

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4391087号  
(P4391087)

(45) 発行日 平成21年12月24日 (2009. 12. 24)

(24) 登録日 平成21年10月16日 (2009. 10. 16)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/7068 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7068

A 6 1 P 1/18 (2006. 01)

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006. 01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 20 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2002-574985 (P2002-574985)  
 (86) (22) 出願日 平成14年3月25日 (2002. 3. 25)  
 (65) 公表番号 特表2004-525142 (P2004-525142A)  
 (43) 公表日 平成16年8月19日 (2004. 8. 19)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2002/000426  
 (87) 国際公開番号 W02002/076472  
 (87) 国際公開日 平成14年10月3日 (2002. 10. 3)  
 審査請求日 平成17年2月25日 (2005. 2. 25)  
 (31) 優先権主張番号 60/277, 975  
 (32) 優先日 平成13年3月23日 (2001. 3. 23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 60/330, 601  
 (32) 優先日 平成13年10月25日 (2001. 10. 25)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 592107462  
 シャイアー カナダ インコーポレイテッ  
 ド  
 Shire Canada Incorp  
 orated  
 カナダ国、ケベック、ヴィル、サンロー  
 ラン、ビューロー、500、ブルバード  
 、アルフレッド・ノーベル、2250  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100067035  
 弁理士 岩崎 光隆

前置審査

最終頁に続く

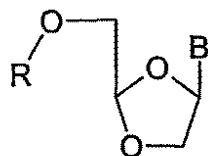
(54) 【発明の名称】 癌の処置のための薬学的組み合わせ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1つの式 (I) :

【化 1】

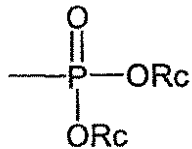


(I)

[式中、Bはシトシンまたは5-フルオロシトシンであり；そして

RはH、モノフosphate、ジフosphate、トリフosphate、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>2</sub>-6アルケニル、C<sub>2</sub>-6アルキニル、C<sub>6</sub>-10アリールで置換されたカルボニルまたは

## 【化 2】



であって、ここで、それぞれの R c は、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニルまたはヒドロキシ保護基である]

の活性化化合物または薬学的に許容されるその塩および、ゲムシタピンである少なくとも 1 つのさらなる治療剤を含み、ここで、式 ( I ) の化合物とゲムシタピンが相乗的比率である 1 : 250 ないし 250 : 1 の間の比率で存在する、哺乳動物での癌の処置用医薬組成物。

10

## 【請求項 2】

R が H である請求項 1 の医薬組成物。

## 【請求項 3】

B がシトシンである請求項 1 の医薬組成物。

## 【請求項 4】

R が H であり B がシトシンである請求項 1 の医薬組成物。

## 【請求項 5】

B が 5 - フルオロシトシンである請求項 1 の医薬組成物。

20

## 【請求項 6】

該式 ( I ) の化合物が ( - ) L - ジオキソラン - シチジン ( - L - O d d C ) である請求項 1 の医薬組成物。

## 【請求項 7】

該式 ( I ) の化合物が ( - ) L - ジオキソラン - 5 - フルオロ - シジチン ( 5 - F d d C ) である請求項 1 の医薬組成物。

## 【請求項 8】

該式 ( I ) の化合物が ( - ) エナンチオマーの形態である請求項 1 ~ 7 のいずれかの医薬組成物。

## 【請求項 9】

当該式 ( I ) の化合物が、対応 ( + ) エナンチオマーの少なくとも 97 % フリーである、請求項 1 ~ 7 のいずれかの医薬組成物。

30

## 【請求項 10】

式 ( I ) の活性化化合物およびゲムシタピンが、1 : 50 ないし 50 : 1 の間の比率で存在する、請求項 1 ないし 9 のいずれかの医薬組成物。

## 【請求項 11】

式 ( I ) の活性化化合物およびゲムシタピンが、1 : 20 ないし 20 : 1 の間の比率で存在する、請求項 1 ないし 9 のいずれかの医薬組成物。

## 【請求項 12】

式 ( I ) の第 1 の化合物を 1 m g / m<sup>2</sup> と 8 m g / m<sup>2</sup> の間の用量で投与するのに適し、そしてゲムシタピンを 0 . 1 g m / m<sup>2</sup> および 6 g m / m<sup>2</sup> の間の用量で投与するのに適する、請求項 1 ないし 11 のいずれかの医薬組成物。

40

## 【請求項 13】

白血病処置用の、請求項 1 ないし 12 のいずれかの医薬組成物。

## 【請求項 14】

急性骨髄性白血病または慢性骨髄性白血病処置用の、請求項 1 ないし 12 のいずれかの医薬組成物。

## 【請求項 15】

芽細胞相の慢性骨髄性白血病処置用の、請求項 1 ないし 12 のいずれかの医薬組成物。

## 【請求項 16】

50

難治性／再発性白血病処置用の、請求項 1 ないし 1 2 のいずれかの医薬組成物。

【請求項 1 7】

難治性／再発性白血病を有し、かつ以前シタラビンで処置された患者の処置用の、請求項 1 ないし 1 2 のいずれかの医薬組成物。

【請求項 1 8】

脾臓癌処置用の、請求項 1 ないし 1 2 のいずれかの医薬組成物。

【請求項 1 9】

白血病以外の癌の処置用の、処置用の、請求項 1 ないし 1 2 のいずれかの医薬組成物。

【請求項 2 0】

請求項 1 ないし 1 9 のいずれかの医薬組成物と、さらに少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、2001年3月23日出願の米国仮出願番号60/277975および2001年10月25日出願の米国仮出願番号60/330601の利益を請求する。

【0002】

発明の分野

本発明は、癌の処置で有用な薬学的組み合わせに関する。特に、この発明の組み合わせは、ヌクレオシドアナログおよび／または化学治療剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤とのジオキソランヌクレオシドに関する。

20

【0003】

発明の背景

癌は、合衆国で、死亡の第2の原因である。癌は西洋でのすべての死亡の30%の原因となると評価され、肺、結腸直腸、乳および前立腺癌が4つの最大のキラーである。

【0004】

多くのヌクレオシドアナログが抗癌活性を有することが見出された。(Weitman et al Clinical Cancer Research (2000), 6(4), pp.1574-1578 およびGiles et al Journal of Clinical Oncology (2001), 19(3), PP 762-771およびまたGourdeau et al Cancer Chemother. Pharmacol. (2001), 47(3), pp 236-240)において、トロキサシタビン( - L - ジオキソランシチジン、 - L - Odd C、Troxatyl (登録商標)、ヌクレオシドアナログが、癌(例えば充実性腫瘍、成人白血病およびリンパ腫)の種々の形態の処置において強い活性を有することが示された。

30

【0005】

また癌の処置で周知である他の重要なヌクレオシドアナログは、シタラビン(Ara-C)、フルダラビン、ゲムシタビンおよびクラドリピンである。白血病の処置では、シタラビンとアンスラシクリンの組み合わせが、ほとんどの徹底的研究の対象であった。現在の組み合わせ処置プログラムでの患者の結果での改善にもかかわらず、強力な抗腫瘍活性を呈する薬物の他の組み合わせの必要性が存在する。加えて、ひとたび再発すると、現在の治療は、ほとんどの癌を治癒させることはない。

40

【0006】

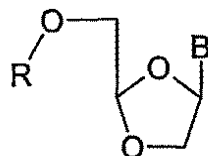
本発明はトロキサシタビンと、他のヌクレオシドアナログおよび／または化学治療剤の組み合わせを提供し、これは強力な抗腫瘍活性を呈し、かつ癌に対する新しい組み合わせ治療の開発を大きく助ける。

【0007】

発明の要約

1側面では、本発明は、哺乳動物の癌の処置に有用な新規薬学的組み合わせであって、少なくとも1つの式(I)：

## 【化 1】

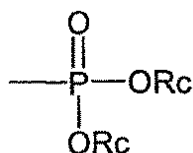


(I)

[式中、B はシトシンまたは 5 - フルオロシトシンであり、かつ R は H、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{6-10}$  アリールで置換されたカルボニルおよび

10

## 【化 2】



であってここで、それぞれの  $R_c$  は、独立的に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルおよびヒドロキシ保護基を含む群より選択されるものを含む群より選択される]

20

の活性化合物または薬学的に許容されるその塩およびヌクレオシドアナログおよび / または化学治療剤から選択される少なくとも 1 つのさらなる治療剤を含むものを提供する。

## 【0008】

本発明の薬学的組み合わせは、患者の癌治療、特に、肺癌、前立腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、柔組織肉腫、骨肉腫、肝細胞癌腫、白血病およびリンパ腫を含む群より選択される癌の処置において有用である。

## 【0009】

別の側面では、本発明の薬学的組み合わせは、患者の癌治療、特に、肺癌、前立腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、柔組織肉腫、骨肉腫、肝細胞癌腫、白血病およびリンパ腫を含む群より選択される癌の処置において有用である。

30

## 【0010】

別の側面では、本発明の薬学的組み合わせは、癌治療、特に白血病の処置で有用である。

## 【0011】

別の側面では、本発明の薬学的組み合わせは、癌治療、特に膵臓癌の処置で有用である。

## 【0012】

別の側面では、当該患者に、治療的有效量の式 (1) の化合物および少なくとも 1 のさらなる治療剤を投与することを含む癌を有する患者を処置する方法を提供する。

## 【0013】

別の側面では、癌を有する患者、特に、肺癌、前立腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、柔組織肉腫、骨肉腫、肝細胞癌腫、白血病およびリンパ腫を含む群より選択される癌を処置する方法であって、当該患者に、治療的有效量の式 (1) の化合物および少なくとも 1 のさらなる治療剤を投与することを含む方法を提供する。

40

## 【0014】

別の側面では癌、特に白血病以外の癌を有する患者を処置する方法であって、当該患者に、治療的有效量の式 (I) の化合物および少なくとも 1 つのさらなる治療剤を投与することを含む方法を提供する。

## 【0015】

別の側面では癌、特に肺癌、前立腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、卵

50

巣癌、柔組織肉腫、骨肉腫、肝細胞癌腫、およびリンパ腫を含む群より選択される癌を処置する方法であって、当該患者に、治療的有効量の式(1)の化合物および少なくとも1のさらなる治療剤を投与することを含む方法を提供する。

【0016】

別の側面では、癌、特に難治性白血病の処置の方法であって、当該難治性白血病を有する患者に、治療的有効量の式(I)の化合物および少なくとも1つのさらなる治療剤を投与することを含む方法を提供する。好ましくはさらなる治療剤は、ドキソルビシン以外である。また、式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、好ましくは1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

10

【0017】

別の側面では、式(I)の化合物および少なくとも1のさらなる治療剤の組み合わせを、少なくとも1の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて含む薬学的製剤を提供する。好ましくは該さらなる治療剤は、ドキソルビシン以外である。また、式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、好ましくは1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

【0018】

別の側面では、式(I)の化合物および少なくとも1のさらなる治療剤の用途であって哺乳動物の癌を処置するための医薬の製造のための用途を提供する。好ましくは該さらなる治療剤は、ドキソルビシン以外である。また、式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、好ましくは1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

20

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は、MiaPaCaヒト膵臓腫瘍異種移植片モデルでのトロキサシタビンとゲムシタビンの単剤および組み合わせ投与の腫瘍成長阻害結果を図示する。

【図2】図2は、Panc-01ヒト膵臓腫瘍異種移植片モデルでのトロキサシタビンとゲムシタビンの単剤および組み合わせ投与の腫瘍成長阻害結果を図示する。

【図3】図3は、CCRF-CEM白血病細胞株上で試験したトロキサシタビンと、Aracの組み合わせについてCalcuSyn分析を使用する結果を図示する。

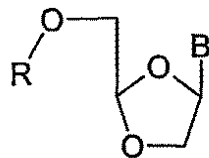
30

【0020】

発明の詳細な記載

本発明は、哺乳動物の癌の処置に有用な新規薬学的組み合わせであって、少なくとも1つの式(I)：

【化3】

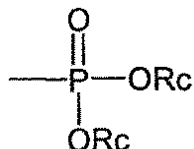


(I)

40

[式中、Bはシトシンまたは5-フルオロシトシンであり、かつRはH、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{6-10}$ アリールで置換されたカルボニルおよび

## 【化 4】



であってここで、それぞれの R c は、独立的に、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>2</sub> - 6 アルケニル、C<sub>2</sub> - 6 アルキニルおよびヒドロキシ保護基を含む群より選択されるものを含む群より選択される]

の活性化合物または薬学的に許容されるその塩およびヌクレオシドアナログおよび / または化学治療剤から選択される少なくとも 1 つのさらなる治療剤を含むものを提供する。

10

## 【0021】

1 実施態様では、R は H である。

1 実施態様では、B はシトシンである。

1 実施態様では、R は H であり B はシトシンである。

1 実施態様では、B は 5 - フルオロシトシンである。

1 実施態様では、式 I の化合物は、( - ) - L - ジオキソラン - シチジン ( - L - Odd C ) である。

## 【0022】

1 実施態様では、式 I の化合物は、( - ) - L - ジオキソラン - 5 - フルオロ - シチジン ( 5 - Fdd C ) である。

20

別の実施態様では、本発明の式 ( I ) の化合物は、実質的に ( - ) エナンチオマーの形態である。

## 【0023】

さらなる実施態様では、本発明の薬学的組み合わせ中に存在する式 ( I ) の化合物は、対応 ( + ) エナンチオマーの少なくとも 95 % フリーの ( - ) エナンチオマーの形態である。

## 【0024】

1 実施態様では、本発明の薬学的組み合わせ中に存在する式 ( I ) の化合物は、対応 ( + ) エナンチオマーの少なくとも 97 % フリーの ( - ) エナンチオマーの形態である。

30

## 【0025】

1 実施態様では、本発明の薬学的組み合わせ中に存在する式 ( I ) の化合物は、対応 ( + ) エナンチオマーの少なくとも 99 % フリーの ( - ) エナンチオマーの形態である。

## 【0026】

式 ( I ) の化合物が、少なくとも 2 つのキラル中心を含むことが当業者によって認識される。式 ( I ) の化合物はこうして、2 つの異なる光学異性体の形態で存在する ( すなわち ( + ) または ( - ) エナンチオマーまたは L および D )。すべてのそのようなそれらのエナンチオマーおよびラセミ混合物を含む混合物は、本発明の範囲に含まれる。単一の光学異性体またはエナンチオマーは、当業界周知方法によって取得でき、例えばキラル HPLC、酵素的分離およびキラル補助分離 ( chiral auxiliary ) である。代替的に、式 ( I ) の化合物のエナンチオマーは、光学活性出発材料を使用することによって合成できる。

40

## 【0027】

1 実施態様では、さらなる治療剤は、ヌクレオシドアナログである。

1 実施態様では、さらなる治療剤は、シトシンヌクレオシドアナログである。

## 【0028】

1 実施態様では、さらなる治療剤は、シタラビンまたはゲムシタビンから選択されるシトシンヌクレオシドアナログである。好ましくは、式 ( I ) の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1 : 250 ないし 250 : 1、より好ましくは 1 : 50 ないし 50 : 1、特に 1 : 20 ないし 20 : 1 である。

50

## 【0029】

1実施態様では、さらなる治療剤は、シタラピンである。好ましくは、式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

## 【0030】

1実施態様では、さらなる治療剤は、ゲムシタピンである。好ましくは、式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

## 【0031】

1実施態様では、さらなる治療剤は、化学治療剤である。

10

## 【0032】

別の実施態様では、さらなる治療剤は、イダルピシンである。好ましくは、式(I)の化合物の、イダルピシンに対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

## 【0033】

1実施態様では、本発明の式(I)の少なくとも1化合物を、シタラピン、ゲムシタピン、イダルピシンまたはそれらの組み合わせとともに使用する。好ましくは式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

## 【0034】

20

別の実施態様では、前定義のそのような組み合わせの個々の構成要素を、逐次的にまたは同時に、別個または組み合わせ薬学的製剤として投与し得る。

## 【0035】

前記の組み合わせは簡便には、薬学的製剤の形態での使用のために提示し得、こうしてそのための薬学的許容される担体と一緒に前定義の組み合わせを含む薬学的製剤は、本発明のさらなる側面を含む。

## 【0036】

本発明の1実施態様では、本発明の薬学的組み合わせ中に存在する式(I)の化合物は、( - L - O d d C ) であり、そして少なくとも1のさらなる治療剤は、シタラピン、ゲムシタピンおよびイダルピシンから選択される。好ましくは、 - L - O d d C の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

30

## 【0037】

1実施態様では、本発明の薬学的組み合わせは、 - L - O d d C および、シタラピン、ゲムシタピンおよびイダルピシンから選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を含む治療剤の相乗的組み合わせである。

## 【0038】

1実施態様では、本発明の薬学的組み合わせは、 - L - O d d C およびシタラピンである。好ましくは、 - L - O d d C のシタラピンに対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

40

## 【0039】

1実施態様では、本発明の薬学的組み合わせは、 - L - O d d C およびゲムシタピンである。好ましくは、 - L - O d d C のゲムシタピンに対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

## 【0040】

1実施態様では、本発明の薬学的組み合わせは、 - L - O d d C およびイダルピシンである。好ましくは、 - L - O d d C のイダルピシンに対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1で

50

ある。

【0041】

さらなる実施態様では、本発明は患者における肺癌、前立腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、柔組織肉腫、骨肉腫、肝細胞癌腫、白血病およびリンパ腫を含む群より選択される癌を処置するための組み合わせを提供する。好ましくはさらなる治療剤は、ドキソルピシン以外である。また、式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

【0042】

さらなる実施態様では、本発明は患者における肺癌、前立腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、柔組織肉腫、骨肉腫、肝細胞癌腫、およびリンパ腫を含む群より選択される癌を処置するたけの組み合わせを提供する。好ましくはさらなる治療剤は、ドキソルピシン以外である。また、式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

10

【0043】

1実施態様では、本発明は、骨髓性白血病を処置するための前記のような組み合わせを提供し、ここで該さらなる治療剤は好ましくは、ドキソルピシン以外であり、そして式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

20

【0044】

さらなる実施態様では、本発明は、急性骨髓性白血病を処置する前記のような組み合わせを提供し、ここで該さらなる治療剤は好ましくは、ドキソルピシン以外であり、そして式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

【0045】

さらなる実施態様では、本発明は、慢性骨髓性白血病を処置する前記のような組み合わせを提供し、ここで該さらなる治療剤は好ましくは、ドキソルピシン以外であり、そして式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

30

【0046】

さらなる実施態様では、本発明は、難治性/再発性白血病を処置する前記のような組み合わせを提供し、ここで該さらなる治療剤は好ましくは、ドキソルピシン以外であり、そして式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

【0047】

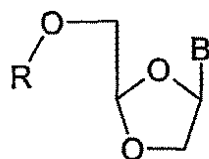
さらなる実施態様では、本発明は、膵臓癌を処置するための前定義のような組み合わせを提供する。

【0048】

さらなる側面では、本発明は、癌を有する患者を処置する方法であって、当該患者に治療的有効量の式(I)

40

【化5】



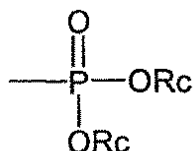
(I)

[式中、Bはシトシンまたは5-フルオロシトシンであり、かつRはH、モノフォスフェー

50



ト、ジフオスフェート、トリフオスフェート、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{6-10}$  アリールで置換されるカルボニルおよび  
【化 6】



であってここでそれぞれの R c は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニルおよびヒドロキシ保護基より独立的に選択されるものを含む群より選択される]

10

の化合物またはその薬学的に許容される塩

およびヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を投与することを含む方法を提供する。

【0049】

さらなる実施態様では、患者において肺癌、前立腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、柔組織肉腫、骨肉腫、肝細胞癌腫、白血病およびリンパ腫を含む群より選択される癌を有する患者を処置する方法を提供する。式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

20

【0050】

さらなる実施態様では、患者において肺癌、前立腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、柔組織肉腫、骨肉腫、肝細胞癌腫、およびリンパ腫を含む群より選択される癌を有する患者を処置する方法を提供する。式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

【0051】

さらなる実施態様では、本発明は患者に治療的有効量の式(I)の化合物および、ヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を投与することによって骨髓性白血病を処置するための方法を提供する。好ましくは、該さらなる治療剤は、ドキソルピシン以外であり、かつ式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

30

【0052】

さらなる実施態様では、本発明は患者に治療的有効量の式(I)の化合物および、ヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を投与することによって急性骨髓性白血病を処置するための方法を提供する。好ましくは、該さらなる治療剤は、ドキソルピシン以外であり、かつ式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

40

【0053】

さらなる実施態様では、本発明は患者に治療的有効量の式(I)の化合物および、ヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を投与することによって慢性骨髓性白血病を処置するための方法を提供する。好ましくは、該さらなる治療剤は、ドキソルピシン以外であり、かつ式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

【0054】

さらなる実施態様では、本発明は患者に治療的有効量の式(I)の化合物および、ヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも1つのさらなる治

50

療剤を投与することによって芽細胞相の慢性骨髄性白血病を処置するための方法を提供する。好ましくは、該さらなる治療剤は、ドキソルビシン以外であり、かつ式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

【0055】

さらなる実施態様では、本発明は、患者に治療的有效量の式(I)の化合物および、ヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を投与することによって難治性/再発性白血病を処置するための方法を提供する。好ましくは、該さらなる治療剤は、ドキソルビシン以外であり、かつ式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

10

【0056】

さらなる実施態様では、本発明は、患者に治療的有效量の式(I)の化合物および、ヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を投与することによって難治性/再発性白血病であって以前シタラピンで処置されたものを処置するための方法を提供する。好ましくは、該さらなる治療剤は、ドキソルビシン以外であり、かつ式(I)の化合物の、さらなる治療剤に対する比率は、1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

さらなる実施態様では、本発明は、難治性/再発性白血病を有し、かつ以前シタラピンで処置され、シタラピンに対して耐性である患者を処置するための方法であって、該患者に治療的有效量の式(I)の化合物および少なくとも1つのさらなる治療剤であって、ヌクレオシドアナログおよび/または化学治療剤から選択される剤を投与することによる方法を提供する。好ましくは、該さらなる治療剤は、ドキソルビシン以外であり、そして式(I)の化合物の、該さらなる治療剤に対する比率は、このましくは1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

20

さらなる実施態様では、本発明は、難治性/再発性白血病を有し、かつ以前シタラピンによって処置された患者を処置するための方法であって、該患者に - L - O d d C およびシタラピンを投与することによる方法を提供し、ここで - L - O d d C の、シタラピンに対する比率は、好ましくは1:250ないし250:1より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

30

【0057】

さらなる実施態様では、本発明は、白血病を有する患者を、該患者に、 - L - O d d C および、シタラピン、ゲムシタピンおよびイダルビシンより選択される少なくとも1つのさらなる治療剤を投与することによって処置する方法を提供し、ここで該 - L - O d d C の、該さらなる治療剤に対する比率が1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

【0058】

さらなる実施態様では、本発明は、白血病を有する患者を、該患者に、 - L - O d d C および、シタラピン、ゲムシタピンおよびイダルビシンから選択される少なくともさらなる治療剤の相乗的組み合わせを投与することによって処置する方法を提供する。

40

【0059】

さらなる実施態様では、本発明は、白血病を有する患者を、該患者に、 - L - O d d C およびシタラピンを投与することによって処置する方法を提供し、ここで該 - L - O d d C の、シタラピンに対する比率が1:250ないし250:1、より好ましくは1:50ないし50:1、特に1:20ないし20:1である。

【0060】

さらなる実施態様では、本発明は、白血病を有する患者を、該患者に、 - L - O d d C およびゲムシタピンを投与することによって処置する方法を提供し、ここで該 - L

50

- O d d C の、ゲムシタピンに対する比率が 1 : 2 5 0 ないし 2 5 0 : 1、より好ましくは 1 : 5 0 ないし 5 0 : 1、特に 1 : 2 0 ないし 2 0 : 1 である。

【 0 0 6 1 】

さらなる実施態様では、本発明は、白血病を有する患者を、該患者に、 - L - O d d C およびイダルビシンを投与することによって処置する方法を提供し、ここで該 - L - O d d C の、イダルビシンに対する比率が 1 : 2 5 0 ないし 2 5 0 : 1、より好ましくは 1 : 5 0 ないし 5 0 : 1、特に 1 : 2 0 ないし 2 0 : 1 である。

【 0 0 6 2 】

さらなる実施態様では、本発明は、癌を有する患者を、該患者に、 - L - O d d C および、シタラビン、ゲムシタピンおよびイダルビシンより選択される少なくとも 1 つの治療剤を投与することによって処置する方法を提供し、ここで該 - L - O d d C の、さらなる治療剤に対する比率が 1 : 2 5 0 ないし 2 5 0 : 1、より好ましくは 1 : 5 0 ないし 5 0 : 1、特に 1 : 2 0 ないし 2 0 : 1 である。

【 0 0 6 3 】

さらなる実施態様では、本発明は、癌、特に肺癌、前立腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、柔組織肉腫、骨肉腫、肝細胞癌腫、白血病およびリンパ腫を含む群より選択される癌を有する患者を、該患者に、 - L - O d d C および、シタラビン、ゲムシタピンおよびイダルビシンより選択される少なくとも 1 つの治療剤を投与することによって処置する方法を提供し、ここで該 - L - O d d C の、さらなる治療剤に対する比率が 1 : 2 5 0 ないし 2 5 0 : 1、より好ましくは 1 : 5 0 ないし 5 0 : 1、特に 1 : 2 0 ないし 2 0 : 1 である。

【 0 0 6 4 】

さらなる実施態様では、本発明は、白血病以外の癌を有する患者を、該患者に、 - L - O d d C および、シタラビン、ゲムシタピンおよびイダルビシンより選択される少なくとも 1 つの治療剤を投与することによって処置する方法を提供し、ここで該 - L - O d d C の、さらなる治療剤に対する比率が 1 : 2 5 0 ないし 2 5 0 : 1、より好ましくは 1 : 5 0 ないし 5 0 : 1、特に 1 : 2 0 ないし 2 0 : 1 である。

【 0 0 6 5 】

さらなる実施態様では、本発明は、癌、特に肺癌、前立腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、卵巣癌、柔組織肉腫、骨肉腫、肝細胞癌腫、およびリンパ腫を含む群より選択される癌を有する患者を、該患者に、 - L - O d d C および、シタラビン、ゲムシタピンおよびイダルビシンより選択される少なくとも 1 つの治療剤を投与することによって処置する方法を提供し、ここで該 - L - O d d C の、さらなる治療剤に対する比率が 1 : 2 5 0 ないし 2 5 0 : 1、より好ましくは 1 : 5 0 ないし 5 0 : 1、特に 1 : 2 0 ないし 2 0 : 1 である。

【 0 0 6 6 】

さらなる実施態様では、本発明は、癌を有する患者を、該患者に、 - L - O d d C および、シタラビン、ゲムシタピンおよびイダルビシンより選択される少なくとも 1 つの治療剤を投与することによって処置する方法を提供する。

【 0 0 6 7 】

さらなる実施態様では、本発明は、膵臓癌を有する患者を、該患者に、治療的有效量の式 ( I ) の化合物およびヌクレオシドアナログおよび / または化学治療剤から選択される少なくとも 1 つの治療剤を投与することによって処置する方法を提供する。

【 0 0 6 8 】

さらなる実施態様では、本発明は、膵臓癌を有する患者を、該患者に、 - L - O d d C およびゲムシタピンを投与することによって処置する方法を提供する。

【 0 0 6 9 】

また、本発明の薬学的組み合わせで存在する式 ( I ) の化合物の、薬学的に許容される塩を提供する。一般式 ( I ) の化合物の薬学的に許容される塩の用語によって、薬学的に許容される無機または有機酸および塩基から誘導されるものを意味する。好適な酸の例は

10

20

30

40

50

、塩酸、臭素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン - p - スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、蟻酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸およびベンゼンスルホン酸を含む。他の酸、例えばシュウ酸は、それ自体薬学的に許容されないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に許容される酸付加塩を取得することにおいて有用であり得る。

【0070】

適当な塩基から誘導される塩は、アルカリ金属（例えばナトリウム）、アルカリ土類金属（例えばマグネシウム）、アンモニウムおよび  $\text{NR}_4^+$ （ここで R は、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルである）塩を含む。

【0071】

今後、本発明の薬学的組み合わせへの言及は、一般式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む。

【0072】

特別に定義しない場合、ここで使用するすべての技術および科学用語は、本発明の属する当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で使用するように、用語「白血病」は、急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia）または急性類骨髄性白血病（acute myeloid leukemia）（AML）、慢性骨髄性（chronic myelogenous leukemia）白血病または慢性類骨髄性白血病（chronic myeloid leukemia）（CML）、慢性リンパ球性白血病（ALL）、毛様細胞白血病（HCL）、骨髄異形性症候群（MDS）または芽細胞相の慢性骨髄性白血病（CML-BP）および当業者に周知の形態学、組織化学および免疫学的技法によって定義されるこれらの白血病のすべてのサブタイプを表す。

【0073】

用語「骨髄性白血病」は、急性および慢性骨髄性白血病（AML、CML）の両方であって、骨髄の要素（例えば白色細胞、赤色細胞および巨大核細胞）に関係し、かつ当業者に周知の形態学的、組織化学的、および免疫学的技法によって定義されるこれらの白血病の全てのサブタイプを含むものを表す。

【0074】

用語「難治性 / 再発性白血病」によって、化学治療剤での処置に非応答性であるか、処置に応答したが次いで再発した以前処置された患者を示す。

用語「患者」は、任意の疾患性ヒトとして定義される。

【0075】

用語「アルキル」は、非置換または置換された（ハロゲン、ニトロ、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{O}-\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{O}-\text{C}_{2-6}$  アルキニル、ヒドロキシル、アミノまたは $\text{COOQ}$ 、ここで Q は  $\text{C}_{1-6}$  アルキル -  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル； $\text{C}_{2-6}$  アルキニルによって）直鎖、分枝鎖または環状炭化水素部分（例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、フルオロヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル）を表す。

【0076】

用語アルキルはまた、1または2以上のハロゲン原子が、ハロゲン、より好ましくは、ハロゲンはフッ素である（たとえば $\text{CF}_3$  - または $\text{CF}_3\text{CH}_2$  - ）によって置換されている、アルキルを含むことを意味する。

【0077】

用語「アルケニル」および「アルキニル」は、少なくとも1つの非飽和基（例えばビニル、1 - プロペニル、アリル、1 - メチルプロペニル、2 - ブテニル、2 - プテニル、エチニル、1 - プロピニル、または2 - プロピニル）を含むアルキルを表す。

【0078】

用語「アリール」は、芳香族ラジカル（例えばフェニルおよびナフチル）を表す。

【0079】

10

20

30

40

50

用語「ヒドロキシ保護基」は、有機化学の分野で周知である。そのような保護基は、T. Greene, Protective Groups In Organic Synthesis, (John Wiley & Sons, 1981)に見出し得る。ヒドロキシ保護基の例は、限定しないが、アセチル - 2 - チオエチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステルおよびイソプロピルオキシカルボニルオキシメチルエステルを含む。

【0080】

1実施態様では、式(I)の第1の化合物を、約1 mg / m<sup>2</sup>と約8 mg / m<sup>2</sup>の間の用量で患者に投与する。シタラピンを投与するとき、第2の治療剤は、患者に、約0.1 g m / m<sup>2</sup>および約6 g m / m<sup>2</sup>の間で投与する。

【0081】

さらなる実施態様では、式(I)の第1の化合物を、約1 mg / m<sup>2</sup>と約8 mg / m<sup>2</sup>の間の用量で患者に投与する。ゲムシタピンを投与するとき、第2の治療剤を、約0.1 g m / m<sup>2</sup>と約6 g m / m<sup>2</sup>の間の用量で患者に投与する。

【0082】

さらなる実施態様では、式(I)の第1の化合物を、約1 mg / m<sup>2</sup>と約8 mg / m<sup>2</sup>の間の用量で患者に投与する。イダルピシンを投与するとき、第2の治療剤を、約1 mg / m<sup>2</sup>と約30 mg / m<sup>2</sup>の間の用量で患者に投与する。

【0083】

さらなる実施態様では、- L - O d d Cを、第1ないし5日に1日あたり約6 mg / m<sup>2</sup>で30分にわたり投与し、そしてシタラピンを、第1ないし5日に、毎日、2時間にわたり1 g m / m<sup>2</sup>で投与する。

さらなる実施態様では、- L - O d d Cを、第1ないし5日に、1日あたり30分にわたり5 mg / m<sup>2</sup>投与し、そしてイダルピシンを、第1ないし3日に、毎日2時間にわたり12 g m / m<sup>2</sup>で投与する。

【0084】

処置における使用のための本発明にしたがう薬学的組み合わせの量は、選択された特定の化合物だけでなくまた投与する経路、処置が要求される状態の性質および患者の年齢および状態に伴い変化させることが理解され、そして最終的に付き添い内科医の判断である。一般にしかし、好適な用量は1日体重あたり、約0.1ないし約750 mg / k gの範囲、好ましくは、0.5ないし500 mg / k g / 日の範囲、最も好ましくは1ないし300 mg / k g / 日の範囲である。

【0085】

望ましい用量は、簡便には、単一投与または適当な間隔、例えば1日あたり2、3、4またはより多い投与で投与される分割投与であり得る。本発明にしたがう薬学的組み合わせは簡便には、単位投与形態で投与する。

【0086】

理想的には、活性成分は、約1ないし約75 μ Mの、好ましくは約2ないし50 μ M、もっとも好ましくは約3ないし約30 μ Mの活性化合物のピーク血漿濃度を達成するように投与すべきである。これは、例えば、活性成分の0.1ないし5%溶液の、所望により生食水中の静脈内注射によって、または約1ないし約500 mgの活性成分を含むボラスとして経口投与して達成し得る。望ましい血液レベルは、連続点滴によって維持し、約0.01ないし約5.0 mg / k g / 時間を提供し、または約0.4ないし約15 mg / k gの活性成分の間欠点滴によって提供し得る。

【0087】

前記で言及した組み合わせは簡便には、医薬製剤の形態での使用のために、よって前定義の組み合わせを、前定義の組み合わせを、そのための薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物は、本発明のさらなる側面を含む。

【0088】

そのような組み合わせの個々の成分は、別個または組み合わせた医薬製剤において逐次的にまたは同時に投与し得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 9 】

式(1)の化合物または薬学的に許容されるその塩を、第2の治療剤と組み合わせて使用するとき、それぞれの化合物の用量は、該化合物を単独で使用する時のものと同じまたは異なり得る。適当な用量は、当業者によって容易に理解される。

## 【 0 0 9 0 】

式(1)の化合物と、追加的治療剤の組み合わせの有利な効果のために、これらは広い比率に渡り投与し得る。1実施態様では、式(1)の化合物の、追加的治療剤に対する比率は、1 : 250ないし250 : 1の間で存在する。好ましくは、追加的治療剤は、ドキソルピシン以外である。

1実施態様では、式(I)の化合物の、本発明における追加的治療剤への比率は、1 : 50ないし50 : 1の間である。好ましくは、該追加的治療剤はドキソルピシン以外である。

10

## 【 0 0 9 1 】

1実施態様では、式(1)の化合物の、追加的治療剤への比率は、1 : 20ないし20 : 1の間である。好ましくは、追加的治療剤は、ドキソルピシン以外である。さらなる側面では、約1 : 1ないし約1 : 15の本発明の化合物 : 第2治療剤を使用し得る。さらなる側面では、約1 : 1ないし約1 : 10の本発明の化合物 : 第2治療剤を使用し得る。さらなる実施態様では、約1 : 1ないし約1 : 5の本発明の化合物 : 第2治療剤を使用し得る。さらなる実施態様では、約1 : 1ないし約1 : 3の本発明の化合物 : 第2治療剤で使用し得る。好ましくは、追加的治療剤は、ドキソルピシン以外である。もしさらなる治療剤を添加するならば、比率は、それによって調節する。

20

## 【 0 0 9 2 】

治療での使用のために、本発明の化合物を、生の化合物として投与し得る一方で、薬学的製剤として活性成分が存在するのが好ましい。本発明はこうしてさらに、式(1)の化合物または薬学的に許容されるその誘導体を、1または2以上の薬学的に許容されるそのための担体および、所望により、他の治療的および/または予防的成分とともに含む薬学的製剤を提供する。担体(複数もある)は、製剤の他の成分と両立可能の意味で「許容される」べきであり、かつそのレシピエントに有害でないべきである。

## 【 0 0 9 3 】

薬学的製剤は、経口、経腸、経鼻、局所(口内および舌下含む)、経皮、経膈、または非経腸(筋肉内、皮下、および静脈内)投与に好適で、または吸入または吹きこみによる投与に好適な形態であるものを含む。製剤は、適当な場合、簡便には区別可能用量単位で提示し得、そして製薬の分野で周知の任意の方法によって調整し得る。すべての方法は、活性化合物を、液体担体または微粉碎固体担体または両方と組み合わせてもたらず、次いで必要により、産物を望まれる製剤に成形する工程を含む。

30

## 【 0 0 9 4 】

経口投与に好適な薬学的製剤は簡便には、区別可能な単位、例えばカプセル、カシェ、または錠剤であって、それぞれが前決定量の活性成分を含むものとして;粉末または顆粒として;溶液、懸濁、または乳化液として、提示し得る。活性成分はまた、ボラス、舐剤、またはペーストとして提示し得る。経口投与のための錠剤およびカプセルは、慣行の賦形剤、例えば結合剤、充填剤、滑沢剤、崩壊剤または湿潤剤を含み得る。錠剤は、当業界周知方法によって被覆し得る。経口液体調製品を、例えば水性または油性懸濁液、溶液、乳化液、シロップ、またはエリクシルの形態であり得、または水または他の好適なビヒクルと使用前に調製のための乾燥製品として提示し得る。そのような液体調製品は、慣行の添加剤、例えば懸濁剤、乳化剤、非水性ビヒクル(それは可食性オイルを含み得る)または保存料を含み得る。本発明にしたがう薬学的組み合わせは、また非経腸投与(例えば注射、例えばボラス注射または連続点滴による)のために製剤し得、そしてアンプル、前充填シリンジ、小容量点滴または多重用量容器であって添加された保存料とともにあるものの単位用量形態として提示し得る。組成物は、例えば懸濁、溶液、または乳化液であって油性または水性ビヒクル中のもののような形態をとりえ、そして処方剤例えば懸濁、安定

40

50

および/または分散剤を含み得る。代替的に、活性成分は、粉末形態であり得、滅菌固体のアセプチック単離によってまたは溶液からの凍結乾燥によって、使用前の好適なビヒクル例えば滅菌、発熱源フリー水との構成のために、取得し得る。

【0095】

本発明にしたがう薬学的組み合わせは、また静脈内投与によって中枢神経系へ直接的投与のため製剤し得る。加えて、心臓への投与は、達成し得る。

【0096】

上皮への局所投与のため、本発明の薬学的組み合わせは、軟膏、クリームまたはローションとしてまたは経皮パッチとして製剤し得る。そのような経皮パッチは、透過増強剤、例えばリナロール、カルバクロール、チモール、シトラール、メントールおよび $\epsilon$ -アネソールを含み得る。軟膏およびクリームは、例えば、水性または油性基材と、好適な濃厚剤および/またはゲル化剤の添加とともに製剤し得る。ローションは、水性または油性基材と製剤し、そして一般にまた、1または2以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、濃厚剤または着色剤とともに含み得る。

【0097】

口の局所投与に好適な製剤は、活性成分を、香味基材、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガカント中に含むトローチ；活性成分を、不活性基材、例えばゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシア中に含むパステル；および活性成分を好適な液体担体中に含む口内洗浄剤を含む。経腸投与に好適な薬学的製剤、ここで担体が固体であるものは、単位投与座薬として最も好ましくは提示する。好適な担体は、ココアバターおよび他の材料であって、一般に当業界で使用されるものを含み、そして座薬は簡便には、柔軟または融解担体（複数もある）と活性成分の混合、次いで冷却および鋳型中の成形によって形成し得る。

【0098】

経膈投与のための好適な製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペーストフォームまたはスプレーであって、活性成分に加えて、適当であるとして当業界で既知の担体を含むものとして提示し得る。

【0099】

鼻内投与のため、本発明の薬学的組み合わせは、液体スプレーまたは分散可能粉末として、またはドロップの形態で、使用し得る。ドロップは、水性または非水性基材で製剤し、また1またはそれ以上の分散剤、溶解剤または懸濁剤を含み得る。液体スプレーは簡便には、加圧包装から送達する。

【0100】

吸入による投与のため、本発明の薬学的組み合わせは、吹き入れ器、ネブライザーまたは加圧包装またはエアロゾルスプレーを送達する他の簡便な手段から送達する。加圧包装は、好適なプロペラント、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロメタン、二酸化炭素または他の好適なガスを含み得る。加圧エアロゾルのばあいに、投与単位は、測定した量を送達するためのバルブを提供することによって決定し得る。

【0101】

代替的には、吸入または吹き入れによる投与のために、本発明の薬学的組み合わせは、乾燥粉末組成物の形態を取り得る。例えば化合物と好適な粉末基材例えばラクトースまたはスターチの粉末ミックスを取り得る。粉末組成物は、単位用量形態、例えばカプセルまたはカートリッジ、または例えばゼラチン、またはプリスターパックであって粉末が吸入器または吹き入れ器の助けで投与し得るものにおいて提示し得る。

【0102】

望ましいときは、活性成分の持続的放出を与えるよう適合された前記製剤を、使用し得る。

【0103】

以下の実施例は、本発明の種々の実施態様を例示するために提供し、そして範囲の限定

10

20

30

40

50

として考慮すべきでない。式 ( I ) の化合物は限定しないが L O d d C であり、Shir e BiocChem Inc. で合成し、P C T 公開番号 W O 9 6 / 0 7 4 1 3 A 1、W O 9 7 / 2 1 7 0 6 および W O 0 0 / 4 7 7 5 9 で以前記載のとおりである。

#### 【 0 1 0 4 】

##### 実施例 1

L O d d C 単独の、難治性白血病を有する患者における評価

- L O d d C の、難治性 / 再発性白血病を有する患者での単剤としての活性を調査するため研究を実施した。この研究は、難治性または再発性急性骨髄性 ( A M L ) またはリンパ球性 ( A L L ) 白血病、骨髄異形成症候群 ( M D S )、または慢性骨髄性白血病であって芽細胞相 ( C M L - B P ) におけるものを有する患者の処置に係る。全部で 4 2 人の患者を、研究で処置した。結果として、全部で 3 9 患者が、応答について評価可能であった。結果として、2 人の完全および 1 人の部分的レミッション ( 1 8 % ) が 1 6 人の評価可能 A M L 患者で観察された。

10

#### 【 0 1 0 5 】

##### 実施例 2

- L - O d d C の、A r a - C との組み合わせでの評価

研究を実施し、難治性 / 再発性白血病患者における A r a - C と組み合わせて与えた - L - O d d C の安全性および効果を定義した。難治性患者のうち多数は、この研究で、A r a - C で以前処置された。研究は、難治性急性骨髄性白血病 ( A M L )、骨髄異形成症候群 ( M D S ) または慢性骨髄性白血病であって芽細胞相におけるもの ( C M L - B P ) の疾患を有する患者の、L O d d C と A r a - C の組み合わせを使用する処置に係る。

20

#### 【 0 1 0 6 】

患者へ与えた組み合わせの当初の用量 ( レベル 0 ) は、連続 5 日にわたり 1 日あたり 3 0 分にわたり静脈内 ( I V ) 投与される - L O d d C  $5 \text{ mg} / \text{m}^2$  と、第 1 ないし 5 日に毎日 2 時間にわたり I V 投与される A r a - C  $1 \text{ gm} / \text{m}^2$  であった。

#### 【 0 1 0 7 】

全部で 4 9 人の患者を研究で記録した。レベル 0 で処置した最初の 2 人の患者は、グレード 3 皮膚発疹を経験した。次の 3 人は、レベル - 1 (  $4 \text{ mg} / \text{m}^2$  - L O d d C /  $0.75 \text{ gm} / \text{m}^2$  A r a - C ) で入り、皮膚発疹はなかった。プロトコルを次いで補正し、プレドニゾン予防下の用量再漸増をもたらした。1 3 人の追加的患者は、プレドニゾンでレベル 0 で入った。治療の第 2 サイクル後に、2 人の患者は、グレード 3 発疹を有し、そして 1 人は、グレード 3 手足症候群を有した。次いでレベル 0 用量に比して A r a - C または - L O d d C アームを増加させることによってさらに漸増することを決定した。7 人の患者は  $5 \text{ mg} / \text{m}^2$  - L O d d C /  $1.25 \text{ gm} / \text{m}^2$  A r a - C および 1 9 人は  $6 \text{ mg} / \text{m}^2$  - L O d d C /  $1 \text{ gm} / \text{m}^2$  A r a - C で入った。5 人の患者が、 $6 \text{ mg} / \text{m}^2$  - L - O d d C /  $1.25 \text{ gm} / \text{m}^2$  A r a - C アームで処置した。用量限定毒性は、肝臓トランスアミニティスであった。取得した結果に基づいて、さらなる研究のため示唆された用量は、連続 5 日について 1 日あたり 3 0 分にわたり I V 投与される L O d d C  $6 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、プレドニゾン  $25 \text{ mg}$  毎日と与えられる第 1 ないし 5 日の 2 時間にわたる  $1 \text{ gm} / \text{m}^2$  毎日 I V の a r a - c で与えら得る。

30

40

#### 【 0 1 0 8 】

結果は、以下の応答基準によって評価された：完全なレミッション ( C R ) または血小板回復のない完全なレミッション ( C R p ) およびすべての他の応答は、不全として考慮した。C R は、少なくとも 4 週間にわたって続く、末梢血液および骨髄の標準化であって 5 % またはより少ない芽細胞、正常または過剰細胞性髄、 $1 \times 10^9 / \text{L}$  またはより多い顆粒球カウントおよび  $100 \times 10^9 / \text{L}$  またはより多い血小板カウントを有することを意味する。C R p は C R を意味するが、血小板カウントは  $100 \times 10^9 / \text{L}$  未満である。

7 人の患者は、C R ( 4 A M L、1 C M L - B P および 2 M D S ) を有し、そして 4 人の患者は、C R p を有した ( 4 A M L )。結果は、- L O d d C と A r a - C のくみ合

50



わせを使用して達成された22% (11/49) 応答比率と同等である。取得された結果および実施例1の結果との比較に基づいて、有利な効果が、L O d d CとA r a - Cとの組み合わせが、以前A r a - Cで処置された患者を含む、難治性/再発性白血病患者で使用されたとき、見ることができる。

【0109】

### 実施例3

- L O d d CおよびA r a - cの、白血病細胞株C R R F - C E Mにおける組み合わせ

L O d d CおよびA r a - Cの、C R R F - C E M細胞の生存に及ぼす影響は、標準的MTTアッセイを使用して測定した。このアッセイは、テトラゾリウム化合物の、代謝的に活性のかつバイアブルな細胞のミトコンドリアデヒドロゲナーゼ酵素による可溶性ホルマゼン誘導体への還元に基づく。490nmの吸光度は、ある種の時点での培養物中の生存細胞の数に比例する。- L O d d CおよびA r a - Cの組み合わせが相加的、アンタゴニストまたは相乗的かどうか決定するために、線形曲線あてはめ(メジアン-効果分析; 図3参照)を使用し、C a l c u S y nソフトウェア(Biosoft, Ferguson, MO)であってChou and Talalay, Adv. Enz. Regulation 22, 1984, pp.27-55によって開発されたアルゴリズムに基づくものを使用する。用量応答曲線を作成し、両方の曝露時間について72時間で実施されたMTTアッセイでの2時間および72時間連続曝露での50%の細胞死( $IC_{50}$ )を生じる濃度を決定した。それぞれの薬物の薬物の組み合わせを次いで、 $IC_{50}$ の周辺で作成し組み合わせが相加的、相乗的または拮抗的かどうか決定するための一定の比率を可能とした。組み合わせインデックス(CI)を、3反復でそれぞれの組み合わせについて、それぞれの薬物単独および同じ実験内の組み合わせにおけるそれらの影響から取得された結果を使用して、C a l c u S y nソフトウェアから作成した(表1参照)。1以下のCIは、相乗性の指摘であり、一方1に等しいCIは、相加性を示し、そして1以上のCIは拮抗性を指摘する。

【0110】

### 表1

トロキサシタピン / a r a C 組み合わせの、C R R F - C E M細胞に及ぼす影響の細胞毒性効果のC a l c u S y n分析(CI)

【表1】

(A)  
2h

トロキサシタピン		araC		Trox/araC (2:1)		CI*
(nM)	% 毒性	(nM)	% 毒性	(nM)	% 毒性	
31	3 ± 3	15	15 ± 8	31 / 15	31 ± 9	0.71 ± 0.08
62	12 ± 7	31	38 ± 11	62 / 31	47 ± 11	0.72 ± 0.09
125	11 ± 2	62	61 ± 10	125 / 62	70 ± 13	0.59 ± 0.16
250	24 ± 3	125	78 ± 6	250 / 125	85 ± 7	0.52 ± 0.10
500	34 ± 6	250	88 ± 4	500 / 250	92 ± 4	0.55 ± 0.09

n=3 三反復

(B)  
72h

トロキサシタピン		araC		Trox/araC (25:1)		CI
(nM)	% 毒性	(nM)	% 毒性	(nM)	% 毒性	
20	0	0.8	1 ± 2	20 / 0.8	9 ± 7	0.2 ± 0.1
100	28 ± 5	4	13 ± 7	100 / 4	43 ± 6	0.3 ± 0.1
500	65 ± 2	20	50 ± 5	500 / 20	78 ± 2	0.7 ± 0.1
2500	90 ± 2	100	85 ± 2	2500 / 100	92 ± 2	2.1 ± 0.2
12500	98 ± 1	500	97 ± 2	12500 / 500	98 ± 1	6.0 ± 0.8

n=3 三反復

\* CI : 組み合わせ指数 (CI < 1 は相乗性を示し; CI = 1 は相加性を示し、CI > 1

は拮抗性を示す。

【0111】

#### 実施例 4

イダルビシンとの組み合わせにおける - L O d d C の評価

研究を実施し、難治性白血病患者でのイダルビシンと組み合わせで与えた L O d d C の安全性および効果を定義した。研究は、L O d d C とイダルビシンの組み合わせを使用する、難治性骨髄性白血病 ( A M L )、骨髄異形成症候群 ( M D S ) または芽細胞相における慢性骨髄性白血病 ( C M L - B P ) 疾患を有する患者の処置に関係する。

【0112】

組み合わせの当初の用量 ( レベル 0 ) は、5 連続日について 1 日あたり 30 分にわたり I V 投与される L O d d C  $5 \text{ mg} / \text{m}^2$ 、第 1 ないし 3 日に急速 ( 1 ないし 5 分 ) I V 点滴によって毎日イダルビシン  $12 \text{ mg} / \text{m}^2$  与えられる。

【0113】

全部で 20 人の患者を、研究で記録した。4 人の患者の内の 2 人は、レベル 0 でグレード 3 の粘膜塩を経験した。これらの 2 人の患者の内の 1 人は、またグレード 3 の手足症候群を有した。16 人の患者は、レベル - 1 で開始した (  $4 \text{ mg} / \text{m}^2$  L O d d C /  $9 \text{ mg} / \text{m}^2$  イダルビシン )。これらの患者のうち 2 人は、重度の不利な事象 ( S A E ) を有した：1 人は G I 出血およびもう一人は肝細胞毒性の発症を有した。A M L を有する 16 人の患者中 2 人の C R があり、2 人の M D S 患者のうち 1 人の C r および 2 人の C M L - B P 患者中 1 人であった。得られた結果に基づき、さらなる研究のための推奨された用量は、レベル - 1 であるべきと決定された。

【0114】

#### 実施例 5

ゲムシタピンとの組み合わせにおける - L O d d C の評価

インビボ研究は、ゲムシタピンとの組み合わせにおける - L O d d C を使用して評価した。M i a P a C a および P a n c - 01 ヒト膵臓腫瘍異種移植片モデルを、以下のようにこれらの研究で使用した。

【0115】

( i ) トロキサシタピンとゲムシタピン対 M i a P a C a ヒト膵臓腫瘍異種移植片を評価することにおいて使用した方法

近似的に 20 g の重量のメスヌードマウスを、s . c . ヌードマウス宿主で成長している腫瘍から収集したヒト腫瘍のフラグメントでトロカールによって s . c . インプラントした。腫瘍が近似的に 58 mg の大きさであったとき ( 接種 12 日後 )、動物を処置およびコントロール群にペアマッチした。それぞれの群は 10 匹のマウスを含み、そのそれぞれは、耳にタグを付し、そして実験を通して個々に追跡した。当初の用量は、ペアマッチ後の日 1 に与えた。トロキサシタピンを、q d x スケジュールで  $10 \text{ mg} / \text{kg}$  および  $25 \text{ mg} / \text{kg}$  で静脈内に投与した。ゲムシタピン ( E l i L i l l y , L o t # 4 M T 16 M ) を、q 3 d x 4 スケジュールで  $40 \text{ mg} / \text{kg}$  および  $80 \text{ mg} / \text{kg}$  で腹腔内に投与した。加えて、トロキサシタピンおよびゲムシタピンを同じ経路、用量およびスケジュールを使用して、一連の組み合わせで一緒に投与した。

【0116】

マウスを週に 2 回秤量し、そして腫瘍測定を、週に 2 回カリパーによって取得し、日 1 に開始した。これらの腫瘍測定を、周知の式、 $( W 2 \times L ) / 2$  によって mg 腫瘍重量に変換した。実験を、コントロール群腫瘍サイズが平均 1 グラムに達したときに終結した。終結すると、マウスを秤量し、殺し、そしてこれらの腫瘍を切除した。腫瘍を秤量し、そして群あたりの平均主用重量を珪酸した。これらのモデルにおいて、平均処置腫瘍重量の変化 / 平均コントロール腫瘍重量の変化  $\times 100$  ( T / C ) を 100 % から引き、それぞれの群についての腫瘍成長阻害 ( T G I ) を与えた。

【0117】

いくつかの薬物は、これらの腫瘍異種移植片モデルで腫瘍収縮を引き起こし得る。これ

10

20

30

40

50

らの剤で、所望の腫瘍の最終重量は、日1の処置の開始でのそれ自体重量から引く。この相違は、当初の腫瘍重量によって割り、パーセント収縮に変換する。平均パーセント腫瘍収縮は、腫瘍緩解を経験した群におけるマウスからのデータから計算できる。もし腫瘍が完全にマウスで消失するならば、完全な緩解または完全な腫瘍収縮が考えられる。

【0118】

(ii) Panc - 01 ヒト膵臓腫瘍異種移植片：前記(i)と類似の方法を、トロキサシタビン+ゲムシタビン vs. Panc - 01 ヒト膵臓腫瘍異種移植片の評価のために使用した。

【0119】

(iii) 最大寛容用量(MTD)の決定

予備研究を実施し、トロキサシタビンおよびトロキサシタビン/ゲムシタビン組み合わせについてのMTDを決定した。トロキサシタビンを、非腫瘍メスヌードマウスに、q d x 5スケジュールでi.v.投与した。10 mg / kgの用量では、死亡または体重減少はなかった。用量25 mg / kgでは、死亡はなかったが、日5に1パーセントの平均体重減少があった。日23のプロトコル終結までのその後の体重の増加は、最大寛容用量がq d x 5スケジュールでの25 mg / kgより大きいことを指摘した。

【0120】

トロキサシタビンおよびゲムシタビンの組み合わせを、10および25 mg / kgのトロキサシタビン(経路およびスケジュールは前テストの通り)と、q 3 d x 4スケジュールでi.p投与した40および80 mg / kgのゲムシタビンを使用して4群のマウスで試験した。10 mg / kgトロキサシタビンおよび40 mg / kgゲムシタビンの組み合わせは死亡を生じさせなかったが、日5に6パーセント体重が減少し、日12までの体重増加がなかった。10 mg / kgトロキサシタビンおよび80 mg / kgゲムシタビン組み合わせは実際に、体重減少がほとんどなく(日5に4.8パーセント)体重増加へより急速に復帰した。25 mg / kgトロキサシタビンおよび40 mg / kgゲムシタビンの組み合わせは、日5に5.6パーセントの体重減少を生じ、一方最高用量組み合わせ、25 mg / kgトロキサシタビンおよび80 mg / kgゲムシタビンは、日5に4パーセントでより少なく生じた。すべての用量群は、これらの体重減少から急速に回復した。

【0121】

表2は、Mia PaCaヒト膵臓腫瘍異種移植片モデルに対する単一または組み合わせ投与のトロキサシタビンおよびゲムシタビンの腫瘍成長阻害結果を示す。結果のグラフ表現は、図1に示す。

【0122】

表3は、Panc - 1ヒト膵臓腫瘍異種移植片モデルに対する、トロキサシタビンおよびゲムシタビンの単一および組み合わせ投与の腫瘍成長阻害結果を示す。結果のグラフ表現は、図2に示す。

【0123】

前記の例は、包括または具体的に記載の反応物を置換することによっておよび/または前記の例で使用されたもののための本発明の条件を操作することによって類似の成功で回復できる。

【0124】

本発明は、生産および特定の化合物について例示したが、本発明の変形および修飾が本発明の精神および範囲から離れることなく、なし得ることが明らかである。

【0125】

10

20

30

40

【表 2】

表 2

## トロキサシタビン ± ゲムシタビン vs. MiaPaCa ヒト膵臓腫瘍異種移植片モデル

群	n	用量 (mg/kg)	経路 & スケジュール	体重変化 (日 6)	体重変化 (日 12)	最終腫瘍 Wt. (平均 ± SEM)	% 腫瘍 成長阻害	部分的収縮 を有するマウス	完全収縮 を有するマウス	毒性 死数
対照	(10)	—	i.v.; qdx5	+2.6%	+2.8%	1133.4 ± 159.1	—	0	0	2
トロキサシタビン <sup>1</sup>	(10)	10	i.v.; qdx5	+0.2%	+3.0%	872.7 ± 171.1	23.9%	0	0	3
トロキサシタビン <sup>1</sup>	(10)	25	i.v.; qdx5	-3.9%	+8.0%	813.4 ± 57.9	29.7%	0	0	0
ゲムシタビン <sup>2</sup>	(10)	40	i.p.; q3dx4	-1.6%	+3.2%	733.0 ± 98.7	37.3%	0	0	0
ゲムシタビン <sup>2</sup>	(10)	80	i.p.; q3dx4	-1.0%	+2.8%	553.8 ± 124.3	53.6%	0	0	1
トロキサシタビン <sup>1</sup>	(10)	10	i.v.; qdx5	-6.0%	+3.5%	826.5 ± 81.8	28.5%	0	0	0
ゲムシタビン <sup>2</sup>	(10)	40	i.p.; q3dx4	-9.8%	-2.9%	483.4 ± 97.5	60.0%	0	0	1
トロキサシタビン <sup>1</sup>	(10)	25	i.v.; qdx5	-8.4%	+2.4%	492.3 ± 52.3	59.7%	0	0	0
ゲムシタビン <sup>2</sup>	(10)	40	i.p.; q3dx4	-9.7%	-16.4%	316.3 ± 58.7	76.3%	0	0	3
トロキサシタビン <sup>1</sup>	(10)	25	i.v.; qdx5	-9.7%	-16.4%	316.3 ± 58.7	76.3%	0	0	3
ゲムシタビン <sup>2</sup>	(10)	80	i.p.; q3dx4	-9.7%	-16.4%	316.3 ± 58.7	76.3%	0	0	3

注：トロキサシタビンのための対照およびヒクルは生食水であった

<sup>1</sup>BioChem Pharma, Lot# 23g1-AL-2P.<sup>2</sup>Eli Lilly, Lot# 4MT16M.

【表 3】

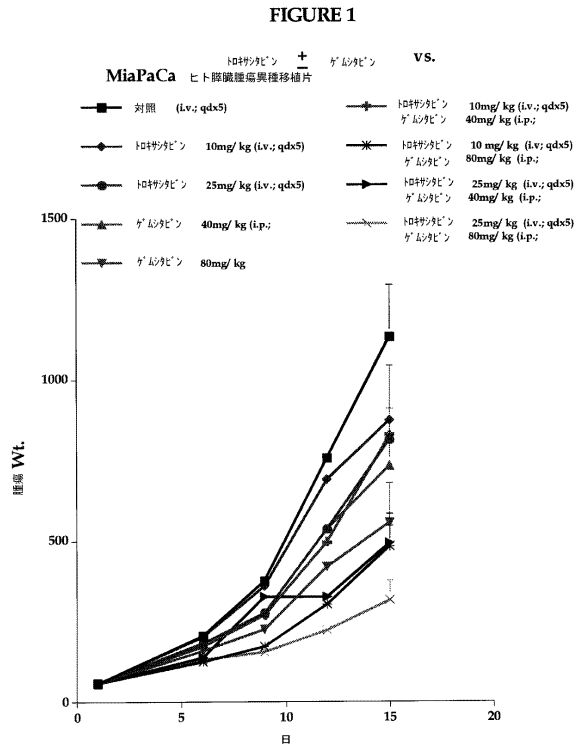
表 3  
トロキサシンタビン ± ゲムシタビン vs. Panc-01 ヒト膵臓腫瘍異種移植片

群 (n=10)	用量 (mg/kg) スケジュール	経路 & (日 8)	体重変化 (日 17) (平均±SEM)	体重変化 (日 17) (平均±SEM)	最終腫瘍重量 阻害	%腫瘍 成長収縮	部分的収縮を 有するマウス	平均%腫瘍 収縮	完全死を有 するマウス
対照	生食水	i.v.; qdx5		+0.7%±7.9%	855.9±170.7	—	0	—	0
トロキサシンタビン <sup>1</sup>	10	10i.v.; qdx5	+0.3%	+11.7%	111.1±2.1	—	9	77.5%	1
トロキサシンタビン <sup>1</sup>	25	i.v.; qdx5	-2.1%	+11.1%	12.5±1.9	—	9	72.6%	1
ゲムシタビン <sup>2</sup>	40	i.p.; q3dx4	+1.4%	+13.0%	457.8±113.9	49.8%	0	—	0
ゲムシタビン <sup>2</sup>	80	i.p.; q3dx4	-1.7%	+15.9%	262.2±67.7	74.3%	0	—	0
トロキサシンタビン <sup>1</sup>	10	i.v.; qdx5	-7.1%	+6.8%	13.2±1.1	—	10	73.9%	0
ゲムシタビン <sup>2</sup>	40	i.p.; q3dx4	-5.8%	+9.1%	14.6±0.8	—	10	70.1%	0
トロキサシンタビン <sup>1</sup>	25	i.v.; qdx5	-8.4%	+8.5%	12.4±1.2	—	10	76.3%	0
ゲムシタビン <sup>2</sup>	40	i.p.; q3dx4	-15.4%	+4.1%	14.0±1.4	—	9	73.1%	0
トロキサシンタビン <sup>1</sup>	25	i.v.; qdx5	-15.4%	+4.1%	14.0±1.4	—	9	73.1%	0
ゲムシタビン <sup>2</sup>	80	i.p.; q3dx4							1

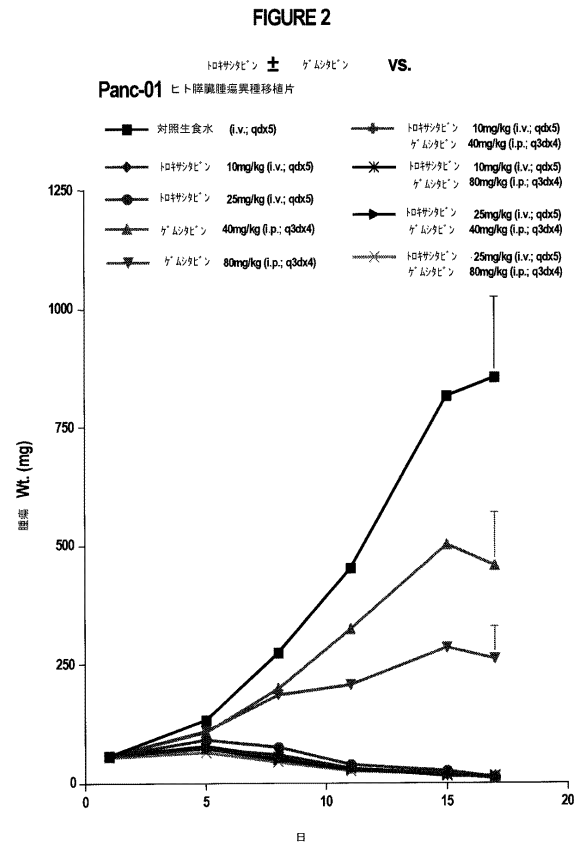
注：トロキサシンタビンのための対照およびビヒクルは生食水であった

<sup>1</sup>BioChem Pharma, Lot# 23g1-AL-2P.<sup>2</sup>Eli Lilly, Lot# 4MT16M.

【図 1】



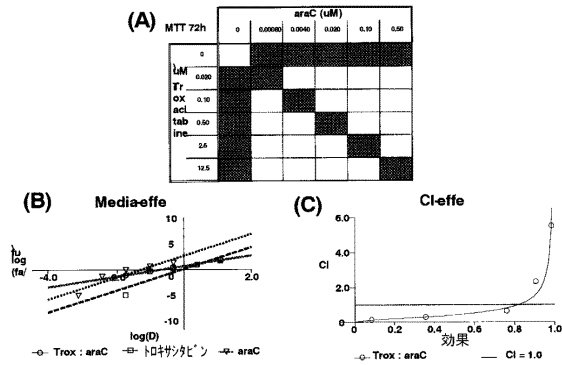
【図 2】



【図 3】

**Figure 3**

CCRF-CEM 細胞へのトロサチビン/araC組み合わせの CalcuSyn 分析  
(72時間連続暴露の実験的調整および結果の例)



---

フロントページの続き

- (72)発明者 フランシス・ジェイ・ジャイルズ  
アメリカ合衆国 7 7 0 3 0 テキサス州ヒューストン、ホルコム・ブールバード 1 5 1 5 番、エム・ディ・アンダーソン・キャンサー・センター、ユニバーシティ・オブ・テキサス、ボックス 6 1、デパートメント・オブ・ルークミア
- (72)発明者 ハゴップ・エム・カンタージャン  
アメリカ合衆国 7 7 0 3 0 テキサス州ヒューストン、ホルコム・ブールバード 1 5 1 5 番、エム・ディ・アンダーソン・キャンサー・センター、ユニバーシティ・オブ・テキサス、ボックス 6 1、デパートメント・オブ・ルークミア
- (72)発明者 ジャック・ジョリヴェ  
カナダ、エイチ７イー・４エイ 9、ケベック、ラヴァル、マスキノンジエ 2 2 3 5 番

審査官 岩下 直人

- (56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 5 7 8 6 1 (WO, A 1)  
特表平 1 0 - 5 0 6 3 8 5 (JP, A)  
国際公開第 9 2 / 0 1 8 5 1 7 (WO, A 1)  
CANCER RESEARCH, Vol.57, No.21, p.4803-4810

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/7068  
A61P 1/18  
A61P 35/00  
A61P 35/02  
A61P 43/00