

(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2017-529332

(P2017-529332A)

(43) 公表日 平成29年10月5日 (2017. 10. 5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/551 (2006. 01)	A 6 1 K 31/551	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/16 (2006. 01)	A 6 1 K 9/16	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
A 6 1 P 35/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁)		

(21) 出願番号 特願2017-511200 (P2017-511200)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月28日 (2015. 8. 28)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年4月21日 (2017. 4. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/069754
 (87) 国際公開番号 W02016/030509
 (87) 国際公開日 平成28年3月3日 (2016. 3. 3)
 (31) 優先権主張番号 62/043, 063
 (32) 優先日 平成26年8月28日 (2014. 8. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

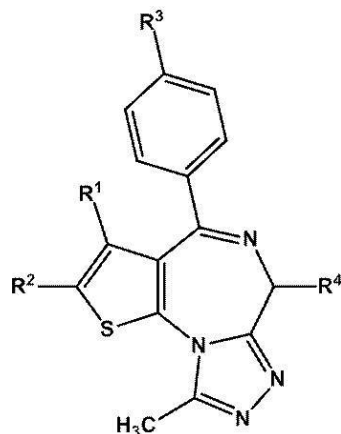
(71) 出願人 515080504
 オンコエシックス ゲーエムベーク
 スイス国、6 0 0 6 ルツェルン、ウェイ
 シュトラッセ 2 0
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74) 代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宜
 (74) 代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74) 代理人 100163658
 弁理士 小池 順造

最終頁に続く

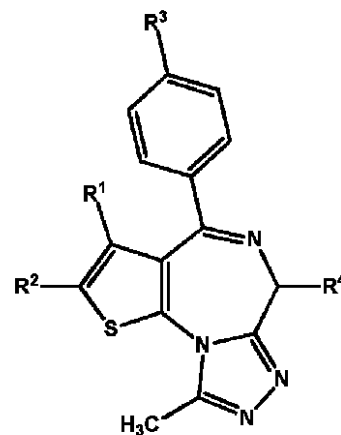
(54) 【発明の名称】 チェノトリアゾロジアゼピン化合物を含む医薬組成物を用いる急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法

(57) 【要約】

医薬上許容される量の下記式 (1) :



(1)



(1)

[式中、 R^1 は、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 R^2 は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい 1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 R^3 は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキル、1

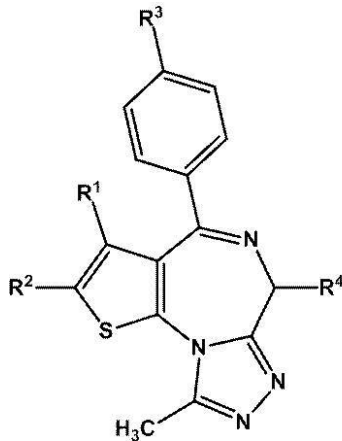
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医薬上許容される量の下記式 (1) :

【化 1】

(1)



10

[式中、

R^1 は、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、

R^2 は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい 1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、

R^3 は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキル、1 ~ 4 の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル； $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ (式中、 R^5 は、水素原子又は 1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 m は 0 ~ 4 の整数であり、 R^6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)；又は $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (式中、 R^7 は、水素原子又は 1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 n は 0 ~ 2 の整数であり、 R^8 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)であり、

R^4 は、 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ (式中、 a は 1 ~ 4 の整数であり、 R^9 は、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキル；1 ~ 4 の炭素数を有するヒドロキシルアルキル；1 ~ 4 の炭素数を有するアルコキシ；又は 1 ~ 4 の炭素数を有するアルキル、1 ~ 4 の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)又は $-(CH_2)_b-COOR^{10}$ (式中、 b は 1 ~ 4 の整数であり、 R^{10} は、1 ~ 4 の炭素数を有するアルキルである。)である。]

で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物を投与することを含み、HEXIM1 の発現が、式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の投与後にアップレギュレートされる、哺乳動物における急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法。

【請求項 2】

式 (1) で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、(i) (S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ - [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル] - N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド又はその二水和物、(ii) メチル (S) - { 4 - (3' - シアノビフェニル - 4 - イル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート、(iii) メチル (S) - { 2, 3, 9 - トリメチル - 4 - (4 - フェニルアミノフェニル) - 6 H - チエノ [3, 2 - f] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 - イル } アセテート；及び (iv) メチル (S) - { 2, 3, 9 - トリメチル - 4 - [4 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) フェニル] - 6 H - チエノ [3, 2 - f -] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] [1, 4] ジアゼピン - 6 -

40

50

イル}アセテートからなる群から選ばれる請求項1に記載の方法。

【請求項3】

式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,-4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド二水和物である請求項1に記載の方法。

【請求項4】

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

10

【請求項5】

チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、固体分散体として形成する請求項1~4の何れか1項に記載の方法。

【請求項6】

固体分散体が、式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物、その医薬上許容される塩又はその水和物；及び医薬上許容されるポリマーを含む請求項5に記載の方法。

【請求項7】

固体分散体が、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す請求項5~6の何れか1項に記載の方法。

20

【請求項8】

医薬上許容されるポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートであり、チエノトリアゾロジアゼピン化合物をヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)に対して1:3ないし1:1の重量比で有する請求項6~7の何れか1項に記載の方法。

【請求項9】

固体分散体が、約130ないし約140の範囲のガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す請求項5~8の何れか1項に記載の方法。

【請求項10】

30

固体分散体が、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,-4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド二水和物、その医薬上許容される塩又はその水和物の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物；及び医薬上許容されるポリマーを含む請求項5~9の何れか1項に記載の方法。

【請求項11】

固体分散体が、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,-4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド二水和物の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す請求項10に記載の方法。

40

【請求項12】

c-MYCのRNA量が、ダウンレギュレートされる請求項1~11の何れか1項に記載の方法。

【請求項13】

BRD2のmRNA量が、ダウンレギュレートされる請求項1~12の何れか1項に記載の方法。

【請求項14】

BRD4のmRNA量が、ダウンレギュレートされる請求項1~13の何れか1項に記載の方法。

50

【請求項 15】

急性リンパ性白血病が、M L L再構成を伴う急性リンパ性白血病（A L L）である請求項 1 ～ 14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

M L L再構成を伴うA L Lが、M L L遺伝子のA F 4（M L L T 3）遺伝子への融合により特徴付けられる請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

急性骨髄性白血病（A M L）が、M L L再構成を伴う急性骨髄性白血病（A M L）である請求項 1 ～ 14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

M L L再構成を伴うA M Lが、M L L遺伝子のA F 9（M L L T 3）遺伝子への融合により特徴づけられる請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

急性骨髄性白血病（A M L）が、N P M 1変異A M Lである請求項 1 ～ 14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

急性骨髄性白血病（A M L）が、B C R - A B L関連急性骨髄性白血病（A M L）である請求項 1 ～ 14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

急性リンパ性白血病（A L L）が、B C R - A B L関連急性リンパ性白血病（A L L）である請求項 1 ～ 14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

急性骨髄性白血病（A M L）が、P M L - R A R 融合遺伝子を伴う請求項 1 ～ 14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

急性骨髄性白血病（A M L）が、N R A S変異A M Lである請求項 1 ～ 14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

急性骨髄性白血病（A M L）が、O P 2 - F G F R 1融合遺伝子を伴う請求項 1 ～ 14 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

急性骨髄性白血病の治療に用いるための式（1）の化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物。

【請求項 26】

式（1）の化合物が、H E X I M 1の発現をアップレギュレートする請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

急性リンパ性白血病の治療に用いるための式（1）の化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物。

【請求項 28】

式（1）の化合物が、H E X I M 1の発現をアップレギュレートする請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

化合物が、式（1A）である請求項 25 ～ 28 の何れか 1 項に記載の用途の化合物。

【請求項 30】

固体分散体として製剤化される請求項 25 ～ 29 の何れか 1 項に記載の用途の化合物。

【請求項 31】

急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療に用いるための式（1）の化合物及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体。

【請求項 32】

10

20

30

40

50

式(1)の化合物の固体分散体が、HEXIM1の発現をアップレギュレートする請求項31に記載の固体分散体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、チエノトリアゾロジアゼピン化合物を用いる治療方法、特に、哺乳動物における急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

急性骨髄性及び急性リンパ性白血病(AML及びALL)は、成熟抑制、異常な造血前駆細胞の増殖、及び異常なクロマチン再構成に関連する遺伝的に複雑な異種腫瘍群を構成する。

10

【発明の概要】

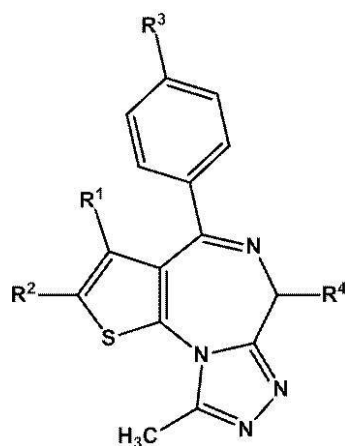
【0003】

ある形態では、本発明は、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物を用いる哺乳動物における急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、哺乳動物における急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法は、式(1)

【0004】

【化1】

20



30

【0005】

[式中、

R¹は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、

R²は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、

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

40

R⁴は、-(CH₂)_a-CO-NH-R⁹(式中、aは1～4の整数であり、R⁹は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)又は-(CH₂)_b-COOR¹⁰(式中、bは1～4の整数であり、R¹⁰は、1～4の炭素数を有するアルキルである。)である。]

50

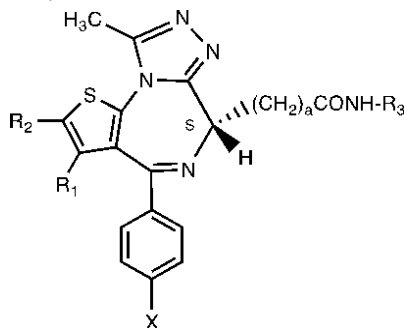
のチエノトリアゾロジアゼピン化合物で表される医薬上許容される量のチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物又はその溶媒和物を投与することを含む。いくつかのこのような実施形態では、HEXIM1の発現が、式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物の投与後にアップレギュレートされる。

【0006】

いくつかの実施形態では、式(1)は、式(1A)：

【0007】

【化2】



10

【0008】

[式中、Xは、ハロゲンであり、R¹は、C₁-C₄アルキルであり、R²は、C₁-C₄アルキルであり、aは1~4の整数であり、R³は、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄ヒドロキシアルキル、C₁-C₄アルコキシ、式(1)のR⁹で定義されたような置換基を有していてもよいフェニル、又は式(1)のR⁹で定義されたような置換基を有していてもよいヘテロアリールである。]

20

から選ばれるもの、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

【0009】

急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法のある実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体として形成する。本発明のさらなる実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物及び医薬上許容されるポリマーを含む固体分散体として製剤化される。

【0010】

いくつかの実施形態では、本開示は、急性骨髄性白血病の治療に用いるための式(1)の化合物、特に、式(1A)の化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、急性リンパ性白血病の治療に用いるための式(1)の化合物、特に、式(1A)の化合物を提供する。本発明の実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体として形成する。本発明のさらなる実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物及び医薬上許容されるポリマーを含む固体分散体として製剤化される。

30

【0011】

一つのこのような実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物及び医薬上許容されるポリマーを含む固体分散体として製剤化される。一つのこのような実施形態では、固体分散体は、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド二水和物、その医薬上許容される塩、又はその水和物の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物；及び医薬上許容されるポリマーを含む。他のこのような実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。他のこのような実施形態では、固体分散体は、式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物、その医薬上許容される塩又はその水和物；及び医薬上許容されるポリマーを含む。一つのこのような実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースア

40

50

セテートスクシネートであり、チエノトリアゾロジアゼピン化合物をヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（H P M C A S）に対して1：3ないし1：1の重量比で有する。なおさらなる他の実施形態では、固体分散体は、約130 ないし約140 の範囲内のガラス転移温度（T_g）の単一の変曲点を示す。

【0012】

急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法のある実施形態では、式（1）で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、（a）（S）-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド又はその二水和物、（b）メチル（S）-{4-(3'-シアノピフェニル-4-イル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート、（c）メチル（S）-{2,3,9-トリメチル-4-(4-フェニルアミノフェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート；及び（d）メチル（S）-{2,3,9-トリメチル-4-[4-(3-フェニルプロピオニルアミノ)フェニル]-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテートからなる群から選ばれる。

10

【0013】

急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法のある実施形態では、式（1）で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、（S）-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド二水和物である。

20

【0014】

ある実施形態では、式（1）で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、（S）-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドである。

30

【0015】

本明細書に記載の式（1）の化合物の任意の実施形態が、別段の定めがない限り、本明細書に記載の医薬組成物の任意の実施形態に用いることができると理解すべきである。さらに、本発明の実施形態として本明細書に記載の任意の化合物又は医薬組成物は、別段の定めがない限り、本明細書の実施形態で説明するように、特に、急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療のための医薬として使用することができる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

チエノトリアゾロジアゼピン製剤を含む医薬組成物及び本発明の方法の実施形態の上述の要約及び以下の詳細な説明は、代表的な実施形態の添付図面と併せて読むことによりよく理解されるであろう。しかしながら、本発明が、図示された厳密な配置及び手段に限定されるものではないということを理解されたい。

40

【0017】

図面において：

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

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

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

【図1D】図1Dは、50%の化合物（1-1）及びPVPを含む固体分散体を含む実施

50

例製剤の溶解プロファイルを説明する。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【図 12】図 12 は、40 °C 及び相対湿度 75 %での 3 か月後における HPMCAS - M

10

20

30

40

50

G中の化合物(1-1)の固体分散体の粉末X線回折プロファイルを説明する。

【図13A】図13Aは、急性白血病細胞株のパネルにおける基礎c-MYC遺伝子発現を説明する。

【図13B】図13Bは、化合物(1-1)への曝露後の急性白血病細胞株のパネルにおけるBRD2/3/4タンパク質及びmRNA発現を説明する。

【図13C】図13Cは、化合物(1-1)への曝露後の急性白血病細胞株のパネルにおけるc-MYC遺伝子発現を説明する。

【図13D】図13Dは、急性白血病細胞株のパネルにおけるBRD2、BRD3、及びBRD4の遺伝子発現量を説明する。

【図13E】図13Eは、化合物(1-1)への曝露後の急性白血病細胞株のパネルにおける相対的なBRD2、BRD3、及びBRD4のmRNA発現量を説明する。

【図13F】図13Fは、化合物(1-1)での処理後の急性白血病細胞株のパネルにおける相対的なHEXIM1のmRNA発現量を説明する。

【図14A】図14Aは、AML細胞株(K562、KG1a、HL60、HEL、NB4、NOMO-1、KG1、OCI-AML3、KASUMI)及びALL細胞株(JURKAT、BV-173、TOM-1、及びRS4-11)の細胞周期に対する48時間の500nM化合物(1-1)の効果を説明する。

【図14B】図14Bは、AML細胞株(K562、KG1a、HL60、HEL、NB4、NOMO-1、KG1、OCI-AML3、KASUMI)及びALL細胞株(JURKAT、BV-173、TOM-1、及びRS4-11)の細胞周期に対する48時間の500nM化合物(1-1)の効果を説明する。

【図14C】図14Cは、72時間の500nM化合物(1-1)への曝露による患者のAML細胞株(HEL、NB4、NOMO-1、OCI-AML-3、KASUMI)及びALL細胞株(JURKAT及びRS4-11)のアポトーシス誘導を説明する。

【図14D】図14Dは、72時間の500nM化合物(1-1)への曝露が、カスパーゼ3を活性化し、シトクロムcの放出を誘導することを説明し、BET阻害が、少なくとも部分的にミトコンドリア誘導アポトーシスにつながることを示唆する。

【図15A】図15Aは、72時間の500nM化合物(1-1)への曝露による急性白血病患者のアポトーシス誘導を説明する。

【図15B】図15Bは、AML患者試料において化合物(1-1)がカスパーゼ3の活性化及びミトコンドリアのシトクロムcの放出を誘導することを説明する。

【図15C】図15Cは、AML及びALL患者試料における48時間の500nM化合物(1-1)での処理後のc-MYCのmRNA発現を説明する。

【図15D】図15Dは、72時間の500nM化合物(1-1)の処理後の3種のAML患者試料におけるc-MYC、BRD2、及びGAPDHタンパク質の発現を説明する。

【図15E】図15Eは、様々なサブタイプのAML及びALL患者試料におけるBRD2/3/4遺伝子発現を説明する。

【図16A-1】図16A-1は、500nM化合物(1-1)への曝露後、24時間、48時間及び72時間でのAML細胞株(K562)及びALL細胞株(RS4-11)におけるBRD2/3/4、c-MYC、及びGAPDHタンパク質発現を説明する。

【図16A-2】図16A-2は、500nM化合物(1-1)への曝露後、24時間、48時間、及び72時間でのAML細胞株(NB4、NOMO-1、及びHL60)におけるBRD2/3/4、c-MYC、及びGAPDHタンパク質発現を説明する。

【図16B-1】図16B-1は、500nM JQ1への曝露後、24時間、48時間、及び72時間でのAML細胞株(OCI-AML3及びK562)及びALL細胞株(JURKAT、及びRS4-11)におけるBRD2/3/4、c-MYC、及びGAPDHタンパク質発現を説明する。

【図16B-2】図16B-2は、500nM JQ1への曝露後、24時間、48時間、及び72時間でのAML細胞株(NB4、NOMO-1、及びHL60)におけるBR

10

20

30

40

50

D 2 / 3 / 4、c - M Y C、及び G A P D H タンパク質発現を説明する。

【図 1 6 C】図 1 6 C は、J Q 1 への曝露後の A M L 細胞株 (K 5 6 2、H L 6 0、N B 4、K G 1、O C I - A M L 3) 及び A L L 細胞株 (J U R K A T、R S 4 - 1 1) のパネルにおける c - M Y C 遺伝子発現を説明する。

【図 1 7】図 1 7 は、A M L 細胞株 (K 5 6 2、K G 1 a、H L 6 0、H E L、N B 4、N O M O - 1、K G 1、O C I - A M L 3、K A S U M I) 及び A L L 細胞株 (J U R K A T、B V - 1 7 3、T O M - 1、及び R S 4 - 1 1) の細胞周期に対する 4 8 時間の 2 5 n M、1 0 0 n M、2 5 0 n M 及び 5 0 0 n M 化合物 (1 - 1) の効果を説明する。

【図 1 8 A】図 1 8 A は、化合物 (1 - 1) による A M L 細胞株及び A L L 細胞株における相対的な c - M Y C の m R N A 発現が、生存率の低下を誘導することを説明する。

10

【図 1 8 B】図 1 8 B は、化合物 (1 - 1) による A M L 細胞株及び A L L 細胞株における相対的な B R D 4 の m R N A 発現が、生存率の低下を誘導することを説明する。

【図 1 8 C】図 1 8 C は、化合物 (1 - 1) による A M L 細胞株及び A L L 細胞株における相対的な B R D 2 の m R N A 発現が、生存率の低下を誘導することを説明する。

【図 1 8 D】図 1 8 D は、化合物 (1 - 1) による A M L 細胞株及び A L L 細胞株における相対的な B R D 3 の m R N A 発現が、生存率の低下を誘導することを説明する。

【図 1 8 E】図 1 8 E は、化合物 (1 - 1) による A M L 細胞株及び A L L 細胞株における相対的な H E X I M 1 の m R N A 発現が、生存率の低下を誘導することを説明する。

【図 1 9】図 1 9 は、様々なサブタイプの A M L 及び A L L 患者試料における B R D 2 / 3 / 4 遺伝子発現を説明する。

20

【図 2 0 A】図 2 0 A は、A M L 細胞株 (K 5 6 2、H L 6 0、N B 4、M O N O - 1、K G 1、O C I - A M L 3) 及び A L L 細胞株 (J U R K A T、R S 4 - 1 1) の細胞生存率又はアポトーシスの減少、並びに化合物 (1 - 1) に曝露した細胞株における c M Y C、B R D 2 / 3 / 4 及び H E X I M 1 発現量の減少を説明する。

【図 2 0 B】図 2 0 B は、図 2 0 A のシェードキーを説明する。

【発明の詳細な説明】

【0 0 1 8】

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

30

【0 0 1 9】

(I . 定義)

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

【0 0 2 0】

40

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

【0 0 2 1】

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

50

ペニル、アリル（2-プロペニル）、ブテニル等が挙げられるが、これらに限定されない。実施例は、 C_{1-4} アルケニル基又は C_{2-4} アルケニル基を含む。

【0022】

用語「 $C_{(j-k)}$ 」（ j 及び k は指定された炭素原子の数を示す整数である）とは、全部で j ないし k 個の炭素原子を含む、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基又はシクロアルキル基、或いは、アルキルが接頭語語幹に付く基のアルキル部分と言う。例えば、 $C_{(1-4)}$ は、1、2、3 又は 4 個の炭素原子を含む基を示す。

【0023】

本明細書で用いられる用語「ハロ」又は「ハロゲン」は F、Cl、Br、又は I を言う。

10

【0024】

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

【0025】

本明細書で用いられる用語「固体分散体」とは、少なくとも 2 つの異なる成分、一般的に親水性の担体及び疎水性の薬剤（活性成分）からなる固体生成物の群と言う。

【0026】

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

20

【0027】

記号「

【0028】

【化3】

【0029】

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

30

【0030】

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

【0031】

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

40

【0032】

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

【0033】

50

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

【0034】

本明細書で用いられる用語「有効量」とは、例えば、研究員又は臨床医又はヘルスケア提供者が意図する組織、生物系、動物又はヒトの生物学的又は医学的な標的反応を引き起こし得る本発明のチエノトリアゾロジアザピン化合物又は任意の他の薬学的に活性な薬剤の量をいう。いくつかの実施形態では、用語「有効量」は、通常の生理的機能を強めるのに有効な本発明のチエノトリアゾロジアザピン又は任意の他の薬学的に活性な薬剤の任意の量を言及するために用いられる。

10

【0035】

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

【0036】

用語「約」は $\pm 10\%$ を意味する。ある実施形態では、 $\pm 5\%$ を意味する。

【0037】

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

20

【0038】

(II. 使用方法)

本明細書に記載の本発明は、急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法を提供する。詳細な説明を、様々な部分 (III. チエノトリアゾロジアゼピン化合物; IV. 製剤; V. 剤形; VI. 用量; VII. プロセス; 及びVIII. 実施例) において開示する。当業者は、治療方法の様々な実施形態のそれぞれが、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、製剤、剤形、用量及びプロセスの様々な実施形態を含むことを理解するであろう。

30

【0039】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (1)、特に、式 (1A) の化合物で表される医薬上許容される量のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、若しくはその同位体標識体を投与する哺乳動物における急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法を提供する。

40

【0040】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のセクション III、IV、V 及び VI に記載の組成物の何れかの医薬上許容される量の固体分散体を含む組成物を必要とする患者に投与することを含む哺乳動物における急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法を提供する。

【0041】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のセクション III、IV、V 及び VI に記載の組成物の何れかの医薬上許容される量の医薬製剤を含む組成物を必要とする患者に投与することを含む哺乳動物における急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法を提供する。

50

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、本開示は、急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療に用いるための式(1)、特に、式(1A)の化合物を提供する。

【 0 0 4 3 】

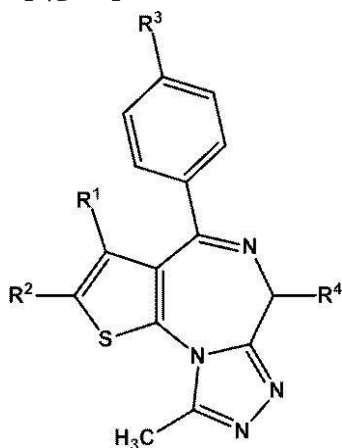
いくつかの実施形態では、本開示は、急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療に用いるための本明細書に記載のセクションIII、IV、V及びVIに記載の組成物の何れかの固体分散体を提供する。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法は、式(1)：

【 0 0 4 5 】

【化4】



【 0 0 4 6 】

[式中、

R^1 は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、

R^2 は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、

R^3 は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル； $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ （式中、 R^5 は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、 m は0～4の整数であり、 R^6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）；又は $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ （式中、 R^7 は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、 n は0～2の整数であり、 R^8 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）であり、

R^4 は、 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ （式中、 a は1～4の整数であり、 R^9 は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）又は $-(CH_2)_b-COOR^{10}$ （式中、 b は1～4の整数であり、 R^{10} は、1～4の炭素数を有するアルキルである。）である。]

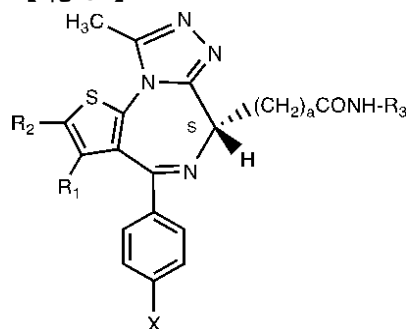
のチエノトリアゾロジアゼピン化合物（その任意の塩、その異性体、そのエナンチオマー、そのラセミ化合物、その水和物、その溶媒和物、その代謝物、及びその多形体を含む。）を投与することを含む。

【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、式(1)は、式(1A)：

【 0 0 4 8 】

【化 5】



10

【0049】

[式中、X は、ハロゲンであり、R¹ は、C₁ - C₄ アルキルであり、R² は、C₁ - C₄ アルキルであり、a は 1 ~ 4 の整数であり、R³ は、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ ヒドロキシアルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、式 (1) の R⁹ で定義されたような置換基を有していてもよいフェニル、又は式 (1) の R⁹ で定義されたような置換基を有していてもよいヘテロアリールである。]

から選ばれるもの、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

【0050】

いくつかの実施形態では、本開示は、急性骨髄性白血病の治療に用いるための式 (1) の化合物、特に、式 (1 A) の化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、急性リンパ性白血病の治療に用いるための式 (1) の化合物、特に、式 (1 A) の化合物を提供する。

20

【0051】

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

【0052】

いくつかの実施形態では、本開示は、急性骨髄性白血病の治療に用いるための本明細書に記載のセクション I I I、I V、V 及び V I に記載の組成物の何れかの固体分散体を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、急性リンパ性白血病の治療に用いるための本明細書に記載のセクション I I I、I V、V 及び V I に記載の組成物の何れかの固体分散体を提供する。

30

【0053】

本発明の急性骨髄性白血病の治療方法のいくつかの実施形態では、c - M Y C の R N A 量が、ダウンレギュレートされる。本発明の急性骨髄性白血病の治療方法のいくつかの実施形態では、B R D 2、B R D 3、及び / 又は B R D 4 の m R N A 量が、アップレギュレートされる。本発明の急性骨髄性白血病の治療方法の他の実施形態では、B R D 2、B R D 3、及び / 又は B R D 4 の m R N A 量が、ダウンレギュレートされる。ある実施形態では、A M L が、投与されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物に対して耐性である場合に、B R D 2、B R D 3、及び / 又は B R D 4 の m R N A 量が、ダウンレギュレートされる。本発明の急性骨髄性白血病の治療方法のいくつかの実施形態では、H E X I M 1 の発現が、アップレギュレートされる。ある実施形態では、A M L が、投与されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物に対して感受性である場合に、H E X I M 1 量が、アップレギュレートされる。

40

【0054】

本発明の急性リンパ性白血病の治療方法のいくつかの実施形態では、c - M Y C の R N A 量が、ダウンレギュレートされる。本発明の急性リンパ性白血病の治療方法のいくつかの実施形態では、B R D 2、B R D 3、及び / 又は B R D 4 の m R N A 量が、アップレギュレートされる。本発明の急性リンパ性白血病の治療方法の他の実施形態では、B R D 2

50

、BRD3、及び/又はBRD4のmRNA量が、ダウンレギュレートされる。ある実施形態では、ALLが、投与されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物に対して耐性である場合に、BRD2、BRD3、及び/又はBRD4のmRNA量が、ダウンレギュレートされる。本発明の急性リンパ性白血病の治療方法のいくつかの実施形態では、HEXIM1の発現が、アップレギュレートされる。ある実施形態では、ALLが、投与されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物に対して感受性である場合に、HEXIM1量が、アップレギュレートされる。

【0055】

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

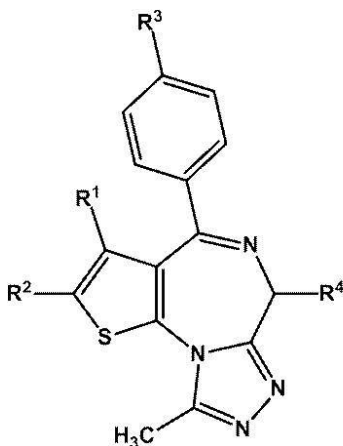
【0056】

(III. チエノトリアゾロジアゼピン化合物)

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

【0057】

【化6】



【0058】

[式中、

R^1 は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、

R^2 は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、

R^3 は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル； $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ (式中、 R^5 は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、 m は0～4の整数であり、 R^6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)；又は $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (式中、 R^7 は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、 n は0～2の整数であり、 R^8 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)であり、

R^4 は、 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ (式中、 a は1～4の整数であり、 R^9 は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピ

リジルである。)又は $-(CH_2)_b-COOR^{10}$ (式中、 b は1~4の整数であり、 R^{10} は、1~4の炭素数を有するアルキルである。)である。]

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

【0059】

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

10

【0060】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の医薬上許容される塩、溶媒和物(水和物を含む)及び同位体標識体を提供する。ある実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物の医薬上許容される塩としては、無機酸類と形成する酸付加塩が挙げられる。ある実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピンの医薬上許容される無機酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸の塩が挙げられる。ある実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物の医薬上許容される塩としては、有機酸類と形成する酸付加塩が挙げられる。ある実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピンの医薬上許容される有機酸付加塩としては、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、ギ酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、マレイン酸、コハク酸、カンファースルホン酸、イソチオン酸、粘液酸、ゲンチジン酸、イソニコチン酸、サッカリン酸、グルクロン酸、フロ酸、グルタミン酸、アスコルビン酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(パモ酸)、メタンシルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸、ステアリン酸、スルファニル酸、アルギン酸、ガラクトロン酸及びアリールシルホン酸(例えばベンゼンシルホン酸及び4-メチルベンゼンシルホン酸)の塩が挙げられる。

20

30

【0061】

本発明は、1以上の原子が、同じ原子番号を有するが、天然に通常見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられた本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の医薬上許容される同位体標識体を提供する。チエノトリアゾロジアゼピン化合物に含まれる適切な同位体の例としては、水素の同位体(例、 2H 及び 3H)、炭素の同位体(例、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C)、塩素の同位体(例、 ^{36}Cl)、フッ素の同位体(例、 ^{18}F)、ヨウ素の同位体(例、 ^{123}I 及び ^{125}I)、窒素の同位体(例、 ^{13}N 及び ^{15}N)、酸素の同位体(例、 ^{15}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O)、及び硫黄の同位体(例、 ^{35}S)が挙げられる。チエノトリアゾロジアゼピン化合物の同位体標識体は、一般的に、当業者に知られた従来の技術により調製することができる。

40

【0062】

式(1)の化合物の特定の同位体標識体(例えば、放射性同位体を組み込んだもの)は、薬剤及び/又は基質組織内分布研究に有用である。このために、放射性同位体の三重水素(3H)及び炭素14(^{14}C)が、その組み込みの容易性及び迅速な検出手段の観点から特に有用である。重水素(2H)のようなより重い同位体での置き換えは、より大きな代謝安定性からの特定の治療の利点(例えば、増大した $in vivo$ 半減期又は低減した必要用量)をもたらす得る。従って、ある状況下で好まれ得る。 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{18}F 、 2H 、 3H 、 ^{11}B 、 ^{10}B 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{16}C 、 ^{17}C 、 ^{18}C 、 ^{19}C 、 ^{20}C 、 ^{21}C 、 ^{22}C 、 ^{23}C 、 ^{24}C 、 ^{25}C 、 ^{26}C 、 ^{27}C 、 ^{28}C 、 ^{29}C 、 ^{30}C 、 ^{31}C 、 ^{32}C 、 ^{33}C 、 ^{34}C 、 ^{35}C 、 ^{36}C 、 ^{37}C 、 ^{38}C 、 ^{39}C 、 ^{40}C 、 ^{41}C 、 ^{42}C 、 ^{43}C 、 ^{44}C 、 ^{45}C 、 ^{46}C 、 ^{47}C 、 ^{48}C 、 ^{49}C 、 ^{50}C 、 ^{51}C 、 ^{52}C 、 ^{53}C 、 ^{54}C 、 ^{55}C 、 ^{56}C 、 ^{57}C 、 ^{58}C 、 ^{59}C 、 ^{60}C 、 ^{61}C 、 ^{62}C 、 ^{63}C 、 ^{64}C 、 ^{65}C 、 ^{66}C 、 ^{67}C 、 ^{68}C 、 ^{69}C 、 ^{70}C 、 ^{71}C 、 ^{72}C 、 ^{73}C 、 ^{74}C 、 ^{75}C 、 ^{76}C 、 ^{77}C 、 ^{78}C 、 ^{79}C 、 ^{80}C 、 ^{81}C 、 ^{82}C 、 ^{83}C 、 ^{84}C 、 ^{85}C 、 ^{86}C 、 ^{87}C 、 ^{88}C 、 ^{89}C 、 ^{90}C 、 ^{91}C 、 ^{92}C 、 ^{93}C 、 ^{94}C 、 ^{95}C 、 ^{96}C 、 ^{97}C 、 ^{98}C 、 ^{99}C 、 ^{100}C 、 ^{101}C 、 ^{102}C 、 ^{103}C 、 ^{104}C 、 ^{105}C 、 ^{106}C 、 ^{107}C 、 ^{108}C 、 ^{109}C 、 ^{110}C 、 ^{111}C 、 ^{112}C 、 ^{113}C 、 ^{114}C 、 ^{115}C 、 ^{116}C 、 ^{117}C 、 ^{118}C 、 ^{119}C 、 ^{120}C 、 ^{121}C 、 ^{122}C 、 ^{123}C 、 ^{124}C 、 ^{125}C 、 ^{126}C 、 ^{127}C 、 ^{128}C 、 ^{129}C 、 ^{130}C 、 ^{131}C 、 ^{132}C 、 ^{133}C 、 ^{134}C 、 ^{135}C 、 ^{136}C 、 ^{137}C 、 ^{138}C 、 ^{139}C 、 ^{140}C 、 ^{141}C 、 ^{142}C 、 ^{143}C 、 ^{144}C 、 ^{145}C 、 ^{146}C 、 ^{147}C 、 ^{148}C 、 ^{149}C 、 ^{150}C 、 ^{151}C 、 ^{152}C 、 ^{153}C 、 ^{154}C 、 ^{155}C 、 ^{156}C 、 ^{157}C 、 ^{158}C 、 ^{159}C 、 ^{160}C 、 ^{161}C 、 ^{162}C 、 ^{163}C 、 ^{164}C 、 ^{165}C 、 ^{166}C 、 ^{167}C 、 ^{168}C 、 ^{169}C 、 ^{170}C 、 ^{171}C 、 ^{172}C 、 ^{173}C 、 ^{174}C 、 ^{175}C 、 ^{176}C 、 ^{177}C 、 ^{178}C 、 ^{179}C 、 ^{180}C 、 ^{181}C 、 ^{182}C 、 ^{183}C 、 ^{184}C 、 ^{185}C 、 ^{186}C 、 ^{187}C 、 ^{188}C 、 ^{189}C 、 ^{190}C 、 ^{191}C 、 ^{192}C 、 ^{193}C 、 ^{194}C 、 ^{195}C 、 ^{196}C 、 ^{197}C 、 ^{198}C 、 ^{199}C 、 ^{200}C 、 ^{201}C 、 ^{202}C 、 ^{203}C 、 ^{204}C 、 ^{205}C 、 ^{206}C 、 ^{207}C 、 ^{208}C 、 ^{209}C 、 ^{210}C 、 ^{211}C 、 ^{212}C 、 ^{213}C 、 ^{214}C 、 ^{215}C 、 ^{216}C 、 ^{217}C 、 ^{218}C 、 ^{219}C 、 ^{220}C 、 ^{221}C 、 ^{222}C 、 ^{223}C 、 ^{224}C 、 ^{225}C 、 ^{226}C 、 ^{227}C 、 ^{228}C 、 ^{229}C 、 ^{230}C 、 ^{231}C 、 ^{232}C 、 ^{233}C 、 ^{234}C 、 ^{235}C 、 ^{236}C 、 ^{237}C 、 ^{238}C 、 ^{239}C 、 ^{240}C 、 ^{241}C 、 ^{242}C 、 ^{243}C 、 ^{244}C 、 ^{245}C 、 ^{246}C 、 ^{247}C 、 ^{248}C 、 ^{249}C 、 ^{250}C 、 ^{251}C 、 ^{252}C 、 ^{253}C 、 ^{254}C 、 ^{255}C 、 ^{256}C 、 ^{257}C 、 ^{258}C 、 ^{259}C 、 ^{260}C 、 ^{261}C 、 ^{262}C 、 ^{263}C 、 ^{264}C 、 ^{265}C 、 ^{266}C 、 ^{267}C 、 ^{268}C 、 ^{269}C 、 ^{270}C 、 ^{271}C 、 ^{272}C 、 ^{273}C 、 ^{274}C 、 ^{275}C 、 ^{276}C 、 ^{277}C 、 ^{278}C 、 ^{279}C 、 ^{280}C 、 ^{281}C 、 ^{282}C 、 ^{283}C 、 ^{284}C 、 ^{285}C 、 ^{286}C 、 ^{287}C 、 ^{288}C 、 ^{289}C 、 ^{290}C 、 ^{291}C 、 ^{292}C 、 ^{293}C 、 ^{294}C 、 ^{295}C 、 ^{296}C 、 ^{297}C 、 ^{298}C 、 ^{299}C 、 ^{300}C 、 ^{301}C 、 ^{302}C 、 ^{303}C 、 ^{304}C 、 ^{305}C 、 ^{306}C 、 ^{307}C 、 ^{308}C 、 ^{309}C 、 ^{310}C 、 ^{311}C 、 ^{312}C 、 ^{313}C 、 ^{314}C 、 ^{315}C 、 ^{316}C 、 ^{317}C 、 ^{318}C 、 ^{319}C 、 ^{320}C 、 ^{321}C 、 ^{322}C 、 ^{323}C 、 ^{324}C 、 ^{325}C 、 ^{326}C 、 ^{327}C 、 ^{328}C 、 ^{329}C 、 ^{330}C 、 ^{331}C 、 ^{332}C 、 ^{333}C 、 ^{334}C 、 ^{335}C 、 ^{336}C 、 ^{337}C 、 ^{338}C 、 ^{339}C 、 ^{340}C 、 ^{341}C 、 ^{342}C 、 ^{343}C 、 ^{344}C 、 ^{345}C 、 ^{346}C 、 ^{347}C 、 ^{348}C 、 ^{349}C 、 ^{350}C 、 ^{351}C 、 ^{352}C 、 ^{353}C 、 ^{354}C 、 ^{355}C 、 ^{356}C 、 ^{357}C 、 ^{358}C 、 ^{359}C 、 ^{360}C 、 ^{361}C 、 ^{362}C 、 ^{363}C 、 ^{364}C 、 ^{365}C 、 ^{366}C 、 ^{367}C 、 ^{368}C 、 ^{369}C 、 ^{370}C 、 ^{371}C 、 ^{372}C 、 ^{373}C 、 ^{374}C 、 ^{375}C 、 ^{376}C 、 ^{377}C 、 ^{378}C 、 ^{379}C 、 ^{380}C 、 ^{381}C 、 ^{382}C 、 ^{383}C 、 ^{384}C 、 ^{385}C 、 ^{386}C 、 ^{387}C 、 ^{388}C 、 ^{389}C 、 ^{390}C 、 ^{391}C 、 ^{392}C 、 ^{393}C 、 ^{394}C 、 ^{395}C 、 ^{396}C 、 ^{397}C 、 ^{398}C 、 ^{399}C 、 ^{400}C 、 ^{401}C 、 ^{402}C 、 ^{403}C 、 ^{404}C 、 ^{405}C 、 ^{406}C 、 ^{407}C 、 ^{408}C 、 ^{409}C 、 ^{410}C 、 ^{411}C 、 ^{412}C 、 ^{413}C 、 ^{414}C 、 ^{415}C 、 ^{416}C 、 ^{417}C 、 ^{418}C 、 ^{419}C 、 ^{420}C 、 ^{421}C 、 ^{422}C 、 ^{423}C 、 ^{424}C 、 ^{425}C 、 ^{426}C 、 ^{427}C 、 ^{428}C 、 ^{429}C 、 ^{430}C 、 ^{431}C 、 ^{432}C 、 ^{433}C 、 ^{434}C 、 ^{435}C 、 ^{436}C 、 ^{437}C 、 ^{438}C 、 ^{439}C 、 ^{440}C 、 ^{441}C 、 ^{442}C 、 ^{443}C 、 ^{444}C 、 ^{445}C 、 ^{446}C 、 ^{447}C 、 ^{448}C 、 ^{449}C 、 ^{450}C 、 ^{451}C 、 ^{452}C 、 ^{453}C 、 ^{454}C 、 ^{455}C 、 ^{456}C 、 ^{457}C 、 ^{458}C 、 ^{459}C 、 ^{460}C 、 ^{461}C 、 ^{462}C 、 ^{463}C 、 ^{464}C 、 ^{465}C 、 ^{466}C 、 ^{467}C 、 ^{468}C 、 ^{469}C 、 ^{470}C 、 ^{471}C 、 ^{472}C 、 ^{473}C 、 ^{474}C 、 ^{475}C 、 ^{476}C 、 ^{477}C 、 ^{478}C 、 ^{479}C 、 ^{480}C 、 ^{481}C 、 ^{482}C 、 ^{483}C 、 ^{484}C 、 ^{485}C 、 ^{486}C 、 ^{487}C 、 ^{488}C 、 ^{489}C 、 ^{490}C 、 ^{491}C 、 ^{492}C 、 ^{493}C 、 ^{494}C 、 ^{495}C 、 ^{496}C 、 ^{497}C 、 ^{498}C 、 ^{499}C 、 ^{500}C 、 ^{501}C 、 ^{502}C 、 ^{503}C 、 ^{504}C 、 ^{505}C 、 ^{506}C 、 ^{507}C 、 ^{508}C 、 ^{509}C 、 ^{510}C 、 ^{511}C 、 ^{512}C 、 ^{513}C 、 ^{514}C 、 ^{515}C 、 ^{516}C 、 ^{517}C 、 ^{518}C 、 ^{519}C 、 ^{520}C 、 ^{521}C 、 ^{522}C 、 ^{523}C 、 ^{524}C 、 ^{525}C 、 ^{526}C 、 ^{527}C 、 ^{528}C 、 ^{529}C 、 ^{530}C 、 ^{531}C 、 ^{532}C 、 ^{533}C 、 ^{534}C 、 ^{535}C 、 ^{536}C 、 ^{537}C 、 ^{538}C 、 ^{539}C 、 ^{540}C 、 ^{541}C 、 ^{542}C 、 ^{543}C 、 ^{544}C 、 ^{545}C 、 ^{546}C 、 ^{547}C 、 ^{548}C 、 ^{549}C 、 ^{550}C 、 ^{551}C 、 ^{552}C 、 ^{553}C 、 ^{554}C 、 ^{555}C 、 ^{556}C 、 ^{557}C 、 ^{558}C 、 ^{559}C 、 ^{560}C 、 ^{561}C 、 ^{562}C 、 ^{563}C 、 ^{564}C 、 ^{565}C 、 ^{566}C 、 ^{567}C 、 ^{568}C 、 ^{569}C 、 ^{570}C 、 ^{571}C 、 ^{572}C 、 ^{573}C 、 ^{574}C 、 ^{575}C 、 ^{576}C 、 ^{577}C 、 ^{578}C 、 ^{579}C 、 ^{580}C 、 ^{581}C 、 ^{582}C 、 ^{583}C 、 ^{584}C 、 ^{585}C 、 ^{586}C 、 ^{587}C 、 ^{588}C 、 ^{589}C 、 ^{590}C 、 ^{591}C 、 ^{592}C 、 ^{593}C 、 ^{594}C 、 ^{595}C 、 ^{596}C 、 ^{597}C 、 ^{598}C 、 ^{599}C 、 ^{600}C 、 ^{601}C 、 ^{602}C 、 ^{603}C 、 ^{604}C 、 ^{605}C 、 ^{606}C 、 ^{607}C 、 ^{608}C 、 ^{609}C 、 ^{610}C 、 ^{611}C 、 ^{612}C 、 ^{613}C 、 ^{614}C 、 ^{615}C 、 ^{616}C 、 ^{617}C 、 ^{618}C 、 ^{619}C 、 ^{620}C 、 ^{621}C 、 ^{622}C 、 ^{623}C 、 ^{624}C 、 ^{625}C 、 ^{626}C 、 ^{627}C 、 ^{628}C 、 ^{629}C 、 ^{630}C 、 ^{631}C 、 ^{632}C 、 ^{633}C 、 ^{634}C 、 ^{635}C 、 ^{636}C 、 ^{637}C 、 ^{638}C 、 ^{639}C 、 ^{640}C 、 ^{641}C 、 ^{642}C 、 ^{643}C 、 ^{644}C 、 ^{645}C 、 ^{646}C 、 ^{647}C 、 ^{648}C 、 ^{649}C 、 ^{650}C 、 ^{651}C 、 ^{652}C 、 ^{653}C 、 ^{654}C 、 ^{655}C 、 ^{656}C 、 ^{657}C 、 ^{658}C 、 ^{659}C 、 ^{660}C 、 ^{661}C 、 ^{662}C 、 ^{663}C 、 ^{664}C 、 ^{665}C 、 ^{666}C 、 ^{667}C 、 ^{668}C 、 ^{669}C 、 ^{670}C 、 ^{671}C 、 ^{672}C 、 ^{673}C 、 ^{674}C 、 ^{675}C 、 ^{676}C 、 ^{677}C 、 ^{678}C 、 ^{679}C 、 ^{680}C 、 ^{681}C 、 ^{682}C 、 ^{683}C 、 ^{684}C 、 ^{685}C 、 ^{686}C 、 ^{687}C 、 ^{688}C 、 ^{689}C 、 ^{690}C 、 ^{691}C 、 ^{692}C 、 ^{693}C 、 ^{694}C 、 ^{695}C 、 ^{696}C 、 ^{697}C 、 ^{698}C 、 ^{699}C 、 ^{700}C 、 ^{701}C 、 ^{702}C 、 ^{703}C 、 ^{704}C 、 ^{705}C 、 ^{706}C 、 ^{707}C 、 ^{708}C 、 ^{709}C 、 ^{710}C 、 ^{711}C 、 ^{712}C 、 ^{713}C 、 ^{714}C 、 ^{715}C 、 ^{716}C 、 ^{717}C 、 ^{718}C 、 ^{719}C 、 ^{720}C 、 ^{721}C 、 ^{722}C 、 ^{723}C 、 ^{724}C 、 ^{725}C 、 ^{726}C 、 ^{727}C 、 ^{728}C 、 ^{729}C 、 ^{730}C 、 ^{731}C 、 ^{732}C 、 ^{733}C 、 ^{734}C 、 ^{735}C 、 ^{736}C 、 ^{737}C 、 ^{738}C 、 ^{739}C 、 ^{740}C 、 ^{741}C 、 ^{742}C 、 ^{743}C 、 ^{744}C 、 ^{745}C 、 ^{746}C 、 ^{747}C 、 ^{748}C 、 ^{749}C 、 ^{750}C 、 ^{751}C 、 ^{752}C 、 ^{753}C 、 ^{754}C 、 ^{755}C 、 ^{756}C 、 ^{757}C 、 ^{758}C 、 ^{759}C 、 ^{760}C 、 ^{761}C 、 ^{762}C 、 ^{763}C 、 ^{764}C 、 ^{765}C 、 ^{766}C 、 ^{767}C 、 ^{768}C 、 ^{769}C 、 ^{770}C 、 ^{771}C 、 ^{772}C 、 ^{773}C 、 ^{774}C 、 ^{775}C 、 ^{776}C 、 ^{777}C 、 ^{778}C 、 ^{779}C 、 ^{780}C 、 ^{781}C 、 ^{782}C 、 ^{783}C 、 ^{784}C 、 ^{785}C 、 ^{786}C 、 ^{787}C 、 ^{788}C 、 ^{789}C 、 ^{790}C 、 ^{791}C 、 ^{792}C 、 ^{793}C 、 ^{794}C 、 ^{795}C 、 ^{796}C 、 ^{797}C 、 ^{798}C 、 ^{799}C 、 ^{800}C 、 ^{801}C 、 ^{802}C 、 ^{803}C 、 $$

⁵ O、及び ¹³ N のような陽電子放射同位体での置き換えは、基質受容体占有率を試験するための陽電子放射断層撮影法 (PET) 研究で使うことができる。

【0063】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、医薬上許容される溶媒との溶媒和物並びに非溶媒和物として存在し得る。溶媒和物が、溶質 (この場合は、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物) 及び溶媒により形成する可変化学量論の複合体であることは、当業者により理解されるであろう。このような溶媒は、好ましくは、溶質 (チエノトリアゾロジアゼピン化合物) の生物活性を妨げない。溶媒和物形成のための適切な溶媒の例としては、水、メタノール、ジメチルスルホキシド、エタノール及び酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。適切に用いられる溶媒は医薬上許容される溶媒である。適切に用いられる溶媒は水である。ある実施形態では、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の医薬上許容される溶媒和物としては、エタノール溶媒和物、イソプロパノール溶媒和物、ジオキソラン溶媒和物、テトラヒドロフラン溶媒和物、ジメチルスルホキシド溶媒和物、tert-ブタノール溶媒和物、2-ブタノール溶媒和物、ジオキソラン溶媒和物、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン (「DMPU」) 溶媒和物、1,3-ジメチルイミダゾリジノン (「DMI」) 溶媒和物、及び1,3-ジメチルイミダゾリジノン (「DMP」) 溶媒和物、又はそれらの混合物が挙げられる。

10

【0064】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、1以上のキラル中心及び/又は二重結合を含んでいてもよい。従って、幾何異性体、エナンチオマー又はジアステレオマーとして存在し得る。チエノトリアゾロジアゼピン化合物のエナンチオマー及びジアステレオマーは、各立体中心 (時としてキラル中心ともいう) に対して「R」又は「S」記述子を割り当て、各炭素-炭素二重結合 (幾何異性体を指定するもの) に対してE又はZ記述子を割り当てるカーン・インゴルド・プレローグ規則に従って指定することができる。それにより、分子全体の配置を、その系統名に記述子を含ませることにより一意的に特定することができる。

20

【0065】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、等量の左回り及び右回りのエナンチオマーのキラル分子を含む、ラセミ混合物、又はラセミ化合物として存在してもよい。このようなラセミ混合物を、dextro及びlevo異性体の等量 (1:1) 混合物を示す接頭辞 (±) - 又はdl - により示してもよい。また、接頭辞rac - (又はracem -) 又は記号RS及びSRを、ラセミ混合物を指定するために用いてもよい。

30

【0066】

また、炭素-炭素二重結合の周りの置換基の配置、又はシクロアルキル又は複素環の周りの置換基の配置から生じる幾何異性体は、本発明の化合物において存在し得る。いくつかの実施形態では、記号

【0067】

【化7】

40

【0068】

を、単結合、二重結合又は三重結合であり得る結合を示すために使用してもよい。炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、「Z」又は「E」配置であるとして指定される。ここで、用語「Z」及び「E」は、IUPAC基準に従って使用される。特に定めのない限り、二重結合を示す構造は、「E」及び「Z」異性体の両方を包含する。別の方法では、炭素-炭素二重結合の周りの置換基は、「cis」又は「trans」として言及することができる。ここで、「cis」は、二重結合の同じ側における置換基を示し、「trans」は、二重結合の反対側における置換基を示す。また、炭素環の周りの置換基の配置は、「cis」又は「trans」として指定することができる。用語「cis」は、環平面

50

の同じ側の置換基を示し、用語「trans」は、環平面の反対側の置換基を示す。置換基が環平面の同じ側及び反対側両方に配置される化合物の混合物は、「cis/trans」又は「Z/E」を指定する。

【0069】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、単結晶形又は多結晶形又は多形体で存在し得る。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、その非晶質形態を含む。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、その単一の多形体を含む。他の実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、その多形体の混合物を含む。他の実施形態では、化合物は、結晶形である。

10

【0070】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、単一エナンチオマーとして或いは鏡像異性的に豊富な形態で存在し得る。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、80%を超える鏡像体過剰率で存在する。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、90%を超える鏡像体過剰率で存在する。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、98%を超える鏡像体過剰率で存在する。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、99%を超える鏡像体過剰率で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、及び少なくとも99%の鏡像体過剰率からなる群から選ばれる鏡像体過剰率で存在する。

20

【0071】

1対のエナンチオマーについては、エナンチオマーE2に対するエナンチオマーE1の鏡像体過剰率(ee)は、以下の方程式eq.(1)を用いて計算することができる：

【0072】

【数1】

$$E1 \text{ の鏡像体過剰率} \% = \frac{(E1 - E2) \times 100\%}{(E1 + E2)} \quad \text{eq. (1)}$$

30

【0073】

E1とE2の相対量は、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、核磁気共鳴(NMR)又は任意の他の適切な方法により決定することができる。いくつかの実施形態では、エナンチオマー化合物の純度は、とりわけ副生成物及び/又は未反応物又は試薬を含み得る他の物質の量に対するエナンチオマーE1及びE2の量について言及してもよい。

【0074】

式(1)の代表的なチエノトリアゾロジアゼピン化合物としては、以下の表Aにリストされるチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)~(1-18)が挙げられるが、これらに限定されない。表Aの化合物(1-1)は、本明細書においてOTX-015、OTX015又はY-803としても言及されるであろう。

40

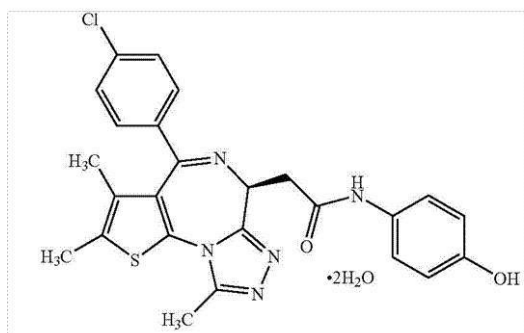
【0075】

表A：本発明で用いられる代表的な化合物：

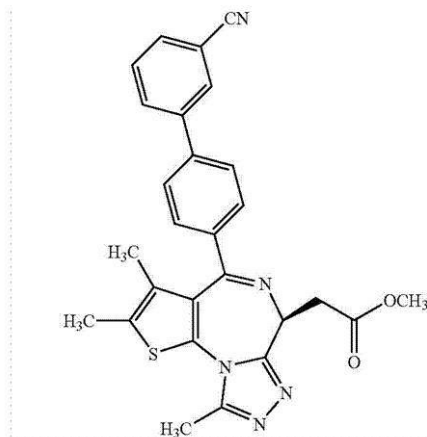
【0076】

【表 A - 1】

(1-1)

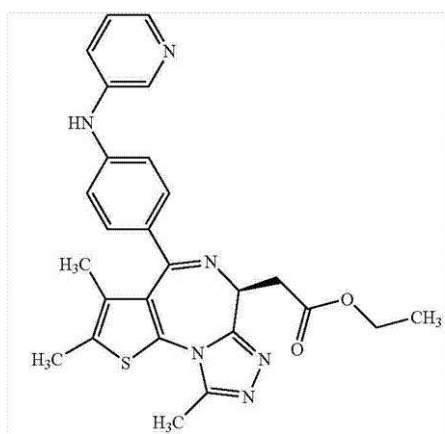


(1-2)

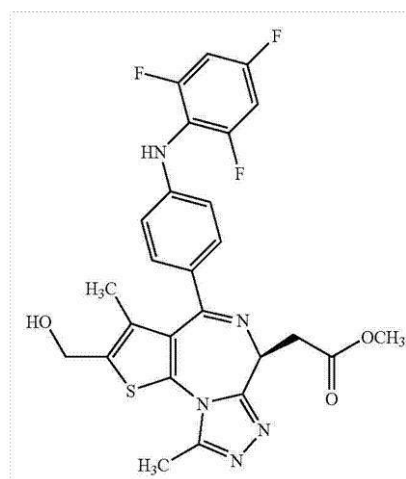


10

(1-3)

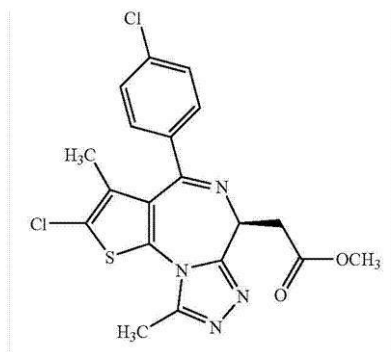


(1-4)

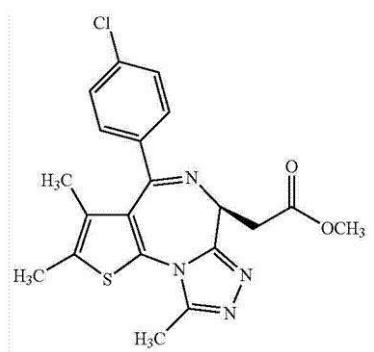


20

(1-5)



(1-6)



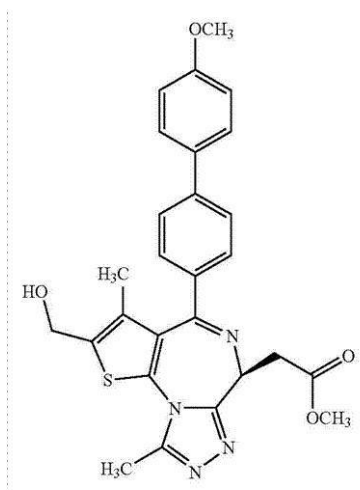
30

40

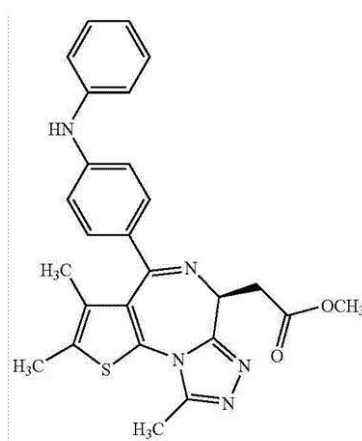
【 0 0 7 7 】

【表 A - 2】

(1-7)

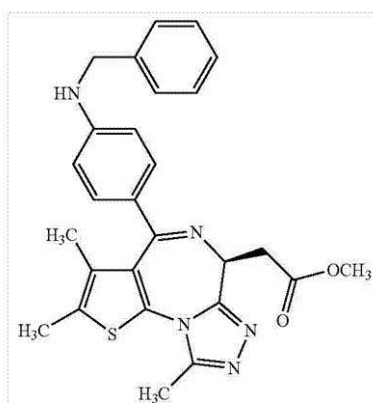


(1-8)

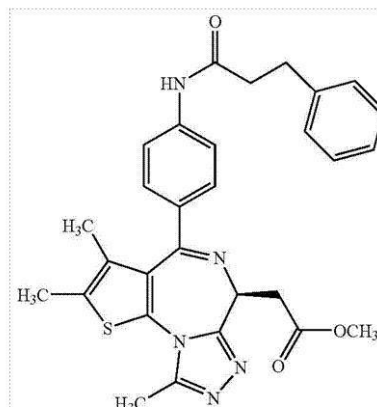


10

(1-9)

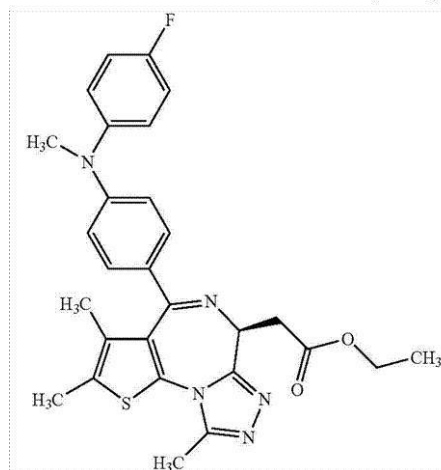


(1-10)

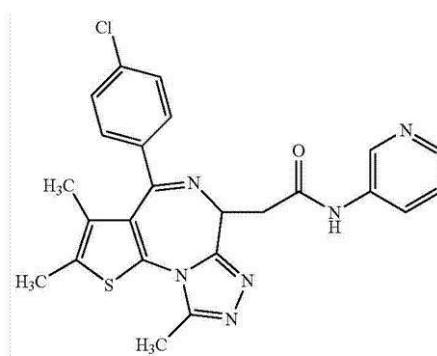


20

(1-11)



(1-12)



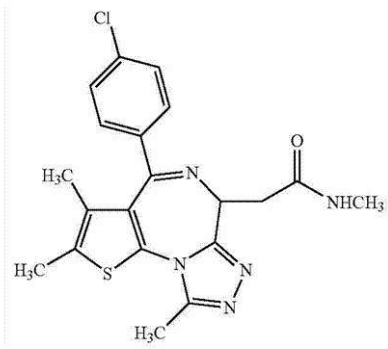
30

40

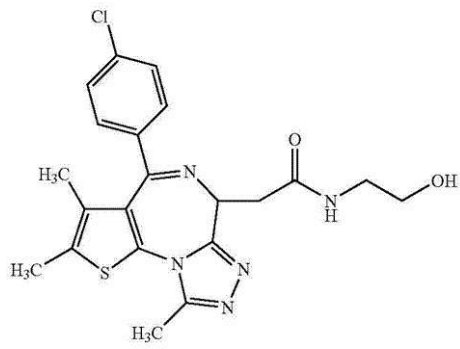
【 0 0 7 8 】

【表 A - 3】

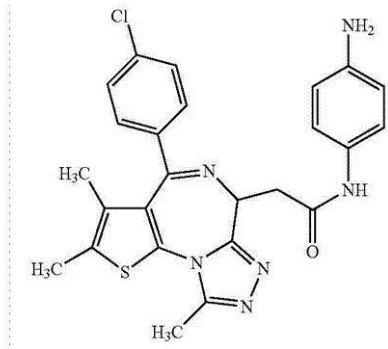
(1-13)



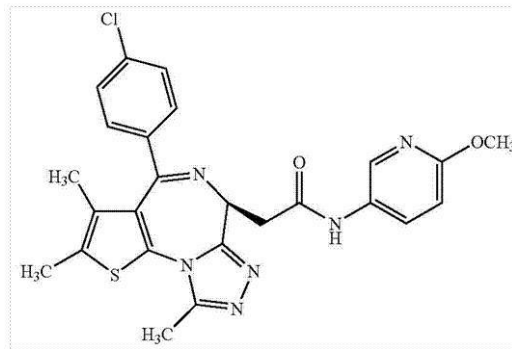
(1-14)



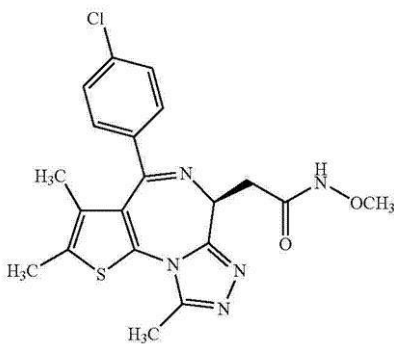
(1-15)



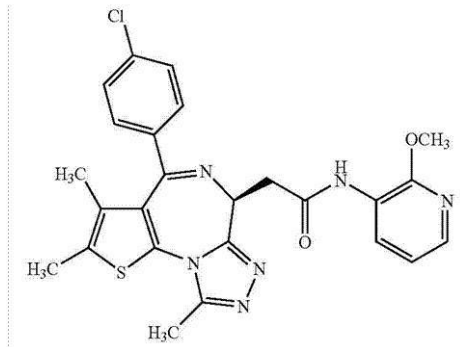
(1-16)



(1-17)



(1-18)



【0079】

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

【0080】

いくつかの実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物としては、(S) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3, 9 - トリメチル - 6 H - チエノ[3, 2 - f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a][1, 4]ジアゼピン - 6 - イル]

10

20

30

40

50

- N - (4 - ヒドロキシフェニル) アセトアミド二水和物が挙げられる。

【 0 0 8 1 】

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

【 0 0 8 2 】

(I V . 製剤)

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

10

【 0 0 8 3 】

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

20

【 0 0 8 4 】

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

30

【 0 0 8 5 】

固体分散体は、難水溶性薬剤の経口生物学的利用能を向上させる方策である。

【 0 0 8 6 】

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

40

【 0 0 8 7 】

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

【 0 0 8 8 】

ある実施形態では、本発明は、式 (1) のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物 (水和物を含む) 、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体 ; 及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む医薬組成物を提供する。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒ

50

プロメロースアセテートスクシナート（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート又はHPMCASとも言う）である。ある実施形態では、分散体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート（HPMCAS）に対して1：3ないし1：1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。ある実施形態では、少なくともいくつかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度（Tg）の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、130ないし140の範囲内である。他のこのような実施形態では、単一のTgは、約135である。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式（1）の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式（1）の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）としては、9%アセチル/11%スクシノイルを有するMグレード（例、5μmの平均粒径を有するHPMCAS（即ち、HPMCAS-MF、微粉末グレード）又は1mmの平均粒径を有するHPMCAS（即ち、HPMCAS-MG、顆粒グレード））、12%アセチル/6%スクシノイルを有するHグレード（例、5μmの平均粒径を有するHPMCAS（即ち、HPMCAS-HF、微粉末グレード）又は1mmの平均粒径を有するHPMCAS（即ち、HPMCAS-HG、顆粒グレード））、及び8%アセチル/15%スクシノイルを有するLグレード（例、5μmの平均粒径を有するHPMCAS（即ち、HPMCAS-LF、微粉末グレード）又は1mmの平均粒径を有するHPMCAS（即ち、HPMCAS-LG、顆粒グレード））が挙げられ得る。

【0089】

ある実施形態では、本発明は、医薬上許容されるポリマー中、式（1）のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物（水和物を含む）、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体の固体分散体を含む医薬組成物を提供する。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ポリビニルピロリドン（ポビドン又はPVPとも言う）である。ある実施形態では、分散体は、PVPに対して1：3ないし1：1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。ある実施形態では、少なくともいくつかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度（Tg）の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、175ないし約185の範囲内である。他のこのような実施形態では、単一のTgは、約179である。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式（1）の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式（1）の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。いくつかの実施形態では、ポリビニルピロリドンは、約2,500の分子量（Kollidon（登録商標）12PF、2,000ないし3,000の範囲の量平均分子量）、約9,000の分子量（Kollidon（登録商標）17PF、7,000ないし11,000の範囲の量平均分子量）、約25,000の分子量（Kollidon（登録商標）25、28,000ないし34,000の範囲の量平均分子量）、約50,000の分子量（Kollidon（登録商標）30、44,000ないし54,000の範囲の量平均分子量）、及び約1,250,000の分子量（Kollidon（登録商標）90又はKollid

10

20

30

40

50

d o n (登録商標) 9 0 F、1, 0 0 0, 0 0 0 ないし 1, 5 0 0, 0 0 0 の範囲の量平均分子量)を有していてもよい。

【0090】

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

10

20

【0091】

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

30

【0092】

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

40

【0093】

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

50

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

【0094】

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

【0095】

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

【0096】

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

【0097】

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

る重量比は、1 : 3 から 1 : 1 の範囲内である。ある実施形態では、少なくともいくつかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度 (T_g) の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一の T_g は、130 から 140 の範囲内である。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体は、75 % の相対湿度、40 で少なくとも 1 か月間曝露された。他のこのような実施形態では、単一の T_g は、約 135 である。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式 (1) の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末 X 線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式 (1) の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する 2 シータの 21° 近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

10

【0098】

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

20

30

【0099】

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

【0100】

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

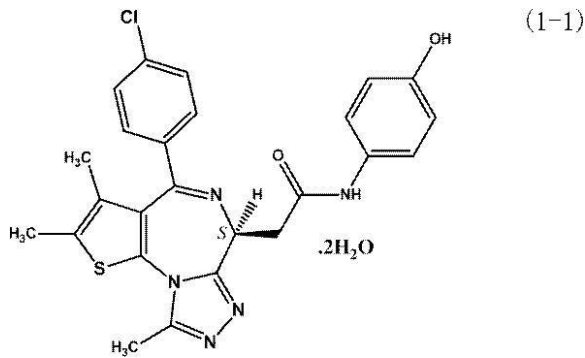
40

【0101】

ある好ましい実施形態において、本発明は、化合物 (1 - 1) :

【0102】

【化 8】



【 0 1 0 3 】

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

【 0 1 0 4 】

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

【 0 1 0 5 】

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

10

20

30

40

50

ミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはH P M C A Sである。ある実施形態では、分散体は、1 : 3 ないし 1 : 1 の重量比で化合物 (1 - 1) 及びH P M C A Sを有する。ある実施形態では、少なくともいくつかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。ある実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥される。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度 (T g) の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一の T g は、1 3 0 から 1 4 0 の範囲内である。他のこのような実施形態では、単一の T g は、約 1 3 5 である。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体は、7 5 % の相対湿度、4 0 で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) に関連する回折線を実質的に含まない粉末 X 線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) に関連する 2 シータの 2 1 ° 近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 6 】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、非晶質型のチエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) 又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物 (水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはP V Pである。ある実施形態では、分散体は、1 : 3 ないし 1 : 1 の重量比で化合物 (1 - 1) 及びP V Pを有する。ある実施形態では、少なくともいくつかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。ある実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥される。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度 (T g) の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一の T g は、1 7 5 ないし 1 8 5 の範囲内である。他のこのような実施形態では、単一の T g は、約 1 8 9 である。いくつかのこのような実施形態では、固体分散体は、7 5 % の相対湿度、4 0 で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) に関連する回折線を実質的に含まない粉末 X 線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物 (1 - 1) に関連する 2 シータの 2 1 ° 近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

【 0 1 0 7 】

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

【 0 1 0 8 】

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

【 0 1 0 9 】

本明細書に記載の本発明の固体分散体は、経口投与の際に特に有利な性質を示す。固体

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

10

【0110】

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

20

【0111】

生物学的利用能は、胃の環境及び腸の環境のpH値を模した *in vitro* 試験により測定してもよい。測定は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の固体分散体を、1.0~2.0の範囲のpHを有する水性の *in vitro* 試験培地に分散させ、次いで、pHを、対照 *in vitro* 試験培地中で5.0及び7.0の範囲のpHに調整することにより行ってもよい。式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度は、pH調整に続く最初の二時間はいつでも測定してもよい。いくつかの実施形態では、固体分散体は、5.0~7.0の範囲のpHの水性 *in vitro* 試験培地中で、ポリマーを伴わない式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度に比べて、少なくとも5倍濃い濃度、少なくとも6倍濃い濃度、少なくとも7倍濃い濃度、少なくとも8倍濃い濃度、少なくとも9倍濃い濃度、又は少なくとも10倍濃い濃度から選ばれる、式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度を提供する。

30

【0112】

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

40

【0113】

他の実施形態では、固体分散体の式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、及びヒプロメロースフタレート及びアクリル酸エチル-メタ

50

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

【0114】

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

10

【0115】

(V. 剤形)

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

20

【0116】

いくつかの実施形態では、本発明の固体分散体は、錠剤、カプレット剤又はカプセル剤として製剤化されてもよい。1つのいくつかの実施形態では、本発明の固体分散体は、ミニ錠剤又は口腔内に流し込む顆粒剤、又は構成用経口散剤として製剤化してもよい。いくつかの実施形態では、本発明の固体分散体は、他の賦形剤(例、再結晶/沈殿阻害ポリマー、矯味成分等)と組み合わせて適切な希釈剤中で分散させ、すぐに使える懸濁製剤を得ることができる。いくつかの実施形態では、本発明の固体分散体は、小児治療のために製剤化してもよい。

30

【0117】

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

40

【0118】

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

50

【0119】

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

【0120】

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

10

【0121】

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

【0122】

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

20

【0123】

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

【0124】

ある実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載の固体分散体の様々な実施形態に従う、式（1）のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート（HPMCAS）の固体分散体を含み、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体において非晶質であり、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート（HPMCAS）に対して1：3ないし1：1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有し；45～50重量%のラクトース一水和物；35～40重量%の微結晶性セルロース；4～6重量%のクロスカルメロースナトリウム；0.8～1.5重量%のコロイド状二酸化ケイ素；及び0.8～1.5重量%のステアリン酸マグネシウムを有する。

30

【0125】

（VI. 用量）

ある実施形態では、本発明は、任意の適切な固形剤に製剤化されていてもよい医薬組成物を提供する。ある実施形態では、本発明に従う医薬組成物は、約10mg～約100mgの範囲の用量である本明細書に記載の式（1）のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を含む。ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、約10mg～約100mg、約10mg～約90mg、約10mg～約80mg、約10mg～約70mg、約10mg～約60mg、約10mg～約50mg、約10mg～約40mg、約10mg～約30mg、及び約10mg～約20mgからなる群から選ばれる用量である本明細書に記載の式（1）のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を含む。ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、約10mg、約50mg、約75mg、約100mgからなる群から選ばれる用量の本明細書に記載の式（1）のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を含む。

40

【0126】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、週一回、六日ごとに一日一回、五日ごとに

50

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

10

【0127】

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

20

【0128】

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

30

【0129】

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

40

【0130】**(VII. プロセス)**

本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、遊離塩基として存在してもよく、又は酸付加塩として存在してもよく、それらは、米国特許出願公開番号 2010/0286127 号 (その全体が参照により本明細書に又は本出願に組み込まれる) に記

50

載の手順に従って得ることができる。本発明のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の個々のエナンチオマー及びジアステレオマーは、不斉中心又は立体中心を含む市販の出発原料からの合成により、或いはラセミ混合物を調製し、続いて当業者によく知られている方法で分割することにより調製することができる。

【0131】

これらの分割法は、(1)エナンチオマー混合物のキラル補助基への結合、再結晶又はクロマトグラフィーによる得られたジアステレオマー混合物の分離、及び光学的に純粋な生成物の補助基からの遊離、(2)光学活性分割剤を用いる塩形成、(3)キラル液体クロマトグラフカラムでの光学鏡像異性体混合物の直接的分離、又は(4)立体選択化学又は酵素試薬を使用した速度論的分割により例示される。ラセミ混合物は、キラル相ガス

10

【0132】

必要に応じて、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物の特定のエナンチオマーは、不斉合成により、或いはキラル補助基での誘導(ここでは、得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断し、純粋な所望のエナンチオマーを提供する)により調製してもよい。別の方法としては、分子が、塩基性官能基(例えばアミノ)、又は酸性官能基(例えばカルボキシル)を含む場合、ジアステレオマー塩を、適切な光学活性酸又は塩基と形成し、続いて、ジアステレオマーを分割し、そして、当技術分野でよく知られた分別結晶化又はクロマトグラフの手段で形成し、それに続いて純粋なエナンチ

20

【0133】

本発明の固体分散体は、融解及び溶媒蒸発を含む多くの方法で調製することができる。また、本発明の固体分散体は、Chiou WL, Riegelman S:「Pharmaceutical applications of solid dispersion systems」, J. Pharm. Sci. 1971; 60:1281-1302; Serajuddin ATM:「Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs」, J. Pharm. Sci. 1999; 88:1058-1066; Leuner C, Dressman J:「Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions」, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2000; 50:47-60; and Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P:「Solid dispersion as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs」, Drug Discovery Today 2007; 12:1068-1075(全て、その全体が参照により本明細書に組み込まれる)に記載の手順に従って調製することができる。

30

40

【0134】

ある実施形態では、本発明の固体分散体は、融解プロセスにより調製される。ある実施形態では、融解プロセスは、担体と共に1以上の様々な実施形態の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンを融解することを含む。ある実施形態では、融解プロセスは、融解した本発明の化合物及び担体を冷却することを含む。ある実施形態では、融解プロセスは、融解した化合物及び担体の粉碎を含む。ある実施形態では、融解した本発明の化合物及び担体を粉碎して、冷却工程が続く。

50

【0135】

式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン又は医薬上許容される塩、その溶媒和物、その水和物、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体と、担体が不適合であるいくつかの実施形態では、界面活性剤を融解工程間に加えて、加熱混合物中で二液相又は懸濁液の形成を妨げてよい。いくつかの実施形態では、1以上の様々な実施形態の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンを、融解状態中で薬剤及び担体両方を使用する代わりに、予め融解した担体中に懸濁し、それにより、プロセスの温度を低下させる。ある実施形態では、融解した薬剤及び担体の混合物は、氷浴攪拌により冷却される。ある実施形態では、融解した薬剤及び担体の混合物を、スプレー冷却(別の方法では、スプレー凝固)により冷却及び固化する。

10

【0136】

ある実施形態では、融解した薬剤及び担体の混合物を、周囲温度の又は冷却した低温空気を通して、融解物を冷却チャンバーにスプレーすることにより融解物から粒子を形成することによって冷却及び固化する。ある実施形態では、融解した薬剤及び担体の混合物を、適切な流動床処理装置で融解分散体の噴霧化及び再固化により冷却及び固化する。ある実施形態では、融解した薬剤及び担体の混合物を、加熱可能な高剪断ミキサーでの熔融造粒により冷却及び固化する。

【0137】

いくつかの実施形態では、ホットステージ押し出し又は熔融凝集を、薬剤の融解限界を防ぐために使用してもよい。ホットステージ押し出しは、予め熔融温度で短時間混合した薬剤及び担体の高い回転速度での押し出しからなる；得られた生成物は、室温で冷却後回収し、粉碎する。

20

【0138】

ある実施形態では、1以上の様々な実施形態の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンを、低い処理温度で処理し、任意の熱的に不安定な化合物の分解を防ぐ。ある実施形態では、低い処理温度は、二酸化炭素のような一時的な可塑剤を用いるホットステージ押し出しと結びつけることにより達成される。ある実施形態では、融解凝集が、従来の高剪断ミキサー又は回転処理装置における本発明に従う固体分散体の調製で使用される。ある実施形態では、加熱した賦形剤に本発明に従うチエノトリアゾロジアゼピン化合物を含む熔融担体を加えることにより、本発明に従う固体分散体を調製する。ある実施形態では、本発明に従うチエノトリアゾロジアゼピン及び1以上の賦形剤の加熱混合物に熔融担体を加えることにより、本発明に従う固体分散体を調製する。ある実施形態では、本発明に従うチエノトリアゾロジアゼピン化合物、担体及び1以上の賦形剤の混合物を、担体の融解範囲内又はそれを超える温度に加熱することにより、本発明に従う固体分散体を調製する。

30

【0139】

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

40

【0140】

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

【0141】

ある実施形態では、式(1)に従うチエノトリアゾロジアゼピン組成物の製剤の噴霧乾

50

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

【0142】

いくつかの実施形態では、本発明に従う固体分散体の調製には、超臨界流体の使用が含まれる。用語「超臨界流体」とは、その臨界温度及び臨界圧力以上の単一の流体相として存在する物質をいう。ある実施形態では、本発明に従う製剤の調製には、超臨界二酸化炭素流体の使用が含まれる。ある実施形態では、超臨界流体技術を使用する本発明に従う製剤の調製は、一般的な溶媒に式(1)に従うチエノトリアゾロジアゼピン化合物及び担体を溶解し、二酸化炭素と共にノズルを通して粒子形成容器に同時に導入し、溶液を噴霧し、溶媒を超臨界流体により素早く抽出し、それにより、容器の壁上の固体分散体粒子の沈殿物を得ることを含む。

10

【0143】

いくつかの実施形態では、本発明に従う固体分散体の調製は、共沈殿物法の使用を含む。ある実施形態では、式(1)に従うチエノトリアゾロジアゼピン組成物及び担体溶液に溶媒を滴下せずに、持続的に攪拌する。ある実施形態では、溶媒を添加しない間に、式(1)に従うチエノトリアゾロジアゼピン組成物及び担体を共沈殿し、マイクロ粒子を形成する。ある実施形態では、得られたマイクロ粒子をろ過し、乾燥し、所望の固体分散体を得る。

20

【0144】

本発明は、以下の非限定的な実施例で説明される。

【0145】

(VIIII. 実施例)

実施例1：化合物(1-1)の固体分散体の *in vitro* スクリーニング

10種の固体分散体は、化合物(1-1)、並びにヒプロメロースアセテートスクシナート(HPMCAS-M)、ヒプロメロースフタレート(HPMCP-HP55)、ポリビニルピロリドン(PVP)、PVP-酢酸ビニル(PVP-VA)、及びオイドラギットL100-55を含む5種のポリマーのうち1種を用い、各ポリマーに対して25%及び50%両方の化合物(1-1)を加えて調製した。固体分散体は、噴霧乾燥し、続いて低温コンベクションオープン内で二次乾燥することを用いる溶媒エバポレーション法により調製された。それぞれの固体分散体のパフォーマンスは、薬剤の総量と、長時間溶液中に存在するフリーの薬剤の量の両方で測定する非沈降溶解パフォーマンス試験によって評価した。非沈降溶解が選択されたのは、低い溶解性の化合物の *in vivo* 条件を最もよく表現するためである。この試験は、*in vivo* 条件を模倣して、分散体を試験培地に導入してからおよそ30ないし40分後の胃のpH(0.1N NaCl, pH 1.0)から腸内のpH(FaFSSIF, pH 6.5)への分散体の「胃の移動」を含む[FaFSSIFは絶食状態の腸内を模した溶液(Fasted State Simulated Intestinal Fluid)であり、3mMタウロコール酸ナトリウム、0.75mMレシチン、0.174g NaOHペレット、1.977g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、3.093g NaCl及び精製水500mLからなる]。溶解した薬剤の量は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法及びアジレント1100シリーズHPLCを用いて定量化した。製剤の溶解プロファイル(図1A-1J)は、同じ溶媒中の製剤化していない化合物と比較して全ての分散体候補中の薬剤の溶解度が大きく増加したことを示した。固体分散体の中で、PVPにおける25%化合物(1-1)、HPMCAS-Mにおける25%化合物(1-1)、及びHPMCAS-Mにおける50%化合物(1-1)の分散体は、腸内のpHで放出されたフリーの薬剤のレベルが高まったという知見に基づけば、製剤化されていない化合物に比べて高い経口吸収のためのもっ

30

40

50

とも有望な候補であった。

【0146】

実施例2：化合物(1-1)の固体分散体のin vivoスクリーニング

化合物(1-1)の3種の最も有望な固体分散体、即ち、PVPにおける25%化合物(1-1)、HPMCAS-MGにおける25%化合物(1-1)、及びHPMCAS-Mにおける50%化合物(1-1)の分散体を、in vivo研究のためにより大きなスケールで調製した。それぞれの製剤を、実施例1に記載のin vitro溶解試験で評価した。これらの分散体が非晶質であること及び均質であること両方を確認するために、それぞれの分散体を、粉末X線回析(PXRD)及び変調示差走査熱量計(mDSC)で評価した。さらに、それぞれの分散体のガラス転移温度(Tg)に対する水の影響を理解するために、予め設定相対湿度(即ち、25%、50%及び75%RH)で少なくとも18時間平衡化した試料についてmDSCを実行した[水は、固体分散体に対して可塑剤として作用することができ、活性化化合物又はポリマーによる系の吸湿性は、これらの系による水の取り込み量に影響し得る。]。

10

【0147】

非沈降溶解の結果(図2A~2C)は、実施例1における分散体で見られるものに匹敵した。PXRD結果(図3)は、分散体の何れでも結晶質の化合物の存在を示さず、mDSC結果(図4A~4C)は、それぞれの分散体について単一のガラス転移温度(Tg)であり、それぞれ分散体が均質であることを示した。X線回折計はBruker D-2 Phase rであった。それぞれについて、Tg及び相対湿度の間で逆相関が観察された(図5)。とりわけ、75%RHで平衡化したPVP固体分散体における25%化合物(1-1)については、2つのTgが存在し、相分離が生じていることを示した。また、この分散体は、75%RHでの溶融を示し、RHの平衡化時に結晶化が起きることを示唆した(図6)。この発見は、PVP分散体における25%化合物(1-1)が、HPMCAS-M分散体より不安定であってもよいことを示唆する。

20

【0148】

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

30

40

【0149】

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

【0150】

【表 1】

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

10

【0151】

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

【0152】

実施例 3：化合物（1-1）の固体分散体を含むカプセルの調製及び臨床使用

10 mg 力価のゼラチンカプセルを、血液系悪性腫瘍を患う患者における初期臨床研究のために調製した。実施例 1 及び 2 に記載された化合物（1-1）の固体分散体の in vitro 及び in vivo 試験の結果に基づいて、HPMCAS-M における 50% 化合物（1-1）の固体分散体が、カプセル開発のために選択された。サイズ 3 のゼラチンハードカプセル中で 190 mg の充填量为目标にカプセル開発を開始した。これは、この構造が、医薬組成物を維持させることができる一方で、より大きなサイズのカプセルを充填することで潜在的にカプセル力価を増加させることができるためである。経験に基づき、異なる量の崩壊剤を伴い且つ湿潤剤を伴って及び伴わずに、4 種のカプセル製剤を設計した。全ての 4 種の製剤で同様の崩壊試験及び溶解試験の結果を示したため、最も単純な製剤（湿潤剤及び最小崩壊剤を伴わないもの）が、製造の観点から選択された。製造プロセスの開発及びスケールアップの研究が行われ、固体分散体の噴霧乾燥プロセス及び乾燥後の時間；混合パラメーター；目的の嵩密度のおよそ 0.60 g/cc を達成するための混合物の乾式圧縮造粒及び製粉；及びカプセルの充填条件を確認した。

20

30

【0153】

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

40

【0154】

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

50

【 0 1 5 5 】

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

10

【 0 1 5 6 】

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

20

【 0 1 5 7 】

表2A: 臨床使用のための化合物(1-1)の固体分散体カプセル

化合物(1-1)の50%HPMCASの固体分散体を含む医薬組成物: 10mg力価, サイズ3のゼラチンハードカプセル

【 0 1 5 8 】

【表2A】

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

30

【 0 1 5 9 】

表2B: 化合物(1-1)のオイドラギットL100-55固体分散体を含む医薬組成物: 10mg力価, サイズ2のゼラチンハードカプセル

【 0 1 6 0 】

40

【表 2 B】

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

* 無水物として

【0161】

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

【0162】

【表 3】

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

【0163】

AUC_{0-24h} : 24 時間にわたる O T X 0 1 5 の血漿濃度対時間曲線下面積C_{max} : 血漿中の最大濃度

hr : 時間

HMPCAS : ヒプロメロースアセテートスクシナート

mL : ミリリッター

ng : ナノグラム

PO : per os , 経口

T_{max} : C_{max} の時間

【0164】

実施例 4 . ラットにおける経口曝露

化合物 (1 - 1) の固体分散体の 3 製剤の経口生物学的利用能をラットで決定した。選択された 3 種の分散体は、PVP における化合物 (1 - 1) の 25 % 分散体、HMPCAS-MG における化合物 (1 - 1) の 25 % 分散体、及び HMPCAS-MG における化合物 (1 - 1) の 50 % 分散体である。研究に用いた動物は、トゥルク大学 (フィンランド) の中央動物実験室から入手した特定の病原体を有さない (SPF) Hsd : Sprague Dawley Rat であった。ラットは、もともと Harlan (オランダ)

から購入された。ラットは10週齢の雌だった。12匹のラットが研究に用いられた。動物を、ポリカーボネート製のMakrolon IIケージに入れた(1ケージあたり3匹の動物)。動物室の温度は 21 ± 3 であり、動物室の相対湿度は $55 \pm 15\%$ であり、動物室の照明は人工的であり、12時間明暗期間のサイクルとした(18:00時と06:00時の間の暗期)。Aspen chip (Tapvei Oy, エストニア)を寝床として使用し、寝床を少なくとも週一回交換した。食事及び水を動物に投与する前に供給したが、投与後はじめの2時間で除去した。

【0165】

PVPにおける化合物(1-1)の25%分散体、HPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の25%分散体、及びHPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の50%分散体を含む経口投与液剤は、適切な量を用いた分散体を入れた容器に予め計算された量の滅菌注射用水を加えて調製し、化合物(1-1)を0.75mg/mLの濃度とした。経口投与液剤は、各投与の20秒前に渦流混合した。0.25mg/mLの化合物(1-1)を含む静脈内投与用の投与溶液は、4mLの平均分子量400Da(PEG400)のポリエチレングリコール、4mLのエタノール(96%純度)及び12mLの滅菌注射用水を含む混合物に5mgの化合物(1-1)を溶解することにより調製した。PVPにおける化合物(1-1)の25%分散体を含む投与溶液を、水の添加後30分以内に使用した。HPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の25%分散体、及びHPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の50%分散体を含む投与溶液を、水の添加後60分以内に使用した。4mL/kgの用量容積を用いて、静脈内投与のための1mg/kg及び経口投与のための3mg/kgの化合物(1-1)の用量レベルを得た。用量設定を表4に示す。

【0166】

表4．ラットの経口曝露研究のための投与設定

【0167】

【表4】

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

【0168】

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

【0169】

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

10

20

【0170】

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

【0171】

表5. 経口投与及び静脈内投与後の化合物(1-1)の薬物動態パラメーター。値は三匹の動物の平均である。

【0172】

【表 5】

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

【0173】

実施例 5 . 噴霧乾燥分散体の調製

化合物(1-1)の噴霧乾燥分散体を、5種の選択されたポリマー(HPMCAS-MG(信越化学株式会社)、HPMCP-HP55(信越化学株式会社)、PVP(ISP、アシュランド社の一部門)、PVP-VA(BASF社)、及びオイドラギットL100-55(エボニック インダストリーズAG))を用いて調製した。全ての噴霧乾燥溶液を、各ポリマーに対して25重量%及び50重量%で調製した。全ての溶液は、エタノール中で調製したPVP溶液を除いて、アセトン中で調製した。それぞれの溶液において、1.0gの固体(ポリマー及び化合物(1-1))を10gの溶媒中で調製した。溶液を1.5mmノズル及びBuchib-295, P-002濃縮装置を備えたBuchib-290, PE-024スプレードライヤーを用いて噴霧乾燥した。スプレードライヤーのノズル圧力を80psiに設定し、目標吹出温度を40に設定し、チラー温度を-20に設定し、ポンプ速度を100%に設定し、アスピレーターを100%に設定した。噴霧乾燥後、固体分散体を回収し、低温コンベクションオープン内で終夜乾燥し、残留溶媒を除去した。

【0174】

実施例 6 : 湿度及び温度に対する安定性

【0175】

【表 6】

試験	手順	判定基準	T=0(初期)	T=1ヶ月 (40°C/75%RHで保管)	T=2ヶ月 (40°C/75%RHで保管)	T=3ヶ月 (40°C/75%RHで保管)
外観	AM-0002	白色からオリーブ白色 粉末	試験データ/Ref: 06Aug2012/02-41-2 41-59 白色粉末	試験データ/Ref: 24Sep2012/02-41-59 41-59 白色粉末	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-106 106 白色粉末	試験データ/Ref: 17Dec2012/02-37-119 37-119 白色粉末
有効性 (HPLC)	AM-0028	45.0-55.0 wt%	試験データ/Ref: 25Jul2012/02-37-21 21 50.0	試験データ/Ref: 25Sep2012/02-4H10 4H10 49.4	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-105 105 49.8	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 34-107 49.2
単独の関連物質 (HPLC)	AM-0029	報告結果	試験データ/Ref: 25Jul2012/02-34-49 41-64 RRT % Area 報告可能な関連物質なし	試験データ/Ref: 26Sep2012/02-41-64 41-64 RRT % Area 報告可能な関連物質なし	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-105 105 RRT % Area 0.68 0.06 0.77 0.06	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 34-107 RRT % Area 0.68 0.07 0.77 0.09
総関連物質 (HPLC)	AM-0029	報告結果	試験データ/Ref: 25Jul2012/02-34-49 41-64 報告可能な関連物質なし	試験データ/Ref: 26Sep2012/02-41-64 41-64 報告可能な関連物質なし	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-105 105 0.12%	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-34-107 34-107 0.16%
含水量 (KF)	AM-0030 USP<921>	報告結果 (wt%)	試験データ/Ref: 02Aug2012/02-41-1 1.52 2.53	試験データ/Ref: 27Sep2012/02-37-99 37-99 2.70	試験データ/Ref: 25Oct2012/02-110 110 2.70	試験データ/Ref: 29Nov2012/02-37-116 37-116 3.43
粉末X線回折 (XRPD)	USP<941>	非晶質型と一致	試験データ/Ref: 24Jul2012/02-24-131 131 非晶質型と一致 図9参照	試験データ/Ref: 01Oct2012/02-41-73 41-73 非晶質型と一致 図10参照	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-107 107 非晶質型と一致 図11参照	試験データ/Ref: 17Dec2012/02-37-120 37-120 非晶質型と一致 図12参照
差示走査熱量 計 (mDSC)	USP<891> (n = 2 反復)	報告単独及び平均 ガラス転移温度 (T _g , °C)	試験データ/Ref: 24Jul2012/02-24-130 130 反復 1 = 134.30°C, 反復 2 = 134.23°C, 反復 3 = 135.28°C, 平均 = 134.60°C	試験データ/Ref: 26Sep2012/02-37-98 37-98 反復 1 = 134.65°C, 反復 2 = 134.43°C, 平均 = 134.54°C	試験データ/Ref: 24Oct2012/02-108 108 反復 1 = 135.35°C, 反復 2 = 134.93°C, 平均 = 135.14°C	試験データ/Ref: 17Dec2012/02-37-121 121 反復 1 = 134.36°C, 反復 2 = 137.16°C, 平均 = 135.76°C

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

10

【 0 1 7 7 】

実施例 7：化合物 (1 - 1) と c - M Y C 及び H E X I M 1 の発現

方法：5 0 0 n M 化合物 (1 - 1) への曝露後の c - M Y C、B R D 2 / 3 / 4 及び H E X I M 1 発現を、6 種の急性骨髄性白血病 (A M L ; K 5 6 2、H L - 6 0、N B 4、N O M O - 1、K G 1、O C I - A M L 3) 及び 2 種の急性リンパ性白血病 (A L L ; J U R K A T 及び R S 4 - 1 1) の細胞株で評価した。定量的 R T - P C R 及びウエスタンブロッティングを、異なる時点 (2 4 ~ 7 2 時間) で行った。ヒートマップを R - ソフトウェアで計算した。

20

【 0 1 7 8 】

結果：化合物 (1 - 1) への 2 4 時間の曝露後、全ての A M L 及び A L L 細胞株で c - M Y C の R N A 量が普遍的にダウンレギュレートされた (図 1 3)。c - M Y C のタンパク質量は、K G 1 以外の評価された全ての細胞株で 2 4 ~ 7 2 時間で可変の範囲に減少した。化合物 (1 - 1) への 4 8 時間の曝露後に K 5 6 2 細胞 (化合物 (1 - 1) 耐性であることが知られている) で B R D 2、B R D 3 及び B R D 4 の m R N A 発現が有意に減少したが、H L 6 0 及び N O M O - 1 細胞では増加した。その一方で、他の細胞株では最小からの増加は観察されなかった。化合物 (1 - 1) は、殆どの細胞株で B R D 2 のタンパク質発現の減少を誘導したが、K 5 6 2 細胞では誘導しなかった。対照的に、O C I - A M L 3、N B 4 及び K 5 6 2 細胞株でのみ B R D 4 タンパク質発現の減少が見られた。K G 1 以外の評価された全ての細胞株で化合物 (1 - 1) の曝露後に B R D 3 タンパク質量が変化しなかった。増加が有意なものではないと考えられた化合物 (1 - 1) 耐性の K 5 6 2 細胞 (2 回未満) を除くすべての細胞株において、5 0 0 n M 化合物 (1 - 1) への 2 4 時間の曝露後に H E X I M 1 の m R N A 発現が増加した。O C I - A M L 3、J U R K A T 及び R S 4 - 1 1 細胞株において 2 4 ~ 7 2 時間に H E X I M 1 タンパク質量の増加が観察されたが、K 5 6 2 細胞では観察されなかった。

30

【 0 1 7 9 】

まとめると、これらの結果は、化合物 (1 - 1) による B R D 阻害が、c - M Y C の減少及び B R D の変動に加えて、H E X I M 1 の遺伝子及びタンパク質発現を調節することを示す。H E X I M 1 のアップレギュレーションは、化合物 (1 - 1) の感受性細胞株に限定されているようであり、化合物 (1 - 1) 耐性の K 5 6 2 細胞では有意に影響しなかった。B R D 阻害剤の抗白血病活性における H E X I M 1 の役割を明らかにするためにさらなる研究が必要である。

40

【 0 1 8 0 】

実施例 8：急性白血病細胞株の c - M Y C、B R D 2 / 3 / 4 及び H E X I M 1 に対する化合物 (1 - 1) の効果

A L 細胞株のパネルにおける c - M Y C タンパク質及び m R N A 発現に対する 4、2 4、4 8 又は 7 2 時間の 5 0 0 n M の化合物 (1 - 1) の効果を評価した。基礎 c - M Y C 遺伝子発現は、B C R - A B L + K 5 6 2 細胞で最低レベル、P M L - R A R 再構成 N B 4 で最高レベルであり、細胞株の間で様々であった (図 1 3 A)。化合物 (1 - 1) へ

50

の曝露後、c-MYCタンパク質及びmRNA発現を分析した。AML細胞株(NPM1変異OCI-AML3、BCR-ABL+K562、PML-RAR再構成NB4、MLL-AF9融合NOMO1及びNRAS由来HL60)、及びALL細胞株(T-ALL JURKAT及びMLL-AF4融合B-ALL RS4-11細胞)を含む試験した全ての細胞株において治療の24時間以内にc-MYCタンパク質の減少が可変の範囲で観察された(図13B、図16A-1、図16A-2)。これらの結果と一致して、これらの細胞株において並びにOP2-FGFR1再構成KG1 AML細胞株において化合物(1-1)曝露の4時間後及び24時間後にc-MYC遺伝子発現が普遍的に減少した(図13C)。500nMのJQ1でのこれらの細胞株の処理は、24、48及び72時間で、化合物(1-1)で処理して見られるものと同様のc-MYCタンパク質に減少

10

【0181】

BRDの遺伝子及びタンパク質発現に対する化合物(1-1)の曝露の効果も決定した。AML細胞株のうち、BRDの基礎遺伝子発現量は、BCR-ABL+K562細胞株で最も低く、PML-RAR再構成NB4で最も高かった(図13D)。500nMの化合物(1-1)への48時間の曝露の後、BRD2、BRD3及びBRD4のmRNA発現は、K562及びNB4細胞株で劇的に減少したが、HL60及びNOMO-1細胞では増加した(図13E)。KG1、OCI-AML3、JURKAT、BV-173及びRS4-11では、BRD2、BRD3及びBRD4のmRNA発現のわずかな変化しか観察されなかった。化合物(1-1)は、OCI-AML3、JURKAT T-ALL、RS4-11、NB4、NOMO-1及びHL60細胞を含む多くの細胞株でBRD2タンパク質発現の減少を誘導したが、K562細胞では誘導しなかった(図13B及び図16A-1、図16A-2)。対照的に、化合物(1-1)での処理後にBRD4タンパク質のタンパク質発現の減少が、OCI-AML3、NB4及びK562細胞株においてのみ見られた。最後に、分析した全ての細胞株において化合物(1-1)への曝露後にBRD3タンパク質量は変化しなかった(図13B及び図16-A1、図16A-2)。化合物(1-1)と比較して、JQ1での処理は、BRD2、BRD3及びBRD4のタンパク質調節の同様のプロファイルを誘導した(図16-B1、図16B-2)。

20

【0182】

HEXIM1発現に対する化合物(1-1)の効果を評価した。試験した全ての細胞株(K562、HL-60、NB4、NOMO-1、KG1、OCI-AML3、JURKAT及びRS4-11;図13F)で500nMの化合物(1-1)の曝露の4時間後及び24時間後の両方でHEXIM1のmRNA発現が増加した。化合物(1-1)の曝露後のHEXIM1アップレギュレーションは、OCI-AML3及びRS4-11細胞株で最も高かった。OCI-AML3、JURKAT及びRS4-11細胞株において、500nMの化合物(1-1)又はJQ1での処理(24~72時間)は、24、48及び72時間後に、HEXIM1タンパク質量の同様の増加をもたらした、K562細胞ではもたらさなかった(図13B並びに図16A-1、図16A-2、図16B-1及び図16B-2)。

30

40

【0183】

実施例9：白血病細胞株における細胞増殖、細胞周期及びアポトーシスに対する化合物(1-1)の効果

様々な急性白血病サブタイプにおける化合物(1-1)の細胞効果を評価した。9種のAML細胞株及び4種のALL細胞株でのMTTアッセイにより化合物(1-1)の曝露後の細胞生存率を評価した。試験した9種のうち6種のAML細胞株及び4種の全てのALL細胞株で、サブマイクロモル濃度IC50として定義される有意な増殖阻害が見出された。K562、KG1a及びHL60のAML細胞株は、化合物(1-1)に対して耐性があった。

【0184】

50

細胞周期に対する48時間の500 nM化合物(1-1)の効果は、13種の全ての細胞株において、G1期からS期への移行の減少をもたらし、KG1a、KG1、HEL、KASUMI及びJURKAT細胞株において、サブG1期の細胞の有意な増加をもたらした(図14A、14B及び17)。

【0185】

72時間の25~500 nMの投与量の化合物(1-1)での処理は、アネキシンV染色及びPI吸収により検出されるように、アポトーシスを有意に誘導した。9種のうち5種のAML細胞株(HEL、NB4、NOMO-1、OCI-AML3、KASUMI)において、500 nMの化合物(1-1)で30~90%の細胞がアポトーシスし、4種のうち2種のALL細胞株(JURKAT及びRS4-11; 図14C)で50~90%アポトーシスした。最後に、500 nMの化合物(1-1)への72時間の曝露は、カスパーゼ3を活性化し、シトクロムcの放出を誘導した。これは、BET阻害が少なくとも部分的にミトコンドリア誘発アポトーシスをもたらすことを示唆する(図14D)。

10

【0186】

注目すべきことに、分析したAML又はALL細胞株の何れにおいても、c-MYC、BRD2、BRD3、BRD4及びHEXIM1の基礎mRNA発現量は、化合物(1-1)により誘導される生存率の低下と有意に相関しなかった(図18A~18E)。

【0187】

興味深いことに、化合物(1-1)に曝露した細胞株では、細胞生存率の減少又はアポトーシスの誘導と、c-MYC、BRD2/3/4及びHEXIM1の発現量との間にどんな相関も確認することができなかった。化合物(1-1)により誘導される唯一の一貫した遺伝子発現調節は、他のBET阻害剤で報告されるものと同様のc-MYCのダウンレギュレーション及びHEXIM1のアップレギュレーションであった(図20)。

20

【0188】

実施例10：白血病患者由来の試料における化合物(1-1)のex vivo効果

化合物(1-1)による進行中の第Ib相試験において治療されている、分析するのに十分な物質が入手可能な代表的な新たに診断された或いは再発したALL及びAML患者から得られたBM単核細胞で、アポトーシス、mRNA及びタンパク質発現を評価した(表7参照)。500 nMの化合物(1-1)への72時間の曝露によるアポトーシス誘導は、試験した患者試料の間で様々であった(図15A)。対照処理細胞と比較して、14人のうち8人のAML患者のBM細胞が、化合物(1-1)により35~90%の範囲でアポトーシスの増加を示した(患者3、15、17、26、27、28、31及び38)。その一方で、14人のうち6人の患者で化合物(1-1)の曝露後にアポトーシスを全く増加しない或いは穏やかに増加することが観察された(患者4、8、9、14、16及び18)。試験した2人のALL患者のBM細胞は、アポトーシスの増加を示さない或いは穏やかな増加を示した(患者40及び43)。我々の細胞株の観察によれば、化合物(1-1)は、3人のAML患者の分析試料においてカスパーゼ3の活性化及びミトコンドリアシトクロムcの放出も誘導した(図15B)。

30

【0189】

48時間の500 nMの化合物(1-1)での処置後に、評価した7種のAML試料及び2種のALL試料で、c-MYCのmRNA発現がダウンレギュレートされた(図15C)。3種の主なAML試料において、BRD2タンパク質が発現したのと同様に、500 nM化合物(1-1)を用いた72時間後にc-MYCタンパク質発現が明確に減少した(図15D)。

40

【0190】

様々なサブタイプの38種のAML及び14種のALL患者試料で基礎BRD2/3/4遺伝子発現を試験した。細胞株で観察されたように、遺伝子発現量は、AML及びALLサブタイプの両方にわたり非常に様々であり、bcr-abl再構成ALL試料で最も低い発現を示した(図15E、19)。

【0191】

50

表 7 . A L L 及び A M L 患者の特徴

【 0 1 9 2 】

【 表 7 - 1 】

患者 No	性別	診断	核型	分子生物学	アポトーシス	mRNA	タンパク質
1	M	AML 2	46;XY; t(9;11)	MLLT3-MLL	no	no	yes
2	M	AML 2	46;XY	CEBP alpha	no	yes	no
3	F	AML 1	46;XX	FLT3 mut	yes	no	no
4	M	sAML	46;XY	FLT3 mut	yes	no	no
5	M	AML 2	46;XY	dup MLL	no	yes	no
6	F	AML 1	46;XX	dup MLL	no	yes	no
7	M	AML 5a	46;XY	FLT3 ITD/ dup MLL	no	yes	no
8	M	sAML	46;XY; del(3)(q?),-7	FLT3 ITD / EVI1	yes	no	no
9	M	AML 5a	46;XY	FLT3 ITD	yes	no	no
10	F	AML 2	46;XX	FLT3 ITD	no	yes	no
11	M	AML	46;XY	FLT3 ITD	no	yes	no
12	F	AML	47;XX; der(10)(?)	FLT3 ITD	no	yes	no
13	F	AML 1	46;XX	NPM1 + FLT3 ITD	no	yes	no
14	F	sAML	46;XX	NPM1 + FLT3 ITD	yes	no	no
15	M	AML 4	46;XY	NPM1 + FLT3 ITD	yes	no	no
16	M	AML 5	46;XY	NPM1 + FLT3 ITD	yes	no	yes

10

20

【 0 1 9 3 】

【表 7 - 2】

17	M	AML 4	46:XY	NPM1 + FLT3 ITD	yes	no	no
18	M	AML 2	46:XY	NPM1 + FLT3 ITD	yes	no	no
19	F	AML 2	46:XX	NPM1	no	yes	no
20	F	AML 2	46:XX	NPM1	no	yes	no
21	M	AML 4	46:XY	NPM1	no	yes	no
22	M	AML 4	46:XY	NPM1	no	yes	no
23	F	AML 4	46:XX	NPM1	no	yes	no
24	M	AML 1	46:XY	NPM1	no	yes	no
25	M	AML 2	46:XY	NPM1	no	yes	no
26	F	AML 4eo	46:XX; inv(16)(p13q22)	CBFb/MYH11	yes	yes	yes
27	F	AML 4eo	46:XX; inv(16)(p13q22)	CBFb/MYH11	yes	yes	no
28	M	AML 4eo	46:XY; inv(16)(p13q22)	CBFb/MYH11	yes	yes	no
29	M	AML 4eo	46:XY; inv(16)(p13q22)	CBFb/MYH11	no	yes	no
30	F	AML 4eo	46:XX; inv(16)(p13q22)	CBFb/MYH11	no	yes	no
31	F	AML 2	46:XX; t(8;21)	AML1-ETO	yes	no	no
32	M	AML 2	46:XY; t(8;21)	AML1-ETO	no	yes	no
33	M	AML 2	46:XY; t(8;21)	AML1-ETO	no	yes	no
34	F	AML	複合	ND	no	yes	no
35	F	AML	複合	ND	no	yes	no
36	M	AML	複合	ND	no	yes	no
37	M	AML	複合	ND	no	yes	no
38	F	AML 5	複合	ND	yes	yes	no
39	F	ALL-B	複合	Ikaros del	no	yes	no
40	F	ALL-B	複合	Ikaros del	yes	yes	no
41	M	ALL-B	46:XY	ND	no	yes	no
42	F	ALL-B	46:XX	ND	no	yes	no
43	M	ALL-B	46:XY; t(9;22)	BCR-ABL	yes	no	yes
44	M	ALL-B	46:XY; t(9;22)	BCR-ABL	no	yes	no
45	F	ALL-B	46:XX; t(9;22)	BCR-ABL	no	yes	no
46	M	ALL-B	46:XY; t(9;22)	BCR-ABL	no	yes	no
47	M	ALL-B	46:XY; t(9;22)	BCR-ABL	no	yes	no
48	M	ALL-T	46:XY; del(7)(p?)	HOX11L2	no	yes	no
49	F	ALL-T	複合	ND	no	yes	no
50	F	ALL-T	複合	ND	no	yes	no
51	M	ALL-T	複合	ND	no	yes	no
52	M	ALL-T	ND	Calm/Af10	no	yes	no

F, 女性; M, 男性; ND, 未測定

【 0 1 9 4 】

その広い発明の概念から逸脱することなく上記に示され且つ記載された代表的な実施形態で、変更がなされもよいということが当業者によって理解されるであろう。従って、本発明は、示され且つ記載された代表的な実施形態に限定されるものではなく、特許請求の範囲によって定義された本発明の精神及び範囲内で変更を網羅することを意図していると理解される。例えば、代表的な実施形態の具体的な特徴は、特許請求の範囲に係る発明の

一部であってもよいし、或いは一部でなくてもよく、開示された実施形態の特徴を組み合わせてもよい。具体的に本明細書に記載されていない限り、用語「a」、「an」及び「the」は、1つの要素に限定されるものではなく、その代わりに、「少なくとも1つ」を意味するものとして解釈されるべきである。

【0195】

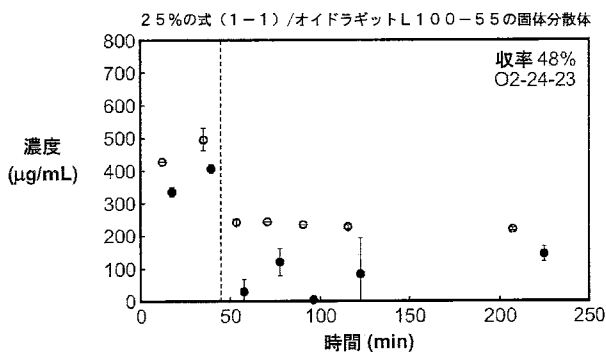
本発明の図及び詳細な説明の少なくとも一部は、本発明の明確な理解に関連する要素に焦点を合わせるために簡略化され、その一方で、明確にするため、当業者が発明の一部を含んでいてもよいと理解するであろう他の要素が除外されていると理解される。しかしながら、これらの要素が当技術分野でよく知られていること、そして、本発明をより理解することを必ずしも容易にしないことを理由として、そのような要素の説明は本明細書で提供されない。

10

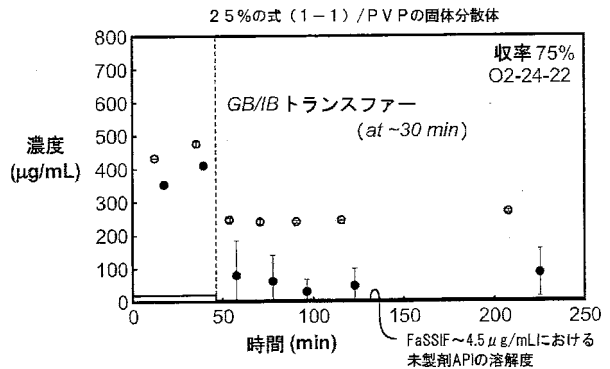
【0196】

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

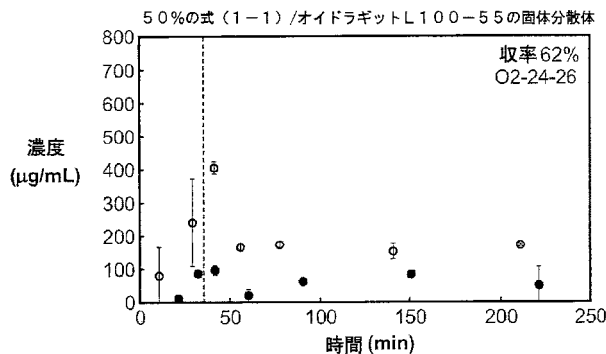
【図1A】



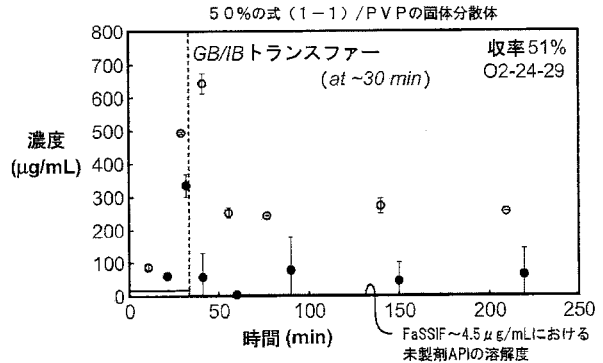
【図1C】



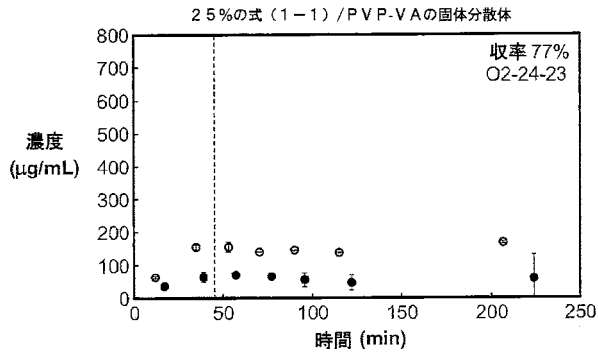
【図1B】



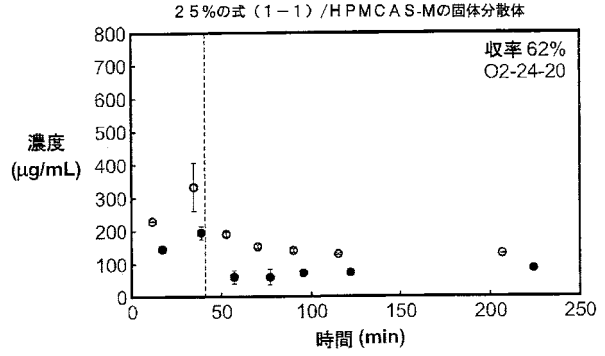
【図1D】



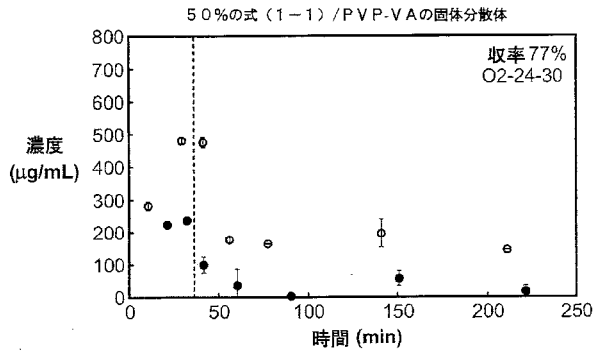
【図 1 E】



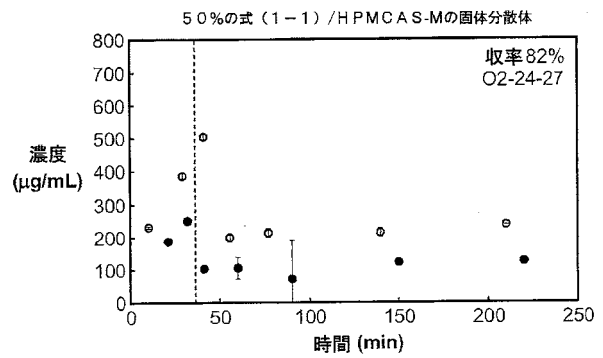
【図 1 G】



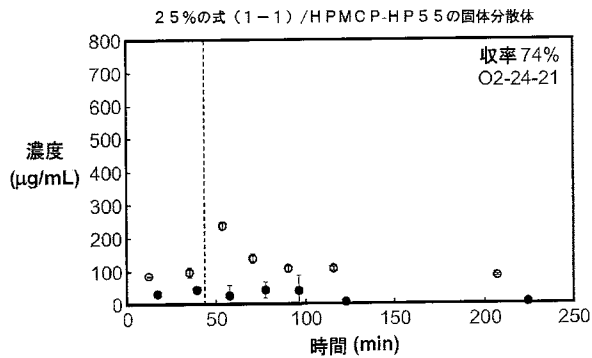
【図 1 F】



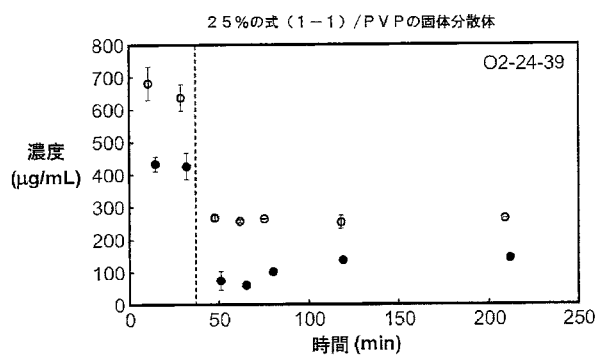
【図 1 H】



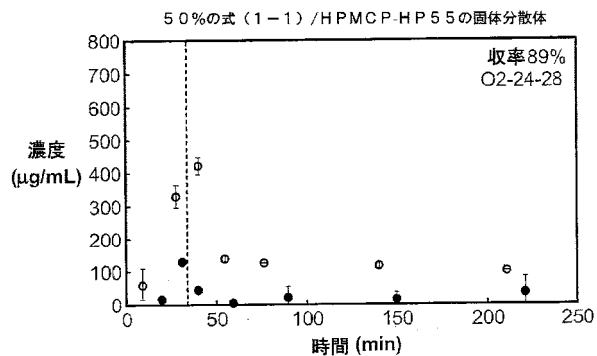
【図 1 I】



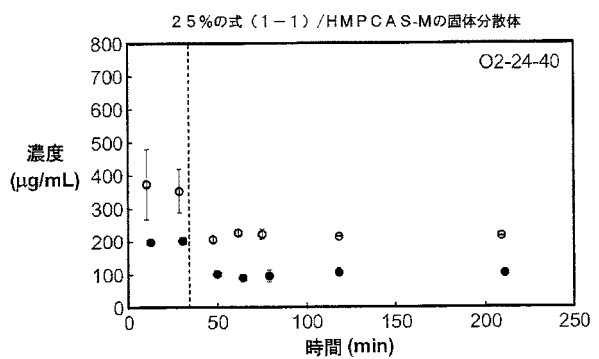
【図 2 A】



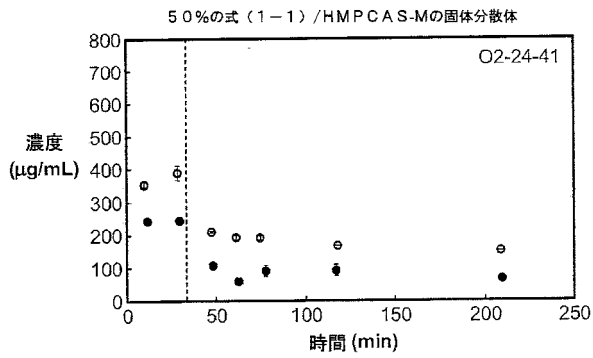
【図 1 J】



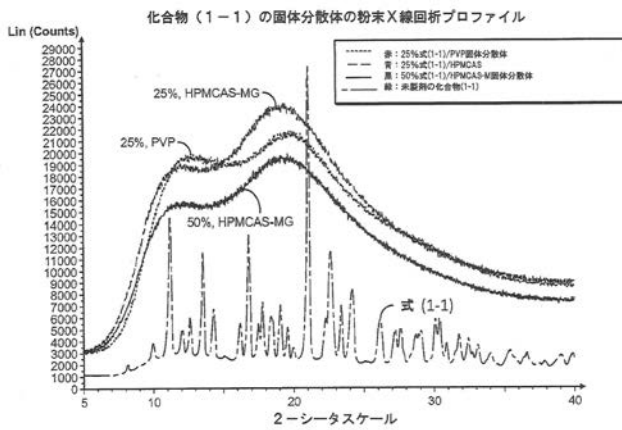
【図 2 B】



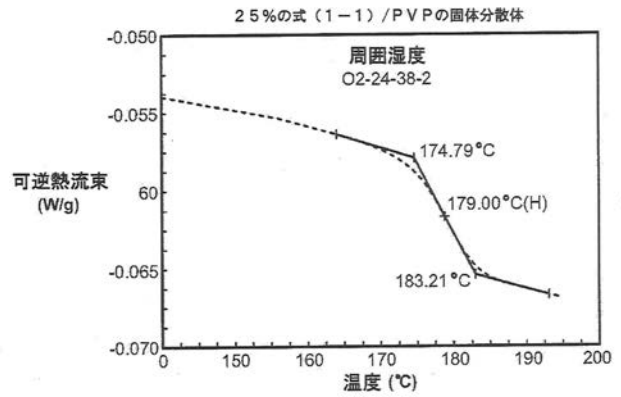
【図 2 C】



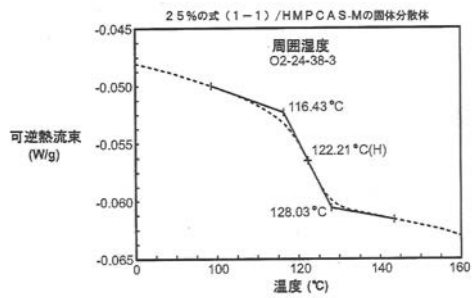
【図 3】



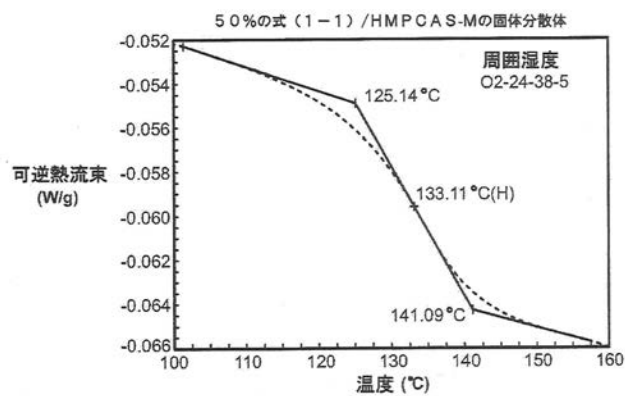
【図 4 A】



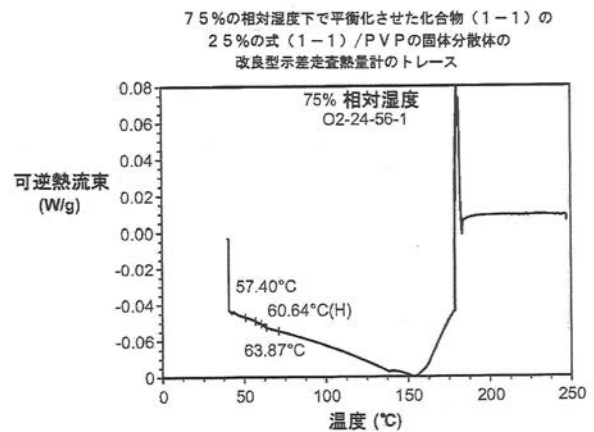
【図 4 B】



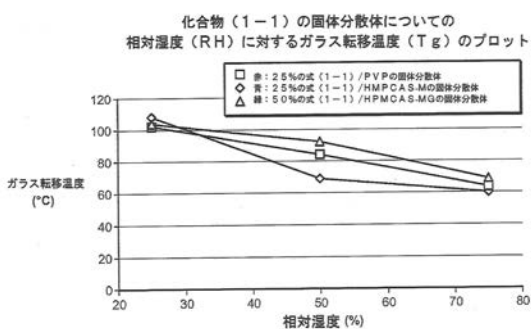
【図 4 C】



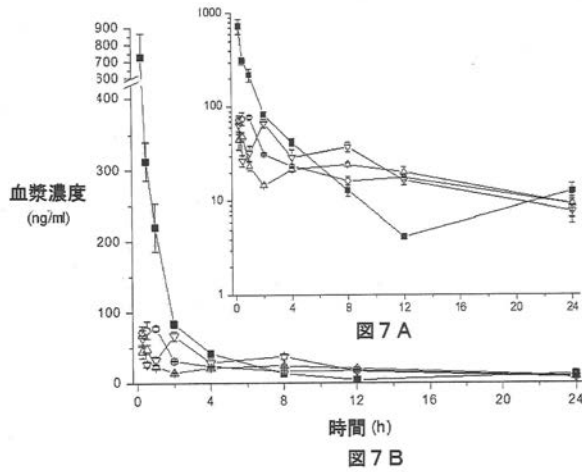
【図 6】



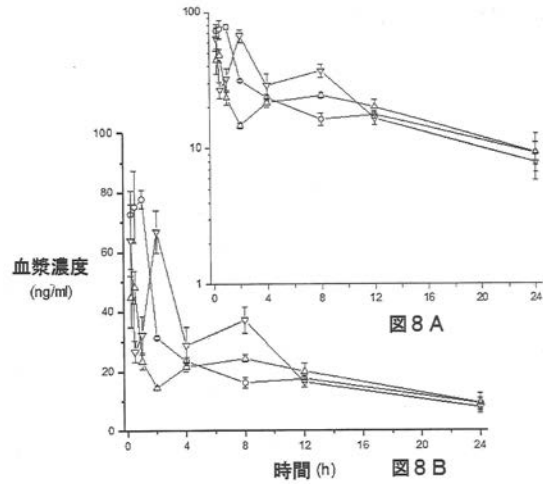
【図 5】



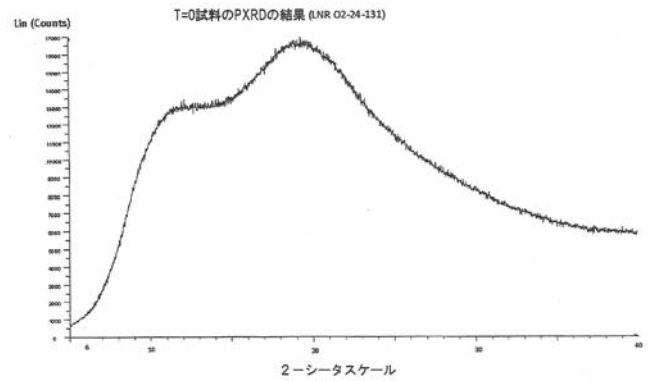
【図 7】



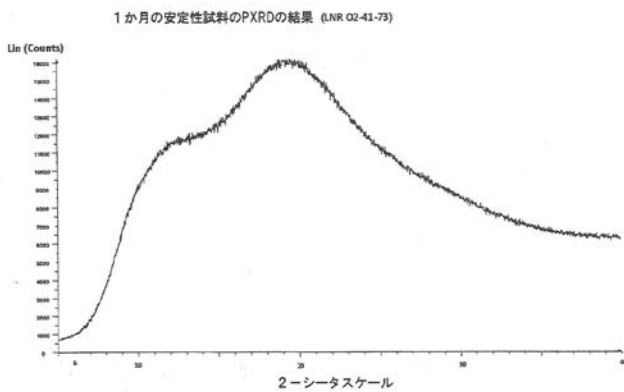
【図 8】



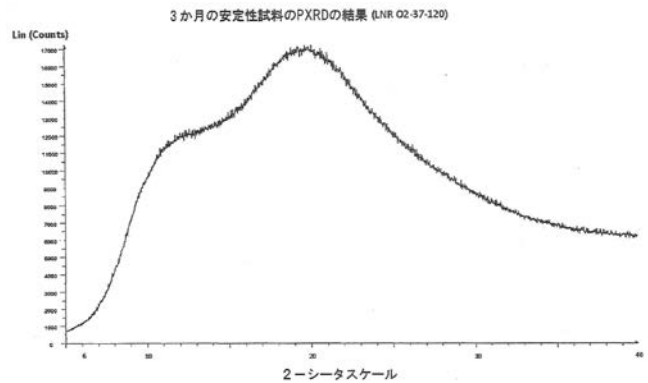
【図 9】



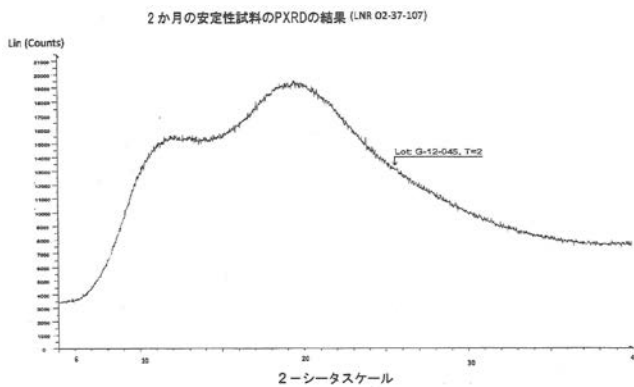
【図 10】



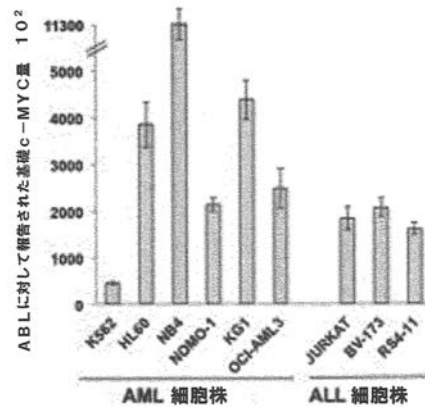
【図 12】



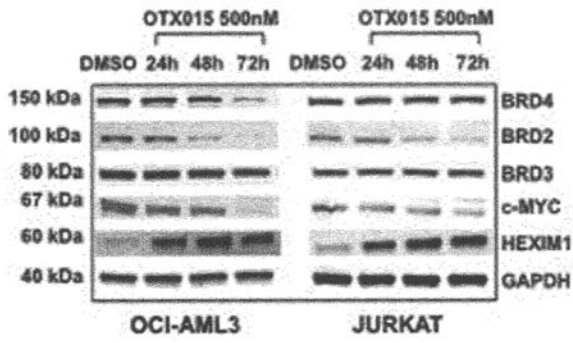
【図 11】



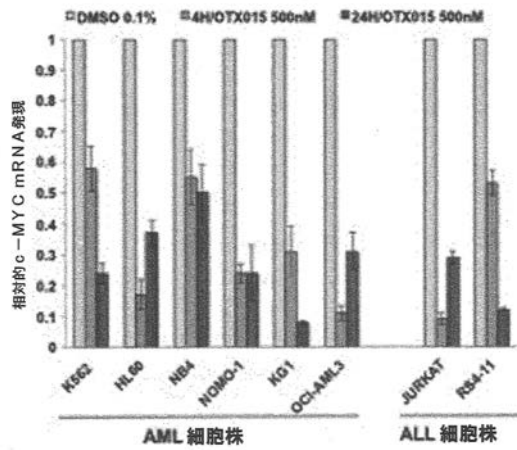
【図 13 A】



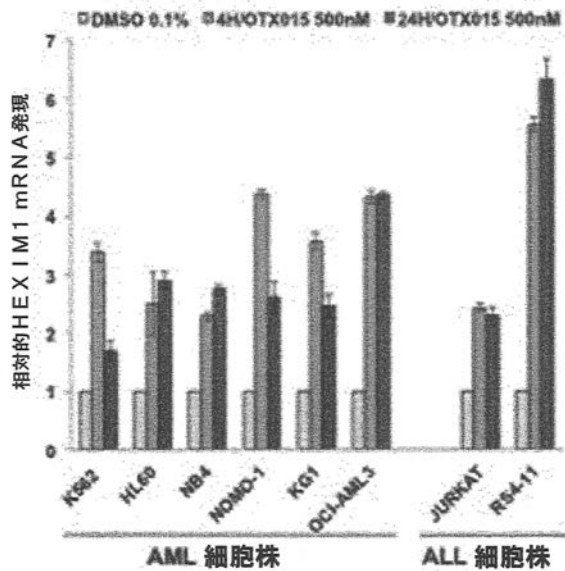
【図 1 3 B】



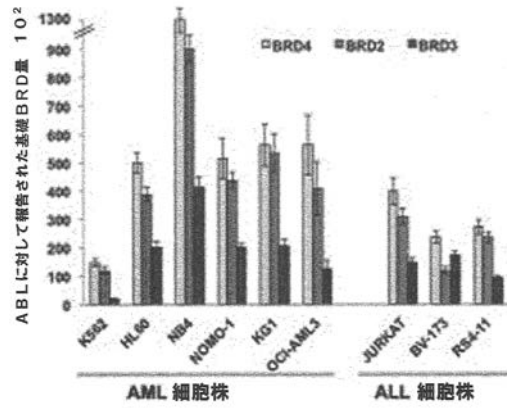
【図 1 3 C】



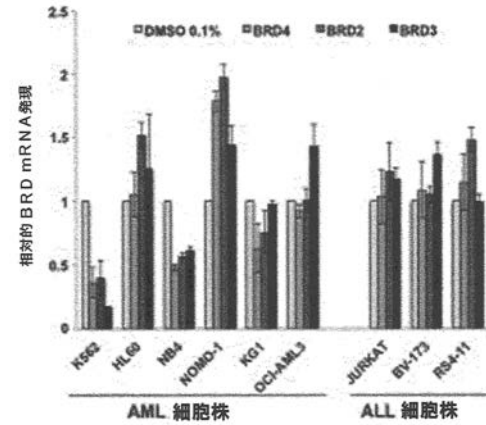
【図 1 3 F】



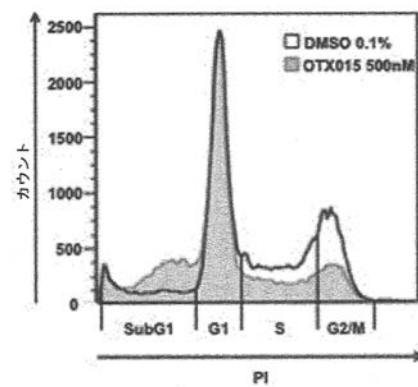
【図 1 3 D】



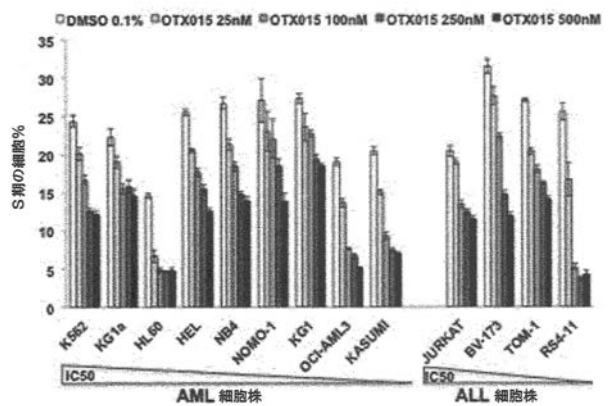
【図 1 3 E】



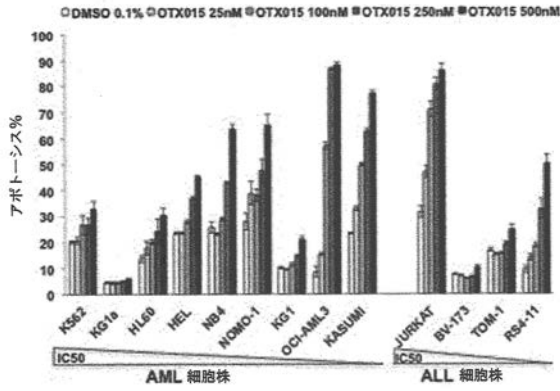
【図 1 4 A】



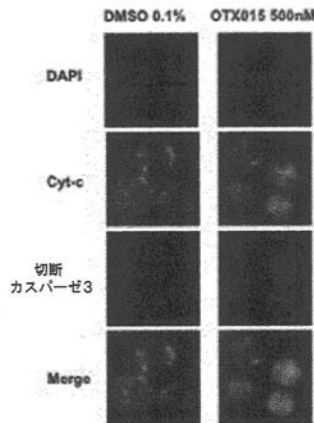
【図 1 4 B】



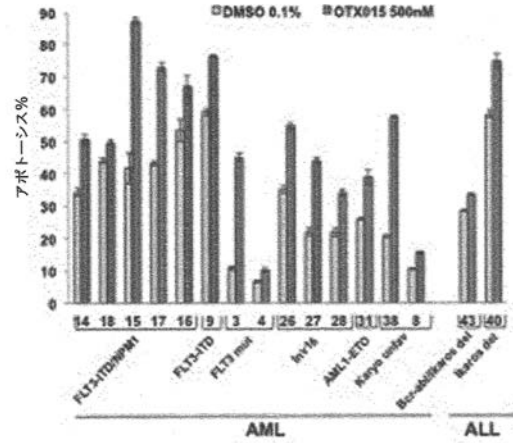
【図 14 C】



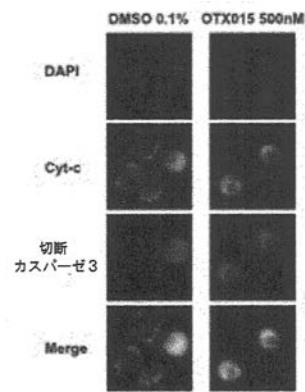
【図 14 D】



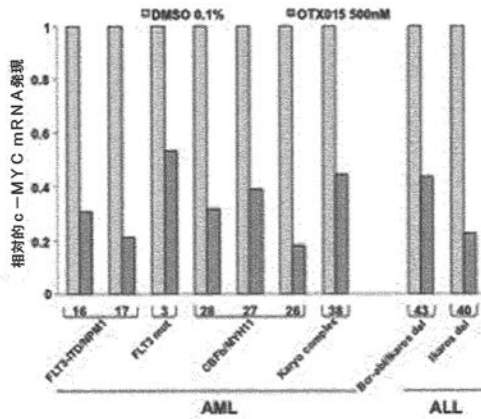
【図 15 A】



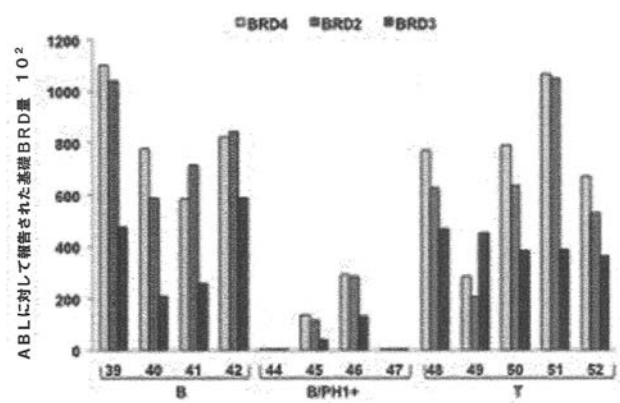
【図 15 B】



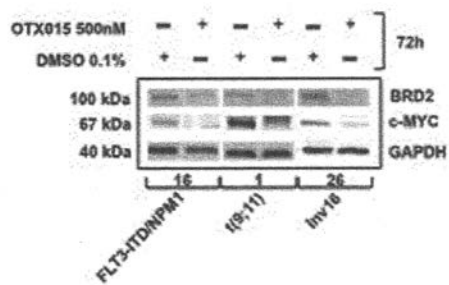
【図 15 C】



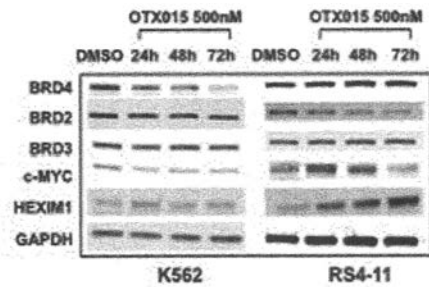
【図 15 E】



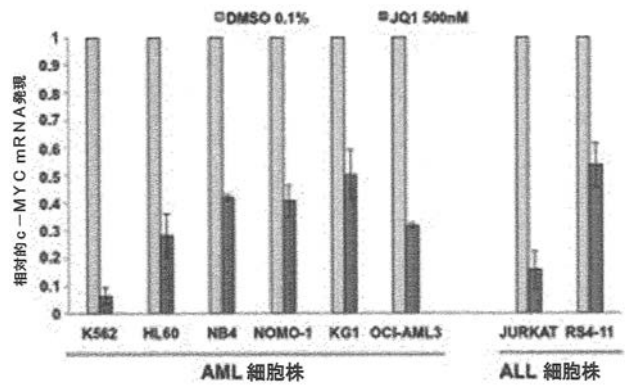
【図 15 D】



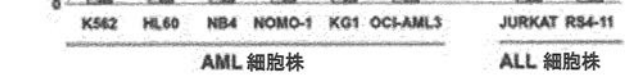
【図 16 A - 1】



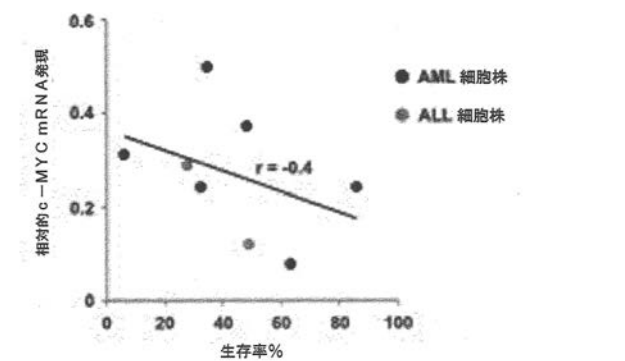
【 図 1 6 C 】



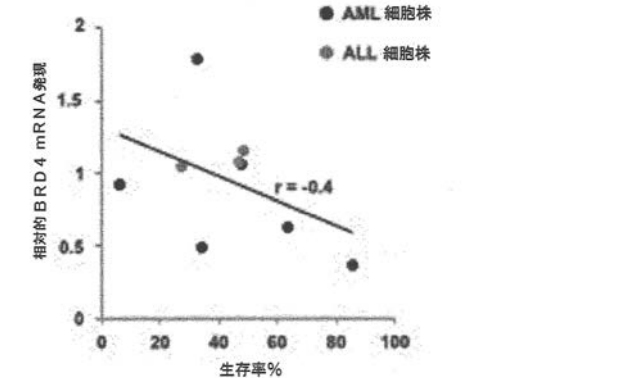
相对
0.1



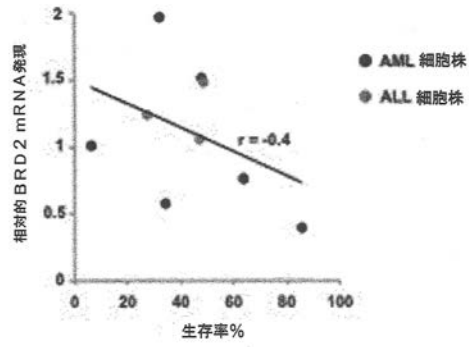
【 図 1 8 A 】



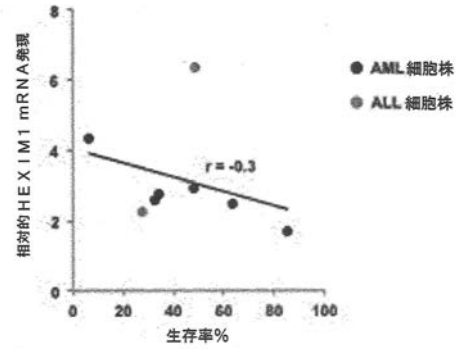
【 図 1 8 B 】



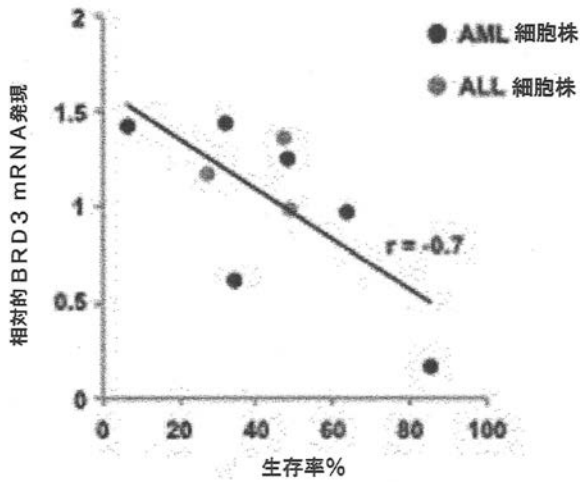
【図18C】



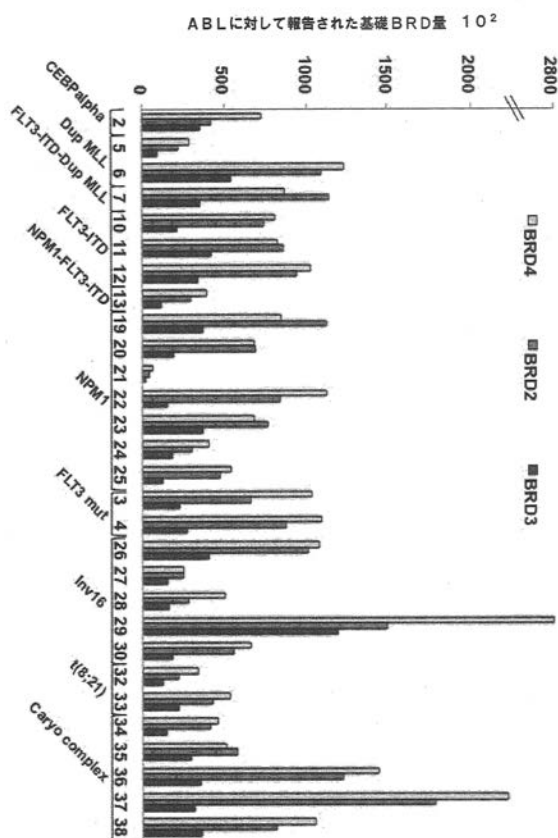
【図18E】



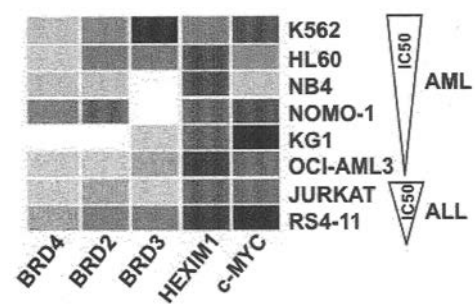
【図18D】



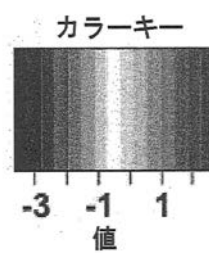
【図19】



【図20A】



【図20B】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/069754

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/551 A61K47/26 A61K9/20 A61P35/02
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/143660 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; BRADNER JAMES ELLIOTT [US]; ZUBER JO) 17 November 2011 (2011-11-17) abstract page 2, line 1 - page 6, line 16 page 37, line 5 - page 59, line 6 claims 1-22	1-32
X	WO 2011/143669 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; BRADNER JAMES ELLIOTT [US]; QI JUN []) 17 November 2011 (2011-11-17) abstract page 2, line 4 - page 11, line 4 page 12, line 9 - line 12 page 108 - page 122 example 10 claims 1-94	1-32
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 September 2015

Date of mailing of the international search report

21/09/2015

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Taylor, Mark

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/069754

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 2013/030150 A1 (BAYER IP GMBH [DE]; SCHMEES NORBERT [DE]; KUHNKE JOACHIM [DE]; HAENDLE) 7 March 2013 (2013-03-07) abstract page 6, line 1 - page 13, line 40 page 24, line 8 - line 15 examples 1-8 claims 1-19 * page 51, Cell Proliferation Assays, especially Table 3a *	1-32
X	EP 2 239 264 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP [JP]) 13 October 2010 (2010-10-13) abstract paragraph [0011] - paragraph [0025] paragraph [0044] claims 1-23	1-32
X,P	W0 2015/078929 A1 (ONCOETHIX SA [CH]; RIVEIRO MARIA E [FR]; RAYMOND ERIC [FR]) 4 June 2015 (2015-06-04) abstract paragraph [0007] - paragraph [0020] paragraph [0022] paragraph [0124] - paragraph [0127] paragraph [0149] - paragraph [0155] claims 1-121	1-32
X,P	W0 2015/014998 A1 (ONCOETHIX SA [CH]; DOMBRET HERVÉ [FR]) 5 February 2015 (2015-02-05) abstract paragraph [0007] - paragraph [0026] paragraph [0101] - paragraph [0105] paragraph [0125] - paragraph [0132] claims 1-24	1-32
X,P	MARIE-MAGDELAINE COUDÉ ET AL: "Bromodomain Inhibition By OTX015 Regulates c-MYC and HEXIM1 in a Panel of Human Acute Leukemia Cell Lines", BLOOD, vol. 124, no. 21, 5 December 2014 (2014-12-05), page 5957, XP055213098, ISSN: 0006-4971 the whole document	1-32
X,P	MARIE-MAGDELAINE COUDÉ ET AL: "BET inhibitor OTX015 targets BRD2 and BRD4 and decreases c-MYC in acute leukemia cells", ONCOTARGET, vol. 19, no. 6, 14 May 2015 (2015-05-14), pages 17698-17712, XP055213103, abstract	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/069754

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011143660	A2	17-11-2011	AU 2011252799 A1 10-01-2013
		CA 2799403 A1 17-11-2011	
		CN 103154246 A 12-06-2013	
		EP 2569434 A2 20-03-2013	
		JP 2013533213 A 22-08-2013	
		US 2014011862 A1 09-01-2014	
		WO 2011143660 A2 17-11-2011	
WO 2011143669	A2	17-11-2011	AU 2011252808 A1 10-01-2013
		CA 2799420 A1 17-11-2011	
		CN 103037865 A 10-04-2013	
		CN 104311562 A 28-01-2015	
		DK 2571503 T3 20-04-2015	
		EP 2571503 A2 27-03-2013	
		EP 2902030 A1 05-08-2015	
		ES 2534521 T3 23-04-2015	
		KR 20130113944 A 16-10-2013	
		PT 2571503 E 29-04-2015	
		US 2013184264 A1 18-07-2013	
		US 2015150885 A1 04-06-2015	
		WO 2011143669 A2 17-11-2011	
WO 2013030150	A1	07-03-2013	AR 087754 A1 16-04-2014
		CA 2846692 A1 07-03-2013	
		CN 103827120 A 28-05-2014	
		DE 102011082013 A1 07-03-2013	
		EP 2751114 A1 09-07-2014	
		JP 2014525421 A 29-09-2014	
		TW 201313725 A 01-04-2013	
		US 2014213575 A1 31-07-2014	
		UY 34308 A 05-04-2013	
		WO 2013030150 A1 07-03-2013	
EP 2239264	A1	13-10-2010	CA 2710740 A1 09-07-2009
		CN 101910182 A 08-12-2010	
		EP 2239264 A1 13-10-2010	
		JP 5478262 B2 23-04-2014	
		KR 20100112596 A 19-10-2010	
		US 2010286127 A1 11-11-2010	
		US 2013261109 A1 03-10-2013	
		WO 2009084693 A1 09-07-2009	
WO 2015078929	A1	04-06-2015	NONE
WO 2015014998	A1	05-02-2015	NONE

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 ドンブレット、エルヴェ

フランス国、エフ - 7 5 0 0 5 パリ、リュ リンネ 1 3

Fターム(参考) 4C076 AA16 AA53 CC27 DD29 DD41 DD47 DD67 EE10 EE11 EE31

EE32 EE42 FF05 FF06 FF09 FF27 FF70

4C086 AA01 AA02 CB11 MA02 MA05 MA21 NA14 ZB21 ZB27

【要約の続き】

～ 4 の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル； $-NR^5 - (CH_2)_m - R^6$ （式中、 R^5 は、水素原子又は 1 ～ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 m は 0 ～ 4 の整数であり、 R^6 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）；又は $-NR^7 - CO - (CH_2)_n - R^8$ （式中、 R^7 は、水素原子又は 1 ～ 4 の炭素数を有するアルキルであり、 n は 0 ～ 2 の整数であり、 R^8 は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）であり、 R^4 は、 $-(CH_2)_a - CO - NH - R^9$ （式中、 a は 1 ～ 4 の整数であり、 R^9 は、1 ～ 4 の炭素数を有するアルキル；1 ～ 4 の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1 ～ 4 の炭素数を有するアルコキシ；又は 1 ～ 4 の炭素数を有するアルキル、1 ～ 4 の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）又は $-(CH_2)_b - COOR^{10}$ （式中、 b は 1 ～ 4 の整数であり、 R^{10} は、1 ～ 4 の炭素数を有するアルキルである。）である。］で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物を投与する工程を含む哺乳動物における急性骨髄性白血病又は急性リンパ性白血病の治療方法。

【選択図】 なし