

(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2016-532667

(P2016-532667A)

(43) 公表日 平成28年10月20日(2016.10.20)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/505 (2006.01)**  
**A61K 31/454 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**A61K 31/573 (2006.01)**  
**A61K 45/00 (2006.01)**

F 1

A 6 1 K 31/505  
A 6 1 K 31/454  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 K 31/573  
A 6 1 K 45/00

テーマコード(参考)

4C084  
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-521758 (P2016-521758)  
(86) (22) 出願日 平成26年10月7日 (2014.10.7)  
(85) 翻訳文提出日 平成28年5月27日 (2016.5.27)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2014/059387  
(87) 國際公開番号 WO2015/054175  
(87) 國際公開日 平成27年4月16日 (2015.4.16)  
(31) 優先権主張番号 61/889,640  
(32) 優先日 平成25年10月11日 (2013.10.11)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 61/911,089  
(32) 優先日 平成25年12月3日 (2013.12.3)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

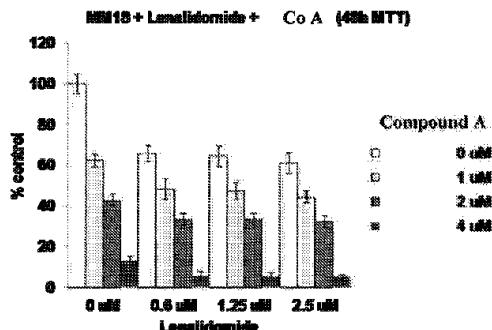
(71) 出願人 512190767  
アセチロン ファーマシューティカルズ  
インコーポレイテッド  
ACETYLON PHARMACEUTICALS, INC.  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州  
2210 ボストン ファーゴ ストリー  
ト 70 スイート 205  
(74) 代理人 100108453  
弁理士 村山 靖彦  
(74) 代理人 100110364  
弁理士 実広 信哉  
(74) 代理人 100133400  
弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ヒストンデアセチラーゼ阻害薬及び免疫調節薬の組み合わせ

## (57) 【要約】

本発明は、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための、HDAC阻害剤及び免疫調節薬を含む組み合わせに関する。本組み合わせは、任意でデキサメタゾンなどの抗炎症剤を更に含み得る。多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、有効な量の上記組み合わせのうちの1つを対象に投与することを含む方法もまた、本明細書に提供される。



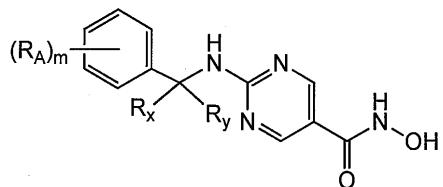
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

治療的に有効な量のヒストンデアセチラーゼ 6 (H DAC 6) 特異的阻害剤またはその薬学的に許容される塩と、免疫調節薬 (IMiD) またはその薬学的に許容される塩とを含む、多発性骨髄腫を治療するための薬学的組み合わせであって、

前記 H DAC 6 阻害剤が、式 I I の化合物、

## 【化 1】



(I I)

10

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

R<sub>x</sub> 及び R<sub>y</sub> が、それぞれが結合する炭素と一緒にになって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルを形成し、

20

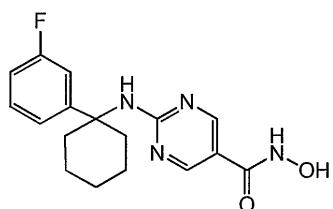
各 R<sub>A</sub> が独立して、C<sub>1~6</sub> アルキル、C<sub>1~6</sub> アルコキシ、ハロ、OH、-NO<sub>2</sub>、-CN、または -NH<sub>2</sub> であり、

m が 0 または 1 である、多発性骨髄腫を治療するための薬学的組み合わせ。

## 【請求項 2】

前記式 I I の化合物が、

## 【化 2】



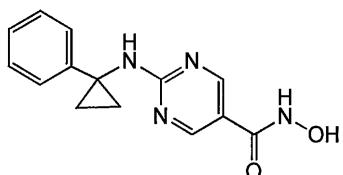
30

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の薬学的組み合わせ。

## 【請求項 3】

前記式 I I の化合物が、

## 【化 3】



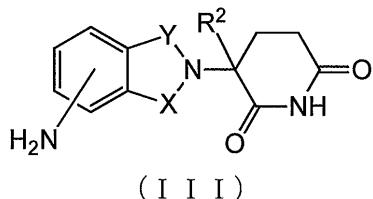
40

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の薬学的組み合わせ。

## 【請求項 4】

前記免疫調節薬が、式 I I I の化合物、

## 【化4】



であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

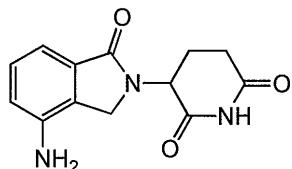
X 及び Y のうちの一方が C = O であり、X 及び Y のうちの他方が C H<sub>2</sub> または C = O で  
あり、

R<sup>2</sup> が H または C<sub>1~6</sub> アルキルである、請求項 1 に記載の薬学的組み合わせ。

## 【請求項5】

前記式 III の化合物が、

## 【化5】

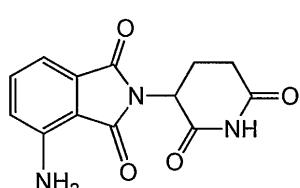


であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 4 に記載の薬学的組み合わせ

## 【請求項6】

前記式 III の化合物が、

## 【化6】



であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 4 に記載の薬学的組み合わせ

## 【請求項7】

前記薬学的組み合わせが抗炎症剤を更に含む、請求項 1 に記載の薬学的組み合わせ。

## 【請求項8】

前記抗炎症剤がデキサメタゾンである、請求項 7 に記載の薬学的組み合わせ。

## 【請求項9】

治療的に有効な量のヒストンデアセチラーゼ 6 (HDAC6) 特異的阻害剤またはその  
薬学的に許容される塩と、免疫調節薬 (IMiD) またはその薬学的に許容される塩とを  
含む、多発性骨髄腫を治療するための薬学的組み合わせであって、デキサメタゾンを含ま  
ない、薬学的組み合わせ。

## 【請求項10】

前記 HDAC6 特異的阻害剤が、式 I の化合物、

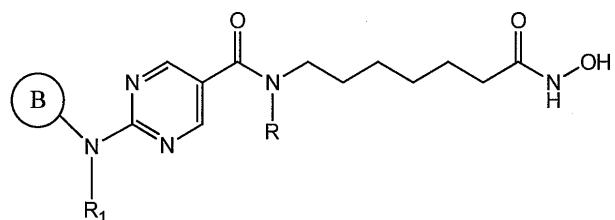
10

20

30

40

## 【化7】



(I)

10

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

環Bがアリールまたはヘテロアリールであり、

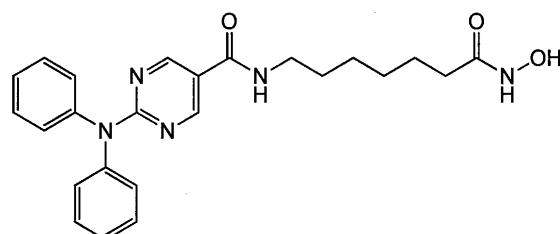
R<sub>1</sub>がアリールまたはヘテロアリールであり、それらのそれぞれがOH、ハロ、またはC<sub>1~6</sub>-アルキルによって任意で置換され得、

RがHまたはC<sub>1~6</sub>-アルキルである、請求項9に記載の薬学的組み合わせ。

## 【請求項11】

前記式Iの化合物が、

## 【化8】



20

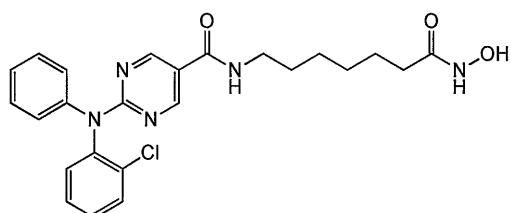
であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項10に記載の薬学的組み合わせ。

## 【請求項12】

30

前記式Iの化合物が、

## 【化9】



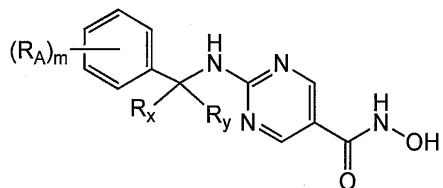
であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項10に記載の薬学的組み合わせ。

40

## 【請求項13】

前記HDAC6特異的阻害剤が、式IIの化合物、

## 【化10】



(III)

またはその薬学的に許容される塩であり、

10

式中、

$R_x$  及び  $R_y$  が、それぞれが結合する炭素と一緒にになって、シクロプロビル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを形成し、各  $R_A$  が独立して、 $C_{1~6}$  アルキル、 $C_{1~6}$  アルコキシ、ハロ、 $OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または  $-NH_2$  であり、

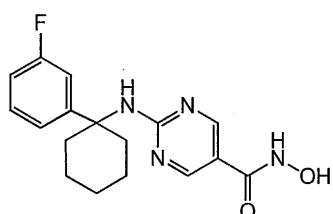
$m$  が 0 または 1 である、請求項 9 に記載の薬学的組み合わせ。

## 【請求項 14】

前記式 III の化合物が、

## 【化11】

20



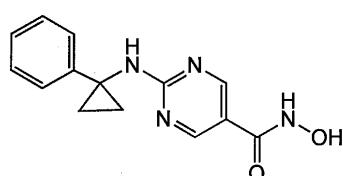
であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 13 に記載の薬学的組み合わせ。

## 【請求項 15】

前記式 III の化合物が、

30

## 【化12】



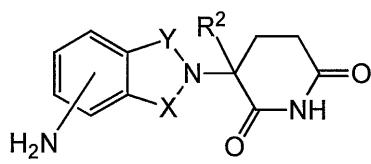
であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 13 に記載の薬学的組み合わせ。

## 【請求項 16】

40

前記免疫調節薬が、式 III の化合物、

## 【化13】



(III)

またはその薬学的に許容される塩であり、

50

式中、

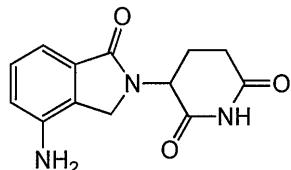
X 及び Y のうちの一方が C = O であり、X 及び Y のうちの他方が C H<sub>2</sub> または C = O で  
あり、

R<sup>2</sup> が H または C<sub>1~6</sub> アルキルである、請求項 9 に記載の薬学的組み合わせ。

【請求項 17】

前記式 I II の化合物が、

【化 14】



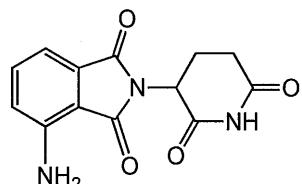
10

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 16 に記載の薬学的組み合  
わせ。

【請求項 18】

前記式 I II の化合物が、

【化 15】



20

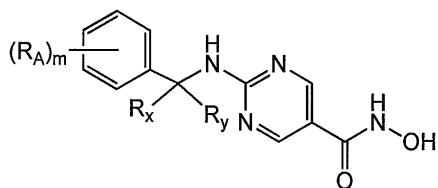
であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 16 に記載の薬学的組み合  
わせ。

【請求項 19】

多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法で  
あって、ヒストンデアセチラーゼ 6 (HDAC6) 特異的阻害剤またはその薬学的に許容  
される塩と、免疫調節薬 (IMiD) またはその薬学的に許容される塩とを含む治療的に  
有効な量の薬学的組み合わせを前記対象に投与することを含み、前記 HDAC6 阻害剤が  
、式 I II の化合物、

30

【化 16】



40

(I VI)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

R<sub>x</sub> 及び R<sub>y</sub> が、それぞれが結合する炭素と一緒にになって、シクロプロビル、シクロ  
ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルを形  
成し、

各 R<sub>A</sub> が独立して、C<sub>1~6</sub> アルキル、C<sub>1~6</sub> アルコキシ、ハロ、OH、-N  
O<sub>2</sub>、-CN、または -NH<sub>2</sub> であり、

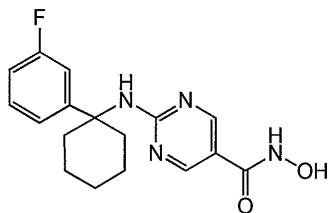
m が 0 または 1 である、方法。

50

## 【請求項 20】

前記式 I I の化合物が、

## 【化 17】



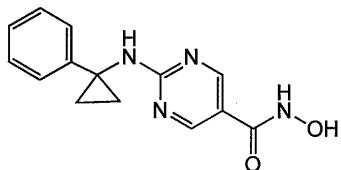
10

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 19 に記載の方法。

## 【請求項 21】

前記式 I I の化合物が、

## 【化 18】



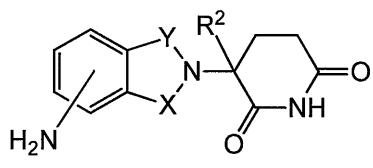
20

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 19 に記載の方法。

## 【請求項 22】

前記免疫調節薬が、式 I I I の化合物、

## 【化 19】



30

(I I I)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

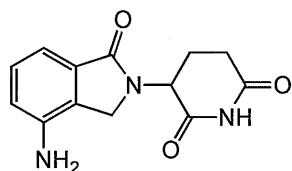
X 及び Y のうちの一方が  $\text{C} = \text{O}$  であり、X 及び Y のうちの他方が  $\text{CH}_2$  または  $\text{C} = \text{O}$  で  
あり、 $\text{R}^2$  が  $\text{H}$  または  $\text{C}_{1\sim 6}$ -アルキルである、請求項 19 に記載の方法。

## 【請求項 23】

前記式 I I I の化合物が、

## 【化 20】

40

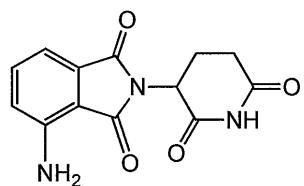


であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 22 に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記式 I I I の化合物が、

## 【化21】



であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項22に記載の方法。

## 【請求項25】

前記薬学的組み合わせが抗炎症剤を更に含む、請求項19に記載の方法。

## 【請求項26】

前記抗炎症剤がデキサメタゾンである、請求項25に記載の方法。

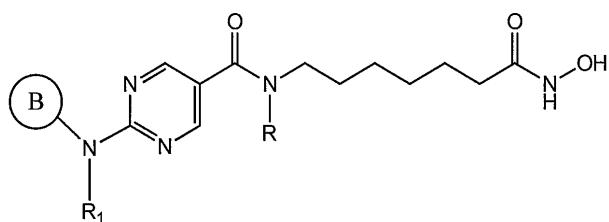
## 【請求項27】

多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、ヒストンデアセチラーゼ6(HDAC6)特異的阻害剤またはその薬学的に許容される塩と、免疫調節薬(Imid)またはその薬学的に許容される塩とを含む治療的に有効な量の薬学的組み合わせを前記対象に投与することを含み、前記薬学的組み合わせが、デキサメタゾンを含まない、方法。

## 【請求項28】

前記HDAC6特異的阻害剤が、式Iの化合物、

## 【化22】



(I)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

環Bがアリールまたはヘテロアリールであり、

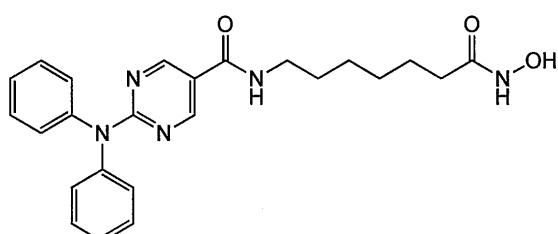
R<sub>1</sub>がアリールまたはヘテロアリールであり、それらのそれぞれがOH、ハロ、またはC<sub>1~6</sub>-アルキルによって任意で置換され得、

RがHまたはC<sub>1~6</sub>-アルキルである、請求項27に記載の方法。

## 【請求項29】

前記式Iの化合物が、

## 【化23】



であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項28に記載の方法。

## 【請求項30】

10

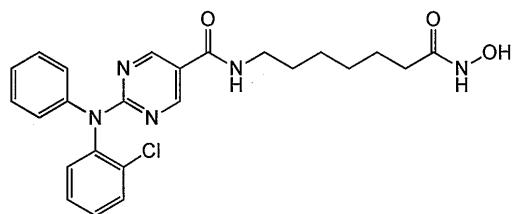
20

30

40

50

前記式 I の化合物が、  
【化 24】

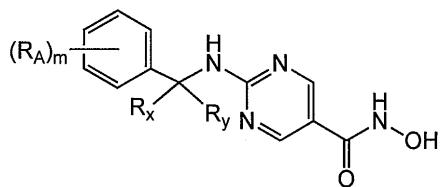


であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 28 に記載の方法。 10

【請求項 31】

前記 H D A C 6 特異的阻害剤が、式 II の化合物、

【化 25】



(II)

20

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

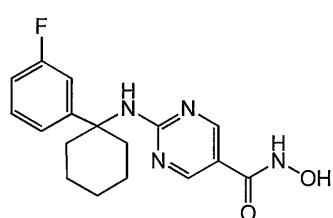
$R_x$  及び  $R_y$  が、それぞれが結合する炭素と一緒にになって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルを形成し、各  $R_A$  が独立して、C<sub>1~6</sub> アルキル、C<sub>1~6</sub> アルコキシ、ハロ、OH、-NO<sub>2</sub>、-CN、または-NH<sub>2</sub> であり、

$m$  が 0 または 1 である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 32】

前記式 II の化合物が、

【化 26】

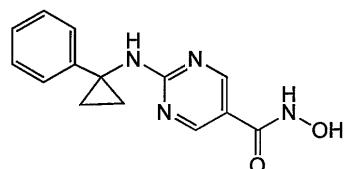


であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 31 に記載の方法。 30

【請求項 33】

前記式 II の化合物が、

【化 27】

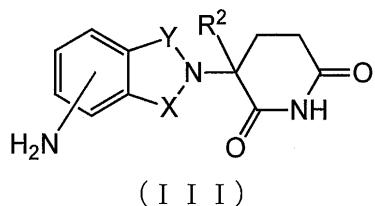


であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 31 に記載の方法。 40

【請求項 34】

50

前記免疫調節薬が、式 I I I の化合物、  
【化 28】



またはその薬学的に許容される塩であり、

10

式中、

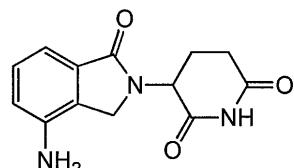
X 及び Y のうちの一方が C = O であり、X 及び Y のうちの他方が C H<sub>2</sub> または C = O で  
あり、

R<sup>2</sup> が H または C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキルである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 35】

前記式 I I I の化合物が、

【化 29】



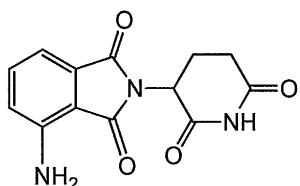
20

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記式 I I I の化合物が、

【化 30】



30

であるか、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 37】

前記対象が免疫調節薬に対して以前に抵抗性であった、請求項 19 または 27 に記載の  
方法。

【請求項 38】

前記 H D A C 阻害剤及び前記免疫調節薬が、別々の剤形で投与される、請求項 19 または  
27 に記載の方法。

40

【請求項 39】

前記 H D A C 阻害剤及び前記免疫調節薬が、単一剤形で投与される、請求項 19 または  
27 に記載の方法。

【請求項 40】

前記 H D A C 阻害剤及び前記免疫調節薬が、異なる時間に投与される、請求項 19 または  
27 に記載の方法。

【請求項 41】

前記 H D A C 阻害剤及び前記免疫調節薬が、実質的に同時に投与される、請求項 19 または  
27 に記載の方法。

50

**【請求項 4 2】**

ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）特異的阻害剤及び免疫調節薬（I M i D）を投与することによって、癌細胞の細胞生存率を相乗的に減少させるための方法。

**【請求項 4 3】**

ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）特異的阻害剤及び免疫調節薬（I M i D）を投与することによって、癌細胞のアポトーシスを相乗的に増加させるための方法。

**【請求項 4 4】**

ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）特異的阻害剤及び免疫調節薬（I M i D）を投与することによって、癌細胞の細胞増殖を減少させるための方法。

**【請求項 4 5】**

ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）特異的阻害剤及び免疫調節薬（I M i D）を投与することによって、癌細胞におけるM Y C 及びI R F 4 発現を減少させるための方法。

**【請求項 4 6】**

ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）特異的阻害剤及び免疫調節薬（I M i D）を投与することによって、癌細胞におけるP 2 1 発現を増加させるための方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】****関連出願の相互参照**

本出願は、2013年10月11日に出願された米国仮出願第61/889,640号、及び2013年12月3日に出願された米国仮出願第61/911,089号に対する優先権を主張し、これらのそれぞれは、その全体が本明細書に参照によって組み込まれる。

本発明は、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための、H D A C 阻害剤及び免疫調節薬を含む組み合わせに関する。

本発明は、

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）酵素は、多発性骨髄腫において魅力的な治療標的となるが、残念ながら非選択的H D A C 阻害剤は、患者における用量制限毒性につながっている。

**【0 0 0 3】**

レナリドマイド及びポマリドミドを含む免疫調節（I M i D）クラスの薬物は、様々な多発性骨髄腫モデルにおいて際立った抗骨髄腫特性を呈し、多発性骨髄腫患者における著しい臨床活性を実証している。

**【0 0 0 4】**

先行研究は、骨髄腫患者における非選択的H D A C 阻害剤ボリノスタッフと、レナリドマイド及びデキサメタゾンとの組み合わせの臨床活性を示している（R i c h t e r , e t a l . , A S H , 2 0 1 1 ）。しかしながら、多くの患者が、このレジメンによってその臨床的有用性を著しく制限する著しい毒性を経験した。

**【0 0 0 5】**

上記治療法の用量制限毒性のため、多発性骨髄腫の治療のための、より効果的で、かつより毒性の低い組成物及び方法に対する当該技術分野における継続する必要性が存在する。これらの必要性を満たすために、本明細書では、H D A C 阻害剤及び免疫調節薬を含む薬学的組み合わせ、ならびに多発性骨髄腫の治療のための方法が提供される。本発明の組み合わせ及び方法は、十分に許容され、先行する治療法の用量制限毒性を呈さない。

**【発明の概要】****【課題を解決するための手段】****【0 0 0 6】**

本明細書では、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療す

10

20

30

40

50

るための薬学的組み合わせが提供される。本明細書では、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法もまた提供される。

#### 【0007】

いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための、ヒストンデアセチラーゼ（H DAC）阻害剤及び免疫調節薬（IMiD）を含む組み合わせが提供される。いくつかの特定の実施形態において、本組み合わせは、デキサメタゾンを含まない。他の特定の実施形態において、本組み合わせは、デキサメタゾンなどの抗炎症剤を更に含む。

#### 【0008】

例えば、本発明の一実施形態は、治療的に有効な量のヒストンデアセチラーゼ6（H DAC6）特異的阻害剤またはその薬学的に許容される塩と、免疫調節薬（IMiD）またはその薬学的に許容される塩とを含む、多発性骨髄腫を治療するための薬学的組み合わせであって、デキサメタゾンを含まない、組み合わせを提供する。10

#### 【0009】

他の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、ヒストンデアセチラーゼ（H DAC）阻害剤及び免疫調節薬（IMiD）を含む有効な量の組み合わせを対象に投与することを含む、方法が提供される。本方法のいくつかの特定の実施形態において、本組み合わせは、デキサメタゾンを含まない。本方法の他の特定の実施形態において、本組み合わせは、デキサメタゾンなどの抗炎症剤を更に含む。20

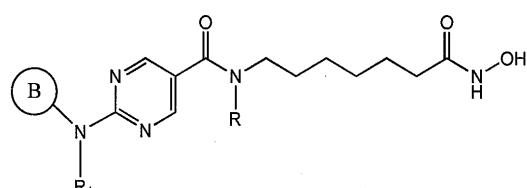
#### 【0010】

例えば、本発明の一実施形態は、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、ヒストンデアセチラーゼ6（H DAC6）特異的阻害剤またはその薬学的に許容される塩と、免疫調節薬（IMiD）またはその薬学的に許容される塩とを含む治療的に有効な量の薬学的組み合わせを対象に投与することを含み、組み合わせが、デキサメタゾンを含まない、方法を提供する。

#### 【0011】

特定の実施形態において、H DAC6 特異的阻害剤は、式 I の化合物、30

#### 【化1】



(I)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

環 B はアリールまたはヘテロアリールであり、40

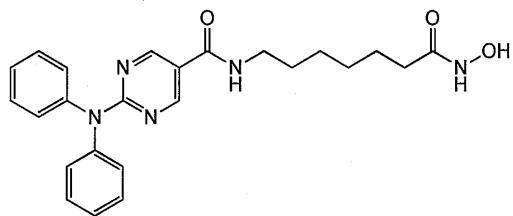
R<sub>1</sub> はアリールまたはヘテロアリールであり、それらのそれぞれは OH、ハロ、または C<sub>1 ~ 6</sub>-アルキルによって任意で置換され得、

R は H または C<sub>1 ~ 6</sub>-アルキルである。

#### 【0012】

好みしい実施形態において、式 I の化合物は、

【化2】



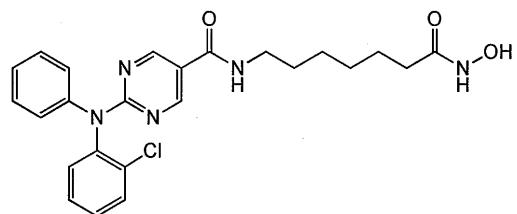
であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0013】

更に他の実施形態において、式Iの化合物は、

【化3】



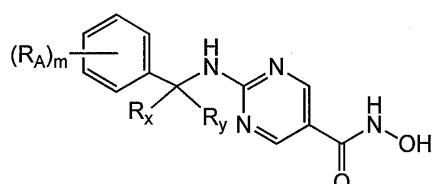
20

であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【0014】

他の特定の実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は、式IIの化合物、

【化4】



30

(III)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

$R_x$  及び  $R_y$  は、それぞれが結合する炭素と一緒にになって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルを形成し、

各  $R_A$  は独立して、 $C_{1~6}$  アルキル、 $C_{1~6}$  アルコキシ、ハロ、 $\text{OH}$ 、 $-\text{N}\text{O}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、または $-\text{NH}_2$  であり、

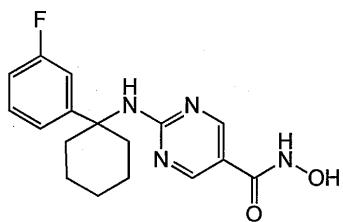
$m$  は 0、1、または 2 である。

40

【0015】

好ましい実施形態において、式IIの化合物は、

【化5】



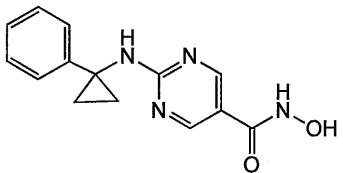
であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0016】

好みしい他の実施形態において、式IIの化合物は、

【化6】



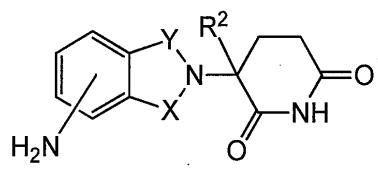
であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0017】

本組み合わせ及び／または方法のいくつかの実施形態において、免疫調節薬は、式II Iの化合物、

【化7】



(III)

30

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

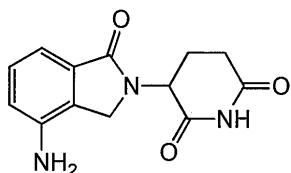
X及びYのうちの一方はC=Oであり、X及びYのうちの他方はCH<sub>2</sub>またはC=Oであり、

R<sup>2</sup>はHまたはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

【0018】

好みしい実施形態において、式IIIの化合物は、

【化8】



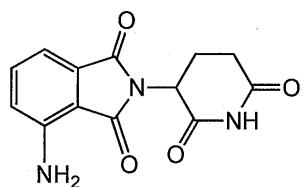
であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

40

【0019】

更に他の好みしい実施形態において、式IIIの化合物は、

## 【化9】



であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0020】

10

いくつかの実施形態において、HDAC阻害剤及び免疫調節薬は、薬学的に許容される担体とともに投与される。

## 【0021】

いくつかの実施形態において、HDAC阻害剤及び免疫調節薬は、別々の剤形で投与される。他の実施形態において、HDAC阻害剤及び免疫調節薬は、単一剤形で投与される。

## 【0022】

いくつかの実施形態において、HDAC阻害剤及び免疫調節薬は、異なる時間に投与される。他の実施形態において、HDAC阻害剤及び免疫調節薬は、実質的に同時に投与される。

20

## 【0023】

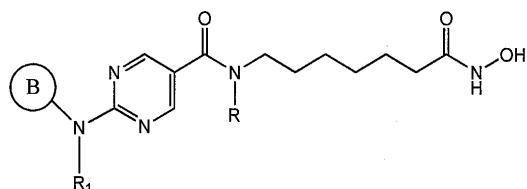
いくつかの実施形態において、HDAC阻害剤及びIMiDの組み合わせは、治療を必要とする対象の治療において相乗的效果を達成する。

## 【0024】

本組み合わせ及び/または方法のいくつかの実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は、式Iの化合物、

## 【化10】

30



(I)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

環Bはアリールまたはヘテロアリールであり、

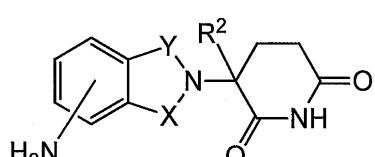
R<sub>1</sub>はアリールまたはヘテロアリールであり、それらのそれぞれはOH、ハロ、またはC<sub>1~6</sub>-アルキルによって任意で置換され得、

40

RはHまたはC<sub>1~6</sub>-アルキルであり、

免疫調節薬は、式IIIの化合物、

## 【化11】



(III)

50

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

X 及び Y のうちの一方は C = O であり、X 及び Y のうちの他方は CH<sub>2</sub> または C = O であり、

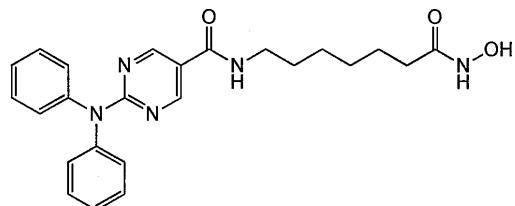
$R^2$  は H または C<sub>1 ~ 6</sub> - アルキルである。

【 0 0 2 5 】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、H D A C 6 特異的阻害剤は

【化 1 2】

10

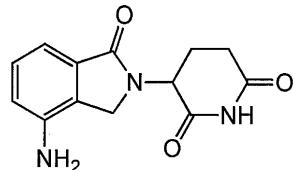


であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

免疫調節薬は、

【化 1 3】

20



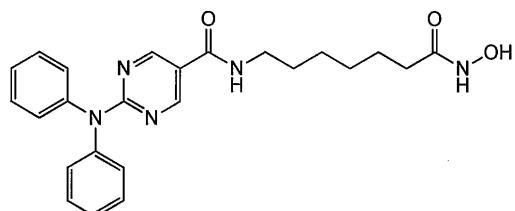
であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 2 6 】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は

【化 1 4】

30

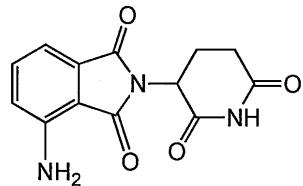


であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

## 免疫調節薬は、

【化 1 5】

40



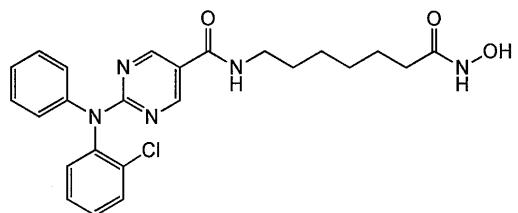
であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 2 7 】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は

50

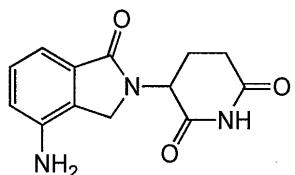
## 【化16】



であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

免疫調節薬は、

## 【化17】

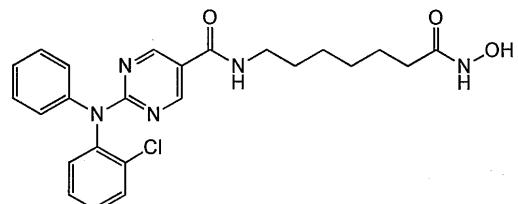


であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0028】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は

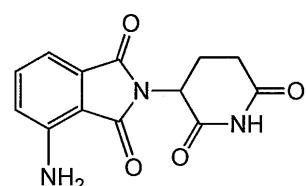
## 【化18】



であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

免疫調節薬は、

## 【化19】



であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0029】

本組み合わせ及び／または方法のいくつかの実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は、式IIの化合物、

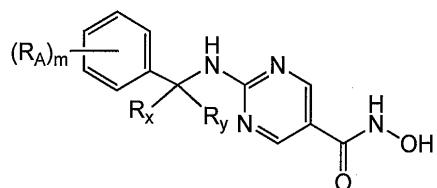
10

20

30

40

## 【化 2 0】



( III )

またはその薬学的に許容される塩であり、

10

式中、

$R_x$  及び  $R_y$  は、それぞれが結合する炭素と一緒にになって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルを形成し、

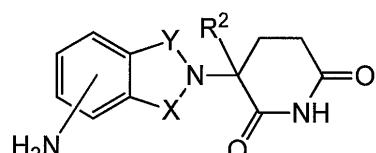
各  $R_A$  は独立して、 $C_{1 \sim 6}$ -アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ -アルコキシ、ハロ、 $OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$  であり、

$m$  は 0、1、または 2 であり、

免疫調節薬は、式 I II の化合物、

## 【化 2 1】

20



( III' )

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

X 及び Y のうちの一方は  $C = O$  であり、X 及び Y のうちの他方は  $CH_2$  または  $C = O$  であり、

30

$R^2$  は H または  $C_{1 \sim 6}$ -アルキルである。

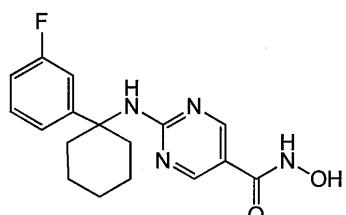
## 【0 0 3 0】

30

本組み合わせ及び / または方法の特定の実施形態において、HDAC6 特異的阻害剤は

## 【化 2 2】

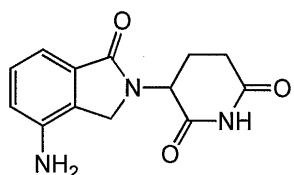
40



であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

免疫調節薬は、

## 【化23】

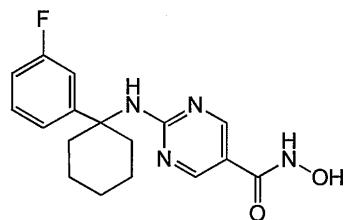


であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0031】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は 10

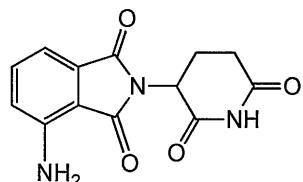
## 【化24】



20

であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、  
免疫調節薬は、

## 【化25】



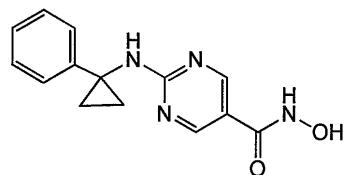
30

であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0032】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は

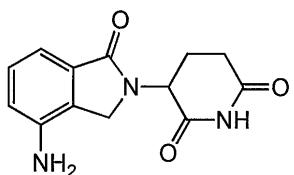
## 【化26】



40

であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、  
免疫調節薬は、

## 【化27】



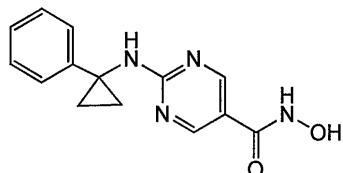
50

であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【0033】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、H D A C 6 特異的阻害剤は

【化28】

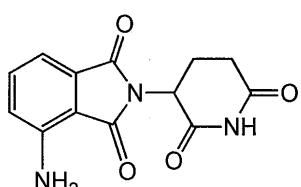


10

であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

免疫調節薬は、

【化29】



20

であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

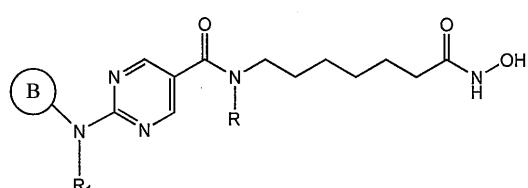
【0034】

本組み合わせ及び／または方法のいくつかの実施形態において、組み合わせは、任意で抗炎症剤を更に含み得る。特定の実施形態において、抗炎症剤はデキサメタゾンである。

【0035】

本組み合わせ及び／または方法のいくつかの実施形態において、H D A C 6 特異的阻害剤は、式Iの化合物、

【化30】



30

(I)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

環Bはアリールまたはヘテロアリールであり、

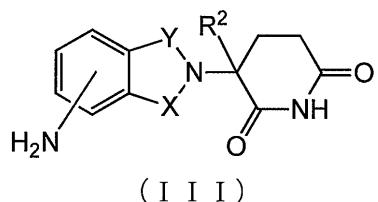
40

R<sub>1</sub>はアリールまたはヘテロアリールであり、それらのそれぞれはOH、ハロ、またはC<sub>1~6</sub>-アルキルによって任意で置換され得、

RはHまたはC<sub>1~6</sub>-アルキルであり、

免疫調節薬は、式IIの化合物、

## 【化31】



またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

X 及び Y のうちの一方は C = O であり、X 及び Y のうちの他方は C H<sub>2</sub> または C = O であり、

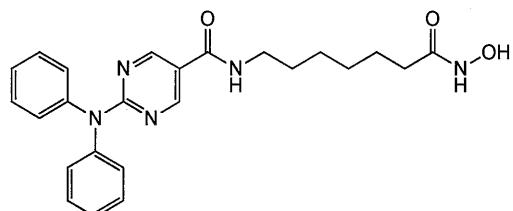
R<sup>2</sup> は H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

抗炎症剤は、任意の抗炎症剤である。

## 【0036】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は

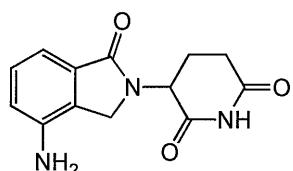
## 【化32】



であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

免疫調節薬は、

## 【化33】



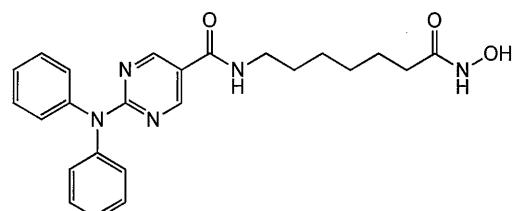
であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

抗炎症剤は、デキサメタゾンである。

## 【0037】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は

## 【化34】



であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

免疫調節薬は、

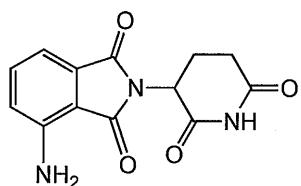
10

20

30

40

## 【化35】



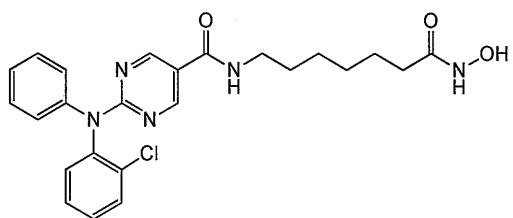
であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、  
抗炎症剤は、デキサメタゾンである。

10

## 【0038】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、H D A C 6 特異的阻害剤は

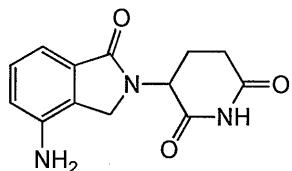
## 【化36】



20

であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、  
免疫調節薬は、

## 【化37】



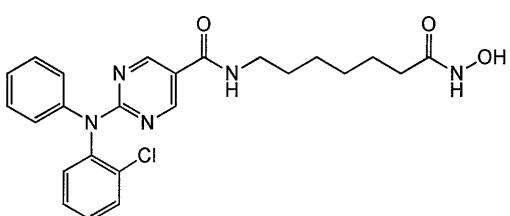
30

であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、  
抗炎症剤はデキサメタゾンである。

## 【0039】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、H D A C 6 特異的阻害剤は

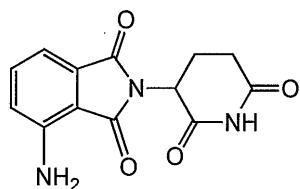
## 【化38】



40

であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、  
免疫調節薬は、

## 【化39】



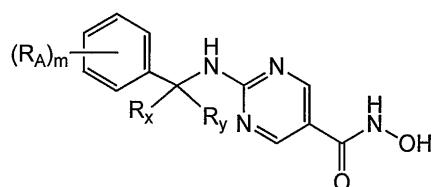
であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、  
抗炎症剤はデキサメタゾンである。

10

## 【0040】

本組み合わせ及び／または方法のいくつかの実施形態において、H D A C 6 特異的阻害剤は、式 I I の化合物、

## 【化40】



20

(I I)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

$R_x$  及び  $R_y$  は、それぞれが結合する炭素と一緒にになって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルを形成し、

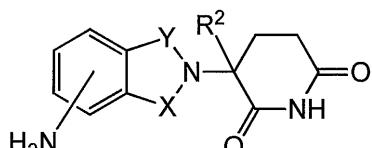
各  $R_A$  は、独立して  $C_{1~6}$ -アルキル、 $C_{1~6}$ -アルコキシ、ハロ、 $O H$ 、 $-N O_2$ 、 $-C N$ 、または $-N H_2$  であり、

30

 $m$  は 0、1、または 2 であり、

免疫調節薬は、式 I I I の化合物、

## 【化41】



(I I I)

またはその薬学的に許容される塩であり、

40

式中、

$X$  及び  $Y$  のうちの一方は  $C = O$  であり、 $X$  及び  $Y$  のうちの他方は  $C H_2$  または  $C = O$  であり、

 $R^2$  は  $H$  または  $C_{1~6}$ -アルキルであり、

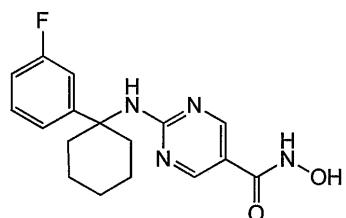
抗炎症剤は、任意の抗炎症剤である。

## 【0041】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、H D A C 6 特異的阻害剤は

、

【化42】

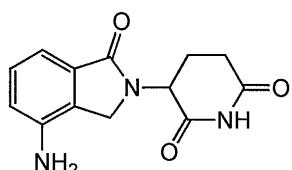


であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

免疫調節薬は、

10

【化43】



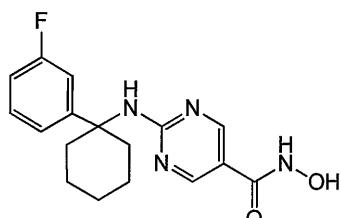
であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

抗炎症剤はデキサメタゾンである。

20

【0042】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は

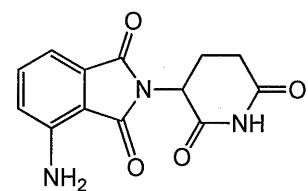
、  
【化44】

30

であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

免疫調節薬は、

【化45】



40

であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

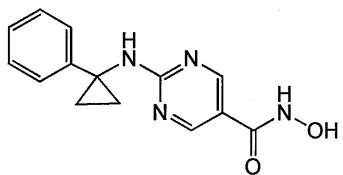
抗炎症剤はデキサメタゾンである。

【0043】

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は

、

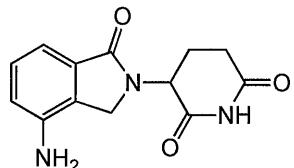
【化46】



であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、  
免疫調節薬は、

【化47】

10



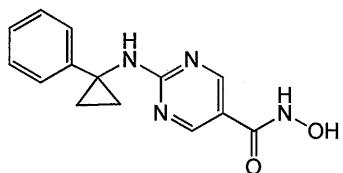
であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、  
抗炎症剤はデキサメタゾンである。

【0044】

20

本組み合わせ及び／または方法の特定の実施形態において、H D A C 6 特異的阻害剤は

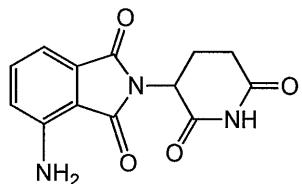
【化48】



であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、  
免疫調節薬は、

30

【化49】



であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、  
抗炎症剤はデキサメタゾンである。

40

【0045】

いくつかの実施形態において、H D A C 阻害剤、免疫調節薬、及び抗炎症剤は、薬学的に許容される担体とともに投与される。

【0046】

いくつかの実施形態において、H D A C 阻害剤、免疫調節薬、及び抗炎症剤は、別々の剤形で投与される。他の実施形態において、H D A C 阻害剤、免疫調節薬、及び抗炎症剤は、単一剤形で投与される。

【0047】

いくつかの実施形態において、H D A C 阻害剤、免疫調節薬、及び抗炎症剤は、異なる時間に投与される。他の実施形態において、H D A C 阻害剤、免疫調節薬、及び抗炎症剤

50

は、実質的に同時に投与される。

【0048】

いくつかの一実施形態において、H D A C 阻害剤、免疫調節薬、及び抗炎症剤は、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象における、多発性骨髄腫の治療において相乗的効果を生み出す量で存在する。

【0049】

いくつかの一実施形態において、対象は、レナリドマイドもしくはボルテゾミブ、またはこれらの組み合わせによって以前に治療されていてもよい。

【0050】

本発明の一実施形態は、ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）特異的阻害剤及び免疫調節薬（I M i D）を投与することによって、癌細胞の細胞生存率を減少させるための方法を含む。10

本発明の一実施形態は、ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）特異的阻害剤及び免疫調節薬（I M i D）を投与することによって、癌細胞のアポトーシスを相乗的に増加させるための方法を含む。

【0051】

本発明の一実施形態は、ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）特異的阻害剤及び免疫調節薬（I M i D）を投与することによって、癌細胞の細胞増殖を減少させるための方法を含む。

【0052】

本発明の一実施形態は、ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）特異的阻害剤及び免疫調節薬（I M i D）を投与することによって、癌細胞におけるM Y C 及びI R F 4 発現を減少させるための方法を含む。20

【0053】

本発明の一実施形態は、ヒストンデアセチラーゼ（H D A C）特異的阻害剤及び免疫調節薬（I M i D）を投与することによって、癌細胞におけるP 2 1 発現を増加させるための方法を含む。

【0054】

他の目的、特徴、及び利点は、以下の詳細な記載から明らかになるであろう。この詳細な記載によって、本発明の趣旨及び範囲内の様々な変更及び修正が当業者にとって明らかになるため、詳細な記載及び特定の実施例は説明のために与えられるにすぎない。更に、実施例は、本発明の原理を実証する。30

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1】図1は、化合物Aがレナリドマイド（化合物E）の活性を改良することを示すグラフである。

【図2】図2は、化合物Aがボマリドミド（化合物F）の活性を改良することを示すグラフである。

【図3】図3は、化合物Aがデキサメタゾンの存在または不在下でレナリドマイド（化合物E）の活性を改良することを示すグラフである。

【図4A】図4A～図4Cは、H D A C 6 阻害剤及びI M i D によるM M . 1 s 細胞の治療後のF<sub>A</sub> / C I 相乗作用プロットを示す。図4Aは、化合物A及びレナリドマイド（上）またはボマリドミド（下）のいずれかによるM M . 1 s 細胞の治療後のF<sub>A</sub> / C I 相乗作用プロットを示す。40

【図4B】図4Bは、化合物B及びレナリドマイド（上）またはボマリドミド（下）のいずれかによるM M . 1 s 細胞の治療後のF<sub>A</sub> / C I 相乗作用プロットを示す。

【図4C】図4Cは、化合物C及びレナリドマイド（上）またはボマリドミド（下）のいずれかによるM M . 1 s 細胞の治療後のF<sub>A</sub> / C I 相乗作用プロットを示す。C I 値 < 1 を有するデータ点は、細胞生存率の相乗的な減少をもたらす治療組み合わせを示す。

【図5A】図5A～図5Cは、H D A C 6 阻害剤及びI M i D によるH 9 2 9 細胞の治療

10

20

30

40

50

後の  $F_A / C_I$  相乗作用プロットを示す。図 5 A は、化合物 A 及びレナリドマイド（上）またはポマリドミド（下）のいずれかによる H 9 2 9 細胞の治療後の  $F_A / C_I$  相乗作用プロットを示す。C I 値 < 1 を有するデータ点は、細胞生存率の相乗的な減少をもたらす治療組み合わせを示す。

【図 5 B】図 5 B は、化合物 B 及びレナリドマイド（上）またはポマリドミド（下）のいずれかによる H 9 2 9 細胞の治療後の  $F_A / C_I$  相乗作用プロットを示す。C I 値 < 1 を有するデータ点は、細胞生存率の相乗的な減少をもたらす治療組み合わせを示す。

【図 5 C】図 5 C は、化合物 C 及びレナリドマイド（上）またはポマリドミド（下）のいずれかによる H 9 2 9 細胞の治療後の  $F_A / C_I$  相乗作用プロットを示す。C I 値 < 1 を有するデータ点は、細胞生存率の相乗的な減少をもたらす治療組み合わせを示す。

【図 6】化合物 A 及び IMiD によって治療した H 9 2 9 細胞における、増加したアポトーシスを示す一対のグラフである。A のグラフは、化合物 A 及びレナリドマイドを有する H 9 2 9 細胞における、アポトーシスを示す。B のグラフは、化合物 A 及びポマリドミドを有する H 9 2 9 細胞における、アポトーシスを示す。

【図 7】図 7 における A のグラフは、化合物 A、レナリドマイド、及び / またはデキサメタゾンの様々な組み合わせによる、MM . 1 s 異種移植片の腫瘍増殖の阻害を示す。図 7 における B のグラフは、いずれかの単一剤と比較して、化合物 B 及びポマリドミドの組み合わせによる、H 9 2 9 腫瘍異種移植片を担持するマウスの治療時の、増加した全体的生存を示す。

【図 8 A】図 8 A における A ~ C は、化合物 A、レナリドマイド（化合物 E）、及びデキサメタゾンの組み合わせが、癌における重要な転写制御因子である Myc 発現の抑制につながることを示すゲルの写真のセットである。アポトーシスのマーカー（開裂 PARP 及びカスパーゼ）は増加し、XMAP などのアポトーシスの抑制因子は減少する。

【図 8 B】図 8 B における D は、化合物 B 及びポマリドミド（化合物 F）の組み合わせもまた、Myc 発現の抑制につがなることを示す、MM 1 s 細胞からの免疫プロットの画像である。アポトーシスのマーカー（開裂 PARP 及びカスパーゼ）は増加し、XMAP などのアポトーシスの抑制因子は組み合わせ治療によって減少する。

【図 9 A】図 9 A ~ 図 9 F は、HDAC6 阻害剤及び IMiD の組み合わせが、骨髄腫細胞の増殖及び生存率における相乗的減少をもたらすことを示す、 $F_A / C_I$  相乗作用プロットのセットである。各用量組み合わせの組み合わせ指標（C I）値（実値）、及び投薬範囲全体にわたる C I 値のシミュレーションが示される。C I 値 < 1 を有するデータ点は、細胞生存率の相乗的な減少をもたらす治療組み合わせを示す。図 9 A は、H 9 2 9 骨髄腫細胞が、レナリドマイド（上パネル）またはポマリドミド（下パネル）との組み合わせで、一定の比率で増加する用量の化合物 A に暴露された実験の結果を示すグラフのセットである。

【図 9 B】図 9 B は、H 9 2 9 骨髄腫細胞が、レナリドマイド（上パネル）またはポマリドミド（下パネル）との組み合わせで、一定の比率で増加する用量の化合物 C に暴露された実験の結果を示すグラフのセットである。

【図 9 C】図 9 C は、MM . 1 s 骨髄腫細胞が、レナリドマイド（上パネル）またはポマリドミド（下パネル）との組み合わせで、一定の比率で増加する用量の化合物 A に暴露された実験の結果を示すグラフのセットである。

【図 9 D】図 9 D は、MM . 1 s 骨髄腫細胞が、レナリドマイド（上パネル）またはポマリドミド（下パネル）との組み合わせで、一定の比率で増加する用量の化合物 C に暴露された実験の結果を示すグラフのセットである。

【図 9 E】図 9 E は、H 9 2 9 骨髄腫細胞が、レナリドマイド（上パネル）またはポマリドミド（下パネル）との組み合わせで、一定の比率で増加する用量の化合物 B に暴露された実験の結果を示す。

【図 9 F】図 9 F は、MM . 1 s 骨髄腫細胞が、レナリドマイド（上パネル）またはポマリドミド（下パネル）との組み合わせで、一定の比率で増加する用量の化合物 B に暴露された実験の結果を示す。

10

20

30

40

50

【図10A】図10AにおけるAおよびBならびに図10BにおけるCおよびDは、いずれかの単一剤と比較して、化合物A及び/またはIMiDによる多発性骨髄腫細胞の組み合わせ治療が、減少した細胞周期の進行をもたらすことを示す、一連のグラフである。図10AにおけるAのグラフは、DMSO、化合物A(2μM)、レナリドマイド(2μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物AといずれかのIMiDとの組み合わせによる、細胞周期阻害に対する、3日間のH929骨髄腫細胞の治療の効果を示す。図10AにおけるBのグラフは、DMSO、化合物A(2μM)、レナリドマイド(2μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物AといずれかのIMiDとの組み合わせによる、細胞周期阻害に対する、5日間のH929骨髄腫細胞の治療の効果を示す。

【図10B】図10BにおけるCのグラフは、DMSO、化合物A(2μM)、レナリドマイド(2μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物AといずれかのIMiDとの組み合わせによる、細胞周期阻害に対する、3日間のMM.1s骨髄腫細胞の治療の効果を示す。図10BにおけるDのグラフは、DMSO、化合物A(2μM)、レナリドマイド(2μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物AといずれかのIMiDとの組み合わせによる、細胞周期阻害に対する、5日間のMM.1s骨髄腫細胞の治療の効果を示す。

【図10C】図10CにおけるEおよびFは、いずれかの単一剤と比較して、化合物B及び/またはIMiDによる多発性骨髄腫細胞の組み合わせ治療が、減少した細胞周期の進行をもたらすことを示すグラフである。図10CにおけるEのグラフは、DMSO、化合物B(2μM)、レナリドマイド(2μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物BといずれかのIMiDとの組み合わせによる、細胞周期阻害に対する、4日間のH929骨髄腫細胞の治療の効果を示す。図10CにおけるFのグラフは、DMSO、化合物B(2μM)、レナリドマイド(2μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物BといずれかのIMiDとの組み合わせによる、細胞周期阻害に対する、5日間のMM.1s骨髄腫細胞の治療の効果を示す。

【図11A】図11AにおけるAおよびBならびに図11BにおけるCおよびDは、化合物A及びIMiDによる多発性骨髄腫細胞の組み合わせ治療が、細胞アポトーシスにおける相乗的増加をもたらすことを示す、一連のグラフである。図11AにおけるAのグラフは、DMSO、化合物A(2μM)、レナリドマイド(2μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物AといずれかのIMiDとの組み合わせによる、アポトーシスの誘導に対する、5日間のH929骨髄腫細胞の治療の効果を示す。図11AにおけるBのグラフは、DMSO、化合物A(2μM)、レナリドマイド(2μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物AといずれかのIMiDとの組み合わせによる、アポトーシスの誘導に対する、7日間のH929骨髄腫細胞の治療の効果を示す。

【図11B】図11BにおけるCのグラフは、DMSO、化合物A(2μM)、レナリドマイド(2μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物AといずれかのIMiDとの組み合わせによる、アポトーシスの誘導に対する、5日間のMM.1s骨髄腫細胞の治療の効果を示す。図11BにおけるDのグラフは、DMSO、化合物A(2μM)、レナリドマイド(2μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物AといずれかのIMiDとの組み合わせによる、アポトーシスの誘導に対する、7日間のMM.1s骨髄腫細胞の治療の効果を示す。

【図11C】図11CにおけるEおよびFは、化合物B及びIMiDによる多発性骨髄腫細胞の治療が、細胞アポトーシスにおける相乗的増加をもたらすことを示すグラフである。図11CにおけるEのグラフは、DMSO、化合物B(2μM)、レナリドマイド(2μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物BといずれかのIMiDとの組み合わせによる、アポトーシスの誘導に対する、4日間のH929骨髄腫細胞の治療の効果を示す。図11CにおけるFのグラフは、DMSO、化合物B(2μM)、レナリドマイド(2μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物BといずれかのIMiDとの組み合わせによる、アポトーシスの誘導に対する、5日間のMM.1s骨髄腫細胞の治療の効果を示す。

10

20

30

40

50

【図12A】図12AにおけるAおよびB、図12BにおけるCおよびD、ならびに図12CにおけるEは、化合物A及びIMiDによる組み合わせ治療によって、MYC、IRF4、及びCRBNのmRNA発現レベルが減少することを示す、一連のグラフである。図12AにおけるAのグラフは、DMSO、化合物A(2μM)、レナリドマイド(1μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物AとIMiDとの組み合わせによる、MYCの発現に対する、H929骨髄腫細胞の治療の効果を示す。図12AにおけるBのグラフは、DMSO、化合物A(2μM)、レナリドマイド(1μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物AとIMiDとの組み合わせによる、IRF4の発現に対する、H929骨髄腫細胞の治療の効果を示すグラフである。

【図12B】図12BにおけるCのグラフは、DMSO、化合物A(2μM)、レナリドマイド(1μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物AとIMiDとの組み合わせによる、CRBNの発現に対する、H929骨髄腫細胞の治療の効果を示す。図12BにおけるDのグラフは、DMSO、化合物A(2μM)、レナリドマイド(1μM)、ポマリドミド(1μM)、または化合物AとIMiDとの組み合わせによる、P21の発現に対する、H929骨髄腫細胞の治療の効果を示すグラフである。

【図12C】図12CにおけるEは、単一剤のうちのいずれかと比較して、組み合わせ治療の48時間後のH929細胞中のタンパク質レベルで、MYC及びIRF4の低下ならびにP21発現の増加を確認する免疫プロットの画像である。図12CにおけるFは、単一剤のうちのいずれかと比較して、H929細胞中のタンパク質レベルで、化合物B及びレナリドマイドまたはポマリドミドのいずれかによる組み合わせ治療の48時間後のIRF4の低下を確認する免疫プロットの画像である。

【図13】図13におけるAのグラフは、ビヒクリル、化合物A単体、レナリドマイド+デキサメタゾン、またはレナリドマイド、デキサメタゾン、及び化合物Aの三重組み合わせによる、SCIDベージュマウスの治療の効果を示す。図13におけるBのグラフは、CB17-SCIDマウスの体重に対する、ビヒクリル、化合物B単体、ポマリドミド単体、またはポマリドミド及び化合物Bの組み合わせによる治療の効果を示すグラフである。すべての組み合わせ治療は明白な毒性の証拠を有さず、十分に許容された。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0056】

本出願は、一般に、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤及び免疫調節薬(IMiD)を含む組み合わせ、ならびに多発性骨髄腫の治療のための方法を対象とする。本組み合わせ及び/または方法は、任意でデキサメタゾンなどの抗炎症剤を更に含み得る。

##### 【0057】

###### 定義

本発明を記載するために使用される様々な用語の定義が以下に列挙される。特定の例において、個々に、またはより大きな群の一部のいずれかとして別段制限されない限り、これらの定義は、用語がこの明細書及び特許請求の範囲全体を通して使用される場合に、これらの用語に適用される。

##### 【0058】

「約」という用語は、一般に、ある値の10%、5%、または1%以下の可能性のある変動を示す。例えば、「約25mg/kg」は、一般にその最も広い意味において、22.5~27.5mg/kg、すなわち $25 \pm 2.5$ mg/kgの値を示すであろう。

##### 【0059】

「アルキル」という用語は、特定の実施形態において、それぞれ1~6個、または1~8個の間の炭素原子を含有する、直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素部分を指す。C<sub>1~6</sub>アルキル部分の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、n-ヘキシル部分が挙げられるが、これらに限定されず、C<sub>1~8</sub>アルキル部分の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、ヘプチル、及びオクチル部分が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

## 【0060】

アルキル置換基中の炭素原子の数は、「 $C_{x \sim y}$ 」という接頭辞によって示され得、 $x$ は置換基中の炭素原子の最小数であり、 $y$ は最大数である。同様に、 $C_x$ 鎖とは、 $x$ 個の炭素原子を含有するアルキル鎖を意味する。

## 【0061】

「アルコキシ」という用語は、-O-アルキル部分を指す。

## 【0062】

「シクロアルキル」または「シクロアルキレン」という用語は、単環式もしくは多環式の飽和または部分不飽和の環状炭素化合物に由来する一価の基を意味する。 $C_3 - C_8$ -シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されず、 $C_3 - C_{12}$ -シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、及びビシクロ[2.2.2]オクチルが挙げられるが、これらに限定されない。単一水素原子の除去による、少なくとも1つの炭素間二重結合を有する单環式もしくは多環式の環状炭素化合物に由来する一価の基もまた企図される。そのような基の例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペニテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、及びシクロオクテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【0063】

「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、及びイデニルなどが挙げられるが、これらに限定されない、融合または非融合の1つ以上の芳香環を有する单環式もしくは多環式の環状炭素系を指す。いくつかの実施形態において、アリール基は6個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アリール基は6~10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、アリール基は6~16個の炭素原子を有する。

20

## 【0064】

「組み合わせ」という用語は、本開示に記載される治療的病態または障害を治療するための2つ以上の治療剤を指す。治療剤のそのような組み合わせは、单一丸薬、カプセル、または静脈内溶液の形態であり得る。しかしながら、「組み合わせ」という用語はまた、2つ以上の治療剤が別々の丸薬、カプセル、または静脈内溶液中にある状況も網羅する。同様に、「組み合わせ治療法」という用語は、本開示に記載される治療的病態または障害を治療するための2つ以上の治療剤の投与を指す。そのような投与は、固定比率の活性成分を有する单一カプセル中、または各活性材料のための複数もしくは別々の容器（例えばカプセル）中などの、実質的に同時な様式でそれらの治療剤を同時投与することを網羅する。更に、そのような投与はまた、およそ同時または異なる時間のいずれかで、連続的様式で各種類の治療剤を使用することも網羅する。いずれの場合も、治療レジメンは、本開示に記載される病態または障害の治療における薬物組み合わせの有益な効果を提供するであろう。

30

## 【0065】

「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つの芳香環を有する单環式もしくは多環式（例えば二環系もしくは三環系以上）の融合もしくは非融合の部分または環系を指し、環形成原子のうちの1つ以上は、酸素、硫黄、または窒素などのヘテロ原子である。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は、約1~6個の炭素原子、更なる実施形態において、1~15個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリール基は5~16個の環原子を含有し、そのうち1個の環原子は酸素、硫黄、及び窒素から選択され、0、1、2、または3個の環原子は酸素、硫黄、及び窒素から独立して選択される追加のヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である。ヘテロアリールには、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリ

40

50

ル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニル、及びアクリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0066】

「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素などのハロゲンを指す。

【0067】

「H DAC」という用語は、ヒストンデアセチラーゼを指し、これはコアヒストン中のリジン残基からアセチル基を除去し、これにより凝縮し、転写的に発現抑制されたクロマチンの形成をもたらす酵素である。現在18個の既知のヒストンデアセチラーゼが存在し、これらは4つの群に分類される。H DAC 1、H DAC 2、H DAC 3、及びH DAC 8を含むクラスI H DACは、酵母R P D 3遺伝子に関係する。H DAC 4、H DAC 5、H DAC 6、H DAC 7、H DAC 9、及びH DAC 10を含むクラスII H DACは、酵母H da 1遺伝子に関係する。サーチュインとしても知られるクラスIII H DACは、S i r 2遺伝子に関係し、S I R T 1 - 7を含む。H DAC 11のみを含むクラスIV H DACは、クラスI及びII H DACの両方の特性を有する。「H DAC」という用語は、別段特定されない限り、18個の既知のヒストンデアセチラーゼのうちの任意の1つ以上を指す。

10

【0068】

「H DAC 6特異的」という用語は、化合物が、H DAC 1またはH DAC 2などの他の種類のH DAC酵素に対してよりも、5倍、10倍、15倍、20倍以上などの実質的により大きい程度でH DAC 6に対して結合することを意味する。つまり、化合物は、あらゆる他の種類のH DAC酵素にまさって、H DAC 6に対して選択的である。例えば、10nMのIC<sub>50</sub>でH DAC 6に対して、及び50nMのIC<sub>50</sub>でH DAC 1に対して結合する化合物は、H DAC 6特異的である。他方では、50nMのIC<sub>50</sub>でH DAC 6に対して、及び60nMのIC<sub>50</sub>でH DAC 1に対して結合する化合物は、H DAC 6特異的ではない。

20

【0069】

「阻害剤」という用語は、拮抗剤という用語と同義である。

【0070】

### ヒストンデアセチラーゼ(H DAC)阻害剤

本明細書では、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための薬学的組み合わせが提供される。本明細書では、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法もまた提供される。

30

【0071】

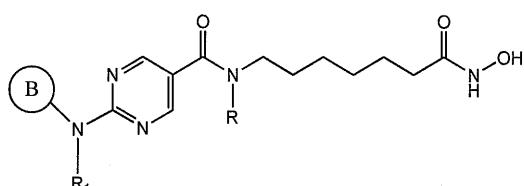
本発明の組み合わせ及び方法は、ヒストンデアセチラーゼ(H DAC)阻害剤を含む。H DAC阻害剤は、任意のH DAC阻害剤であり得る。したがって、H DAC阻害剤は、特定の種類のヒストンデアセチラーゼ酵素に対して選択的または非選択的であり得る。好ましくは、H DAC阻害剤は選択的H DAC阻害剤である。より好ましくは、H DAC阻害剤はH DAC 6阻害剤である。

【0072】

いくつかの実施形態において、H DAC 6特異的阻害剤は、式Iの化合物、

40

【化50】



またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

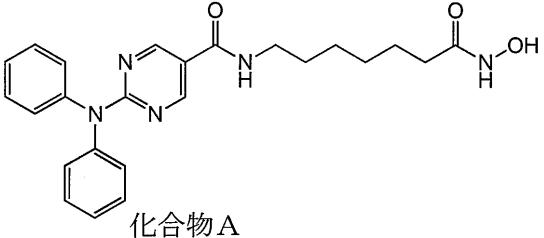
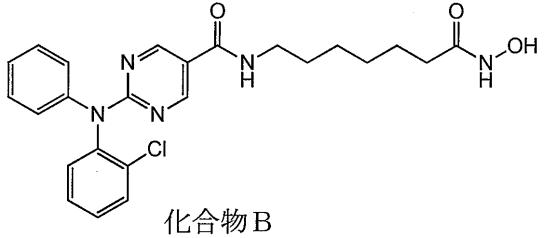
50

環 B はアリールまたはヘテロアリールであり、  
 R<sub>1</sub> はアリールまたはヘテロアリールであり、それらのそれぞれは O H、ハロ、または C<sub>1 ~ 6</sub> アルキルによって任意で置換され得、  
 R は H または C<sub>1 ~ 6</sub> アルキルである。

## 【0073】

式 I の代表的な化合物には、

## 【表 1】

 化合物A	 化合物B
<p>2 - (ジフェニルアミノ) - N - (7 - (ヒドロキシアミノ) - 7 - オキソヘプチル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド            I C<sub>50</sub> (nM) HDAC 6 = 10 HDAC            3 = 84</p>	<p>2 - ((2 - クロロフェニル) (フェニル) アミノ) - N - (7 - (ヒドロキシアミノ) - 7 - オキソヘプチル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド            I C<sub>50</sub> (nM) HDAC 6 = 4 HDAC            3 = 76</p>

またはこれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

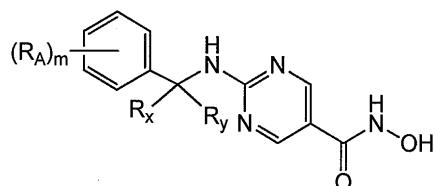
## 【0074】

式 I に従う選択的 HDAC 6 阻害剤の調製及び特性は、国際特許出願第 PCT / U S 2 0 1 1 / 0 2 1 9 8 2 号に提供され、この内容全体が、本明細書に参照によって組み込まれる。

## 【0075】

他の実施形態において、HDAC 6 特異的阻害剤は、式 II の化合物、

## 【化 51】



(II)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

R<sub>x</sub> 及び R<sub>y</sub> は、それぞれが結合する炭素と一緒にになって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルを形成し、

各 R<sub>A</sub> は独立して、C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、C<sub>1 ~ 6</sub> アルコキシ、ハロ、O H、-N O<sub>2</sub>、-C N、または -N H<sub>2</sub> あり、

m は 0、1、または 2 である。

## 【0076】

10

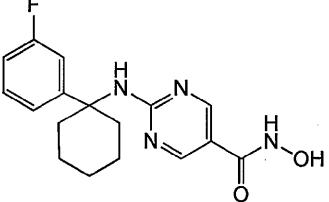
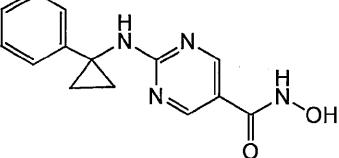
20

30

40

50

式 I I の代表的な化合物には、  
【表 2】

 化合物C	 化合物D	10
$IC_{50}$ (nM) HDAC 6 = 7 HDAC 1 = 2123 (283.5×) HDAC 2 = 2570 (9343.2×) HDAC 3 = 11223 (1498.8×)	$IC_{50}$ (nM) HDAC 6 = 2 HDAC 1 = 94 (60×) HDAC 2 = 128 (81.9×) HDAC 3 = 219 (139.5×)	

またはこれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0077】

式 I I に従う選択的 HDAC 6 阻害剤の調製及び特性は、国際特許出願第 PCT / U S 2011 / 060791 号に提供され、この内容全体が、本明細書に参照によって組み込まれる。 20

【0078】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は溶媒和されていない。他の実施形態において、化合物のうちの 1 つ以上は溶媒和された形態である。当該技術分野において既知であるように、溶媒和化合物は、水及びエタノールなどの薬学的に許容される溶媒のうちのいずれであってもよい。

【0079】

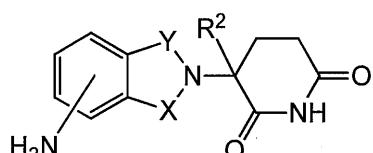
免疫調節薬 (IMiD)

本発明の組み合わせ及び方法は、免疫調節薬 (IMiD) を含む。IMiD は、任意の免疫調節薬であり得る。好ましくは、IMiD は式 I I I のサリドマイドである。 30

【0080】

いくつかの実施形態において、免疫調節薬は、式 I I I の化合物、

【化 52】



(I I I)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

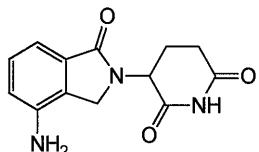
X 及び Y のうちの一方は C = O であり、X 及び Y のうちの他方は C H<sub>2</sub> または C = O であり、

R<sup>2</sup> は H または C<sub>1 ~ 6</sub> アルキルである。 40

【0081】

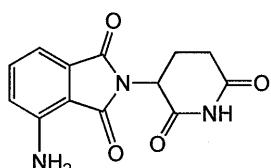
式 I I I の代表的な化合物には、

## 【化53】



化合物E

## 【化54】



化合物F

10

またはこれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0082】

式I I I に従う免疫調節薬の調製及び特性は、米国特許第5,635,517号、同第6,281,230号、同第6,335,349号、及び同第6,476,052号、ならびに国際特許出願第PCT/US97/013375号に提供され、これらのうちのそれぞれの全体が、本明細書に参照によって組み込まれる。

20

## 【0083】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は溶媒和されていない。他の実施形態において、化合物のうちの1つ以上は溶媒和された形態である。当該技術分野において既知であるように、溶媒和化合物は、水及びエタノールなどの薬学的に許容される溶媒のうちのいずれであってもよい。

## 【0084】

## 抗炎症剤

本発明の組み合わせ及び方法は、任意で抗炎症剤を更に含み得る。抗炎症剤は、任意の抗炎症剤であり得る。好ましくは、抗炎症剤はデキサメタゾンである。

30

## 【0085】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は溶媒和されていない。他の実施形態において、化合物のうちの1つ以上は溶媒和された形態である。当該技術分野において既知であるように、溶媒和化合物は、水及びエタノールなどの薬学的に許容される溶媒のうちのいずれであってもよい。

40

## 【0086】

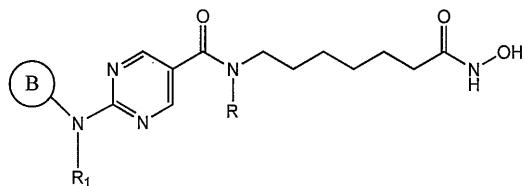
## 組み合わせ / 薬学的組み合わせ

本明細書では、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための組み合わせが提供される。いくつかの実施形態では、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤及び免疫調節薬(IMiD)を含む組み合わせが提供される。いくつかの特定の実施形態において、本組み合わせは、デキサメタゾンを含まない。他の特定の実施形態において、本組み合わせは、任意でデキサメタゾンなどの抗炎症剤を更に含み得る。

## 【0087】

本組み合わせのいくつかの実施形態において、HDAC阻害剤はHDAC6阻害剤である。特定の実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は、式Iの化合物、

【化55】



(I)

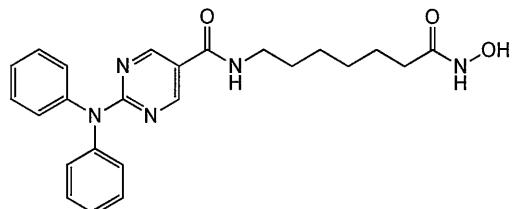
またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0088】

好みしい実施形態において、式Iの化合物は、

【化56】



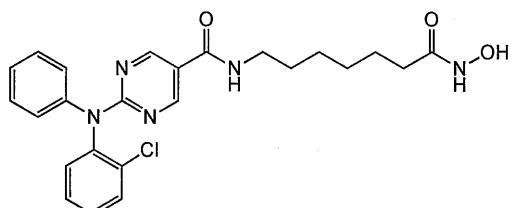
20

であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【0089】

更に他の実施形態において、式Iの化合物は、

【化57】



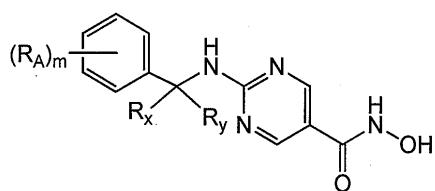
30

であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【0090】

他の特定の実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は、式IIの化合物、

【化58】



40

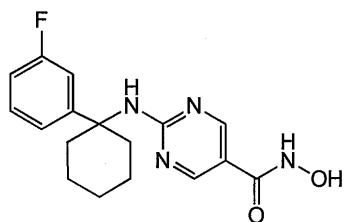
(II)

またはその薬学的に許容される塩である。

【0091】

好みしい実施形態において、式IIの化合物は、

【化59】



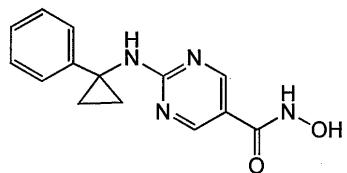
であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

10

【0092】

好みしい他の実施形態において、式I-Iの化合物は、

【化60】



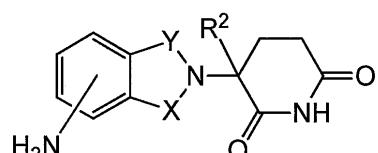
であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

20

【0093】

本組み合わせのいくつかの実施形態において、免疫調節薬は、式I-IIの化合物、

【化61】



(I-II)

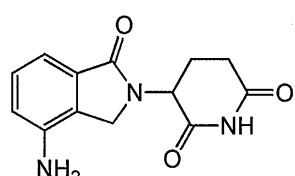
30

またはその薬学的に許容される塩である。

【0094】

好みしい実施形態において、式I-IIの化合物は、

【化62】



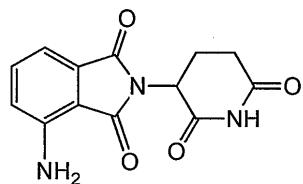
40

であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【0095】

更に他の好みしい実施形態において、式I-IIの化合物は、

## 【化63】



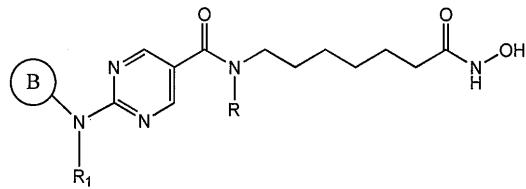
であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0096】

10

—実施形態において、本明細書では、HDAC6特異的阻害剤及び免疫調節薬を含む組み合わせ治療法が提供され、HDAC6特異的阻害剤は式Iの化合物、

## 【化64】



(I)

20

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

環Bはアリールまたはヘテロアリールであり、

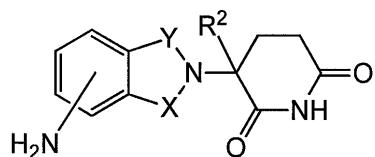
*R*<sub>1</sub>はアリールまたはヘテロアリールであり、それらのそれぞれはOH、ハロ、またはC<sub>1～6</sub>アルキルによって任意で置換され得、

*R*はHまたはC<sub>1～6</sub>アルキルであり、

免疫調節薬は、式IIIの化合物、

## 【化65】

30



(III)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

X及びYのうちの一方はC=Oであり、X及びYのうちの他方はCH<sub>2</sub>またはC=Oであり、

*R*<sup>2</sup>はHまたはC<sub>1～6</sub>アルキルである。

40

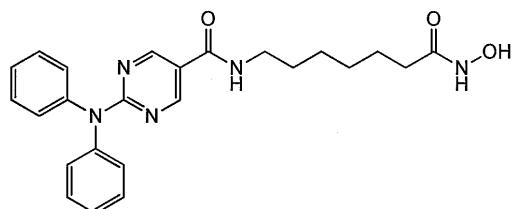
## 【0097】

以下に更に詳細に記載されるように、本組み合わせのいくつかの実施形態は抗炎症剤を含む一方で、本組み合わせの他の実施形態はデキサメタゾンを含まない。

## 【0098】

本組み合わせの特異的実施形態において、HDAC6特異的阻害剤は、

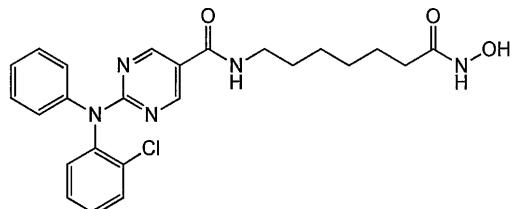
【化66】



もしくは

【化67】

10

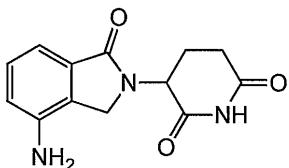


であるか、またはこれらの薬学的に許容される塩であり、

免疫調節薬は、

【化68】

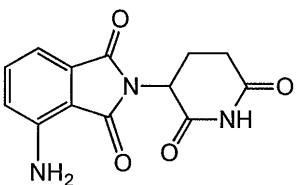
20



もしくは

【化69】

30



であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【0099】

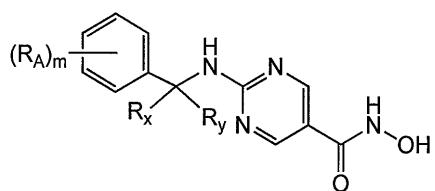
40

いくつかの実施形態において、本組み合わせが化合物A及び化合物Eを含むとき、本組み合わせはデキサメタゾンを含まない。同様に、本組み合わせが化合物A及び化合物Fを含むとき、本組み合わせのいくつかの実施形態はデキサメタゾンを排除する。しかしながら、本組み合わせが化合物A及び化合物Fを含むとき、本組み合わせのいくつかの実施形態はデキサメタゾンなどの抗炎症剤を含む。

【0100】

別の実施形態において、本明細書では、HDAC6特異的阻害剤及び免疫調節薬を含む組み合わせ治療法が提供され、HDAC6特異的阻害剤は式IIの化合物、

## 【化70】



(II)

またはその薬学的に許容される塩であり、

10

式中、

$R_x$  及び  $R_y$  は、それぞれが結合する炭素と一緒にになって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルを形成し、

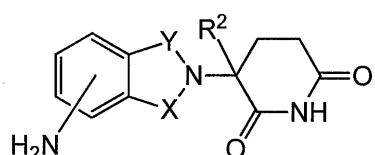
各  $R_A$  は独立して、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、ハロ、 $OH$ 、 $-N$   $O_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$  であり、

$m$  は 0、1、または 2 であり、

免疫調節薬は、式 I II の化合物、

## 【化71】

20



(III)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

X 及び Y のうちの一方は  $C = O$  であり、X 及び Y のうちの他方は  $CH_2$  または  $C = O$  であり、

30

$R^2$  は H または  $C_{1 \sim 6}$  アルキルである。

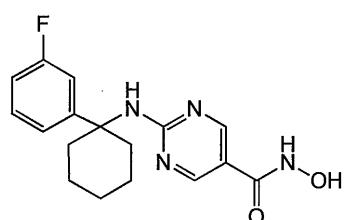
## 【0101】

30

本組み合わせの特異的実施形態において、HDAC6 特異的阻害剤は、

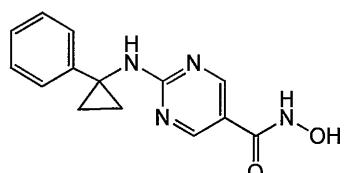
## 【化72】

40



もしくは

## 【化73】

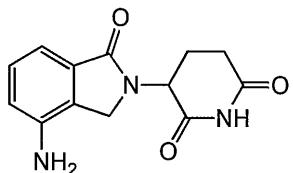


50

であるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

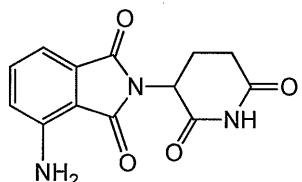
免疫調節薬は、

【化74】



もしくは

【化75】



であるか、またはその薬学的に許容される塩である。

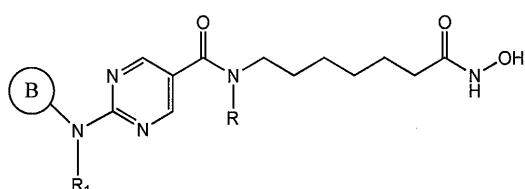
【0102】

本組み合わせのいくつかの実施形態において、本組み合わせは、任意で抗炎症剤を更に含み得る。特定の実施形態において、抗炎症剤はデキサメタゾンである。

【0103】

一実施形態において、本明細書では、H D A C 6 特異的阻害剤、免疫調節薬、及び抗炎症剤を含む組み合わせ治療法が提供され、H D A C 6 特異的阻害剤は式Iの化合物、

【化76】



(I)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

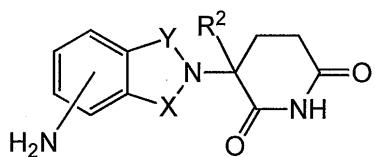
環Bはアリールまたはヘテロアリールであり、

R<sub>1</sub>はアリールまたはヘテロアリールであり、それらのそれぞれはO H、ハロ、またはC<sub>1~6</sub>-アルキルによって任意で置換され得、

RはHまたはC<sub>1~6</sub>-アルキルであり、

免疫調節薬は、式IIIの化合物、

【化77】



(III)

またはその薬学的に許容される塩であり、

10

20

30

40

50

式中、

X 及び Y のうちの一方は C = O であり、X 及び Y のうちの他方は C H<sub>2</sub> または C = O であり、

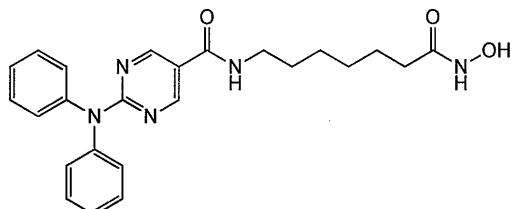
R<sup>2</sup> は H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり、

抗炎症剤は、任意の抗炎症剤である。

【0104】

本組み合わせの特異的実施形態において、H D A C 6 特異的阻害剤は、

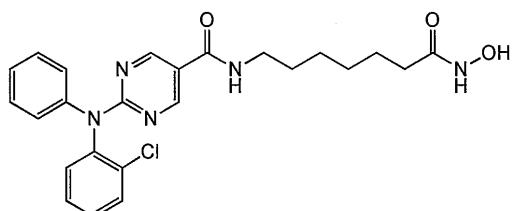
【化78】



10

もしくは

【化79】

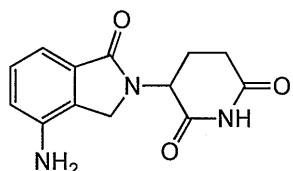


20

であるか、またはこれらの薬学的に許容される塩であり、

免疫調節薬は、

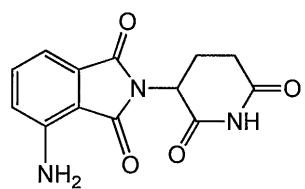
【化80】



30

もしくは

【化81】



40

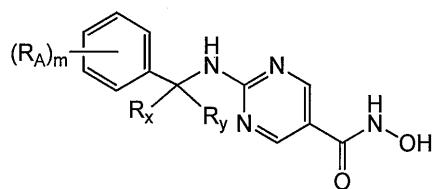
であるか、またはこれらの薬学的に許容される塩であり、

抗炎症剤はデキサメタゾンである。

【0105】

別の実施形態において、本明細書では、H D A C 6 特異的阻害剤、免疫調節薬、及び抗炎症剤を含む組み合わせ治療法が提供され、H D A C 6 特異的阻害剤は式 II の化合物、

## 【化 8 2】



またはその薬学的に許容される塩であり、

10

式中、

$R_x$  及び  $R_y$  は、それぞれが結合する炭素と一緒にになって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルを形成し、

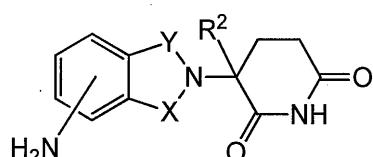
各  $R_A$  は独立して、 $C_{1~6}$  アルキル、 $C_{1~6}$  アルコキシ、ハロ、 $OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$  であり、

$m$  は 0、1、または 2 であり、

免疫調節薬は、式 I II の化合物、

## 【化 8 3】

20



(III)

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

$X$  及び  $Y$  のうちの一方は  $C=O$  であり、 $X$  及び  $Y$  のうちの他方は  $CH_2$  または  $C=O$  であり、

30

$R^2$  は  $H$  または  $C_{1~6}$  アルキルであり、

抗炎症剤は、任意の抗炎症剤である。

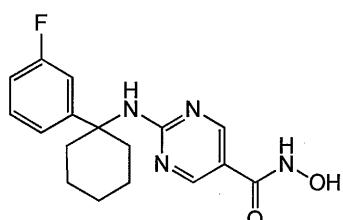
## 【0106】

30

本組み合わせの特異的実施形態において、HDAC6 特異的阻害剤は、

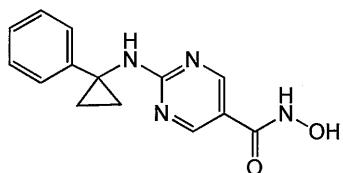
## 【化 8 4】

40



もしくは

## 【化85】

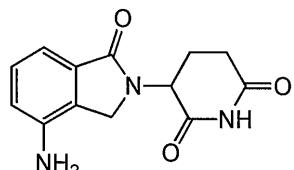


であるか、またはこれらの薬学的に許容される塩であり、

免疫調節薬は、

## 【化86】

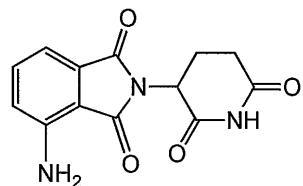
10



もしくは

## 【化87】

20



であるか、またはこれらの薬学的に許容される塩であり、

抗炎症剤はデキサメタゾンである。

## 【0107】

30

式I、II、及びIIIの化合物がそれらの中性の形態で描写されるものの、いくつかの実施形態において、これらの化合物は、薬学的に許容される塩の形態で使用される。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は開示される化合物の誘導体を指し、親化合物は既存の酸部分または塩基部分をその塩の形態に変換することによって修飾される。薬学的に許容される塩の例には、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、及びカルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩には、例えば非毒性無機酸または有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩が挙げられる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成され得る。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中、またはこの2つの混合物中で、遊離酸または塩基の形態のこれらの化合物を化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製され得、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性培地が好ましい。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. sup. th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418、及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) に見出され、これらのうちのそれぞれの全体が、本明細書に参照によって組み込まれる。

40

## 【0108】

投与 / 用量

いくつかの実施形態において、HDAC阻害剤（式IまたはIIの化合物）は、免疫調節薬（式IIIの化合物）と同時に投与される。同時投与は、典型的に、両方の化合物が

50

患者に正確に同時に進入することを意味する。しかしながら、同時投与はまた、H D A C 阻害剤及びI M i Dが患者に異なる時間に進入する可能性も含むが、その時間の差は、第1の投与される化合物が、第2の投与される化合物が進入する前に患者に対して効果を発揮する時間を提供されないように、十分に極小である。そのような遅延した時間は、典型的には1分未満、及びより典型的には30秒未満に対応する。化合物が溶液中にある一例において、同時投与は、化合物の組み合わせを含有する溶液の投与によって達成され得る。別の例において、別々の溶液の同時投与（そのうちの1つがH D A C阻害剤を含有し、他方がI M i Dを含有する）が用いられてもよい。化合物が固体形態である一例において、同時投与は、化合物の組み合わせを含有する組成物の投与によって達成され得る。あるいは、同時投与は、2つの別々の組成物（1つがH D A C阻害剤を含み、他方がI M i Dを含む）を投与することによって達成され得る。

10

#### 【0109】

他の実施形態において、H D A C阻害剤及びI M i Dは、同時には投与されない。いくつかの実施形態において、H D A C阻害剤は、I M i Dの前に投与される。他の実施形態において、I M i Dは、H D A C阻害剤の前に投与される。非同時投与の時間の差は、1分、5分、10分、15分、30分、45分、60分、2時間、3時間、6時間、9時間、12時間、24時間、36時間、または48時間より大きくあり得る。他の実施形態において、第1の投与される化合物は、第2の投与される化合物が投与される前に患者に対して効果を発揮する時間を提供される。一般に、時間の差は、第1の投与される化合物が患者に対するその効果を完了する時間を超えて、または第1の投与される化合物が患者内で完全もしくは実質的に排除されるか、あるいは非活性化される時間を超えては延長しない。

20

#### 【0110】

いくつかの実施形態において、H D A C阻害剤及び免疫調節薬のうちの1つまたは両方は、治療的に有効な量または投薬量で投与される。「治療的に有効な量」は、それ自体で患者に投与されたとき、多発性骨髄腫を効果的に治療するH D A C 6阻害剤（式IもしくはIIの化合物）または免疫調節薬（式IIIの化合物）の量である。所与の一例において、そのような投薬量は当該技術分野の開業医によって「治療的に有効な量」であると見なされるものの、特定の対象について「治療的に有効な量」であると判明している量は、考察中の疾患または病態について同様に治療される100%の対象にとって有効ではない可能性がある。治療的に有効な量に対応する化合物の量は、癌の種類、癌の段階、治療される患者の年齢、及び他の実態に強く依存する。一般に、上に引用した支持的な参考文献に提供されるもののような、これらの化合物の治療的に有効な量が当該技術分野において既知である。

30

#### 【0111】

他の実施形態において、H D A C阻害剤及び免疫調節薬のうちの1つまたは両方は、準治療的に有効な量または投薬量で投与される。準治療的に有効な量は、それ自体で患者に投与されたとき、意図される標的の生物活性を経時的に完全に阻害しないH D A C阻害剤（式IもしくはIIの化合物）または免疫調節薬（式IIIの化合物）の量である。

40

#### 【0112】

治療的または準治療的な量で投与されるかに関わらず、H D A C阻害剤及び免疫調節薬の組み合わせは、多発性骨髄腫の治療において有効であるはずである。例えば、準治療的な量の式IIIの化合物（免疫調節薬）は、式IまたはIIの化合物化合物（H D A C阻害剤）と組み合わせられるとき、本組み合わせが多発性骨髄腫の治療に効果的である場合に、有効な量であり得る。

#### 【0113】

いくつかの実施形態において、化合物の組み合わせは、多発性骨髄腫の治療において相乗的効果（すなわち相加的効果よりも大きい）を呈する。「相乗的効果」という用語は、例えば癌またはその症状の症候性進行を遅延させるなどのある効果を生み出す、例えばH D A C阻害剤及びI M i Dなどの2つの薬剤の作用であって、それら自体で投与される各

50

薬物の効果の単なる相加よりも大きい作用を指す。相乗的効果は、例えばシグモイド - E max 等式 (Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429 - 453 (1981))、Loewe 相加性の等式 (Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313 - 326 (1926))、ならびにメジアン効果等式 (Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27 - 55 (1984)) などの好適な方法を使用して計算され得る。上に参照された各等式は、実験的データに適用されて、薬物組み合わせの効果の評価を援助する、対応するグラフを生成し得る。上に参照された等式に関連する対応するグラフは、それぞれ濃度効果曲線、アイソボログラム曲線、及び組み合わせ指標曲線である。

10

## 【0114】

異なる実施形態において、使用される組み合わせ及び有効な量によって、化合物の組み合わせは、癌の増殖を阻害するか、癌の静止を達成するか、または実質的もしくは完全な癌の退縮すら達成し得る。

## 【0115】

HDAC 阻害剤及びIMiD の量が多発性骨髄腫の効果的な治療をもたらすはずである一方で、組み合わせられるとき、その量は、好ましくは患者に対して過剰に毒性ではない（すなわち、その量は好ましくは医学的ガイドラインによって確立された毒性制限以内である）。いくつかの実施形態において、過剰な毒性を予防する、及び／または多発性骨髄腫のより効果的な治療を提供するいずれかのため、投与される全投薬量の制限が提供される。典型的に、本明細書で考慮される量は1日当たりであるが、半日及び2日または3日周期もまた、本明細書で考慮される。

20

## 【0116】

多発性骨髄腫を治療するために、異なる投薬量レジメンが使用され得る。いくつかの実施形態において、上に記載した例示的な投薬量のうちのいずれかなどの1日投薬量は、3、4、5、6、7、8、9、または10日間の間、1日1回、2回、3回、または4回投与される。癌の段階または重症度によって、より短い治療時間（例えば最大5日間）が高い投薬量とともに用いられてもよく、またはより長い治療時間（例えば10日間以上、または数週間、または数ヶ月、またはそれ以上）が低い投薬量とともに用いられてもよい。いくつかの実施形態において、1回または2回の1日投薬量は、1日置きに投与される。いくつかの実施形態において、各投薬量は単一投薬量として送達される HDAC 阻害剤及びIMiD の両方を含有する一方で、他の実施形態において、各投薬量は別々の投薬量として送達される HDAC 阻害剤及びIMiD のいずれかを含有する。

30

## 【0117】

純粋な形態もしくは適切な薬学的組成物の形態にある式I、II、もしくはIIIの化合物、またはこれらの薬学的に許容される塩の形態もしくは溶媒和の形態が、当該技術分野において既知である許容される投与様式もしくは薬剤のいずれかを介して投与され得る。本化合物は、例えば、経口的、経鼻的、非経口的（静脈内、筋肉内、もしくは皮下）、局所的、経皮的、腔内、膀胱内、槽内、または直腸内に投与され得る。剤形は、例えば錠剤、丸剤、軟カプセル剤もしくは硬ゼラチンカプセル剤、粉末、溶液、懸濁液、坐剤、または噴霧剤などの、例えば固体、半固体、凍結乾燥した粉末、または液体の剤形であって、好ましくは、正確な投薬量の単純な投与に好適な単位剤形にある剤形であり得る。特定の投与経路は経口であり、特に、簡便な一日投薬量レジメンが治療される疾患の重症度の程度に従って調節され得るものである。

40

## 【0118】

上に論じるように、薬学的組み合わせの HDAC 阻害剤及びIMiD は、単一単位用量または別々の剤形で投与され得る。したがって、「薬学的組み合わせ」という語句は、単一剤形または別々の剤形のいずれかの2つの薬物の組み合わせを含み、すなわち、本出願全体を通して記載される薬学的に許容される担体及び賦形剤は、単一単位用量の HDAC

50

阻害剤及びIMiDと組み合わせられても、これらの化合物が別々に投与されるとき、HDAC阻害剤及びIMiDと個々に組み合わせられてもまたよい。

#### 【0119】

補助剤及びアジュvant剤には、例えば保存剤、湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、乳化剤、及び予製剤が挙げられ得る。微生物の作用の予防は、一般に、パラベン、クロロプロタノール、フェノール、及びソルビン酸などの様々な抗菌剤及び抗真菌剤によって提供される。糖及び塩化ナトリウムなどの等張剤もまた、含まれ得る。注射可能な薬学的形態の延長した吸収は、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤の使用によってもたらされ得る。補助剤にはまた、例えば、クエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、及びブチルヒドロキシトルエンなどの湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、及び抗酸化剤が挙げられ得る。

10

#### 【0120】

固体剤形は、腸内コーティング及び当該技術分野において既知である他のものなどのコーティング及びシェルとともに調製され得る。それらは緩和剤を含有してもよく、腸管の特定の部分で、遅延した様式で活性化合物または化合物（複数）を放出するような組成物であってもよい。使用され得る包埋される組成物の例は、高分子物質及びワックスである。活性化合物はまた、適切な場合、1つ以上の前述の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態であり得る。

#### 【0121】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、溶液、懸濁液、シロップ剤、及びエリキシル剤が挙げられる。そのような剤形は、例えば、本明細書に記載されるHDAC阻害剤もしくは免疫調節薬、またはこれらの薬学的に許容される塩と、例えば水、生理食塩水、水性ブドウ糖、グリセロール、及びエタノールなどの担体中の任意の薬学的アジュvant；例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレンギリコール、1，3-ブチレンギリコール、ジメチルホルムアミドなどの可溶化剤及び乳化剤；油、特に綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ胚油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油、ならびにグリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレンギリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル；またはこれらの物質の混合物などを溶解、分散させて、溶液または懸濁液を形成することなどによって調製される。

20

#### 【0122】

一般に、意図される投与の様式によって、薬学的に許容される組成物は、約1重量%～約9.9重量%の本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩と、9.9重量%～1重量%の薬学的に許容される賦形剤とを含有する。一例において、組成物は、本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩の約5重量%～約7.5重量%であり、残りは好適な薬学的賦形剤である。

30

#### 【0123】

そのような剤形を調製する実際の方法は、当業者にとって既知であるか、または明らかになるであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)に対して参照がなされる。

40

#### 【0124】

##### 治療方法

本発明は、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、本発明の薬学的組み合わせを対象に投与することを含む方法に関する。したがって、本明細書では、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、HDAC阻害剤及び免疫調節薬を含む治療的に有効な量の組み合わせを対象に投与することを含む方法が提供される。本方法の他の特定の実施形態において、組み合わせは、任意でデキサメタゾンなどの抗炎症剤を更に含み得る。

#### 【0125】

50

本明細書で考慮される対象は、典型的にはヒトである。しかしながら、対象は、治療が所望される任意の哺乳動物であり得る。したがって、本明細書に記載される方法は、ヒト用途及び獣医学的用途の両方に適用され得る。

#### 【0126】

「治療する」または「治療」という用語は、本方法が少なくとも異常な細胞増殖を軽減していることを示す。例えば、本方法は、患者における骨髄腫増殖の速度を低下させること、または骨髄腫の継続した増殖または伝播を予防すること、または骨髄腫の全体的な範囲を低下させることすら可能である。

#### 【0127】

そのようなものとして、一実施形態において、本明細書では、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物A及び化合物Eを対象に投与することを含む方法が提供される。本方法の組み合わせは、デキサメタゾンを含まない。

10

#### 【0128】

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物A及び化合物Fを対象に投与することを含む方法である。本方法において組み合わせが化合物A及び化合物Fを含むとき、本組み合わせのいくつかの実施形態はデキサメタゾンを排除する。しかしながら、本組み合わせが化合物A及び化合物Fを含むとき、本組み合わせのいくつかの実施形態はデキサメタゾンなどの抗炎症剤を含む。

20

#### 【0129】

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物B及び化合物Eを対象に投与することを含む方法である。いくつかの実施形態において、本方法の本組み合わせは、デキサメタゾンを含まない。しかしながら、いくつかの実施形態において、本組み合わせは、デキサメタゾンなどの抗炎症剤を含む。

30

#### 【0130】

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物B及び化合物Fを対象に投与することを含む方法である。いくつかの実施形態において、本方法の本組み合わせは、デキサメタゾンを含まない。しかしながら、いくつかの実施形態において、本組み合わせは、デキサメタゾンなどの抗炎症剤を含む。

40

#### 【0131】

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物C及び化合物Eを対象に投与することを含む方法である。

#### 【0132】

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物C及び化合物Fを対象に投与することを含む方法である。

#### 【0133】

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物D及び化合物Eを対象に投与することを含む方法である。

#### 【0134】

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物D及び化合物Fを対象に投与することを含む方法である。

#### 【0135】

以前に述べたように、本方法は、抗炎症剤を更に含み得る。

50

**【 0 1 3 6 】**

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物A、化合物F、及びデキサメタゾンを対象に投与することを含む方法である。

**【 0 1 3 7 】**

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物B、化合物E、及びデキサメタゾンを対象に投与することを含む方法である。

**【 0 1 3 8 】**

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物B、化合物F、及びデキサメタゾンを対象に投与することを含む方法である。 10

**【 0 1 3 9 】**

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物C、化合物E、及びデキサメタゾンを対象に投与することを含む方法である。

**【 0 1 4 0 】**

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物C、化合物F、及びデキサメタゾンを対象に投与することを含む方法である。 20

**【 0 1 4 1 】**

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物D、化合物E、及びデキサメタゾンを対象に投与することを含む方法である。

**【 0 1 4 2 】**

別の実施形態において、多発性骨髄腫の治療を必要とする対象において、多発性骨髄腫を治療するための方法であって、治療的に有効な量の化合物D、化合物F、及びデキサメタゾンを対象に投与することを含む方法である。 30

**【 0 1 4 3 】**

本発明の一実施形態は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)特異的阻害剤及び免疫調節薬(IMiD)を投与することによって、癌細胞の細胞生存率を減少させるための方法を含む。

**【 0 1 4 4 】**

本発明の一実施形態は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)特異的阻害剤及び免疫調節薬(IMiD)を投与することによって、癌細胞のアポトーシスを相乗的に増加させるための方法を含む。

**【 0 1 4 5 】**

本発明の一実施形態は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)特異的阻害剤及び免疫調節薬(IMiD)を投与することによって、癌細胞の細胞増殖を減少させるための方法を含む。 40

**【 0 1 4 6 】**

本発明の一実施形態は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)特異的阻害剤及び免疫調節薬(IMiD)を投与することによって、癌細胞におけるMYC及びIRF4発現を減少させるための方法を含む。

**【 0 1 4 7 】**

本発明の一実施形態は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)特異的阻害剤及び免疫調節薬(IMiD)を投与することによって、癌細胞におけるP21発現を増加させるための方法を含む。

**【 0 1 4 8 】**

キット

10

20

30

40

50

他の実施形態において、キットが提供される。本発明に従うキットは、本発明の化合物または組成物を含むパッケージ（複数可）を含む。いくつかの実施形態において、キットは、H D A C 阻害剤またはその薬学的に許容される塩と、I M i D またはその薬学的に許容される塩とを含む。

【0149】

「パッケージ」という語句は、本明細書に提示される化合物または組成物を含有する任意の容器を意味する。いくつかの実施形態において、パッケージは、箱または梱包であり得る。薬学的製品をパッケージ化に使用するためのパッケージ化材料は、当業者にとって既知である。薬学的パッケージ化材料の例には、瓶、チューブ、吸入器、ポンプ、袋、バイアル、容器、注射器、瓶、ならびに選択された製剤と意図された投与及び治療様式とに好適な任意のパッケージ化材料が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0150】

キットはまた、パッケージ中には含まれないが、パッケージの外側に結合される物品、例えばピペットを含み得る。

【0151】

キットは、本発明の化合物または組成物を患者に投与するための説明書を更に含み得る。キットはまた、米国食品医薬品局などの規制機関による、本明細書の化合物の承認された使用のための説明書を含み得る。キットはまた、化合物のための標識または製品挿入物を含み得る。パッケージ（複数可）及び／または任意の製品挿入物（複数可）は、それら自体が規制機関によって承認され得る。キットは、パッケージ中に固相または液相（提供される緩衝剤など）の化合物を含み得る。キットはまた、本方法を実行するための溶液を調製するための緩衝剤、及び1つの容器から別の用機へと液体を移動させるためのピペットを含み得る。

20

【実施例】

【0152】

例示のため、及び本発明の特定の具体的な実施形態を説明するために、以下に実施例が記載されている。しかしながら、特許請求の範囲は、本明細書に記載される実施例によつていかなる方法によつても限定されるべきではない。開示される実施形態に対する様々な変更及び修正が当業者にとって明らかになり、化学的構造、置換基、誘導体、製剤、及び／または本発明の方法に関するものが非限定的に挙げられる、そのような変更及び修正が、本発明の趣旨及び添付の特許請求の範囲から逸脱されることなく行われ得る。本明細書のスキーム中の構造における変数の定義は、本明細書に提示される式における対応する位置の定義と釣り合う。

30

【0153】

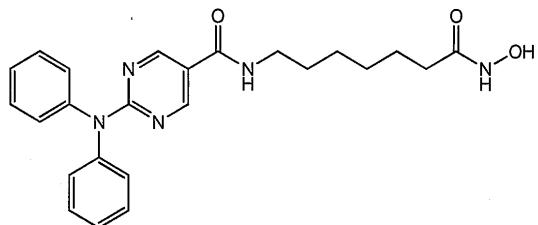
式Iの化合物の合成は、第PCT/US2011/021982号に提供され、この内容全体が、本明細書に参照によって組み込まれる。式IIの化合物の合成は、第PCT/US2011/060791号に提供され、この内容全体が、本明細書に参照によって組み込まれる。式IIIの化合物の合成は、米国特許第5,635,517号、同第6,281,230号、同第6,335,349号、及び同第6,476,052号、ならびに国際特許出願第PCT/US97/013375号に提供され、これらのうちのそれぞれの全体が、本明細書に参照によって組み込まれる。

40

実施例1：2-(ジフェニルアミノ)-N-(7-(ヒドロキシアミノ)-7-オキソヘプチル)の合成

ピリミジン-5-カルボキサミド（化合物A）

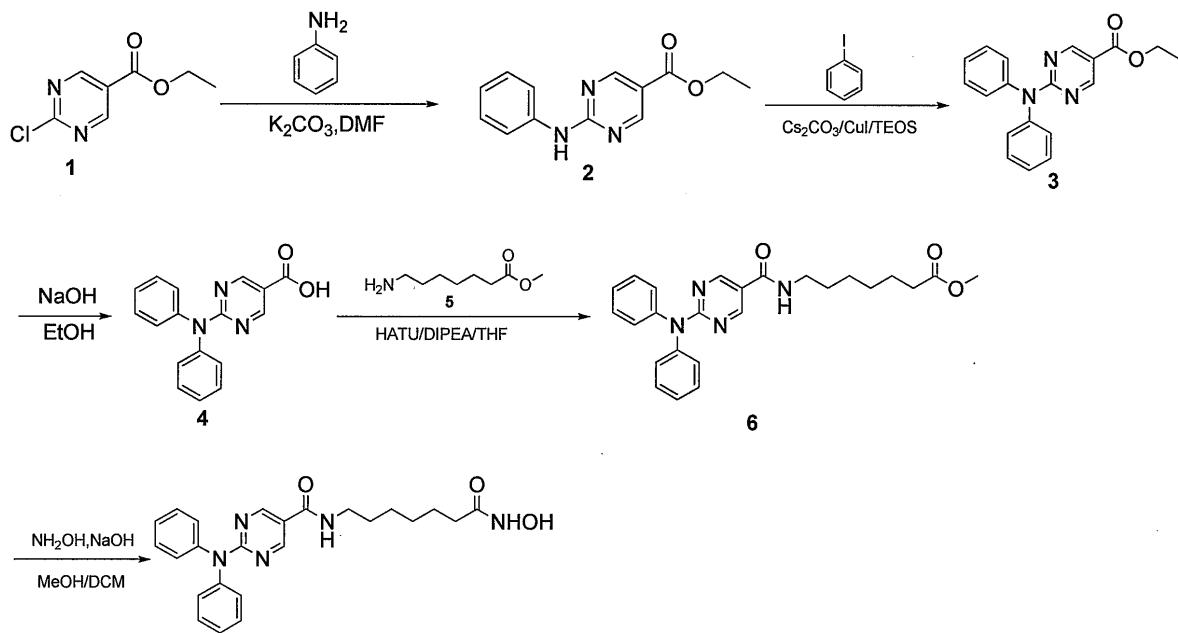
【化88】



【0154】

反応スキーム

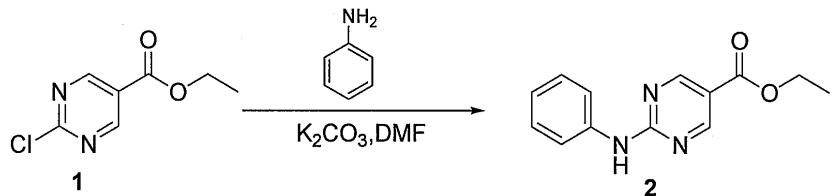
【化89】



【0155】

中間体2の合成

【化90】



D M F (100 ml) 中、アニリン (3.7 g、40 mmol) と、エチル2-クロロピリミジン-5-カルボキシレート1 (7.5 g、40 mmol) と、 $K_2CO_3$  (11 g、80 mmol) との混合物を、120、 $N_2$  下で一晩脱気し、攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (200 ml) で希釈し、その後飽和ブライン (200 ml × 3) で洗浄した。有機層を分離し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10/1) によって精製して、所望される生成物を白色固体 (6.2 g、64%) として得た。

【0156】

中間体3の合成

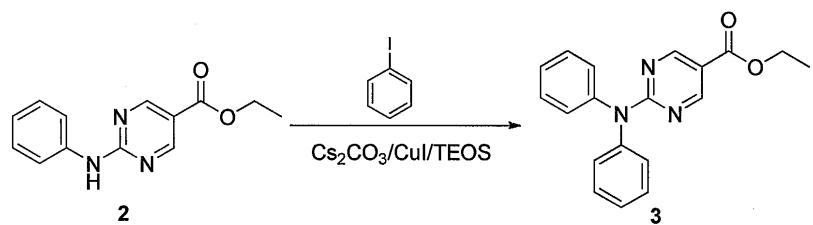
10

20

30

40

## 【化91】

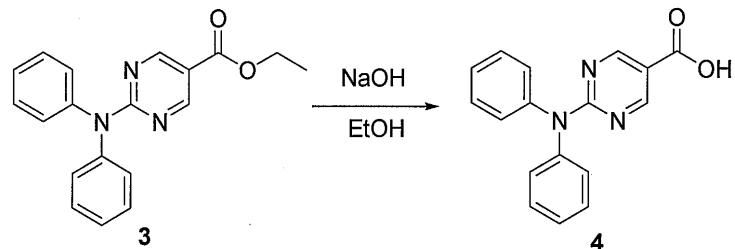


TEOS (200 ml) 中、化合物 2 (6.2 g、25 mmol) と、ヨードベンゼン (6.12 g、30 mmol) と、CuI (955 mg、5.0 mmol) と、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (16.3 g、50 mmol) との混合物を脱気し、窒素でバージした。得られた混合物を140 °C で14時間攪拌した。室温まで冷却した後、残渣をEtOAc (200 ml) 及び95% EtOH (200 ml) で希釈し、シリカゲル [50 g、水 (1500 ml) 中、 $\text{NH}_4\text{F}$  (100 g) をシリカゲル (500 g、100~200メッシュ) に添加することによって事前調製する] 上、 $\text{NH}_4\text{F}-\text{H}_2\text{O}$ を添加し、得られた混合物を室温で2時間維持し、凝固した材料を濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を乾燥するまで蒸発させ、(石油エーテル/EtOAc = 10/1) シリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、黄色固体 (3 g、38%)を得た。

## 【0157】

中間体4の合成

## 【化92】

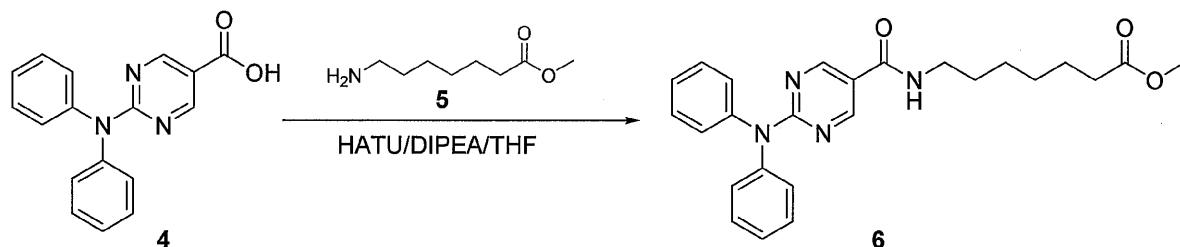


2N NaOH (200 ml) を、EtOH (200 ml) 中、化合物 3 (3.0 g、9.4 mmol) の溶液に添加した。混合物を60 °C で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、溶液を2N HClで中和させて、白色沈殿物を得た。懸濁液をEtOAc (2 × 200 ml) で抽出し、有機層を分離し、水 (2 × 100 ml)、ブライン (2 × 100 ml) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させた。溶媒を除去して、褐色固体 (2.5 g、92%)を得た。

## 【0158】

中間体6の合成

## 【化93】



化合物 4 (2.5 g、8.58 mmol) と、ヘプタン酸アミノ 5 (2.52 g、12.87 mmol) と、HATU (3.91 g、10.30 mmol) と、DIPEA (4.43 g、34.32 mmol) との混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し

10

20

30

40

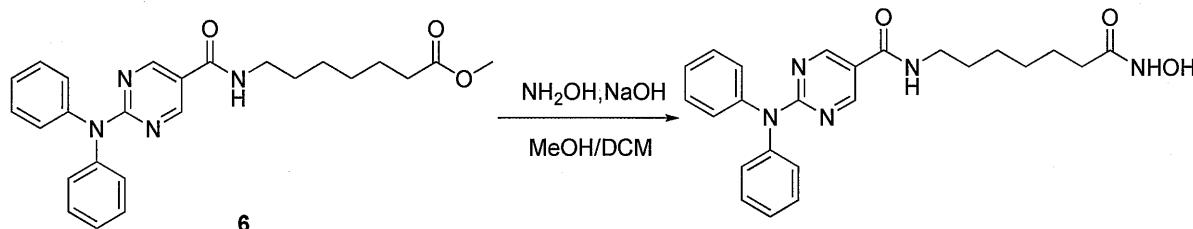
50

た後、濾液を乾燥するまで蒸発させ、(石油エーテル / EtOAc = 2 / 1)シリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、褐色固体(2 g、54%)を得た。

【0159】

2-(ジフェニルアミノ)-N-(7-(ヒドロキシアミノ)-7-オキソヘプチル)ピリミジン-5-カルボキサミドの合成

【化94】

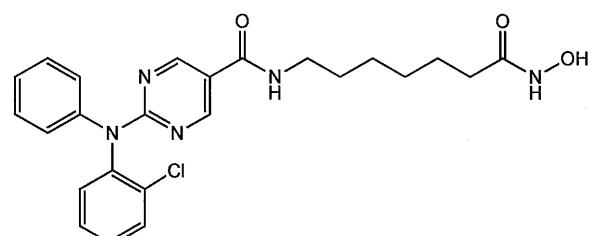


MeOH(50 ml)及びDCM(25 ml)中、化合物6(2.0 g、4.6 mmol)と、水酸化ナトリウム(2 N、20 mL)との混合物を0°で10分間攪拌した。ヒドロキシルアミン(50%)(10 ml)を0°まで冷却し、混合物に添加した。得られた混合物を室温で20分間攪拌した。溶媒を除去した後、混合物を1 M HClで中和させて、白色沈殿物を得た。粗生成物を濾過し、プレHPLCによって精製して、白色固体(950 mg、48%)を得た。

【0160】

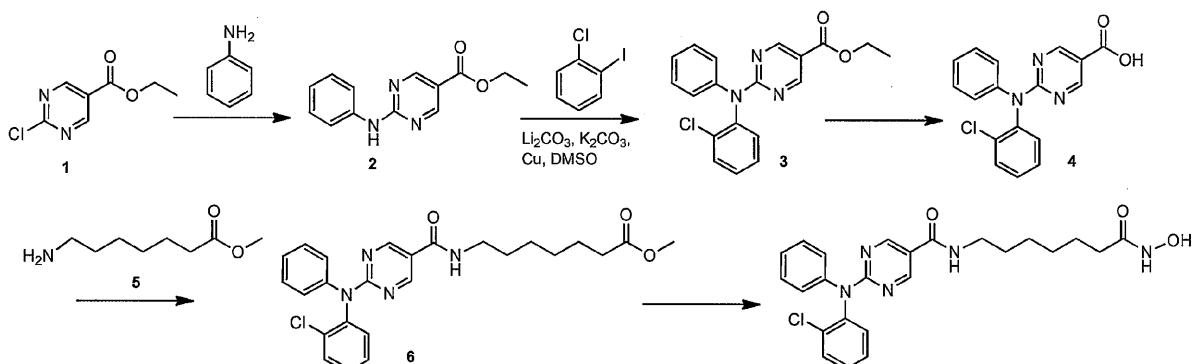
実施例2：2-((2-クロロフェニル)(フェニル)アミノ)-N-(7-(ヒドロキシアミノ)-7-オキソヘプチル)ピリミジン-5-カルボキサミド(化合物B)の合成

【化95】



反応スキーム：

【化96】



中間体2の合成：実施例1の中間体2の合成を参照されたい。

【0161】

中間体3の合成：DMSO(690 ml)中、化合物2(69.2 g、1当量)と、1-クロロ-2-ヨードベンゼン(135.7 g、2当量)と、Li2CO3(42.04 g、2当量)と、K2CO3(39.32 g、1当量)と、Cu(1当量、45 μM)と

40  
50

の混合物を脱気し、窒素でバージした。得られた混合物を140℃で搅拌した。反応によって徐々に、93%の收率で化合物3を得た。

#### 【0162】

中間体4の合成：実施例1の中間体4の合成を参照されたい。

#### 【0163】

中間体6の合成：実施例1の中間体6の合成を参照されたい。

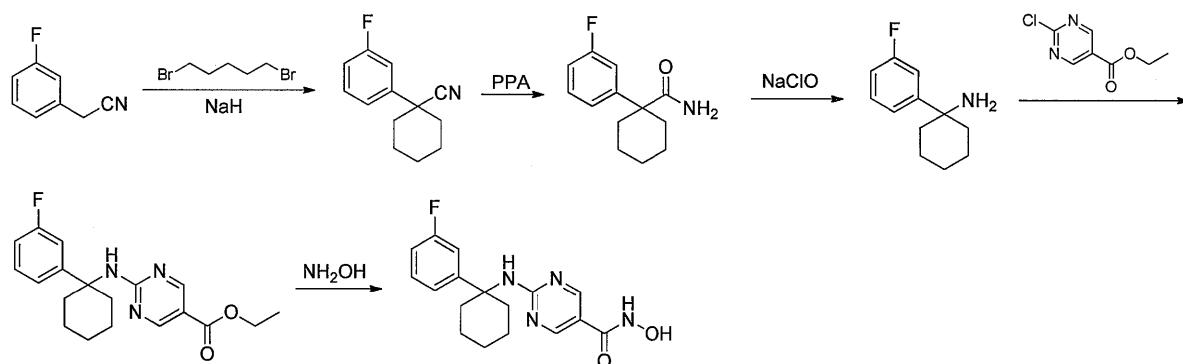
#### 【0164】

2-(2-(2-クロロフェニル)(フェニル)アミノ)-N-(7-(ヒドロキシアミノ)-7-オキソヘプチル)ピリミジン-5-カルボキサミド(化合物B)の合成：実施例1の化合物Aの合成を参照されたい。  
10

#### 【0165】

実施例3：2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシリル)アミノ-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド(化合物C)の合成

#### 【化97】



10

20

30

40

1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサンカルボニトリルの合成：

乾燥DMF(1000ml)中、2-(3-フルオロフェニル)アセトニトリル(100g、0.74mol)の溶液に、1,5-ジブロモペンタン(170g、0.74mol)を添加し、NaH(65g、2.2当量)を氷浴で滴加した。添加後、得られた混合物を50℃で一晩勢いよく搅拌した。懸濁液に氷水よって慎重に急冷し、酢酸エチル(3\*500ml)で抽出した。合わせた有機溶液を濃縮して、粗物を得、これをフラッシュカラム上で精製して、1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサンカルボニトリルを淡色固体(100g、67%)として得た。

#### 【0166】

1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサンカルボキサミドの合成：

PPA(500ml)中、1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサンカルボニトリル(100g、0.49mol)の溶液に、110℃で約5~6時間加熱した。完了後、得られた混合物を、pH=8~9まで飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で慎重に塩基性にした。沈殿物を採取し、水(1000ml)で洗浄して、1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサンカルボキサミドを白色固体(95g、87%)として得た。

#### 【0167】

1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサンアミンの合成：

n-BuOH(800ml)中、1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサンカルボキサミド(95g、0.43mol)の溶液に、NaClO(260ml、1.4当量)を添加し、その後3N NaOH(400ml、2.8当量)を0℃で添加し、反応物を室温で一晩搅拌した。得られた混合物をEA(2\*500ml)で抽出し、合わせた有機溶液をブラインで洗浄し、乾燥させて、粗物を得、これを、HCl塩での処理することにより、更に白色粉末(72g、73%)に精製した。

#### 【0168】

エチル2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシリルアミノ)ピリミジン-5-カ

50

ルボキシレートの合成：

ジオキサン（50ml）中、1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキサンアミンハイドロクロライド（2.29g、10mmol）の溶液に、エチル2-クロロピリミジン-5-カルボキシレート（1.87g、1.0当量）及びDIPEA（2.58g、2.0当量）を添加した。混合物を110~120で一晩加熱した。得られた混合物をシリカゲルカラム上で直接精製し、結合した生成物を白色固体（1.37g、40%）として得た。

【0169】

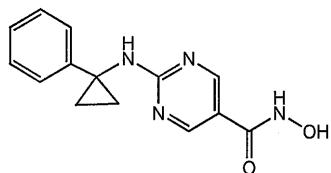
2-((1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)アミノ)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミドの合成：

MeOH/DCM（10ml、1:1）中、エチル2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシルアミノ)ピリミジン-5-カルボキシレート（100mg、0.29mmol）の溶液に、水中、50%のNH<sub>2</sub>OH（2ml、過剰）を添加し、その後MeOH中、飽和NaOH（2ml、過剰）を0で添加し、反応物を3~4時間攪拌した。完了後、得られた混合物を濃縮し、PH=4~5まで2N HClで酸性にした。沈殿物を採取し、水（10ml）で洗浄して、NH<sub>2</sub>OHを除去し、乾燥させて、2-((1-(3-フルオロフェニル)シクロヘキシル)アミノ)-N-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミドを白色粉末（70mg、73%）として得た。

【0170】

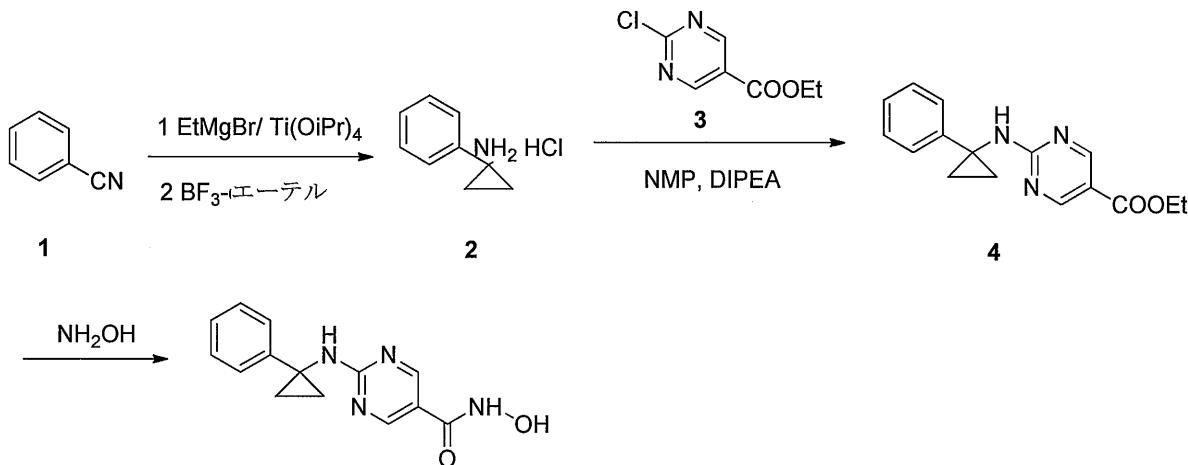
実施例4：N-ヒドロキシ-2-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド（化合物D）の合成

【化98】



反応スキーム

【化99】



【0171】

中間体2の合成：MBTE（3750ml）中、化合物1と、ベンゾニトリル（250g、1.0当量）と、Ti(OiPr)<sub>4</sub>（1330ml、1.5当量）の溶液を、窒素雰囲気下で約-10~-5まで冷却した。EtMgBr（1610ml、3.0M、2.3当量）を60分間かけて滴加し、その間に反応物の内部温度は5未満に維持した。反応混合物を15~20まで1時間温めさせた。内部温度を15未満に維持しながら

10

20

30

40

50

、BF<sub>3</sub>-エーテル(1300ml、2.0当量)を60分間かけて滴加した。反応混合物を15~20で1~2時間攪拌し、低レベルのベンゾニトリルが残ったときに停止した。内部温度を30未満に維持しながら、1N HCl(2500ml)を滴加した。温度を依然30未満に維持しながら、NaOH(20%、3000ml)を滴加して、pHを約9.0にした。反応混合物をMTBE(3L×2)及びEtOAc(3L×2)で抽出し、合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧(45未満)下で濃縮して、赤色油を得た。MTBE(2500ml)を油に添加して、透明な溶液を得、乾燥HClガスでの通気時に固体が沈殿した。この固体を濾過し、真空で乾燥させ、143gの化合物2を得た。

## 【0172】

中間体4の合成：化合物2(620g、1.0当量)及びDIP EA(1080g、2.2当量)をNMP(3100ml)中に溶解し、20分間攪拌した。化合物3(680g、1.02当量)を添加し、反応混合物を約85~95まで4時間加熱した。溶液を室温まで緩徐に冷却させた。この溶液をH<sub>2</sub>O(20L)上に注ぎ、強い攪拌によって固体のうちのほとんどが溶液から沈殿した。混合物を濾過し、ケーキを減圧下、50で24時間乾燥させ、896gの化合物4(固体、86.8%)を得た。

## 【0173】

N-ヒドロキシ-2-((1-フェニルシクロプロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド(化合物D)の合成：MeOH(1000ml)の溶液を、攪拌によって約0~5まで冷却した。NH<sub>2</sub>OH HCl(1107g、10当量)を添加し、その後NaOCH<sub>3</sub>(1000g、12.0当量)を慎重に添加した。得られた混合物を0~5で1時間攪拌し、濾過して、固体を除去した。反応混合物に化合物4(450g、1.0当量)を一度に添加し、化合物4が消費されるまで10で2時間攪拌した。HCl(6N)の添加によって反応混合物を約8.5~9のpHに調節し、沈殿をもたらした。混合物を減圧下で濃縮させた。激しい攪拌で残渣に水(3000ml)を添加し、濾過によって沈殿物を採取した。生成物を45の炉内で一晩乾燥させた(340g、79%の収率)。

## 【0174】

## 実施例5：HDAC酵素アッセイ

試験のための化合物を、最終濃度の50倍までDMSO中に希釈し、10.3倍希釈系列を作製した。化合物を、それらの最終濃度の6倍までアッセイ緩衝剤(50mMのHEPES、pH7.4、100mMのKCl、0.001%のTween-20、0.05%のBSA、20μMのTCCEP)中に希釈した。HDAC酵素(BPS Bioscienceから購入)を、それらの最終濃度の1.5倍までアッセイ緩衝剤中に希釈した。最終濃度の0.05μMのトリペプチド基質及びトリプシンを、それらの最終濃度の6倍でアッセイ緩衝剤中に希釈した。これらのアッセイにおいて使用される最終酵素濃度は、3.3ng/ml(HDAC1)、0.2ng/ml(HDAC2)、0.08ng/ml(HDAC3)、及び2ng/ml(HDAC6)であった。使用される最終基質濃度は、16μM(HDAC1)、10μM(HDAC2)、17μM(HDAC3)、及び14μM(HDAC6)であった。5μlの化合物及び20μlの酵素を、黒色、不透明の384ウェルプレートの二連のウェルに添加した。酵素及び化合物をともに室温で10分間インキュベートした。5μlの基質を各ウェルに添加し、プレートを60秒間振盪させ、Victor2マイクロタイタープレートリーダーに定置した。蛍光の発生を60分間監視し、反応の直線速度を計算した。Graph Pad Prismを使用して、4つのパラメータ曲線適合によってIC50を決定した。

## 【0175】

## 実施例6：HDAC6阻害剤はIMiDと協働して多発性骨髄腫細胞を死滅させる

## 実験1：

0.0.6、1.25、もしくは2.5μMのレナリドマイド(化合物E)、または0.0.6、1.25、もしくは2.5μMのポマリドミド(化合物F)とともに、0.1

10

20

30

40

50

、2、または $4\text{ }\mu\text{M}$ の化合物Aとともに、MM.1s細胞を48時間培養した。細胞増殖をMTTアッセイによって評価した。Compusynソフトウェアを使用して組み合わせ指標(CI)を計算した。

#### 【0176】

データは、化合物Aが化合物E(レナリドマイド)(図1を参照)または化合物F(ポマリドミド)(図2を参照)のいずれかと組み合わせられるとき、それがインビトロで多発性骨髄腫細胞における相乗的細胞毒性をもたらしたことを示す。この相乗作用を、両方のIMiDの効果的な臨床濃度において観察した。

#### 【0177】

実験2:

同一の実験において、高度選択的HDAC6阻害剤、化合物Cを使用することによって、実験1からの上記のこれらの結果を更に確認した。データは図示しない。

10

#### 【0178】

実験3:

0、1.25、または $2.5\text{ }\mu\text{M}$ のレナリドマイド(化合物E)、及び0、1、2、または $4\text{ }\mu\text{M}$ の化合物Aとともに、デキサメタゾンあり( $50\text{ nM}$ )またはなし( $0\text{ nM}$ )で、MM.1s細胞を48時間培養した。細胞増殖をMTTアッセイによって評価した。Compusynソフトウェアを使用して組み合わせ指標(CI)を計算した。

#### 【0179】

データは、化合物Aが化合物E(レナリドマイド)(図3を参照)と組み合わせられたとき、それがインビトロで多発性骨髄腫細胞における相乗的細胞毒性をもたらしたことを示す。図3はまた、化合物A及び化合物Eについて観察された活性が、デキサメタゾンの添加によって更に改良されることを示す。

20

#### 【0180】

実験4:

この実験において、HDAC6阻害剤(化合物Aまたは化合物B)を、レナリドマイドまたはポマリドミドのいずれかと組み合わせることが、インビトロで2つの異なる多発性骨髄腫細胞系統(MM.1s及びH929)の生存率の相乗的減少につながることが示される。この相乗的効果に対するHDAC6の阻害の関連性を、いずれかのIMiD分子と化合物Cとの相乗的相互作用を実証することによって検証し、これは、HDAC6に対して、クラスI HDACに対してよりも300倍超選択的である。更に、アポトーシスのマーカーとしてのH929細胞の染色は、化合物A+IMiDの組み合わせによる治療が、いずれかの薬剤単独で治療された細胞と比較して、アポトーシスに入る細胞の約1.6~2倍の増加につながることを実証した。更に、化合物A、レナリドマイド、及びデキサメタゾンの組み合わせは、毒性の明白な証拠がなく(図13A)インビボで十分に許容され、多発性骨髄腫の異種移植片モデルにおけるこの組み合わせでのインビボ効力研究は、レナリドマイド+デキサメタゾン単独によるよりも、三重組み合わせによる改良された腫瘍増殖阻害を示した(図7A)。

30

#### 【0181】

簡潔に述べると、生存率アッセイのために、細胞を384ウェルプレートに播種し、レナリドマイドまたはポマリドミドとの組み合わせでのHDAC6阻害剤(化合物A、化合物B、または化合物C)によって用量マトリックス形式において四連で処理した。これらの細胞を48時間インキュベートした後、MTSアッセイ(Aqueous One, Promega)によって全細胞生存率を評価した。影響された画分(Fa)をその後に各用量の組み合わせについて決定し、Chou-Talalayの方法を使用して、組み合わせ指標(CI)を評価した。1未満のCI値は相乗的効果を表し、1に等しい値は相加的効果を示し、2を超える値は拮抗的効果を示す。図4A~C及び5A~CのFa-CIプロットに見られるように、両方の骨髄腫細胞系において、すべてのHDAC6阻害剤は広範なFaにわたって、試験されたIMiDについて相乗作用の強い証拠を示した。これは、0.7の非常に厳密なカットオフを下回る、Fa-CIプロットにおける大量のデ

40

50

ータ点（個々の用量組み合わせを表す）によって証明される。

#### 【0182】

アポトーシスの誘導を試験するために、DMSO、0.7 uMの化合物A、0.4 uMのレナリドマイド、または両方の薬物の組み合わせによって、H929細胞を72時間治療した。あるいは、DMSO、0.7 uMの化合物A、0.02 uMのポマリドミド、または両方の薬物の組み合わせによって、H929細胞を72時間治療した。その後、細胞を収集し、アネキシンV（アポトーシスの初期段階で細胞上のエピトープを認識する）及びヨウ化プロピジウム（無傷の膜を有する細胞から排除されるため、死亡した細胞のみをマーキングする）で染色した。その後、フローサイトメトリー分析を使用して、各治療条件下での、健常細胞及びアポトーシス性細胞の数を測定した。低用量の各化合物による治療はそれぞれ、アポトーシスの誘導をもたらさず、化合物A + IMiDによる組み合わせ治療は、アポトーシスを受ける細胞のパーセンテージのおよその倍加をもたらした。図6A～Bを参照されたい。

10

#### 【0183】

動物研究のために、MM.1s細胞を易感染性マウスの皮下に移植した。腫瘍の確立時に、動物を群に分け、ビヒクル単独、化合物A単独（30mpk、腹腔内）、レナリドマイド（15mpk、腹腔内）+デキサメタゾン（1mpk、腹腔内）、またはレナリドマイド及びデキサメタゾン+化合物Aを経口的（100mpk、1日2回、経口）または腹腔内（30mpk、腹腔内）に送達して、治療した。レナリドマイド+デキサメタゾンでの治療はこのモデルにおける腫瘍増殖を遅延させた一方で、この組み合わせへの化合物Aの添加は、より大きな腫瘍増殖阻害をもたらした。ともに、これらの結果（図7Aを参照）は、IMiDとの組み合わせでのHDAC6の阻害が相乗的細胞死滅をもたらすという強固な証拠を提供し、HDAC6を標的化する薬物のIMiDとの組み合わせが多発性骨髄腫患者にとって著しい臨床的利益を提供し得ることを更に示す。

20

#### 【0184】

実施例7：IMiDを有するHDAC6阻害剤は、アポトーシスを増加させ、c-MYCを減少させる

化合物E（1 μM）及び化合物A（図8Aでは0.5、1、または2 μM、図8Bでは3 μM）とともに、デキサメタゾンあり（50nM）またはなしで、MM.1s細胞を48時間培養した。全細胞ライセートを、示される抗体を使用して免疫プロットに供した。

30

#### 【0185】

初期の機構研究からのデータは、化合物A及び化合物Eの組み合わせ治療による相乗的細胞毒性の誘導は、アポトーシスのマーカーであるカスパーゼ3/PARP開裂（図8A及び8Bを参照）によって証明されるように、増加したアポトーシスによることを示した。先行研究は、c-MYCが多発性骨髄腫の病態形成において重要な役割を果たすこと、及びc-MYCの発現が免疫調節薬によって著しく下方制御されたことを示している。重要なことに、免疫調節薬によるc-MYCの下方制御は、用量依存的様式の化合物Aの存在下で顕著に改良され、抗アポトーシス性タンパク質XIAPの減少した発見と関連付けられた（図8A、8B、及び8Cを参照）。したがって、デキサメタゾンを有する化合物A及び化合物Eは、癌における重要な転写制御因子であるMyC発現の抑制につながる。

40

#### 【0186】

実施例8：選択的HDAC6阻害剤である化合物Aは、生物活性を実証する用量で多発性骨髄腫を有する患者における用量制限毒性がなく、化合物Eとの組み合わせで十分に許容される：第1B相臨床試験の中間結果

化合物Aは、臨床試験における第1の選択的HDAC6阻害剤であり、検査された最大の用量である最大360mg/日までの単独療法として十分に許容される。薬理学的に適切なC<sub>max</sub> 1 μMを、用量レベル > 80 mgで達成した。重度の疲労、嘔吐、下痢、及び骨髄抑制と関連付けられる非選択的HDAC阻害剤とは異なり、化合物Aで用量制限毒性（DLT）は観察されなかった。化合物Aは、インビトロで多発性骨髄腫細胞系統中のレナリドマイド（化合物E）と協働するため、少なくとも1つの先行する治療レジメン

50

へと進行しており、>50mg/mL/分のクレアチニンクリアランス、ならびに適切な骨髓及び肝臓機能を有する患者において、レナリドマイドとの組み合わせでの化合物Aの第1b相試験を実行するための理論的根拠を提供する。試験のパートAにおいて、28日周期の1~5日目及び8~12日目に、標準用量及び予定のレナリドマイド及びデキサメタゾンとの組み合わせでの増大する用量の経口化合物Aで、患者を治療する。例えば、コホート1の患者は、1日当たり40mgの化合物A、15mgの化合物E、及び40mgのデキサメタゾンを受け、コホート2の患者は、1日当たり40mgの化合物A、25mgの化合物E、及び40mgのデキサメタゾンを受け、コホート3の患者は、1日当たり80mgの化合物A、25mgの化合物E、及び40mgのデキサメタゾンを受け、コホート4の患者は、1日当たり160mgの化合物A、25mgの化合物E、及び40mgのデキサメタゾンを受け、コホート5の患者は、1日当たり240mgの化合物A、25mgの化合物E、及び40mgのデキサメタゾンを受けた。試験のパートBにおいて、予定は15~19日目に化合物Aを含み、その後のコホートは、新興の臨床的、薬物動態的(PK)及び薬力学的(PD)データに基づいて許容される1日2回投薬を調査する。例えば、コホート6の患者は、1日当たり160mgの化合物A、25mgの化合物E、及び40mgのデキサメタゾンを受け、コホート7の患者は、1日2回160mgの化合物A、25mgの化合物E、及び40mgのデキサメタゾンを受け、コホート8の患者は、1日2回240mgの化合物A、25mgの化合物E、及び40mgのデキサメタゾンを受けた。PK及びPD分析のために、特定の時点で末梢血液試料を取得した。PD評価は、末梢血液単核細胞(PBMC)におけるアセチル化チューブリン(HDAC6阻害のマーカー)及びアセチル化ヒストン(クラス1HDAC阻害のマーカー)の倍増を測定した。

10

20

30

#### 【0187】

1~>3の先行する治療法に進行した15人の患者を登録し、8人が再発性であり、7人が再発性かつ抵抗性であった。患者を1日最大240mgの化合物Aで治療した。14人の患者は先行するレナリドマイドを受けており、そのうち6人は、治療法に対して最小応答(MR)未満を有すること(1人)または完全用量もしくは維持療法のいずれかに対する進行性疾患(5人)によって定義されるように、以前に抵抗性であった。患者は0~11+周期の治療を完了し、10人の患者が治療を継続した。5人の患者が進行性疾患(PD)(3人)、移動困難(1人)、またはレナリドマイドの用量欠損(1人)のために治療を中止した。後者の患者は、交換された。

#### 【0188】

最も一般的な治療の緊急事象は、疲労(43%)、上気道感染(36%)、浮腫及び末梢性浮腫(各21%)、好中球減少(29%)、ならびに筋痙攣(21%)であった。ほとんどは段階1及び2であり、化合物Aに対する用量の関係性はなかった。6人の患者に9つの、段階3及び4の事象があり、主に血液学的で、疲労及び無症候性実験室研究もまた含んだ。1つの好中球減少のみが、研究者によって化合物Aに関連する可能性があると考慮された。

#### 【0189】

PK及びPDデータは、12人の患者から最大160mg用量レベルで入手可能である。化合物AのPKは第1a相単独療法の類似する用量レベルに類似し、レナリドマイドの同時投与が化合物AのPKに著しく影響を与えないことを示す。最大レベルは80mgで1μMであり、アセチル化チューブリンの測定可能な>2倍の増加に相関し、アセチル化ヒストンの最小増加を伴った。

40

#### 【0190】

最大160mgの化合物Aの用量の12人の患者が、応答について評価可能である(少なくとも2回の周期後)。更に、1回の周期後に治療を中断した1人の患者は、入手可能な応答データを有する。9人の患者(69%)は、1人のCR、4人のVGPR、3人のPR、及び1人のPRuを含む、PRを有する。2人の患者は、最良の応答でそれぞれMR及びSDを有した。応答は、治療の最大11+周期まで耐久性がある。レナリドマイ

50

ドに対して抵抗性であった患者のうち、P R が 1 人、V G P R が 1 人、M R が 2 人、及び S D が 2 人であった。

#### 【 0 1 9 1 】

したがって、化合物 A は、P B M C における P D データによって決定されるように、生物活性を有する用量でレナリドマイドと組み合わせられ得る。以前にレナリドマイドに対して抵抗性であった患者を含めて、応答が観察される。

#### 【 0 1 9 2 】

実施例 9 : H D A C 6 阻害剤及び I M i D の組み合わせは、骨髄腫細胞の増殖及び生存率における相乗的減少をもたらす

本実施例は、H D A C 6 阻害剤及び I M i D の組み合わせが、骨髄腫細胞の増殖及び生存率における相乗的減少をもたらすことを示す。

#### 【 0 1 9 3 】

H 9 2 9 ( 図 9 A 及び 9 B ) または M M . 1 s ( 図 9 C 及び 9 D ) 骨髄腫細胞を、レナリドマイド ( 図 9 A 及び 9 C ) またはポマリドミド ( 図 9 B 及び 9 D ) との組み合わせで、増加する用量の H D A C 6 阻害剤化合物 A ( 図 9 A 及び 9 C ) または化合物 C ( 図 9 B 及び 9 D ) に暴露した。H D A C 6 i の用量と I M i D の用量との間に一定比率を維持し、細胞生存率を M T S アッセイによって 72 時間で評価した。その後、C a l c u s y n ソフトウェアを使用して、各用量組み合わせ及び関連する影響された画分 ( F A ) で組み合わせ指標 ( C I ) 値を決定し ( 実値 ) 、シミュレーションを実行して、F A 範囲全体にわたる C I 値を推定した ( シミュレーション ) 。すべての組み合わせにおける 1 未満の C I 値の測定は、試験された H D A C 6 i と I M i D との間の相乗的相互作用を強く支持する。

#### 【 0 1 9 4 】

実施例 1 0 : H D A C 6 阻害剤及び I M i D の組み合わせは、細胞増殖及び細胞周期進行に影響を及ぼす

本実施例は、化合物 A 及び / または I M i D による多発性骨髄腫細胞の治療が、減少した細胞周期進行をもたらすことを示す。

#### 【 0 1 9 5 】

H 9 2 9 ( 図 1 0 A 及び 1 0 B ) または M M . 1 s ( 図 1 0 C 及び 1 0 D ) 骨髄腫細胞を、3 日間 ( 図 1 0 A 及び 1 0 C ) 及び 5 日間 ( 図 1 0 B 及び 1 0 D ) 薬物に暴露し、ヨウ化プロピジウムの取り込みを介して、フローサイトメトリーによって細胞周期分布を評価した。その後、細胞周期の各段階 ( G 0 / G 1 、 S 、及び G 2 / M ) の細胞の相対的割合ならびに死亡した細胞の割合 ( S u b G 1 ) を推定した。D M S O 、化合物 A ( 2  $\mu$  M ) 、レナリドマイド ( 2  $\mu$  M ) 、ポマリドミド ( 1  $\mu$  M ) 、または化合物 A といずれかの I M i D との組み合わせによって、細胞を治療した。化合物 A による治療は、S 相で分裂を受ける細胞の小さな低下をもたらした一方で、いずれかの I M i D による、単独または化合物 A との組み合わせでの治療は、S 及び G 2 / M 相の細胞のパーセンテージの低下、ならびに G 0 / G 1 の細胞の同時増加につながった。これらの結果は、この薬物組み合わせに対する延長した露出とともに累積する、化合物 A 及び / または I M i D による治療に応答しての、減少した増殖と一致している。

#### 【 0 1 9 6 】

実施例 1 1 : H D A C 6 阻害剤及び I M i D の組み合わせは、多発性骨髄腫細胞におけるアポトーシスを誘導する

本実施例は、化合物 A + I M i D による多発性骨髄腫細胞の治療が、細胞アポトーシスにおける相乗的増加をもたらすことを示す。

#### 【 0 1 9 7 】

H 9 2 9 ( 図 1 1 A 及び 1 1 B ) または M M . 1 s ( 図 1 1 C 及び 1 1 D ) 骨髄腫細胞を、5 日間 ( 図 1 1 A 及び 1 1 C ) 及び 7 日間 ( 図 1 1 B 及び 1 1 D ) 薬物に暴露し、フローサイトメトリーによってアネキシン V 結合及びヨウ化プロピジウムに対する細胞透過性を測定することによってアポトーシスを評価した。その後、早期アポトーシス及び後期

10

20

30

40

50

アポトーシスにおいて生きている細胞、ならびに死亡した細胞の相対的割合を決定した。DMSO、化合物A(2 μM)、レナリドマイド(2 μM)、ポマリドミド(1 μM)、または化合物AといずれかのIMiDとの組み合わせによって、細胞を治療した。化合物A(2 μM)による治療は、対照細胞と比較してアポトーシスの小さな増加をもたらした一方で、いざれかのIMiDによる治療は、療法の時点で著しくよりアポトーシス性の細胞をもたらした。しかしながら、化合物AといずれかのIMiDとの組み合わせは、アポトーシス性細胞のパーセンテージの相乗的増加をもたらした。アポトーシスを活発に受ける細胞のパーセンテージはまた、薬物組み合わせに対するより長い暴露時間とともに増加した。

## 【0198】

10

実施例12：HDAC6阻害剤及びIMiDの組み合わせは、MYC、IRF4、及びCRBNのmRNA及びタンパク質発現レベルを減少させ、P21発現を増加させる

本実施例は、MYC、IRF4、及びCRBNの発現レベルが化合物A及びIMiDでの治療によって減少する一方で、P21の発現がこの組み合わせでの治療によって増加することを示す。

## 【0199】

20

DMSO、化合物A(2 μM)、レナリドマイド(1 μM)、ポマリドミド(1 μM)、または化合物AといずれかのIMiDとの組み合わせによって、H929骨髄腫細胞を治療し、24、48、及び72時間後に全RNAを収集した。その後、定量的逆転写PCRを実行して、各時点でのMYC(図12A)、IRF4(図12B)、CRBN(図12C)、及びP21(図12D)の相対転写レベルを評価した。MYC及びIRF4は多発性骨髄腫細胞において過剰発現する非常に重要な転写因子であり、骨髄腫細胞は両方の転写物への依存を呈することが以前に示された(Nature, 454: 226; Biol, 120: 2450)一方で、CRBNの発現はIMiDでの細胞の治療によって阻害されることが以前に示された。すべての3つの遺伝子がすべての単一剤治療によって減少した一方で、化合物A及びいざれかのIMiDによる組み合わせ治療は、これらの重要な転写物の発現の更なる減少をもたらした。P21は細胞周期の阻害剤であるため、P21の増加した発現が増殖を阻害することが期待される。MYC及びIRF4の低下、ならびにP21発現の増加を、組み合わせ治療の48時間後のH929細胞中の免疫プロットによって、タンパク質レベルで確認した(図12E)。組み合わせ治療によるPARP開裂の誘導によって、アポトーシスの誘導もまた確認した。チューブリンの高アセチル化の検出によって、化合物AによるHDAC6の阻害を確認した。

30

## 【0200】

実施例13：HDAC6阻害剤、レナリドマイド、及びデキサメタゾンの組み合わせは、十分に許容される

本実施例は、HDAC6阻害剤、IMiD、及びデキサメタゾンの組み合わせが、マウスにおいて十分に許容されることを示す。

## 【0201】

40

ビヒクル、化合物A単体、レナリドマイド+デキサメタゾン、またはレナリドマイド、デキサメタゾン、及び化合物Aの三重組み合わせによって、SCIDベージュマウスを治療した。投薬の開始と比較した体重パーセント変化を決定し、平均変化±標準偏差をプロットした。100mpk、経口、1日2回の化合物A、15mpk、腹腔内、1日1回のレナリドマイド、及び5mpk、腹腔内、1日1回のデキサメタゾンのすべての治療を、1週間に5回、3周期間投薬した。すべての治療は明白な毒性の証拠を有さず、最小体重減少後に完全に回復して、十分に許容された。図13Aを参照されたい。

## 【0202】

50

実施例14：HDAC6の選択的阻害剤である化合物Bは、多発性骨髄腫(MM)細胞において免疫調節薬(IMiD)と協働する

ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)酵素はMMにおいて魅力的な治療的標的となるが、非選択的HDAC阻害剤は、特に他の治療剤との組み合わせで、患者における用量制限

毒性つながっている。H D A C 6 に対して 11 倍選択的な、ファーストインクラスの経口的に利用可能な H D A C 阻害剤であるリコリノstatt (R i c o l i n o s t a t) (化合物 A ) は、M M の事前臨床モデルにおいてインビトロ及びインビボでボルテゾミブと協働し (B l o o d , 20 [ 210 ] : 4061 ) 、これまでのところ第 I 相試験において改善された安全性及び許容性プロファイルを実証している (R a j e , e t a l , E H A , 2014 ) 。これらの発見に基づいて、化合物 B は、M M における臨床評価のために、H D A C 6 の第 2 世代の経口的に利用可能なアイソフォーム選択的阻害剤として開発されている。

### 【 0 2 0 3 】

M M における化合物 B に対する進行中の臨床開発プログラムを支持して、本明細書の化合物 B といずれかの I M i D とを組み合わせることが、インビトロでの M M 細胞の生存率の相乗的減少につながることが示される。図 9 E ~ F は、H D A C 6 阻害剤及び I M i D の組み合わせが骨髄腫細胞の増殖及び生存率における相乗的減少をもたらすことを示すグラフのセットである。図 9 E は、H 9 2 9 骨髄腫細胞が、レナリドマイド (上パネル) またはポマリドミド (下パネル) との組み合わせで、一定の比率で増加する用量の化合物 B に暴露された実験の結果を示す。図 9 F は、M M . 1 s 骨髄腫細胞が、レナリドマイド (上パネル) またはポマリドミド (下パネル) との組み合わせで、一定の比率で増加する用量の化合物 B に暴露された実験の結果を示す。

### 【 0 2 0 4 】

時間経過研究は、いずれかの I M i D に対する延長した暴露の後の細胞における細胞周期抑制の累積、及びこれらの細胞におけるアポトーシスの進行性誘導を実証した。しかし、注目すべきことに、いずれかの I M i D への化合物 B の添加は、アポトーシスを受ける M M 細胞のパーセンテージの相乗的増加をもたらした。図 1 0 E ~ F は、化合物 B 及び / または I M i D による多発性骨髄腫細胞の組み合わせ治療が減少した細胞周期の進行をもたらしたことを見出すグラフである。図 1 0 E は、D M S O 、化合物 B (2 μM) 、レナリドマイド (2 μM) 、ポマリドミド (1 μM) 、または化合物 B といずれかの I M i D との組み合わせによる、細胞周期阻害に対する、4 日間の H 9 2 9 骨髄腫細胞の治療の効果を示す。図 1 0 F は、D M S O 、化合物 B (2 μM) 、レナリドマイド (2 μM) 、ポマリドミド (1 μM) 、または化合物 B といずれかの I M i D との組み合わせによる、細胞周期阻害に対する、5 日間の M M 1 s 骨髄腫細胞の治療の効果を示す。図 1 1 E ~ F は、化合物 B 及び I M i D による多発性骨髄腫細胞の治療が、細胞アポトーシスにおける相乗的増加をもたらしたことを示すグラフである。図 1 1 E は、D M S O 、化合物 B (2 μM) 、レナリドマイド (2 μM) 、ポマリドミド (1 μM) 、または化合物 B といずれかの I M i D との組み合わせによる、アポトーシスの誘導に対する、4 日間の H 9 2 9 骨髄腫細胞の治療の効果を示す。図 1 1 F は、D M S O 、化合物 B (2 μM) 、レナリドマイド (2 μM) 、ポマリドミド (1 μM) 、または化合物 B といずれかの I M i D との組み合わせによる、アポトーシスの誘導に対する、5 日間の M M 1 s 骨髄腫細胞の治療の効果を示す。

### 【 0 2 0 5 】

分子レベルで、M M 細胞は、M Y C 及び I R F 4 転写因子の発現に依存することが知られている。図 8 D は、化合物 B 及びポマリドミド (化合物 F ) の組み合わせが、癌における重要な転写制御因子である M y c 発現の抑制につがなったことを示す、M M 1 s 細胞からの免疫プロットの画像を示す。アポトーシスのマーカー (開裂 P A R P 及びカスパーゼ ) は増加し、X I A P などのアポトーシスの抑制因子は組み合わせ治療によって減少した。図 1 2 F は、単一剤のうちのいずれかと比較して、H 9 2 9 細胞中のタンパク質レベルで、化合物 B 及びレナリドマイドまたはポマリドミドのいずれかによる組み合わせ治療の 48 時間後の I R F 4 の低下を確認する免疫プロットの画像である。したがって、I M i D での治療は非常に重要な遺伝子 M Y C 及び I R F 4 の発現を低下させ、これは化合物 B + いずれかの I M i D での治療によって更に低下した。化合物 B による H D A C 1 、2 、及び 3 の低レベルの阻害の維持が、I M i D との組み合わせで本明細書に報告された遺伝

10

20

30

40

50

子発現への改良された効果に寄与する可能性があるものの、この効果の根底にある分子機構は、現在調査されている。

#### 【0206】

H929腫瘍異種移植片を担持するマウスを、最大42日間毎日、DMSO、化合物B(50mg/kg、腹腔内、1日1回)、ポマリドミド(1mg/kg、腹腔内、1日1回)、または化合物B(50mg/kg、腹腔内、1日1回)及びポマリドミド(1mg/kg、腹腔内、1日1回)の組み合わせによって治療した。組み合わせは、いずれかの単一剤と比較して、増加した全体的生存を示した。図7Bを参照されたい。図13Bは、CB17-SCIDマウスの体重に対する、ビヒクル、化合物B単体、ポマリドミド単体、またはポマリドミド及び化合物Bの組み合わせによる治療の効果を示すグラフである。これらの治療は、体重減少及び明白な毒性の証拠がなく、大いに十分に許容された。  
10

#### 【0207】

リコリノstatt(化合物A)に対する類似した許容性及び効力プロファイルを実証することによって、これらの発見は、MM患者における、IMiDとの組み合わせでの化合物Bの臨床評価に対する支持を提供する。

#### 【0208】

##### 参照による組み込み

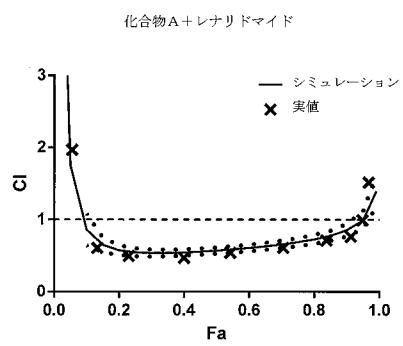
本出願全体を通して引用される、すべての参考文献の内容(文献の参考文献、発行された特許、公開された特許出願、及び同時係属中の特許出願を含む)は、それらの全体が、これにより明白に本明細書に組み込まれる。別段定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、当業者に一般的に知られる意味と一致する。  
20

#### 【0209】

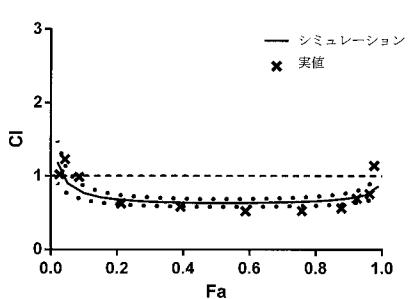
##### 等価物

当業者は、単に通例の実験方法を使用して、本明細書に記載される本発明の特定の実施形態の多くの等価物を認識するか、または確認することができるであろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲によって網羅されることが意図される。

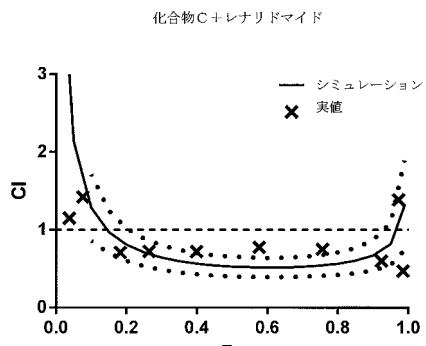
【図 9 A】



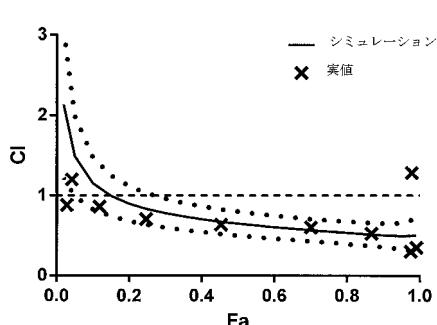
化合物A+ポマリドミド



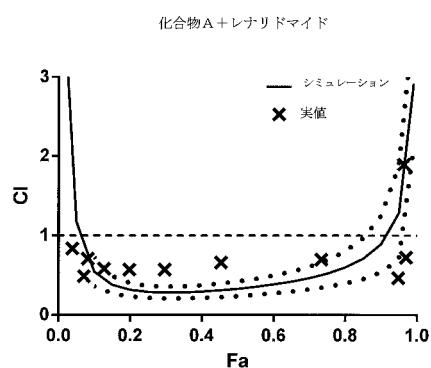
【図 9 B】



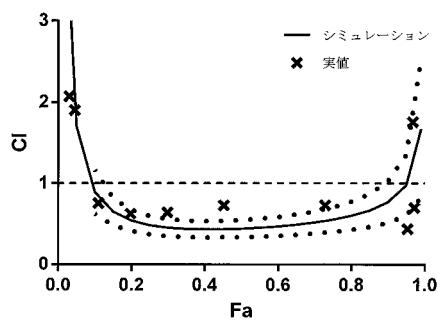
化合物C+ポマリドミド



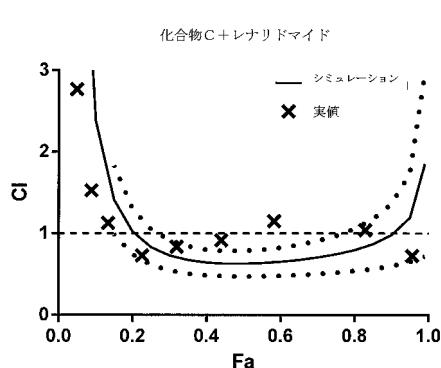
【図 9 C】



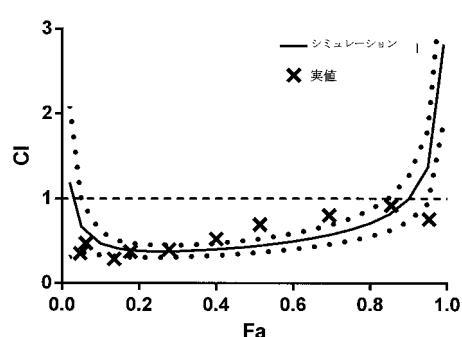
化合物A+ポマリドミド



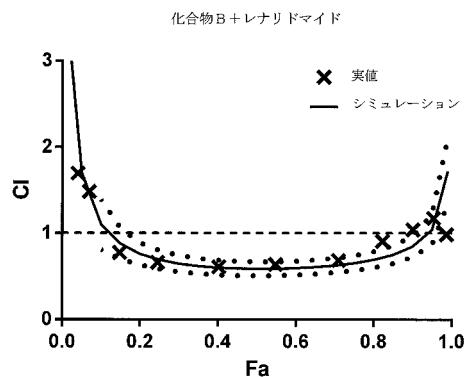
【図 9 D】



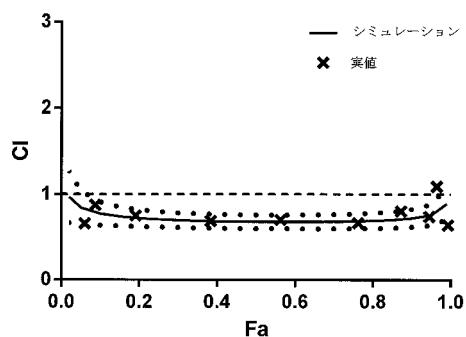
化合物C+ポマリドミド



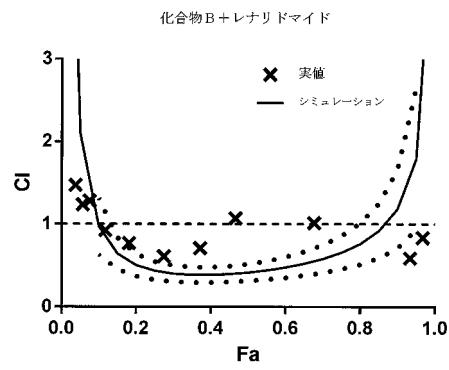
【 図 9 E 】



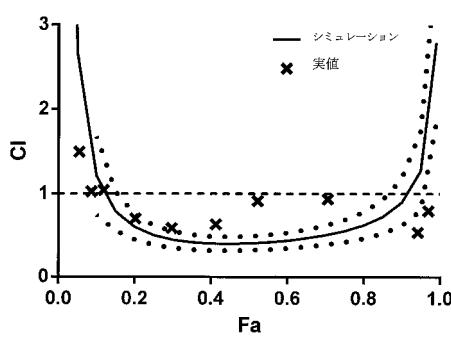
#### 化合物 B + ポマリドミド



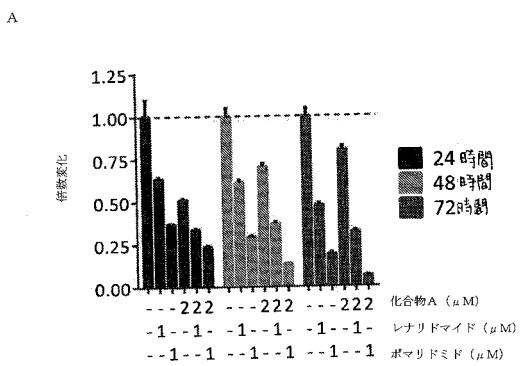
【 図 9 F 】



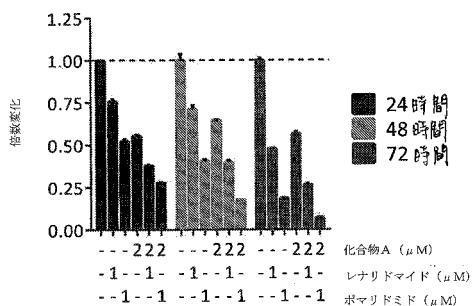
化合物B±ボマリドミド



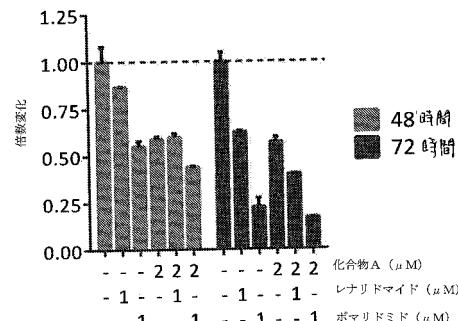
【 図 1 2 A 】



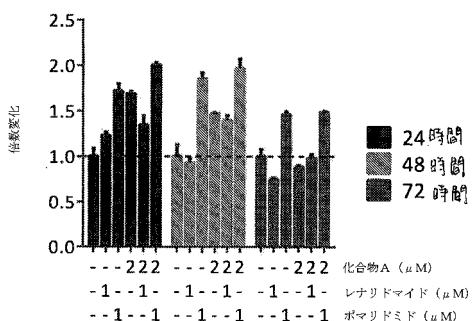
B



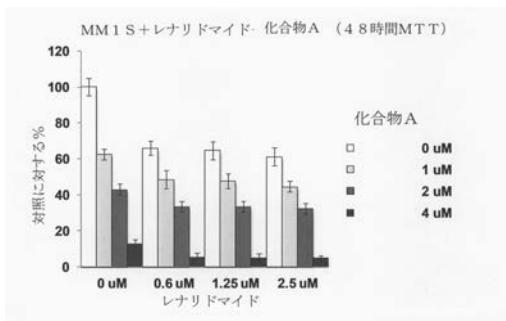
【 図 1 2 B 】



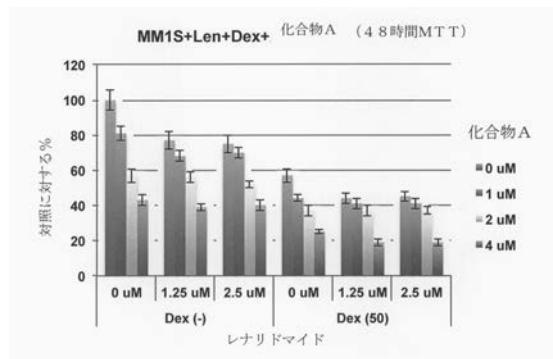
D



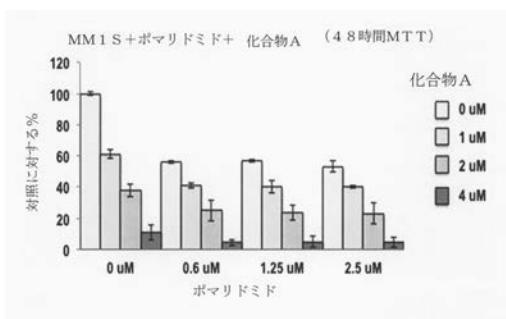
【図1】



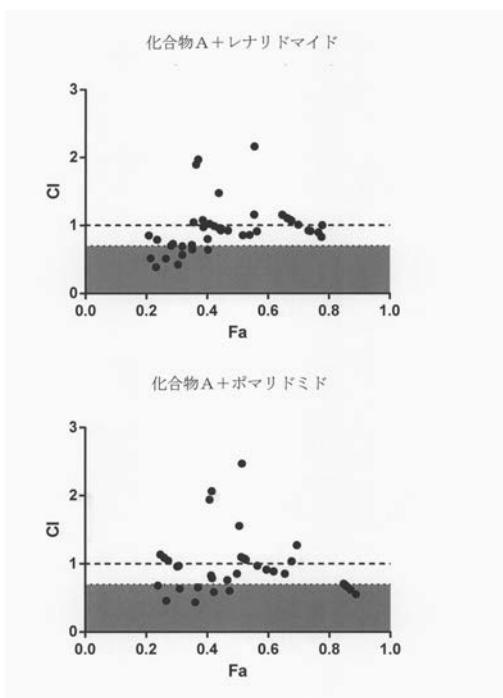
【図3】



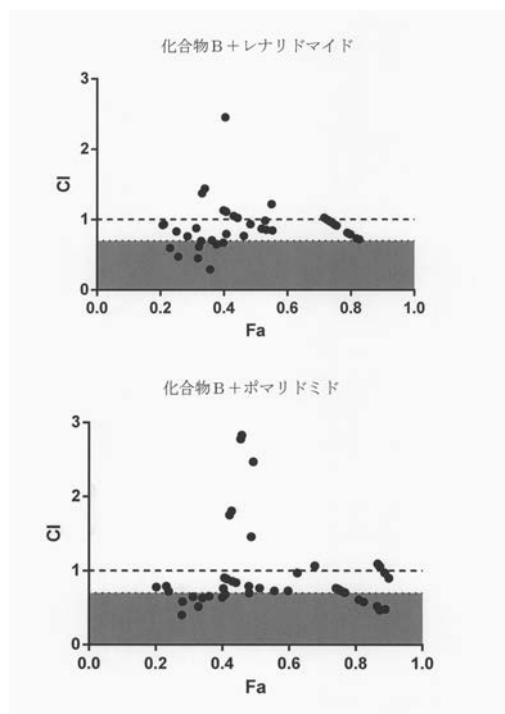
【図2】



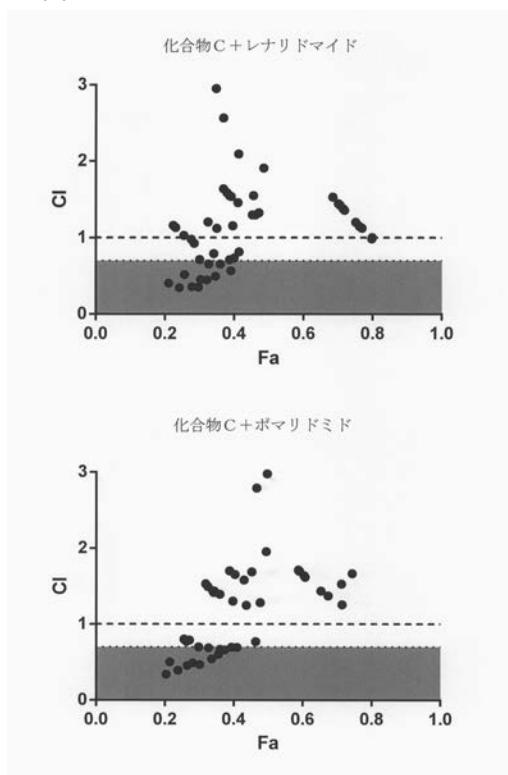
【図4 A】



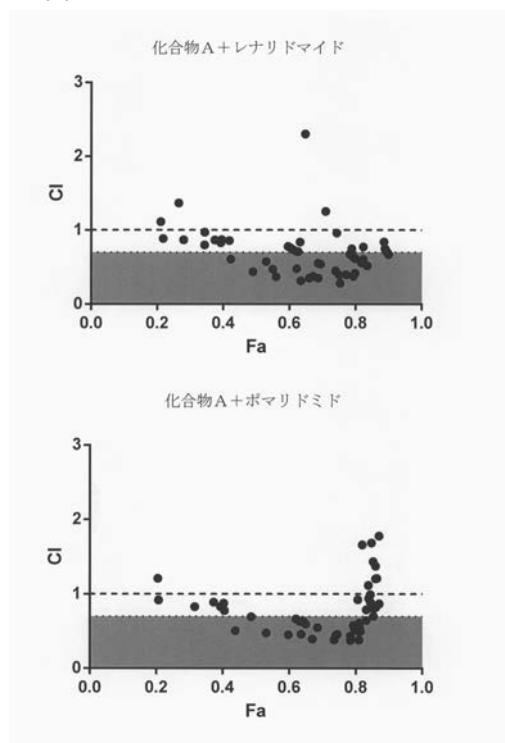
【図4 B】



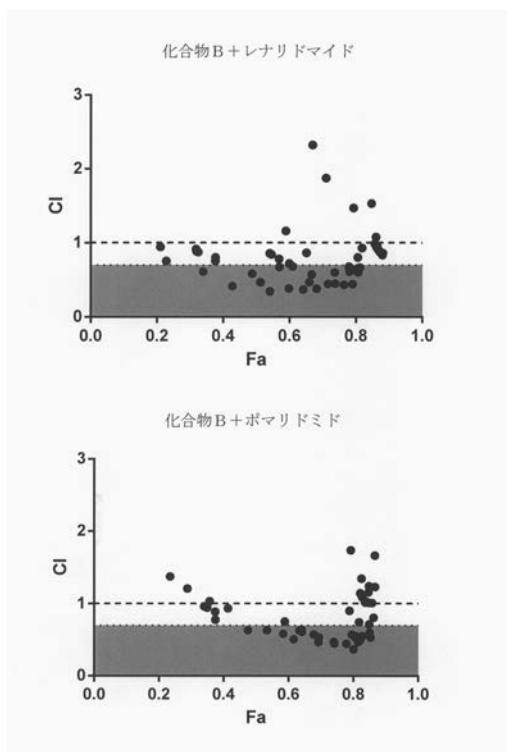
【図 4 C】



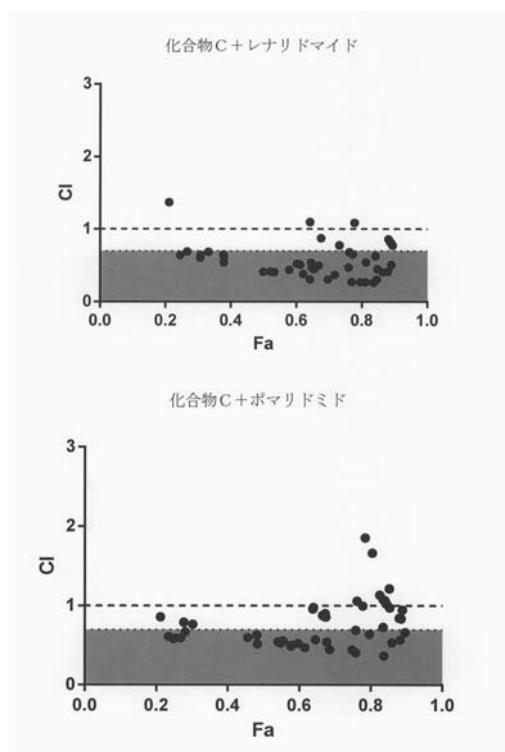
【図 5 A】



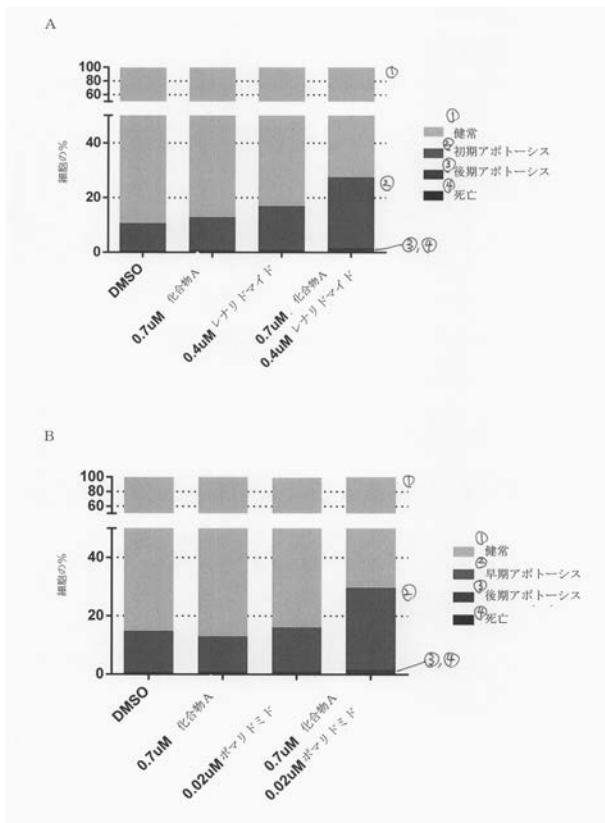
【図 5 B】



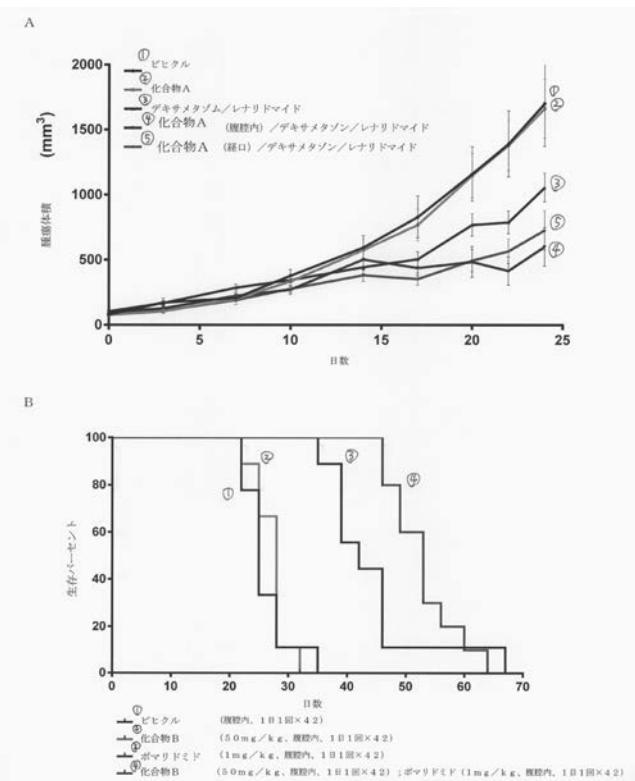
【図 5 C】



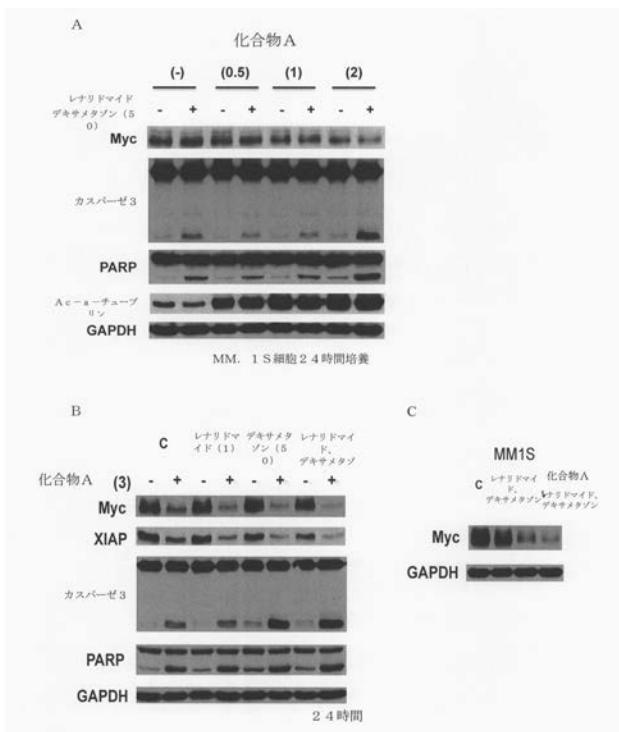
【図6】



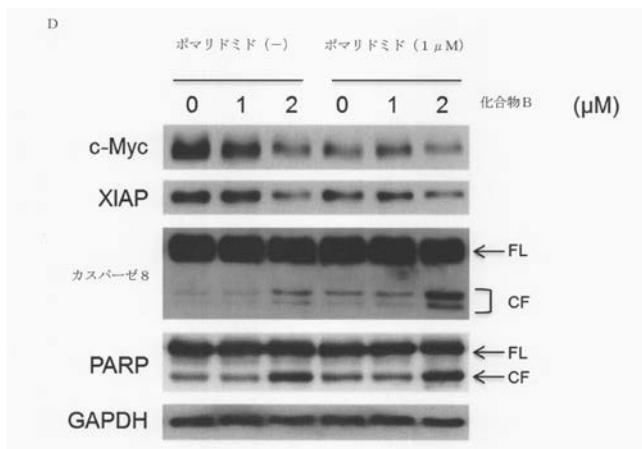
【図7】



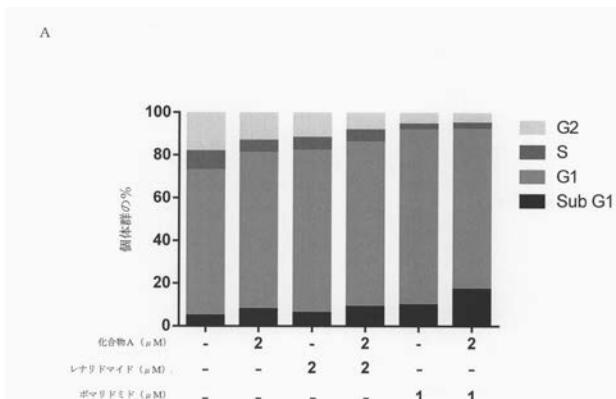
【図8 A】



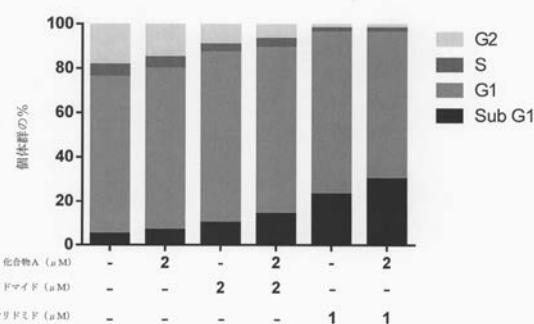
【図8 B】



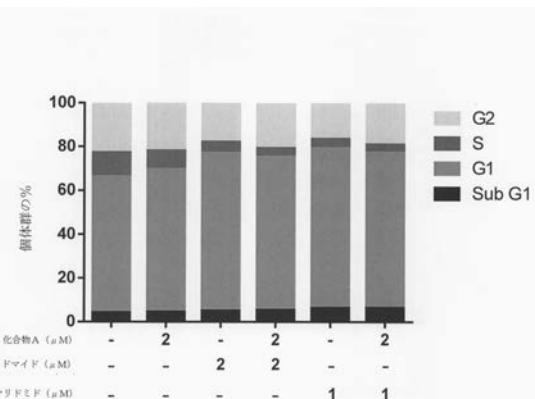
【図 10 A】



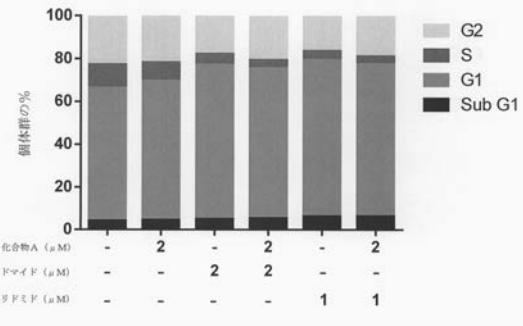
B



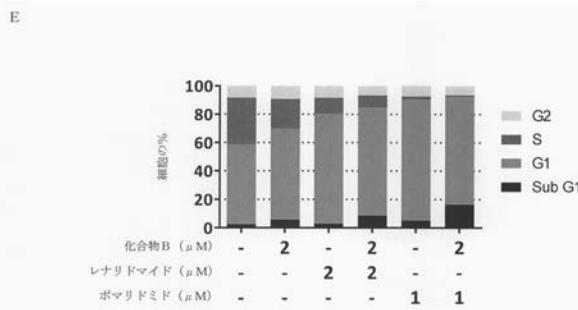
【図 10 B】



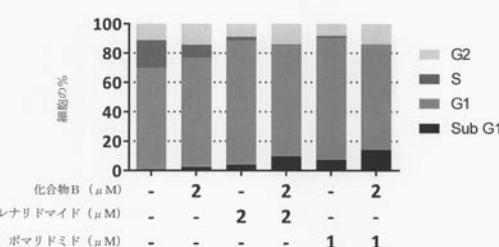
D



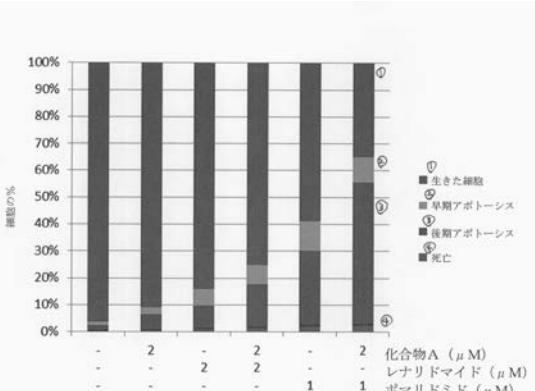
【図 10 C】



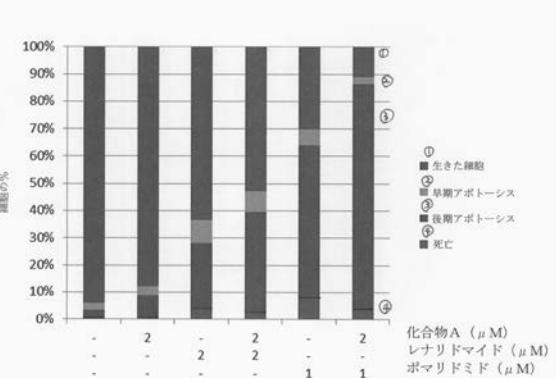
F



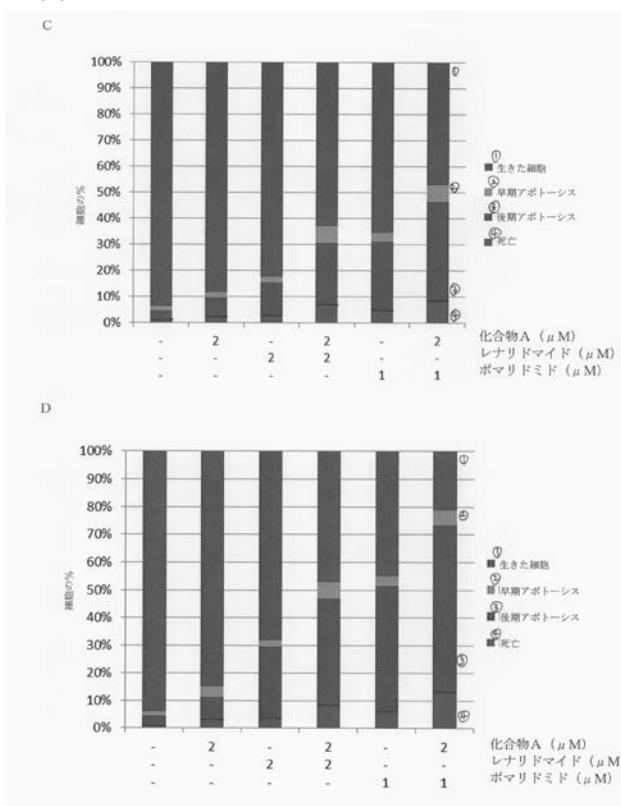
【図 11 A】



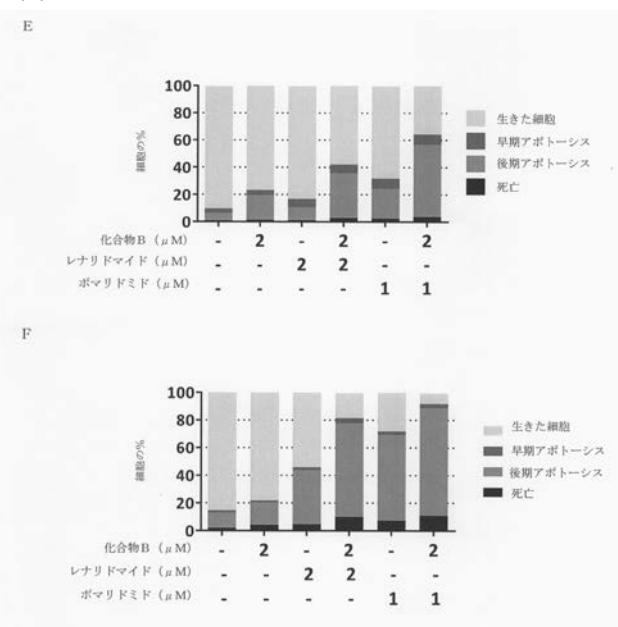
B



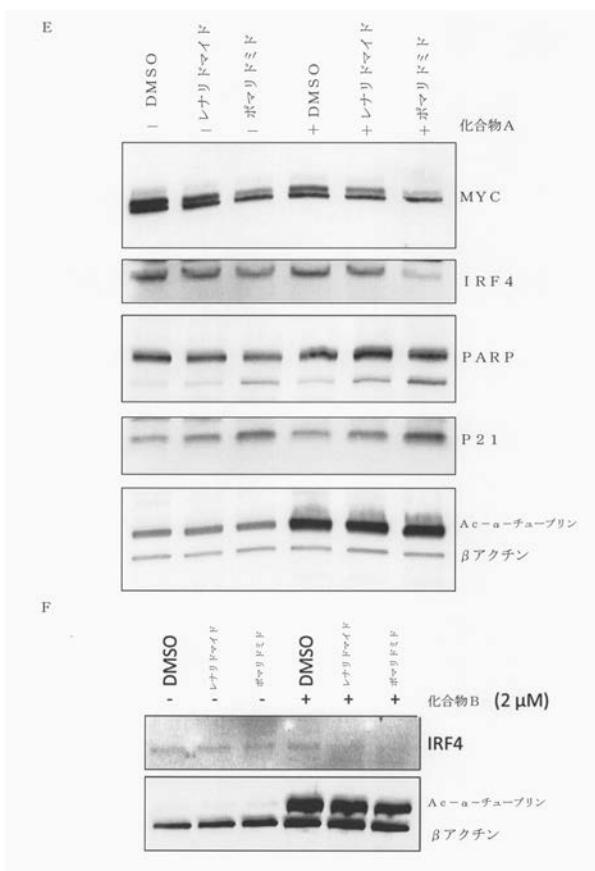
【図 1 1 B】



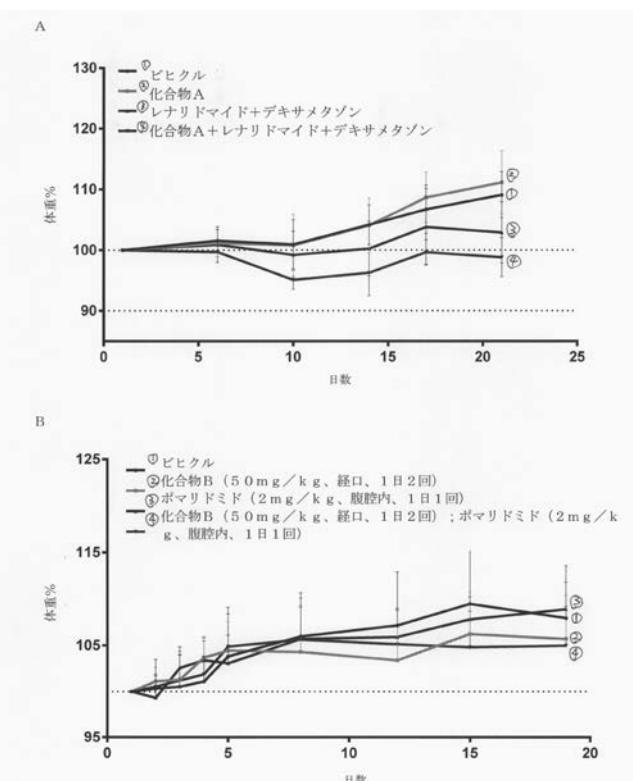
【図 1 1 C】



【図 1 2 C】



【図 1 3】



## 【国際調査報告】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US 2014/059387															
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <i>A61K 31/16 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</i>																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  A61K 31/00, 31/16, 31/505, A61P 35/00																	
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)  Esp@cenet, PubMed, USPTO DB, PatSearch (RUPTO internal), PAJ																	
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2012/068109 A2 (ACETYLON PHARMACEUTICALS) 24.05.2012, p.3, 4, 6, 19, 29-31, 37-38, 55-56, 59, 60, 64, claims</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-3, 7-9, 13-15, 19-21, 25-27, 31-33, 38-41, 43-44, 46</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">4-6, 10-12, 16-18, 22-24, 28-30, 34-37, 42, 45</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 2013/0177642 A1 (CELGENE CORPORATION) 11.07.2013, paragraphs [0015], [0017], [0032]-[0038], [0225]-[0226], claim 50</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">4-6, 16-18, 22-24, 34-37</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 2011/091213 A2 (ACETYLON PHARMACEUTICALS) 28.07.2011, p.18, 26, 59</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">10-12, 28-30</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2012/068109 A2 (ACETYLON PHARMACEUTICALS) 24.05.2012, p.3, 4, 6, 19, 29-31, 37-38, 55-56, 59, 60, 64, claims	1-3, 7-9, 13-15, 19-21, 25-27, 31-33, 38-41, 43-44, 46	Y		4-6, 10-12, 16-18, 22-24, 28-30, 34-37, 42, 45	Y	US 2013/0177642 A1 (CELGENE CORPORATION) 11.07.2013, paragraphs [0015], [0017], [0032]-[0038], [0225]-[0226], claim 50	4-6, 16-18, 22-24, 34-37	Y	WO 2011/091213 A2 (ACETYLON PHARMACEUTICALS) 28.07.2011, p.18, 26, 59	10-12, 28-30
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	WO 2012/068109 A2 (ACETYLON PHARMACEUTICALS) 24.05.2012, p.3, 4, 6, 19, 29-31, 37-38, 55-56, 59, 60, 64, claims	1-3, 7-9, 13-15, 19-21, 25-27, 31-33, 38-41, 43-44, 46															
Y		4-6, 10-12, 16-18, 22-24, 28-30, 34-37, 42, 45															
Y	US 2013/0177642 A1 (CELGENE CORPORATION) 11.07.2013, paragraphs [0015], [0017], [0032]-[0038], [0225]-[0226], claim 50	4-6, 16-18, 22-24, 34-37															
Y	WO 2011/091213 A2 (ACETYLON PHARMACEUTICALS) 28.07.2011, p.18, 26, 59	10-12, 28-30															
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.															
* Special categories of cited documents:  “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “E” earlier document 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																	
Date of the actual completion of the international search  28 January 2015 (28.01.2015)		Date of mailing of the international search report  05 February 2015 (05.02.2015)															
Name and mailing address of the ISA/RU: Federal Institute of Industrial Property, Berezhkovskaya nab., 30-1, Moscow, G-59, GSP-3, Russia, 125993 Facsimile No: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37		Authorized officer  O.Skandari  Telephone No. 495 531 65 15															

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US 2014/059387
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PAOLA NERI et al. <i>In vivo</i> anti-myeloma activity and modulation of gene expression profile induced by valproic acid, a histone deacetylase inhibitor. British Journal of Haematology, 2008, 143(4), p.520-531, especially p.520, 523, 527, 528	42,45

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2015)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,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,D0,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,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

(72)発明者 スティーヴン・ノーマン・クエイル

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 2 4 4 5 ・ブルックリン・リンデン・ストリート・6 5 ・  
# 1

(72)発明者 サイモン・スチュワート・ジョーンズ

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 1 4 5 1 ・ハーヴィード・ウェストコット・ロード・4 6

(72)発明者 ケネス・シー・アンダーソン

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 2 4 8 2 ・ウェルスレイ・ウェ斯顿・ロード・2 6 4

(72)発明者 テル・ヒデシマ

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 2 4 4 6 ・ブルックリン・フランシス・ストリート・7 2

F ターム(参考) 4C084 AA22 MA13 MA17 MA23 MA27 MA31 MA35 MA37 MA43 MA52

MA55 MA60 MA63 MA66 NA07 ZB072 ZB112 ZB261 ZB262 ZC201  
ZC202

4C086 AA01 AA02 BC21 BC42 DA10 GA07 MA02 MA03 MA04 MA13  
MA17 MA23 MA27 MA31 MA35 MA37 MA43 MA52 MA55 MA60  
MA63 MA66 NA07 ZB07 ZB11 ZB26 ZC20