

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6911047号

(P6911047)

(45) 発行日 令和3年7月28日 (2021.7.28)

(24) 登録日 令和3年7月9日 (2021.7.9)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/55 (2006.01) A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/506 (2006.01) A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 32 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2018-553357 (P2018-553357)	(73) 特許権者	594197872
(86) (22) 出願日	平成29年4月5日 (2017.4.5)		イーライ リリー アンド カンパニー
(65) 公表番号	特表2019-511526 (P2019-511526A)		アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
(43) 公表日	平成31年4月25日 (2019.4.25)		8 5 インディアナポリス リリー コー
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/026134		ポレイト センター (番地なし)
(87) 国際公開番号	W02017/180389	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成29年10月19日 (2017.10.19)		弁理士 小林 浩
審査請求日	令和2年4月2日 (2020.4.2)	(74) 代理人	100095360
(31) 優先権主張番号	62/321, 311		弁理士 片山 英二
(32) 優先日	平成28年4月12日 (2016.4.12)	(74) 代理人	100120134
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100162617
			弁理士 大賀 沙央里
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がんの処置のための、Notch阻害剤およびCDK4/6阻害剤の併用療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

肺がんを処置する方法において用いるための、化合物 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物を含む医薬組成物であって、

前記方法が、4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物を、N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩と組み合わせて投与することを含む、
 医薬組成物。

【請求項2】

肺がんを処置する方法において用いるための、化合物 N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、

10

20

前記方法が、N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を、4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物と組み合わせて投与することを含む、

医薬組成物。

【請求項 3】

肺がんの処置に組み合わせて用いるための、4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物と、N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩との組み合わせ物。

10

【請求項 4】

肺がんの処置における同時、別々または逐次の使用のための組み合わせ調製物として、4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を含む製品。

20

【請求項 5】

前記肺がんが非小細胞肺がんである、請求項 1 もしくは 2 に記載の医薬組成物、または請求項 3 に記載の組み合わせ物、または請求項 4 に記載の製品。

【請求項 6】

4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物と、N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩とを、同時、別々または逐次に投与することにより肺がんの処置において使用するための、請求項 1、2、もしくは 5 に記載の医薬組成物、または請求項 3 もしくは 5 に記載の組み合わせ物、または請求項 4 もしくは 5 に記載の製品。

30

【請求項 7】

4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物の量が、2 . 5 m g から 7 5 m g の範囲である、請求項 1、2、5、もしくは 6 に記載の医薬組成物、または請求項 3、5、もしくは 6 に記載の組み合わせ物、または請求項 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の製品。

40

【請求項 8】

4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容さ

50

れる塩もしくは水和物の量が、5 m g から 5 0 m g の範囲である、請求項 7 に記載の医薬組成物、または請求項 7 に記載の組み合わせ物、または請求項 7 に記載の製品。

【請求項 9】

4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物の量が、2 5 m g である、請求項 7 に記載の医薬組成物、または請求項 7 に記載の組み合わせ物、または請求項 7 に記載の製品。

【請求項 1 0】

4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物の量が、5 0 m g である、請求項 7 に記載の医薬組成物、または請求項 7 に記載の組み合わせ物、または請求項 7 に記載の製品。

10

【請求項 1 1】

4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物が、5 日間 1 日おきに 1 日 1 回投薬し、続いて 2 日間は投薬しない (T . I . W .) 投薬スケジュールで用いられる、請求項 7 に記載の医薬組成物、または請求項 7 に記載の組み合わせ物。

20

【請求項 1 2】

N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩の量が、7 5 m g から 2 0 0 m g の範囲である、請求項 1、2、および 5 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物、または請求項 3 および 5 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ物、または請求項 4 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の製品。

【請求項 1 3】

N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩の量が、1 0 0 m g から 1 5 0 m g の範囲である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物、または請求項 1 2 に記載の組み合わせ物、または請求項 1 2 に記載の製品。

30

【請求項 1 4】

N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩の量が、1 0 0 m g である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物、または請求項 1 2 に記載の組み合わせ物、または請求項 1 2 に記載の製品。

40

【請求項 1 5】

N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩の量が、1 5 0 m g である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物、または請求項 1 2 に記載の組み合わせ物、または請求項 1 2 に記載の製品。

【請求項 1 6】

N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される

50

塩が、1日2回（B・I・D・）の投薬スケジュールで用いられる、請求項12に記載の医薬組成物、または請求項12に記載の組み合わせ物、または請求項12に記載の製品。

【請求項17】

4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩が、経口投与用に製剤化される、請求項1、2、および5 ~ 16 のいずれか1項に記載の医薬組成物、または請求項3および5 ~ 16 のいずれか1項に記載の組み合わせ物、または請求項4 ~ 10、および12 ~ 15 のいずれか1項に記載の製品。

10

【請求項18】

肺がんの処置に組み合わせて用いる、第1の医薬の製造のための、4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物の使用、および第2の医薬の製造のための、N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩の使用。

20

【請求項19】

前記肺がんが非小細胞肺がんである、請求項18に記載の使用。

【請求項20】

前記使用が、4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を同時、別々または逐次に投与することによる肺がんの処置である、請求項18または19に記載の使用。

30

【請求項21】

前記第1の医薬が、2.5 mg から 75 mg の範囲の量の4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である、請求項18 ~ 20 のいずれか1項に記載の使用。

【請求項22】

前記第1の医薬が、5 mg から 50 mg の範囲の量の4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である、請求項21に記載の使用。

40

【請求項23】

前記第1の医薬が、25 mg の量の4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である、請求項21に記載の使

50

用。

【請求項 2 4】

前記第 1 の医薬が、50 mg の量の 4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2, 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物である、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記第 1 の医薬が、5 日間は 1 日おきに 1 日 1 回投薬し、続いて 2 日間は投薬しない (T . I . W .) 投薬スケジュールで用いられるように製剤化される、請求項 1 8 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

10

【請求項 2 6】

前記第 2 の医薬が、75 mg から 200 mg の範囲の量の N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記第 2 の医薬が、100 mg から 150 mg の範囲の量の N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 6 に記載の使用。

20

【請求項 2 8】

前記第 2 の医薬が、100 mg の量の N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記第 2 の医薬が、150 mg の量の N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 2 6 に記載の使用。

30

【請求項 3 0】

前記第 2 の医薬が、1 日 2 回 (B . I . D .) の投薬スケジュールで用いられるように製剤化される、請求項 1 8 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 1】

前記第 1 の医薬および前記第 2 の医薬が、経口投与用に製剤化される、請求項 1 8 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 2】

40

4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2, 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を含む、肺がんの処置に用いるための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の概要】

【0001】

50

本発明は、4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物 (化合物 A) および N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩 (化合物 B) を用いるがん併用療法、ならびに急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、乳がん、卵巣がん、悪性黒色腫、肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、肉腫、デスモイド腫瘍、腺様嚢胞癌腫 (A C C)、結腸直腸がん、前立腺がんまたは髄芽腫を処置するために組合せを使用する方法に関する。

10

【 0 0 0 2 】

4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物は、N o t c h 経路シグナル伝達阻害剤化合物である。N o t c h シグナル伝達は、発達および組織恒常性維持中に重要な役割を果たす。リガンドおよび / または受容体の突然変異、増幅または過剰発現による N o t c h シグナル伝達の調節不全は、多数の悪性腫瘍に関係する。N o t c h シグナル伝達の阻害は、がん治療剤の開発のための潜在的標的である。化合物 A ならびにこの化合物を製造および使用する方法は、T 細胞急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、赤白血病、乳がん、卵巣がん、メラノーマ、肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、結腸直腸がん、頭頸部がん、子宮頸がん、前立腺がん、肝臓がん、扁平細胞癌腫 (口腔)、皮膚がんおよび髄芽腫の処置を含み、国際公開第 2 0 1 3 / 0 1 6 0 8 1 号パンフレットに開示されている。化合物 A は、第 1 相臨床試験、および規定された分子経路変更または組織ベースの悪性の腫瘍を有する拡大コホートにおいて、ならびに T 細胞急性リンパ芽球性白血病または T 細胞リンパ芽球性リンパ腫 (T - A L L / T - L B L) を有する患者における臨床試験において、調査されているところである。

20

【 0 0 0 3 】

N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (アベマシクリブ) は、サイクリン依存性キナーゼ 4 および 6 (C D K 4 / 6) の阻害剤である。ヒト腫瘍を含めて、多くの哺乳動物の腫瘍は、サイクリン依存性キナーゼ (C D K) C D K 4 および C D K 6 の活性化に至ることがある変更を獲得する。これらの変更は、C D K 4 および C D K 6 を直接活性化する突然変異、サイクリン D など様々なタンパク質アクチベーターの発現を増加させる遺伝子増幅、ならびに p 1 6 などタンパク質阻害剤の発現を低減する遺伝子損失を含む。これらの様々な機序ならびに網膜芽細胞腫 (R b) の減少は、正常条件下で成長を刺激するのに必要とされる外部成長因子および分裂促進的シグナル伝達経路への依存性を減少することによって、増殖能の増強に至ることがある。アベマシクリブならびにこの化合物を製造および使用する方法は、結腸直腸がん、乳がん、卵巣がん、肺がん、殊に非小細胞肺癌 (N S C L C)、前立腺がん、悪性黒色腫および転移性悪性黒色腫を含めたメラノーマ、膵臓がん、神経膠芽腫、髄芽腫、マントル細胞リンパ腫、慢性骨髄性白血病 (C M L)、ならびに急性骨髄性白血病 (A M L) の処置を含み、国際公開第 2 0 1 0 / 0 7 5 0 7 4 号パンフレットに開示されている。化合物 B は、転移性乳がん、フルベストラントとの組合せで転移性乳がん、K R A S 突然変異体非小細胞肺癌 (N S C L C)、レトロゾールまたはアナストロゾールとの組合せで転移性乳がん、およびマントル細胞リンパ腫を処置するための臨床試験において調査されているところである。

30

40

【 0 0 0 4 】

C D K 4 阻害剤および C D K 6 阻害剤ならびに N o t c h シグナル伝達経路阻害剤の組合せは、当技術分野において企図されてきた : Joshi et al., Blood, 2009, 113(8): 168

50

9-1698; Rao et al., Cancer Res., 2009, 69(7): 3060-3068。

【 0 0 0 5 】

がんを有する患者のための現存の処置選択肢にもかかわらず、処置レジメンにおいて、増強された効力およびより低い毒性の一方または両方を与える新たなおよび異なる治療が必要とされ続けている。

【 0 0 0 6 】

本発明は、化合物 A と化合物 B を組み合わせた活性に由来して、いずれかの薬剤単独で提供される治療効果と比較した場合に、有益な治療効果を提供すると考えられる。

【 0 0 0 7 】

本発明の一態様は、有効量の 4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2, 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および有効量の N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を、処置を必要とする患者に投与することを含む、患者における急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、乳がん、卵巣がん、悪性黒色腫、肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、肉腫、デスモイド腫瘍、腺様嚢胞癌腫 (A C C)、結腸直腸がん、前立腺がんまたは髄芽腫を処置する方法を提供する。

【 0 0 0 8 】

本発明のさらなる態様は、有効量の 4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2, 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および有効量の N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を、処置を必要とする患者に投与することを含む、患者における肺がんを処置する方法を提供する。

【 0 0 0 9 】

本発明の別の態様は、有効量の 4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2, 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および有効量の N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を、処置を必要とする患者に、同時に、別々にまたは逐次に投与することを含む、患者における急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、乳がん、卵巣がん、悪性黒色腫、肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、肉腫、デスモイド腫瘍、腺様嚢胞癌腫 (A C C)、結腸直腸がん、前立腺がんまたは髄芽腫を処置する方法を提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明のさらなる態様は、有効量の 4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2, 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および有効量の N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を、処置を必要とする患者に、同時に、別々にまたは逐次に投与することを含む、患者における肺がん

10

20

30

40

50

を処置する方法を提供する。

【 0 0 1 1 】

本発明の別の態様は、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、乳がん、卵巣がん、悪性黒色腫、肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、肉腫、デスモイド腫瘍、腺様嚢胞癌腫（ACC）、結腸直腸がん、前立腺がんまたは髄芽腫の処置における同時、別々または逐次の使用のための；化合物 4，4，4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物；および化合物 N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【 0 0 1 2 】

本発明のさらなる態様は、肺がんの処置における同時、別々または逐次の使用のための；化合物 4，4，4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物；および化合物 N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【 0 0 1 3 】

本発明のさらなる態様は、以下を提供する：急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、乳がん、卵巣がん、悪性黒色腫、肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、肉腫、デスモイド腫瘍、腺様嚢胞癌腫（ACC）、結腸直腸がん、前立腺がんまたは髄芽腫の同時、別々または逐次の処置のための医薬の製造のための、4，4，4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩の使用。

30

【 0 0 1 4 】

本発明の別の態様は、以下を提供する：肺がんの同時、別々または逐次の処置のための医薬の製造のための、4，4，4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩の使用。

40

【 0 0 1 5 】

本発明のさらなる態様は、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、乳がん、卵巣がん、悪性黒色腫、肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、肉腫、デスモイド腫瘍、腺様嚢胞癌腫（ACC）、結腸直腸がん、前立腺がんまたは髄芽腫の処置において使用するための、各治療剤の別々の組成物または本発明の治療剤の組合せと、同時、別々または逐次の投与についての指示とを含む市販のパッケージである。

【 0 0 1 6 】

本発明のまたさらなる態様は、肺がんの処置において使用するための、各治療剤の別々の組成物または本発明の治療剤の組合せと、同時、別々または逐次の投与についての指示

50

とを含む市販のパッケージである。

【 0 0 1 7 】

化合物 4, 4, 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2, 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、(化合物 A) は、C A S 登録番号 1 4 2 1 3 8 - 8 1 - 4 を有する。代替として、該化合物は、N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 6, 7 - ジヒドロ - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 5 H - ピリド [3, 2 - a] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソエチル] - 4, 4, 4 - トリフルオロブタンアミドと名付けることができる。化合物 A を明確に同定するため、他の名前が使用され得る。

10

【 0 0 1 8 】

化合物 N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩、(化合物 B) は、C A S 登録番号 1 2 3 1 9 2 9 - 9 7 - 7 を有する。該化合物の一般名はアベマシクリブである。代替化合物名としては、2 - ピリミジンアミン、N - [5 - [(4 - エチル - 1 - ピペラジニル) メチル] - 2 - ピリジニル] - 5 - フルオロ - 4 [4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル] - 、1 - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン、および [5 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - フルオロ - 4 - (4 - フルオロ - 1 - イソプロピル - 2 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - アミンが挙げられる。化合物 B を明確に同定するため、他の名前が使用され得る。

20

【 0 0 1 9 】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくはヒトを指す。

【 0 0 2 0 】

「治療有効量」または「有効量」は、腫瘍細胞成長を阻害するとともに患者におけるがんの進行を排除または緩徐または抑止するのに必要な、化合物 A またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物あるいは化合物 A またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物を含有する医薬組成物の投与量、および化合物 B もしくはその薬学的に許容される塩または化合物 B もしくはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物の投与量を意味する。化合物 A またはその薬学的に許容される塩の予測投与量は、T . I . W . で 2 . 5 m g / 患者から 7 5 m g / 患者である。化合物 B またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物の予測投与量は、1 日 2 回 (B . I . D .) の投薬で、7 5 m g から 2 0 0 m g の範囲である。化合物 A またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物の好ましい投与量は、T . I . W . で 5 m g から 5 0 m g の範囲、および化合物 B またはその薬学的に許容される塩は、1 日 2 回で 1 0 0 m g から 1 5 0 m g の範囲であると予測される。患者を処置するのに必要とされる正確な投与量および処置時間の長さは、疾患の段階および重症度、ならびに個々の患者の特定の必要性および応答を考慮して、医師によって決定される。投薬投与は、より最適な治療的利益を患者に提供するとともに任意の薬物関連毒性を管理または改善させるように調整することができる。代替の投薬スケジュール、例えば 1 日 1 回 (Q D) 、1 日 2 回 (B . I . D .) 、1 日 3 回 (T . I . D .) ; 1 日おきに 1 日 1 回 (Q 2 D) 投薬 ; 5 日間は 1 日おきに 1 日 1 回投薬し、続いて 2 日間は投薬しない (T . I . W .) ; または 3 日毎 (Q 3 D) の投薬は、化合物 A および化合物 B の各々に適切であり得る。

30

40

【 0 0 2 1 】

50

本発明の併用療法は、処置を必要としている、肺がん患者または他の名称のがん患者に、化合物 A またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物の有効量を 14 ~ 28 日サイクルで各週（7 日）のうち 5 日間は 1 日おきに 1 日 1 回投薬し、2 日間は投薬とせず、化合物 B またはその薬学的に許容される塩を 14 ~ 28 日サイクルで 1 日 2 回投薬することによって実施される。

【0022】

「処置」、「処置する」および「処置すること」という用語は、患者が患っているがんのための介入の全スペクトル、例えば、症状の 1 つまたは複数を軽減、緩徐、停止または好転させるための、およびがんが実際に排除されなくてもがんの進行を遅延、停止または好転させるための、化合物 A および B の投与を含むと意味される。

10

【0023】

化合物 A またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物は、好ましくは、薬学的に許容される担体を使用するとともに様々な経路によって投与される医薬組成物として製剤化される。好ましくは、このような組成物は、経口投与用である。化合物 B またはその薬学的に許容される塩は、好ましくは、薬学的に許容される担体を使用するとともに様々な経路によって投与される医薬組成物として製剤化される。好ましくは、このような組成物は、経口投与用である。このような医薬組成物およびそれらを調製するためのプロセスは、当技術分野においてよく知られている。例えば、HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS, 5th edition, Rowe et al., Eds., Pharmaceutical Press (2006); および REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Troy, et al., Eds., 21st edition, Lippincott Williams & Wilkins (2006) を参照されたい。

20

【0024】

化合物 A および化合物 B の各々は、多数の無機および有機対イオンと反応することで、薬学的に許容される塩を形成することができる。このような薬学的に許容される塩およびそれらを調製するための共通の方法論は、当技術分野においてよく知られている。例えば、P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977 を参照されたい。

【0025】

本発明の併用療法の効果は、以下に限定されないが、腫瘍退縮、腫瘍の重量またはサイズの縮小、進行までの時間、全生存、無進行生存、全応答率、応答の持続期間、および腫瘍退縮がない転移拡散の阻害を含む、がん処置を評価することにおいて共通して使用される様々なエンドポイントによって測定することができる。

30

【0026】

「組合せ」および「医薬組合せ」という用語は、以下のいずれかを指す：1) 1 つの投与単位形態における固定用量組合せ；あるいは 2) 任意選択により組合せ投与のために一緒にパッケージされた非固定用量組合せ。

【0027】

「同時」投与という用語は、2 つの薬剤が、投与のための単一剤形に組み込まれる（固定用量組合せ）場合、ならびに化合物 A および化合物 B の各々が、化合物 A および B が協同治療効果を示すのを可能にする時間間隔内で、実質的に同時にまたは別々に独立して投与される場合など、単一の行為における患者への化合物 A および化合物 B の各々の投与を意味する。

40

【0028】

「別々の」投与という用語は、任意の順序で同時に、実質的に並行してまたは逐次に非固定用量組合せ剤形から患者への化合物 A および化合物 B の各々の投与を意味する。各化合物の投与について、特定の時間間隔が存在してもよい。

【0029】

「逐次」投与という用語は、別々の行為において非固定（別々の）剤形から患者への化合物 A および化合物 B の各々の投与を意味する。2 つの投与行為は、特定の時間間隔によ

50

って連結されてもよい。例えば、化合物 A を毎日投与すること、および化合物 B を隔日毎に投与すること。

【 0 0 3 0 】

「との組合せにおける」という成句は、処置を必要とするがん患者への化合物 A および化合物 B の各々の同時、別々および逐次の投与を含む。

【 0 0 3 1 】

「同時投与」または「組合せ投与」という用語は、単一患者への治療剤の投与を包含し、薬剤が、異なる投与経路によってまたは異なる時間で投与され得る処置レジメンを含む。

【 0 0 3 2 】

単独で投与される各薬剤の単純な相加効果よりも大きい、単一患者における効果を生成する 2 種の治療剤の有益な作用は、例えば、S i g m o i d - E m a x 方程式 (Holford and Scheiner, Clin. Pharmacokinet., 1981, 6: 429-453)、L o e w e 加法の方程式 (Loewe and Muischenk, Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 1926, 114: 313-326)、m e d i a n - e f f e c t 方程式 (Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul., 1984, 22: 27-55)、または B l i s s I n d e p e n d e n c e 方法など、当技術分野において知られている適当な方法を使用して算出することができる。各方程式または分析は、実験データに適用することで、薬物組合せの効果を判定することに役立つ対応グラフを発生させることができる。該方程式に関連した対応グラフとしては、濃度効果曲線、アイソボログラム曲線および組合せ指数曲線が挙げられる。

【 0 0 3 3 】

がんは、開始および進行が、DNA 修復、ゲノム安定性、細胞増殖、細胞死、接着、血管形成、侵入、ならびに細胞および組織の微小環境における転移を調節する 1 つまたは複数の遺伝子の異常機能によって誘発される、疾患の不均一集団であるとますます認識される。「がん」遺伝子の変異機能または異常機能は、自然発生の DNA 多型、ゲノムコピー数の変化 (増幅、欠失、染色体損失または複製を介する)、遺伝子および染色体構造の変化 (染色体転座、逆位、または遺伝子発現の調節解除に至る他の再構成を介する)、および点突然変異に起因し得る。がん性新生物は 1 つの異常な遺伝子機能によって誘発され、同じ異常な遺伝子機能によって維持され、または維持および進行は追加の異常な遺伝子機能によって悪化されることがある。

【 0 0 3 4 】

上に記述されている遺伝子の染色体異常を超えて、がんの各々は、DNA メチル化、ゲノムインプリンティングを含めたゲノムのエピジェネティック修飾、およびアセチル化、メチル化またはリン酸化によるヒストン修飾を含むこともある。エピジェネティック修飾は、悪性腫瘍の誘発および / または維持における役割を果たすことがある。

【 0 0 3 5 】

がんの性質は、注記されている通り、多因子性である。適切な状況下で、異なる作用機序を有する治療剤が組み合わせられ得る。しかしながら、異なる作用モードを有する治療剤の組合せを考えるだけでは、有利な効果を有する組合せに必ずしも至るわけでない。治療剤のそれぞれの独立した単剤治療と比較して、実証された有益な効果 (増強された効力および / またはより低い毒性などの治療効果) を与える特定の治療剤が好ましい。

【 0 0 3 6 】

本発明の組合せは、標準的治療に失敗したことがある肺がん患者の処置に特に適当である。これは、単剤治療に耐性を示すまたは本発明と異なる組合せに耐性を示す肺がんを有する患者を含む。

【 0 0 3 7 】

RECIST v1.1, Eisenhauer et al., European Journal of Cancer, 2009, 45, 228-247 による定義と一致する、「完全応答」(CR)、「部分応答」(PR)、「進行性疾患」(PD)、「安定疾患」(SD)、「客観的応答」(OR)という用語が使用される。

【 0 0 3 8 】

「疾患進行までの時間」(TTP)という用語は、初期処置の時からがんが進行するまでの週または月の単位で一般に測定された時間(RECIST v1.1 進行性疾患についての定義を参照されたい)を指し、これは、研究中の最も小さい和を参照として(これは、ベースライン和が研究で最も小さいならば、ベースライン和を含む)、標的病変の直径の和の少なくとも20%の増加である。20%の相対的増加に加えて、該和は、少なくとも5mmの絶対的増加も示さなければならない。1つまたは複数の新たな病変の出現も進行と考えられる。このような進行は、臨床医によって評価される。

【0039】

「TTPを延長すること」という用語は、i)未処置患者、またはii)化合物Aおよび化合物Bの両方未満で処置された患者に相対して、処置患者における疾患進行までの時間を増加させることを指す。

10

【0040】

「生存」という用語は、生き残っている患者を指し、全生存ならびに無進行生存を含む。

【0041】

「全生存」という用語は、診断または処置の時から1年、5年など、規定された時間期間の間生き残っている患者を指す。

【0042】

「無進行生存」という用語は、がんが進行せずに生き残っている患者を指す。

【0043】

本明細書で使用される場合、「生存を延長すること」という用語は、i)未処置患者、ii)化合物Aおよび化合物Bの両方未満で処置された患者、またはiii)対照処置プロトコルに相対して、処置患者における全生存または無進行生存を増加させることを意味する。生存は、処置の開始に続いてまたはがんの初期診断に続いて1カ月、6カ月、1年、5年または10年など、規定された時間期間モニタリングされる。

20

【0044】

「原発腫瘍」または「原発病変」という用語は、本来のがんを意味しており、患者体内の別の組織、器官または位置に位置される転移性の腫瘍または病変を意味していない。

【0045】

一実施形態において、化合物Aの用量は、最大耐用投与量が達せられるまで漸増され、本発明の化合物Bは、固定用量で投与される。代替として、化合物Aは固定用量で投与することができ、化合物Bの用量は漸増され得る。各患者は、化合物Aおよび/または化合物Bの用量を毎日または間欠的のいずれかで受けることができる。処置の効力は、このような研究において、例えば、12週後、18週後または24週後に、6週毎の症状スコアの評価によって決定することができる。

30

【0046】

4,4,4-トリフルオロ-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-7H-ピリド[2,3-d][3]ベンゾアゼピン-7-イル]アミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル]ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物は、国際公開第2013/016081号パンフレットに記載されている手順によって調製することができる。

40

【0047】

N-[5-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-[5-フルオロ-4-(7-フルオロ-3-イソプロピル-2-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミンまたはその薬学的に許容される塩は、国際公開第2010/075074号パンフレットに開示されている手順によって調製することができる。

【0048】

以下の生物学的実施例は、単独で化合物A、単独で化合物Bの各々ならびに化合物Aおよび化合物Bの組合せの活性を例示する。

50

【実施例】

【0049】

[生物学的実施例1]

非小細胞肺癌（NSCLC）株NCI-H441（HTB-174としてATCC（登録商標））およびNCI-H2122（CRL-5985としてATCC（登録商標））を、2 mMのL-グルタミン、10 mMのHEPES、1 mMのビルビン酸ナトリウム、4500 mg/Lのグルコース、1500 mg/Lの重炭酸ナトリウム、および10% ウシ胎児血清（FBS）が補充されたRPMI-1640培地中にて37℃で5% CO₂中、雰囲気中の湿度で成長させる。細胞をATCC手順に従って継代培養させ、増加する濃度のアベマシクリブメシレート（化合物B）を用いて、1 μMの化合物Aの存在下または非存在下のいずれかで処置する。細胞の成長を48時間後にCell Titer - Gloアッセイ（Promega）によって定量化する。各濃度での成長阻害を算出し、IC₅₀値を4パラメータ濃度応答曲線から決定する。成長曲線は、該組合せが一方の細胞株（H2122）において成長阻害を穏やかに増強したが両細胞株では増強しなかったことを示している。NCI-H441：化合物B IC₅₀ = 0.97 μM；化合物B + 化合物A IC₅₀ = 0.78 μM。NCI-H2122：化合物B IC₅₀ = 0.45 μM；化合物B + 化合物A IC₅₀ = 0.14 μM。

10

【0050】

時間経過研究：NCI-H441およびNCI-H2122 NSCLCの細胞株を、4時間または24時間の間1 μMの化合物Aで処置し、収集して、細胞周期阻害剤p21およびp27、ならびにホスホ-ヒストンH3（pHH3）（M期のためのマーカー）、Topo 2A（S期のためのマーカー）、ホスホ-ser780-RB（G1および同様にCDK4/6阻害のためのマーカー）およびサイクリンD1を含めて細胞周期進行のためのマーカーを含む細胞周期バイオマーカー発現に対する効果を評価する。pHH3、Topo 2A、pRBおよび全RBのわずかな低減が、H2122細胞において処置の24時間後に観察され、これは細胞周期の可能な阻害を示している。これらのデータは、H2122細胞における成長阻害についての観察と相関し、ここで、該組合せは細胞成長に対して中程度の影響を有した。

20

【0051】

濃度応答研究：H2122細胞を、様々な濃度（0.05 μM、0.1 μM、0.2 μM、0.4 μMおよび0.8 μM）の化合物Bを用いて、1 μMの化合物Aの存在下または非存在下で処置し、ここで、両化合物は同時に培養物に添加される。細胞を処置の24時間後に収集し、免疫プロットすることによって様々な細胞周期バイオマーカーの発現について評価する。選択的CDK4/6阻害剤として、化合物Bは、pRB（ホスホ-ser780-Rb）、全RB、Topo IIaおよびpHH3の濃度依存性阻害を示す。RBはCDK4/6の直接キナーゼ標的であるので、pRBの阻害は、CDK4/6阻害の直接的尺度を提供する。Topo IIaおよびpHH3の阻害は、それぞれ、細胞周期のS期およびM期を経る細胞周期進行の阻害を示す。該結果は、化合物Aが、化合物Bによる阻害に対するこれらのバイオマーカーの感受性をわずかに増加させることを示す。1 μMで単独の化合物Aは、これらのバイオマーカーの発現に対する効果を有していない。同じ研究をH441細胞株において実施する。この細胞株において、化合物B単独治療が化合物Aとの組合せ処置と比較された場合、細胞周期バイオマーカー発現の変化はない。これは、化合物Aの組合せが化合物Bによる成長阻害を増強しなかったことを示した細胞成長研究と一致する。

30

40

【0052】

濃度応答研究：H2122細胞を、様々な濃度（0.05 μM、0.1 μM、0.2 μM、0.4 μMおよび0.8 μM）の化合物Bを用いて、1 μMの化合物Aの存在下または非存在下で処置し、ここで、化合物Aは化合物Bの1日前に培養物に添加される。細胞を添加の24時間後に収集し、免疫プロットすることによって様々な細胞周期バイオマーカーの発現について評価する。選択的CDK4/6阻害剤として、化合物Bは、pRB（

50

ホスホ - s e r 7 8 0 - R b)、全 R B、T o p o I I A および p H H 3 の濃度依存性阻害を示す。R B は C D K 4 / 6 の直接キナーゼ標的であるので、p R B の阻害は C D K 4 / 6 阻害の直接的尺度を提供する。T o p o I I A および p H H 3 の阻害は、それぞれ、細胞周期の S 期および M 期を経る細胞周期進行の阻害を示す。該結果は、化合物 A が、化合物 B による阻害に対するこれらのバイオマーカーの感受性をわずかに増加させることを示している。1 μ M で単独の化合物 A は、これらのバイオマーカーの発現に対する効果を有していない。これらのデータは、両化合物が同時に添加された研究と異なっていない。

【 0 0 5 3 】

[生物学的実施例 2]

N C I - H 2 1 2 2 は、ヒト腺癌腫非小細胞肺癌細胞株 (C R L - 5 9 8 5 として A T C C (登録商標)) である。細胞を培養培地中にて 3 7 ° で 5 % C O ₂ 中、雰囲気中の湿度で成長させる。N C I - H 2 1 2 2 のための細胞培養培地は、2 m M の L - グルタミン、1 0 m M の 2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] エタンスルホン酸 (H E P E S)、1 m M のピルビン酸ナトリウム、4 5 0 0 m g / L のグルコース、1 5 0 0 m g / L の重炭酸ナトリウム、および 1 0 % ウシ胎児血清 (F B S) を有する R P M I - 1 6 4 0 である。

【 0 0 5 4 】

インビボ効力を評価するため、1 : 1 の M a t r i g e l (登録商標) ミックス (0 . 2 m L の体積) 中の 5 × 1 0 ⁶ 個の N C I - H 2 1 2 2 細胞を、皮下注射によって 6 ~ 8 週齢の胸腺欠損ヌード雌性マウス (H a r l a n L a b o r a t o r i e s) の後脚に移植する。移植直前に、動物に照射する (4 5 0 全身照射)。マウスに正常固形飼料を無制限に給餌した。腫瘍サイズが 1 5 0 ± 5 0 m m ³ に達した時に、0 . 2 5 % T w e e n (登録商標) 8 0 中 1 % カルボキシメチルセルロースナトリウム (N a - C M C) における化合物 A、またはリン酸緩衝液 p H 2 . 0 中 1 % ヒドロキシエチルセルロース (H E C) における化合物 B、または 0 . 2 m L の体積でのそれらのそれぞれのビヒクルの経口投与 (胃管栄養法) で、処置を開始する。化合物 A を 5 m g / k g または 8 m g / k g で水曜日、金曜日および月曜日のスケジュール (T I W) にて 2 週間投与し、化合物 B を 2 5 m g / k g または 5 0 m g / k g で毎日、1 4 日間投与する。

【 0 0 5 5 】

腫瘍成長および体重を、時間をかけてモニタリングすることで、毒性の効力および兆候を評価する。腫瘍の二次元測定を週 2 回行い、腫瘍体積を以下の式に基づいて算出する： (腫瘍体積) = [(L) × (W ²) × (π / 6)]、ここで、L は軸中央長さであり、W は軸中央幅である。腫瘍体積データを対数スケールに変換することで、時間および処置群にわたる変動を均等化する。S A S (商標) ソフトウェア (バージョン 8 . 2) における M I X E D (商標) 手順を使用して、時間および処置による変動の二方向反復測定分析を用いて、対数体積データを分析する。反復測定のための相関モデルは、s p a t i a l p o w e r である。腫瘍体積スケールに対して逆対数化された、反復測定分析からの最小二乗平均を、表 1 に示す。研究 2 7 日目に各対群を比較するための P 値を表 2 に示す。試験群は以下である：

- 1 : 2 5 m M のリン酸緩衝液中 1 % H E C、p H 2、Q D × 1 4、P O / 1 % C M C / 0 . 2 5 % T w e e n 8 0 / 0 . 0 5 % 消泡剤、/ W - F - M × 2、P O
- 3 : 化合物 B、5 0 m g / k g、Q D × 1 4、P O
- 4 : 化合物 A、5 m g / k g、W - F - M × 2、P O
- 5 : 化合物 A、8 m g / k g、W - F - M × 2、P O
- 7 : 化合物 B、5 0 m g / k g、Q D × 1 4、P O / 化合物 A、5 m g / k g、W - F - M × 2、P O
- 8 : 化合物 B、5 0 m g / k g、Q D × 1 4、P O / 化合物 A、8 m g / k g、W - F - M × 2、P O

群 7 および群 9 を組み合わせ、群 7 としたが、なぜなら、それらは試験手順に反して同じ

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2 群間 P 値(反復測定 ANOVA)

群	3	4	5	7	8	研究日
1	<0.001	0.212	0.005	<0.001	<0.001	27
3		0.017	0.415	<0.001	0.006	27
4			0.113	<0.001	<0.001	27
5				<0.001	<0.001	27
7					0.141	27

10

【 0 0 5 8 】

20

表 2 は、50 mg / kg での化合物 B および 5 mg / kg での化合物 A の組合せ（群 7）が、この試験において、50 mg / kg での化合物 B（群 3）および 5 mg / kg での化合物 A（群 4）単独の各々を上回る統計的に有意な腫瘍成長阻害結果を示したことを示している。表 5 は、その上、50 mg / kg での化合物 B および 8 mg / kg での化合物 A の組合せ（群 8）が、この試験において、50 mg / kg での化合物 B（群 3）および 8 mg / kg での化合物 A（群 5）単独の各々を上回る統計的に有意な腫瘍成長阻害結果を示したことを示している。

【 0 0 5 9 】

組合せ分析

前に記載されている反復測定分析を使用して、対比記述を使用することで、組み合わされた 2 つの特定の処置を使用する研究 27 日目の相互作用効果について試験する（群 7）。この試験は、 $p = 0.026$ で群 7 について統計的に有意であり、組合せ群における推定平均腫瘍体積（ 212 mm^3 ）が、Bliss Independence 方法での予想相加腫瘍体積（ $492 \times 761 / 955 = 392 \text{ mm}^3$ ）未満であるため、相加的または相乗的よりも良好な活性を実証している。

30

【 0 0 6 0 】

臨床評価

進行固形がん腫瘍または転移性固形がん腫瘍を有する患者における、N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンとの組合せにおける 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミド水和物の研究。

40

【 0 0 6 1 】

研究設計

この研究は、様々な固形腫瘍由来の進行 / 転移性がんを有する患者における用量漸増相、続いて特定の腫瘍型における用量確認相からなる多施設非無作為化非盲検研究である。用量漸増相において、適格患者は、12 時間毎に経口的に与えられたサイクリン依存性キナーゼ 4 および 6 (CDK 4 / 6) 阻害剤 (アベマシクリブ ; 化合物 B) との組合せにて

50

、T・I・W・で経口的に与えられた化合物Aを、28日サイクルで受ける。アベマシクリブの単一用量も、PK評価のために3日のリードイン期間中（用量漸増相のみ）1日目に与えられる。用量確認相において、Notch経路シグナル伝達に関連する突然変異、増幅または遺伝子発現変更を有する転移性乳がんを有するおよそ15人の患者が処置される。

【0062】

研究目的

この研究の一次目的は、アベマシクリブ（化合物B）抗がん剤との組合せにおける化合物Aの推奨第2相用量を決定することである。

【0063】

該研究の二次目的は、国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0によって判定される通りの、化合物Bとの組合せにおける化合物Aの安全性および毒性プロファイルを特徴付けること；化合物Aとの組合せにおけるアベマシクリブおよびその主要な活性代謝物5-フルオロ-4-[4-フルオロ-2-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-N-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]ピリミジン-2-アミンおよび{6-[2-(5-[4-エチルピペラジン-1-イル]メチル)ピリジン-2-イル]アミノ}-5-フルオロピリミジン-4-イル]-4-フルオロ-1-(プロパン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}メタノールのPKパラメータを推定すること；アベマシクリブとの組合せにおける化合物Aを用いて観察された任意の抗腫瘍活性を報告すること；ならびに応答および無進行生存（PFS）の持続期間を判定することである。

【0064】

探索目的は、Notch活性を示すバイオマーカーに対する化合物Aの薬力学的（PD）効果またはアベマシクリブの薬力学的（PD）効果を探索すること；アベマシクリブとの組合せにおける化合物Aを用いる処置効果を判定するためのポジトロン放出断層撮影法（PET）走査の有用性を探索すること、；コルチゾールおよび6-ヒドロキシコルチゾールなどのシトクロムP450（CYP）酵素の誘発に関連する予測バイオマーカーを探索すること；ならびにNotchシグナル伝達経路および薬物標的経路に関連するバイオマーカー、免疫機能化、研究薬物（単数または複数）または疾患状態の作用機序、ならびに該研究の目的とのそれらの潜在的関連性について、腫瘍組織および血液を評価することである。

【0065】

トライアル薬物

28日サイクルで1週間に3回（7日週）カプセルとして経口的に与えられる用量範囲25～50mgの、4,4,4-トリフルオロ-N-[(1S)-2-[[[7S]-5-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-7H-ピリド[2,3-d][3]ベンゾアゼピン-7-イル]アミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル]ブタンアミド水和物。

【0066】

28日サイクル中QDでカプセルとして経口的に与えられる用量50mgの、N-[5-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-[5-フルオロ-4-(7-フルオロ-3-イソプロピル-2-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミン。

【0067】

4,4,4-トリフルオロ-N-[(1S)-2-[[[7S]-5-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-7H-ピリド[2,3-d][3]ベンゾアゼピン-7-イル]アミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル]ブタンアミド水和物は、経口消費のための瓶中のカプセルとして供給される。これらのカプセルは、ラベルに明記されている温度範囲内の室温で貯蔵されるべきである。

【0068】

N-[5-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-[

10

20

30

40

50

5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンは、50 mg のヒプロメロースカプセルとして供給される。これらのカプセルは、ラベルに明記されている温度範囲内の室温で貯蔵されるべきである。

【0069】

処置 / 投薬の予定持続期間

用量漸増研究であるという性質によって、データは、組合せの最大耐用量 (M T D) が決定されるまで、継続的に評価される。用量漸増は、3 + 3 方法によって推進される。

【0070】

各新用量レベルは、それに登録された最小3人の患者を有する。1人の患者が、任意の用量レベルにて、化合物Aの第1のサイクル内で用量制限毒性 (D L T) を経験すれば、最大3人までの追加患者が、その用量レベルで登録される。D L T が、任意の用量レベルで2人以上の患者において観察されれば、用量漸増は終わり、前の用量レベルが最大耐用量 (M T D) と宣言されるか、またはスポンサーと調査者との間の考察に続いて、追加患者が前の用量レベルと現在の用量レベルとの間の中間用量で処置され得るかのいずれかである。

【0071】

用量漸増中、化合物Aの開始用量は25 mg T I Wであり、化合物Bの開始用量は100 mg B I Dである。用量漸増は、表3に従って進むようにスケジューリングされる。

【0072】

【表3】

表3

用量漸増スキーム

用量レベル	化合物A 用量(mg)	化合物B 用量(mg)
1	25	100 BID
2	50	100 BID
3	50	150 BID

略語: BID = 1日2回

【0073】

評価のための基準

安全性: N C I C T C A E、バージョン4.0、用量制限毒性 (D L T) 。

効力: 各患者は、腫瘍測定についての以下の放射線学的試験の1つまたは複数によって判定される: コンピューター断層撮影 (C T) 走査; 磁気共鳴画像法 (M R I) ; および P E T 走査 (用量前および用量後) 。各患者の完全な疾患程度は以下を用いても判定される:

R E C I S T 1.1 (Eisenhauer et al., Eur. J. Cancer, 2009; 45(2): 228-247) による腫瘍測定。軟組織肉腫を有する患者における腫瘍測定評価のため、Choi et al., J. Clin. Oncol., 2007; 25(13): 1753-1759 応答基準が、R E C I S T 1.1 に加えて使用される。ニューロ - 腫瘍学 (R A N O) 基準における応答判定は、神経膠芽腫患者のために使用される (Wen et al., J. Clin. Oncol., 2010; 28(11): 1963-1972) ;

必要であれば、腫瘍マーカーの評価;

パフォーマンスステータスの評価 (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); Ok en et al., Am. J. Clin. Oncol., 1982; 5: 649-655)。

【 0 0 7 4 】

客観的応答を確認するため、全ての病変は放射線学的に判定されるべきであり、初期応答決定のために使用される同じ放射線学的方法は、ベースライン時に使用された試料方法を使用する客観的応答の初期観察に続いて少なくとも4週反復されるべきである。患者が研究から中断される場合、進行性疾患の明らかな臨床的兆候が存在するならば反復放射線学判定は省くことができる。

本発明は以下の態様を含む。

10

< 1 >

有効量の 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および有効量の N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を、処置を必要とする患者に投与することを含む、患者における急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、乳がん、卵巣がん、悪性黒色腫、肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、肉腫、デスモイド腫瘍、腺様嚢胞癌腫、結腸直腸がん、前立腺がんまたは髄芽腫を処置する方法。

20

< 2 >

前記がんが肺がんである、< 1 > に記載の方法。

< 3 >

有効量の 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および有効量の N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩を、処置を必要とする患者に、同時に、別々にまたは逐次に投与することを含む、患者における急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、乳がん、卵巣がん、悪性黒色腫、肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、肉腫、デスモイド腫瘍、腺様嚢胞癌腫、結腸直腸がん、前立腺がんまたは髄芽腫を処置する方法。

30

< 4 >

前記がんが肺がんである、< 3 > に記載の方法。

< 5 >

急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、乳がん、卵巣がん、悪性黒色腫、肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、肉腫、デスモイド腫瘍、腺様嚢胞癌腫、結腸直腸がん、前立腺がんまたは髄芽腫の処置における同時、別々または逐次の使用のための、4 , 4 , 4 - トリフルオロ - N - [(1 S) - 2 - [[(7 S) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 7 H - ピリド [2 , 3 - d] [3] ベンゾアゼピン - 7 - イル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および N - [5 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - ピリジン - 2 - イル] - [5 - フルオロ - 4 - (7 - フルオロ - 3 - イソプロピル - 2 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミンまたはその薬学的に許容される塩。

40

< 6 >

前記がんが肺がんである、< 5 > に記載の使用。

< 7 >

50

急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、乳がん、卵巣がん、悪性黒色腫、肺がん、膵臓がん、神経膠芽腫、肉腫、デスモイド腫瘍、腺様嚢胞癌腫、結腸直腸がん、前立腺がんまたは髄芽腫の同時、別々または逐次の処置のための医薬の製造のための、4,4,4-トリフルオロ-N-[(1S)-2-[[(7S)-5-(2-ヒドロキシエチル)-6-オキソ-7H-ピリド[2,3-d][3]ベンゾアゼピン-7-イル]アミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル]ブタンアミドまたはその薬学的に許容される塩もしくは水和物、および8-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ピリジン-3-イル]-1-[(2S)-2-メトキシプロピル]-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2-オンまたはその薬学的に許容される塩の使用。

< 8 >

前記がんが肺がんである、< 7 >に記載の使用。

フロントページの続き

- (72)発明者 ベックマン, リチャード ボール
アメリカ合衆国 インディアナ州 46206-6288, インディアナポリス, ピー・オー・ボ
ックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー内
- (72)発明者 パテル, バーヴィン クマール
アメリカ合衆国 インディアナ州 46206-6288, インディアナポリス, ピー・オー・ボ
ックス 6288, イーライ リリー アンド カンパニー内

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 国際公開第2013/016081(WO, A1)
国際公開第2010/075074(WO, A1)
NCT02079636 (Submitted Date: February 2, 2016 (Last Update Posted: February 4, 2016)),
A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Another Anti-cancer Drug in Pa
rticipants With Lung Cancer (NSCLC), ClinicalTrial.gov Archive, Retrieved from Interne
t: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02079636?V_17=View#StudyPageTop [retrieve
d on 2021-02-8]

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K

A61P

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)