JE, Varmus H. "Sensitivity of human lung adenocarcinoma cell lines to targeted inhibition of BET epigenetic signaling proteins", Proc Natl Acad Sci USA 2012,109(47): 19408-19413.
3. Puissant A, Frumm SM, Alexe G, et al. "Targeting MYCN in Neuroblastoma by BET Bromodomain Inhibition", Cancer Discov. 2013.
4. Mertz JA, Conery AR, Bryant BM, et al. "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains", Proc Natl Acad Sci USA 2011, 108(40): 16669-16674.
5. Delmore JE, Issa GC, Lemieux ME, et al. "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc", Cell 2011,146(6): 904-917.
6. Ott CJ, Kopp N, Bird L, et al. "BET bromodomain inhibition targets both c-Myc and IL7R in high-risk acute lymphoblastic leukemia", Blood 2012,120(14): 2843-2852.

10

【 0 1 8 5 】

表 C : 報告された遺伝子発現シグネチャ

【 0 1 8 6 】

【表 C - 4】

| | DLBCL1 | 肺腺癌 2 | MM, AML, 神経芽細胞腫 3* | 神経芽細胞腫 3 | MM 及び BL ⁴ | MM ⁵ | B-ALL ⁶ |
|--------|----------|-----------------|--------------------|--------------|-----------------------|-----------------|--------------------|
| down** | | | | | | | |
| 1. | ADORA2A | ADORA2B | ADAT2 | ADORA2B | ADAT2 | ABCC4 | ACSL5 |
| 2. | AICDA | ARL14 | ALG14 | AEBP1 | ALKBH8 | ABLIM1 | ALKBH8 |
| 3. | ARHGAP25 | CLCF1 | ALKBH8 | ANK3 | AMKRD37 | ACSL5 | BST2 |
| 4. | BATF | FOSL1 | BDH1 | ARHGAP23 | C1orf107 | ACSM3 | C17orf87 |
| 5. | BBOX1 | GPR87 | C12orf24 | AS3MT | C1orf163 | ADAT2 | CARD17 |
| 6. | BCL6 | HAS2 | C1orf163 | ASB13 | CCR1 | ALDH1B1 | CCDC26 |
| 7. | BID | IL7R | C1orf31 | BATF3 | CD180 | AMPD1 | CCDC86 |
| 8. | BRIX1 | LOC388022 | CCDC58 | C14orf1 | CD48 | BDH1 | CCL2 |
| 9. | C12ORF24 | LOC728377 | CLPP | C18orf55 | CXCL10 | BTN3A2 | CD72 |
| 10. | CCDC86 | LYPD1 /// GPR39 | E2F8 | C1orf31 | FJX1 | CCR1 | CMAH |
| 11. | COBL | MDM2 | FAR2 | C5orf43 | MYB | CDC25A | DFNA5 |
| 12. | CUTC | MMACHC | FKBP4 | CC2D2A | MYC | DERL3 | DHX33 |
| 13. | DCUN1D5 | MTL5 | GALC | CHRM1 | PRDM10 | FADS1 | DOK3 |
| 14. | DDX21 | NEXN | GPATCH4 | DLAT | PTAFR | FKBP11 | FAIM3 |
| 15. | DHRS9 | RUNX2 | GTF3C6 | FAM101A | RGS1 | GALNT14 | FLJ21272 |
| 16. | EBI2 | SEMA4B | IFRD2 | GTF3C6 | SLAMF7 | GTF3C6 | GJB2 |
| 17. | GAPT | SEMA4C | IRAK1 | HDAC9 | SLC16A6 | HBD | GLDC |
| 18. | HNRNP | SLITRK6 | MAGOHB | HOXC8 | TNFRSF17 | KAT2A | GLIPR1 |
| 19. | IL21R | TRAF1 | MRT04 | ITPRIPL2 | ZMYND8 | KCNA3 | IL7R |
| 20. | KDEL2 | TSKU | MTHFD1L | JAM2 | ZNF487 | KCNQ5 | LILRA2 |
| 21. | LAT2 | | MTMR2 | LOC100130776 | | MANEAL | LOC728175 |
| 22. | LRMP | | NOP16 | LRP8 | | MAP1D | MLKL |
| 23. | LRRC33 | | NR2C2AP | LTV1 | | MAP4K1 | MPO |
| 24. | LYSMD2 | | OBFC2B | MAPK3 | | MGC29506 | MTHFD1L |
| 25. | MLKL | | PEMT | MRPL11 | | MMACHC | MTMR2 |
| 26. | MYB | | POLE2 | MRPL15 | | MORC1 | MYC |
| 27. | MYC | | PPRC1 | MTHFD1L | | MTHFD1L | NCF2 |
| 28. | NAPSB | | RAB7L1 | NOP16 | | MTMR2 | NEXN |
| 29. | OAS2 | | RNASEH2B | OAF | | MYB | NIPAL2 |
| 30. | P2RY8 | | SFXN4 | PA2G4 | | MYC | NME1 |
| 31. | PHF15 | | TMEM126A | PLIN3 | | NAV1 | NOG |
| 32. | PLD6 | | TSGA14 | PON2 | | NME1 | PECAM1 |
| 33. | PTPN6 | | TTC27 | RAB33A | | POLE2 | PEMT |
| 34. | PVRIG | | TYRO3 | RAB7L1 | | POLR3G | PLAC8 |
| 35. | RASGRP3 | | UBXN8 | RAC3 HEA | | PTPN22 | POLR1B |
| 36. | RRS1 | | UNG | RGS19 | | RAI14 | PPRC1 |
| 37. | SERPINA9 | | | RNF157 | | RNF125 | PSAT1 |
| 38. | SFRS3 | | | SLC18A1 | | RRS1 | PTPN22 |
| 39. | SGK1 | | | SLC5A6 | | SFXN4 | PVRIG |
| 40. | SLC25A43 | | | SORBS3 | | SLC16A9 | RCN1 |
| 41. | SLC2A5 | | | SULF2 | | SLC19A1 | RRS1 |

【 0 1 8 7 】

【表 C - 5】

| | DLBCL1 | 肺腺癌 2 | MM, AML, 神経芽 細胞腫 3* | 神経芽細胞腫 ³ | MM 及び BL ⁴ | MM ⁵ | B-ALL ⁶ |
|------|------------|------------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|
| 42. | ST6GAL1 | | | TBL1XR1 | | SLC38A5 | SFXN4 |
| 43. | STAMBPL1 | | | TBL2 | | SLC7A2 | SLC22A16 |
| 44. | TNFRSF17 | | | TFAP2B | | SORD | SLC38A5 |
| 45. | TNS3 | | | TH | | SRM | SLC7A11 |
| 46. | TP63 | | | TOMM40L | | TTC27 | STS |
| 47. | TRIP6 | | | TR2 | | TYRO3 | THBS1 |
| 48. | TSEN2 | | | UBL4A | | UNQ3104 | TXNDC3 |
| 49. | TSGA14 | | | UTRN | | XTP3TPA | VAMP8 |
| 50. | UBE2J1 | | | ZMYND8 | | ZNF485 | ZNF487P |
| up** | | | | | | | |
| 1. | ADARB1 | ARRDC4 | AP1G2 | AP1G2 | ATP1B1 | APOLD1 | AASS |
| 2. | BRD2 | C7orf53 | BNIP3L | ARL3 | C7orf53 | BMPR2 | ACBD7 |
| 3. | C12ORF34 | CCNE2 | C1orf63 | BBS4 | CSRNP2 | BNIP3L | APLP2 |
| 4. | CCL5 | CTGF | CSRNP2 | C17orf108 | HEXIM1 | C13ORF31 | ARHGAP26 |
| 5. | DCXR | DUSP1 | DAAM1 | C19orf30 | HIST1H2AG | C10RF26 | ARSK |
| 6. | DHRS2 | GCLC | FGD6 | C19orf63 | HIST1H2BD | C10RF63 | BTD |
| 7. | H1FX | HIST1H1T | HEXIM1 | C1orf63 | HIST1H2BJ | C9ORF95 | BVES |
| 8. | H2AFJ | HIST1H2BJ | HIST2H4A | C5orf55 | HIST1H2BK | CALCOCO1 | CAPRIN2 |
| 9. | HES6 | HIST1H4H | ITFG3 | D2HGDH | HIST2H2BE | CLDN12 | CCNYL1 |
| 10. | HIST1H1C | HIST2H2BE | KLHL24 | DCXR | HIST2H2BF | CNTN5 | CDKL5 |
| 11. | HIST1H2AC | HIST2H2BF | PAG1 | DNAJC1 | NXF1 | DNAJC28 | CPEB4 |
| 12. | HIST1H2BD | HS6ST1 | PNRC1 | FAM164A | OR2B6 | DNM3 | CSRNP2 |
| 13. | HIST1H2BG | LOC93622 | SERPINI1 | FILIP1L | POLR2A | DOPEY2 | DCXR |
| 14. | HIST1H2BJ | OR2B6 | STX7 | GCH1 | SAT1 | HEXIM1 | DNAJB4 |
| 15. | HIST1H2BK | PAG1 | TP53INP1 | GCLC | SESN3 | HHLA3 | DNAJC1 |
| 16. | HIST1H3D | SESN3 | TUFT1 | GDF11 | SLFN5 | HIST2H2BE | EFR3B |
| 17. | HIST1H3F | SLC10A5 | ZSWIM6 | HEXIM1 | TMEM2 | HIST2H4A | EPHX1 |
| 18. | HIST2H2AA3 | SLC6A8 /// SLC6A10P | | HIST1H2AC | TUBA1A | ITFG3 | FAM46C |
| 19. | HIST2H2AA4 | TOB1 | | HIST1H2AE | TXNIP | JARID1B | FGD6 |
| 20. | HIST2H2AC | ZNF14 | | HIST1H2AG | WDR47 | JHDM1D | FLJ38109 |
| 21. | HIST2H2BE | | | HIST1H2BC | | KIAA0825 | GLCE |
| 22. | HIST2H4A | | | HIST1H2BK | | KIAA0913 | GLIPR2 |
| 23. | IRF7 | | | HIST2H2AA3 | | KLHL24 | HEXIM1 |
| 24. | KIAA1683 | | | HIST2H2BC | | LGALS1 | HIST1H2BD |
| 25. | LRCH4 | | | INPP4A | | LMNA | HIST1H2BJ |
| 26. | MKNK2 | | | KCTD21 | | LYST | HIST2H2BE |
| 27. | MT1A | | | LOC728392 | | MAP2 | HIST2H2BF |
| 28. | MT1E | | | LOC729991 | | NFKBIZ | LYST |
| 29. | MT1G | | | MYH9 | | OR2B6 | MXD1 |
| 30. | MT1X | | | NEU1 | | PAG1 | NDRG1 |
| 31. | MT2A | | | OS9 | | PNPLA8 | NEU1 |

10

20

30

40

【 0 1 8 8 】

【表 C - 6】

| | DLBCL1 | 肺腺癌 2 | MM, AML, 神経芽細胞腫 3* | 神経芽細胞腫 3 | MM 及び BL ⁴ | MM ⁵ | B-ALL ⁶ |
|-----|----------|-------|--------------------|----------|-----------------------|-----------------|--------------------|
| 32. | MTE | | | PAG1 | | RNF19B | NMT2 |
| 33. | MXD4 | | | PCDH17 | | SAT1 | OR2L3 |
| 34. | NEU1 | | | PCMTD1 | | SATB1 | OR52H1 |
| 35. | NXF1 | | | PIM1 | | SCN9A | PELI1 |
| 36. | OCEL1 | | | PJA2 | | SEPP1 | PPP1R13B |
| 37. | PDLIM7 | | | POLG | | SERPINI1 | PRKAR2B |
| 38. | PNPLA2 | | | PPP3CB | | SESN3 | PTPN12 |
| 39. | POLR2A | | | RALGAPA1 | | SLC12A6 | SAT1 |
| 40. | PPP1R13B | | | RPL12 | | SQSTM1 | SESN3 |
| 41. | RGS2 | | | SCARNA20 | | STAT2 | SH3PXD2B |
| 42. | SERTAD1 | | | SDCBP | | SYT11 | SLC44A1 |
| 43. | SNORD3A | | | SERPINI1 | | TMEM2 | TARSL2 |
| 44. | SNORD3D | | | SERTAD1 | | USP11 | TESK2 |
| 45. | SPTAN1 | | | TAX1BP3 | | WDR47 | TM7SF2 |
| 46. | TMEM175 | | | THAP8 | | YPEL1 | TMEM50B |
| 47. | TNFSF9 | | | TMEFF2 | | YPEL5 | TRIM62 |
| 48. | TUBB2C | | | TMEM8A | | ZFP36 | USP53 |
| 49. | TUBB3 | | | TUFT1 | | ZFYVE1 | VCL |
| 50. | TUBB4Q | | | ZNF480 | | ZSWIM6 | WDR47 |

10

20

【0189】

表 G の説明：

DLBCL：びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫；

MM：多発性骨髄腫；

AML：急性骨髄性白血病；

BL：バーキットリンパ腫；

B-ALL：B 細胞性急性リンパ芽球性白血病。

** アルファベット順に並び替え。

* MM、AML 及び神経芽細胞腫 3 に共通報告されている。

【0190】

実施例 9：上記報告の 7 つの遺伝子リストの 2 つ以上で b e t プロモドメイン阻害剤により
 ダウンレギュレートされる遺伝子（上記引用 1～6 を参照）

30

【0191】

【表 7】

| 遺伝子 | 遺伝子が変わるとの報告の研究数 |
|---------|-----------------|
| MTHFD1L | 4/7 |
| MYC | 4/7 |
| ADAT2 | 3/7 |
| ALKBH8 | 3/7 |
| GTF3C6 | 3/7 |
| MTMR2 | 3/7 |
| MYB | 3/7 |
| RRS1 | 3/7 |
| SFXN4 | 3/7 |

10

20

【0192】

実施例 10：上記報告の 7 つの遺伝子リストの 2 つ以上で b e t プロモドメイン阻害剤によりアップレギュレートされる遺伝子（上記引用 1 ～ 6 を参照）

【0193】

【表 8】

| 遺伝子 | 遺伝子が増加するとの報告の研究数 |
|-----------|------------------|
| HEXIM1 | 5/7 |
| HIST2H2BE | 5/7 |
| HIST1H2BJ | 4/7 |
| SESN3 | 4/7 |
| C1orf63 | 3/7 |
| CSRNP2 | 3/7 |
| HIST1H2BD | 3/7 |
| HIST1H2BK | 3/7 |
| HIST2H2BF | 3/7 |
| HIST2H4A | 3/7 |
| NEU1 | 3/7 |
| OR2B6 | 3/7 |
| PAG1 | 3/7 |
| SAT1 | 3/7 |
| SERPINI1 | 3/7 |
| WDR47 | 3/7 |

10

20

【0194】

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

30

【0195】

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

40

【0196】

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

50

ることができる。

【図 1 A B】

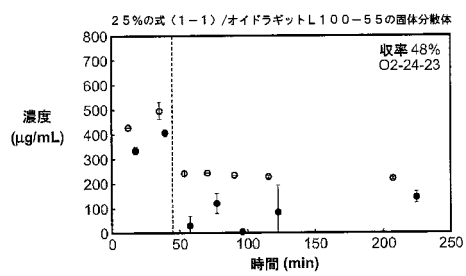


図 1A

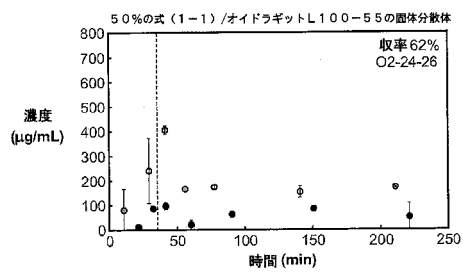


図 1B

【図 1 C D】

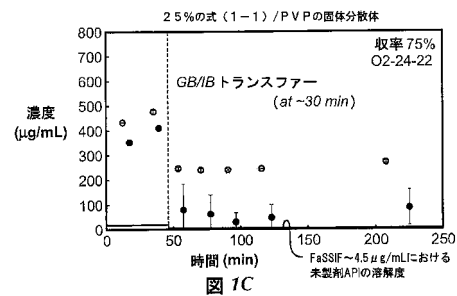


図 1C

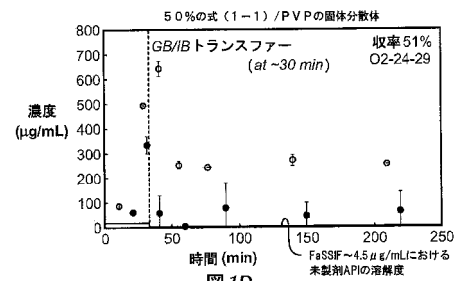
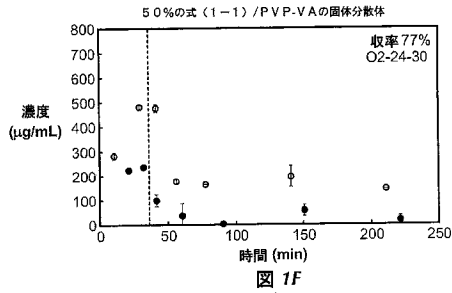
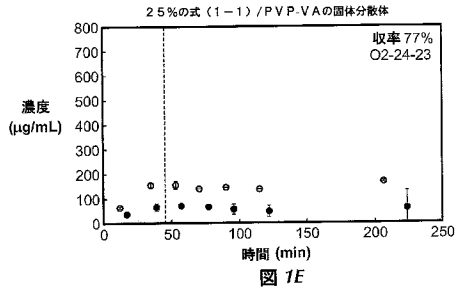
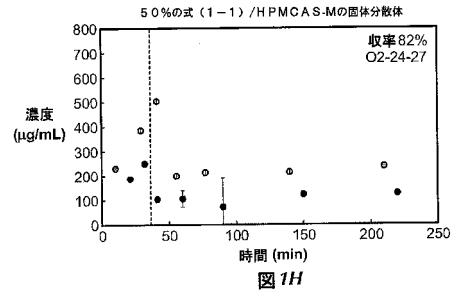
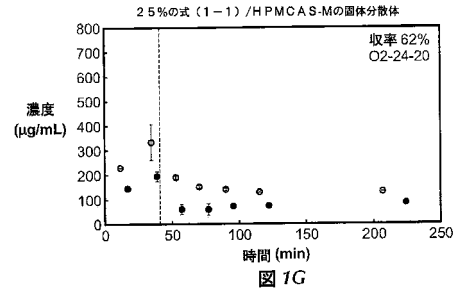


図 1D

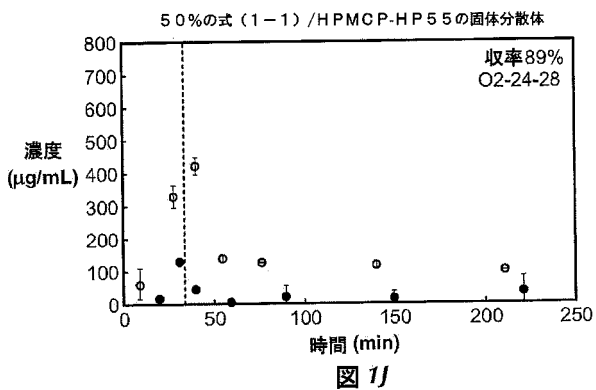
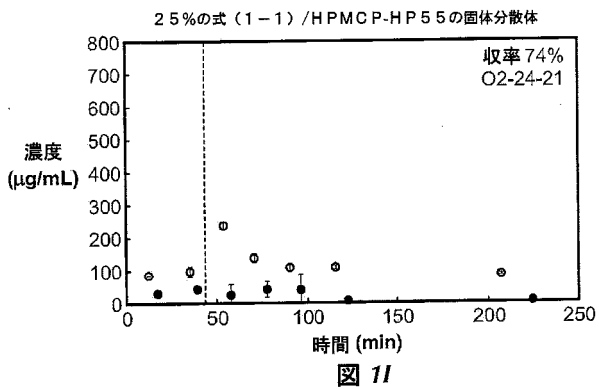
【図 1 E F】



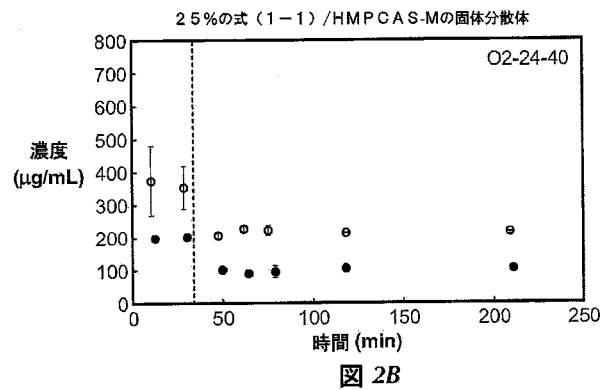
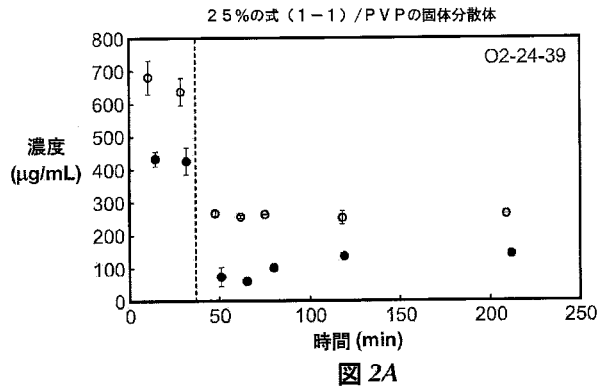
【図 1 G H】



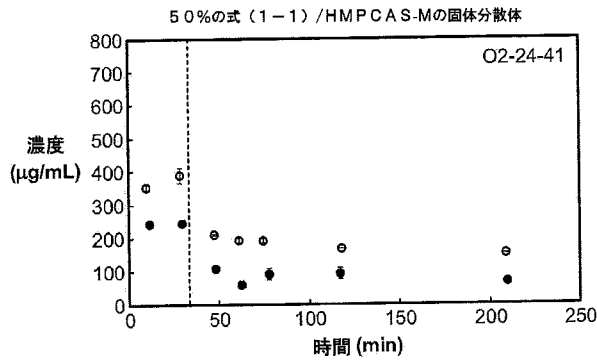
【図 1 I J】



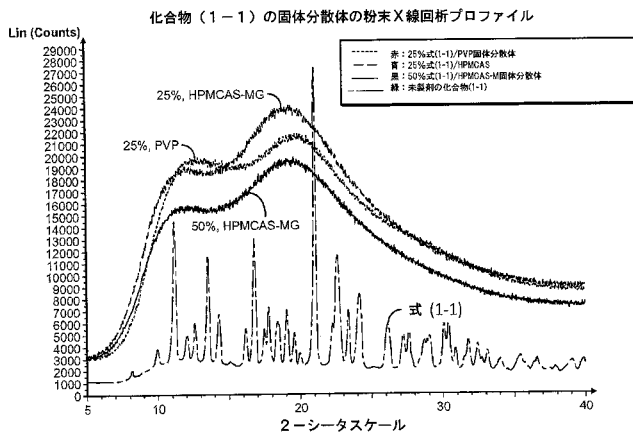
【図 2 A B】



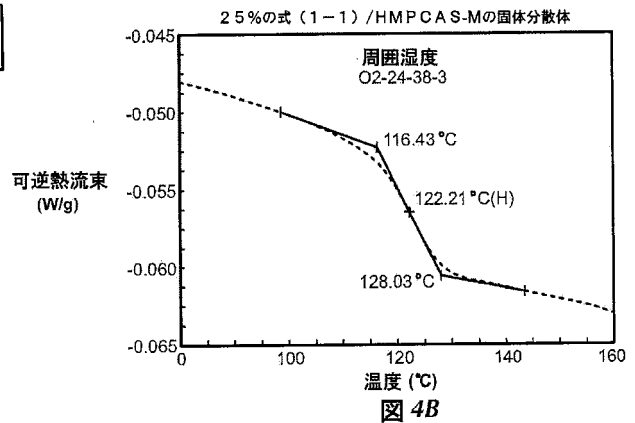
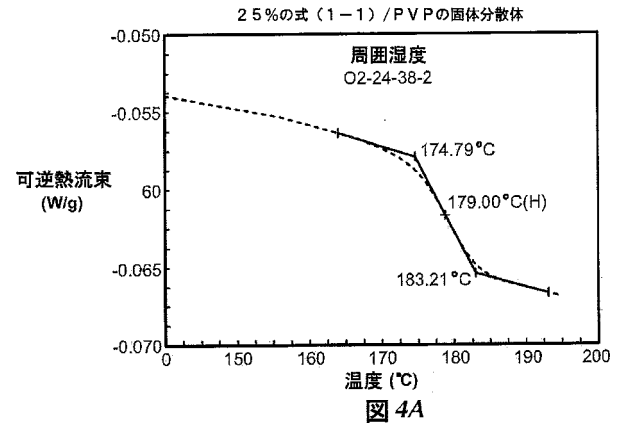
【図 2 C】



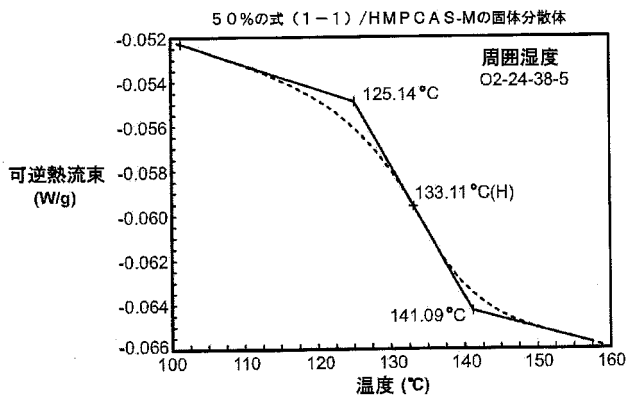
【図 3】



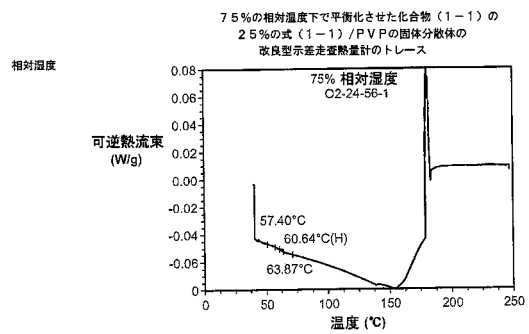
【図 4 A B】



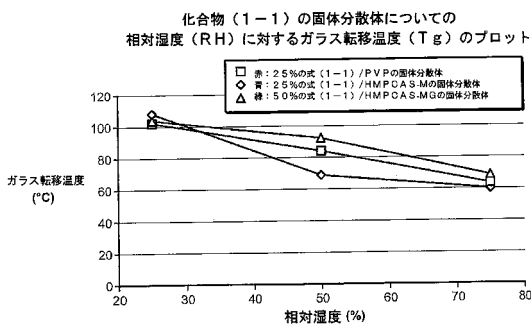
【図 4 C】



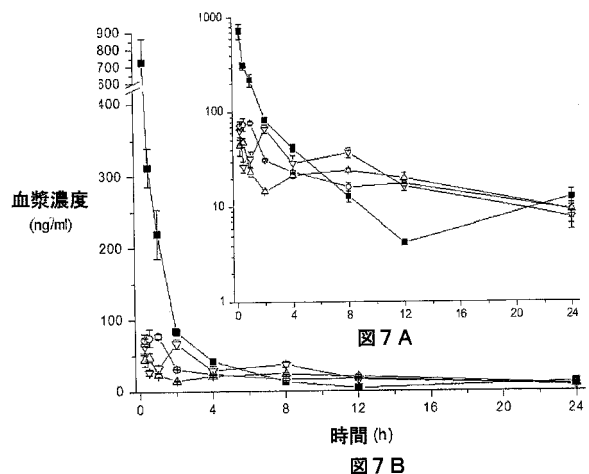
【図 6】



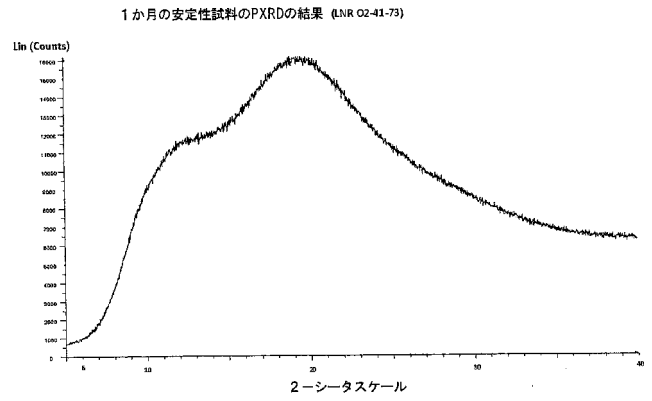
【図 5】



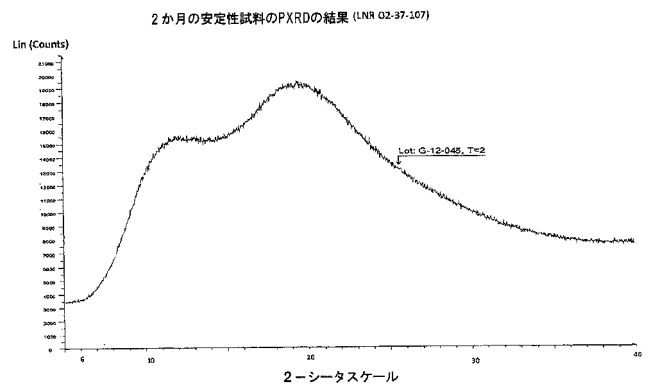
【図 7 A B】



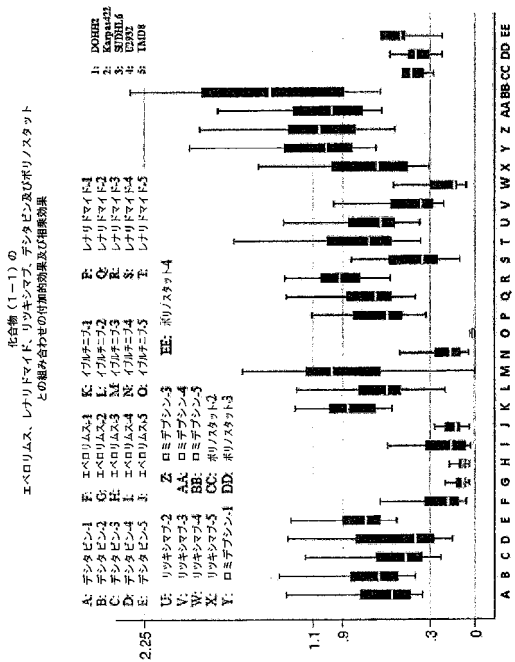
【 図 1 0 】



【 図 1 1 】



【 図 1 3 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/002164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/5517 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y | WO 2012/075456 A1 (CONSTELLATION PHARMACEUTICALS [US]; ALBRECHT BRIAN K [US]; AUDIA JAMES) 7 June 2012 (2012-06-07) abstract page 36 - page 38; table 1 paragraph [0148] - paragraph [0151] paragraph [0156] ----- | 1-20 |
| Y | EP 2 239 264 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP [JP]) 13 October 2010 (2010-10-13) abstract page 3 - page 7 page 10 - page 12 page 9, paragraph 44 page 13; table 1 ----- -/- | 1-20 |

☒ 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

10 September 2014

Date of mailing of the international search report

24/09/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Damiani, Federica

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/002164

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X,P | WO 2014/001356 A1 (ONCOETHIX SA [CH]) 3 January 2014 (2014-01-03) the whole document | 1-3,9,10 |
| Y,P | ----- WO 2014/068402 A2 (ONCOETHIX SA [CH]) 8 May 2014 (2014-05-08) page 17, paragraph 86 - page 18 page 35 - page 43 claims 1-24 | 1-20 |
| Y | ----- EP 1 297 836 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP [JP]) 2 April 2003 (2003-04-02) cited in the application abstract page 3, paragraph 7 claims 1-14 | 4-7, 11-20 |
| Y | ----- WO 2011/143669 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; BRADNER JAMES ELLIOTT [US]; QI JUN []) 17 November 2011 (2011-11-17) abstract claims; claims 23-29, 48-54, 91 ----- | 1-20 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/002164

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| WO 2012075456 A1 | 07-06-2012 | US 2014005169 A1 WO 2012075456 A1 | 02-01-2014 07-06-2012 |
| EP 2239264 A1 | 13-10-2010 | CA 2710740 A1 CN 101910182 A EP 2239264 A1 JP 5478262 B2 KR 20100112596 A US 2010286127 A1 US 2013261109 A1 WO 2009084693 A1 | 09-07-2009 08-12-2010 13-10-2010 23-04-2014 19-10-2010 11-11-2010 03-10-2013 09-07-2009 |
| WO 2014001356 A1 | 03-01-2014 | US 2014018353 A1 WO 2014001356 A1 | 16-01-2014 03-01-2014 |
| WO 2014068402 A2 | 08-05-2014 | US 2014107107 A1 WO 2014068402 A2 | 17-04-2014 08-05-2014 |
| EP 1297836 A1 | 02-04-2003 | AU 6430301 A CA 2412776 A1 EP 1297836 A1 JP 4875277 B2 KR 20030010724 A US 2003130268 A1 US 2009012064 A1 US 2012202798 A1 WO 0195912 A1 | 24-12-2001 20-12-2001 02-04-2003 15-02-2012 05-02-2003 10-07-2003 08-01-2009 09-08-2012 20-12-2001 |
| WO 2011143669 A2 | 17-11-2011 | AU 2011252808 A1 CA 2799420 A1 CN 103037865 A EP 2571503 A2 KR 20130113944 A US 2013184264 A1 WO 2011143669 A2 | 10-01-2013 17-11-2011 10-04-2013 27-03-2013 16-10-2013 18-07-2013 17-11-2011 |

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100163658

弁理士 小池 順造

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(72)発明者 ベルトニ、フランチェスコ

スイス国、ベリンツォナ シーエイチ - 6 5 0 0、ピア ベルソッジョルノ 2 0

(72)発明者 インギラミ、ジョルジョ

アメリカ合衆国、ニュー ヨーク州 1 0 0 6 5、イースト 4 5 0 6 3 番 ストリート

Fターム(参考) 4C076 AA30 AA31 AA36 AA53 BB01 CC27 EE33 FF64

4C086 AA01 AA02 CB30 GA15 MA01 MA02 MA04 MA05 MA35 MA37

MA41 MA43 MA52 NA14 ZB26 ZC41

【要約の続き】

(式中、 R_1 は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、 R_2 は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、 R_3 は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル； $-NR_5-(CH_2)_m-R_6$ (式中、 R_5 は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、 m は0～4の整数であり、 R_6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)；又は $-NR_7-CO-(CH_2)_n-R_8$ (式中、 R_7 は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、 n は0～2の整数であり、 R_8 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)であり、 R_4 は、 $-(CH_2)_a-CO-NH-R_9$ (式中、 a は1～4の整数であり、 R_9 は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシルアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)又は $-(CH_2)_b-COOR_{10}$ (式中、 b は1～4の整数であり、 R_{10} は、1～4の炭素数を有するアルキルである。)で表される方法。

【選択図】図13