

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7085635号

(P7085635)

(45)発行日 令和4年6月16日(2022.6.16)

(24)登録日 令和4年6月8日(2022.6.8)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/635(2006.01)

A 6 1 K 31/635

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

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

請求項の数 13 (全85頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-550152(P2020-550152)

(86)(22)出願日 令和1年7月30日(2019.7.30)

(65)公表番号 特表2021-523091(P2021-523091
A)

(43)公表日 令和3年9月2日(2021.9.2)

(86)国際出願番号 PCT/CN2019/098252

(87)国際公開番号 WO2020/024916

(87)国際公開日 令和2年2月6日(2020.2.6)

審査請求日 令和2年11月13日(2020.11.13)

(31)優先権主張番号 201810867251.8

(32)優先日 平成30年7月31日(2018.7.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者 520344855

アセンテージ ファーマ (スーチョウ)

カンパニー, リミティド

中華人民共和国, チアンスー 2 1 5 0

0 0, スーチョウ, インダストリアル

パーク, シンチン ロード 6 8

(74)代理人 100099759

弁理士 青木 篤

(74)代理人 100123582

弁理士 三橋 真二

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100150810

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 B c l - 2 阻害剤又はB c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤及びB T K阻害剤の組合せ製
品並びに疾患の予防及び／又は治療におけるその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患からなる群から選択される疾患の予防及び／又は治療の
ための、B c l - 2 阻害剤及びB T K阻害剤を含む組合せ医薬であって、
前記B c l - 2 阻害剤が以下：

Clc1ccc(cc1)C2=C(C3CC4CC3CC4)C5CCN(C5)Cc6ccc(cc6)C(=O)Nc7ccc(cc7)Oc8c[nH]c9ccccc89S(=O)(=O)c10ccc(cc10)[N+](=O)[O-]N[C@@H]1COCCO1

(I)

【請求項 2】

【請求項 3】

【請求項 4】

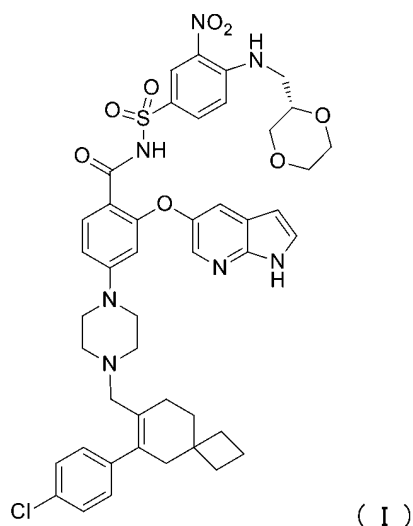
【請求項 5】

【請求項 6】

【請求項 7】

対象における癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患からなる群から選択される疾患の予防及び／又は治療のための、B c l－2 阻害剤及びB T K阻害剤を含む医薬組成物であって、前記B T K阻害剤がイブルチニブであり、前記B c l－2 阻害剤が以下：

【化 2】



10

の化合物又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である、医薬組成物。

【請求項 8】

前記癌は、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、慢性リンパ性白血病（CLL）／小リンパ球性リンパ腫（SLL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、慢性骨髄性白血病（CML）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、多発性骨髄腫（MM）、及び小細胞肺癌（SCLC）からなる群から選択される、請求項 7 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 9】

前記 Bcl-2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、約 0.0025～1500mg／日の量で投与される、請求項 7 又は 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記 BTK 阻害剤又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、1 日当たり約 0.0025～1000mg の量で投与される、請求項 7 又は 8 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 11】

前記対象は、難治性であるか又は BTK 阻害剤に対して抵抗性である、請求項 7 又は 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記対象は、難治性であるか又は BTK 阻害剤に対して抵抗性である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記対象は、難治性であるか又は BTK 阻害剤に対して抵抗性である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬の技術分野に属し、特に Bcl-2 阻害剤又は Bcl-2／Bcl-xL 二重阻害剤及び BTK 阻害剤を含む組合せ製品並びに疾患（例えば、癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患）の予防及び／又は治療におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

アポトーシス（プログラム細胞死）は、異常な細胞又は不要な細胞を排除する、身体のための天然の経路であり、これが影響を受けると癌などの様々な疾患を引き起こす可能性がある。

50

【0003】

抗アポトーシスBcl-2タンパク質は、多くの疾患と関連している。Bcl-2ファミリータンパク質は、ミトコンドリア介在性アポトーシス経路における重要な制御因子である。アポトーシスからの逸脱は、ヒト癌の特徴の1つであり、且つ臨床的薬剤抵抗性の一般的な原因である。

【0004】

ブルトンチロシンキナーゼ (BTK) は、Tecファミリーのメンバーに属する。それは、固有のN末端ドメイン、すなわちPH (プレクストリンホモロジー) ドメイン、TH (Tecホモロジー) ホモロジードメイン、SH3 (Srcホモロジー3) ドメイン、SH2 (Srcホモロジー2) ドメイン及びSH1/TK (Srcホモロジー1/チロシンキナーゼ) ドメイン又はキナーゼドメインとも呼ばれる触媒ドメインからなる (Akinley et al: Ibrutinib and novel BTK inhibitor in clinical development, Journal of Hematology & Oncology 2013, 6: 59)。Bリンパ球の正常な発達中、BTK遺伝子の異なるタンパク質領域の正確な発現は、B細胞の機能及び様々な伝達経路において重要な役割を果たす。

【0005】

BTK機能の下流には、細胞増殖、生存、分化、移動、血管新生、サイトカイン産生、抗原発現などの様々な細胞プロセスを開始させる増殖因子、B細胞抗原、ケモカイン及び自然免疫受容体を含む様々な受容体がある。したがって、BTKは、多くの造血性シグナル伝達経路において重要な役割を果たし、且つB細胞活性化、発達、生存及びシグナル伝達においても重要である (Kurosaki, Molecular mechanisms in B cell antigen receptor signaling. Curr OP Imm, 1997, 9 (3): 309-18)。

【0006】

自己免疫疾患におけるBTKの役割に関するエビデンスは、BTK欠損マウス及びBTKが十分なマウスモデルの試験によって提供されてきた (Kil LP, et al: Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic Leukemia. Am J Blood Res 2013, 3 (1): 71-83)。慢性リンパ性白血病 (CLL) のマウスモデルにおいて、BTK欠損マウスは、慢性リンパ性白血病を完全に消失させ、BTKの過剰発現は、白血病の発症を促進し、且つ死亡率を増大させる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

分子生物学の進歩により、分子を標的とする療法が医学研究 (特に腫瘍研究) において活発な分野になった。大部分の腫瘍の生物学的挙動は、単一のシグナル伝達経路ではなく、複数のシグナル伝達経路に支配される。したがって、疾患の予防及び/又は治療の目的のために、単剤の用量を低減し、単剤の副作用を低減し、且つ/又は相乗的に作用することができる、異なる標的タンパク質及び/又は異なるシグナル伝達経路の組合せのためのプロトコル及び製品が当技術分野で必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

先行技術における必要性を満たすために、本発明は、Bcl-2阻害剤又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤を含む組合せ製品並びに疾患 (例えば、癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患) の治療及び/又は予防におけるその使用を提供する。

【0009】

特に、本発明の第1の態様は、Bcl-2阻害剤又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤を含む組合せ製品に関する。

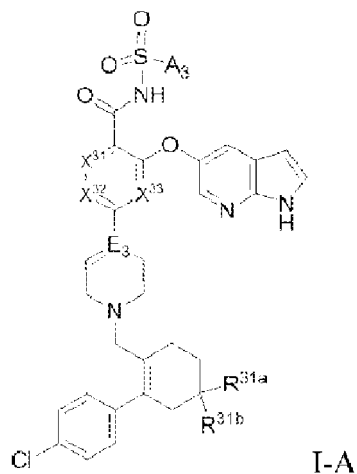
【0010】

特に、本発明の別の態様は、疾患（例えば、癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患）の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の B c l - 2 阻害剤又は B c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤を対象に投与することを含み、対象は、難治性であるか又は B T K 阻害剤に対して抵抗性である、方法に関する。ある種の実施形態では、対象は、難治性であるか又はイブルチニブに対して抵抗性である。

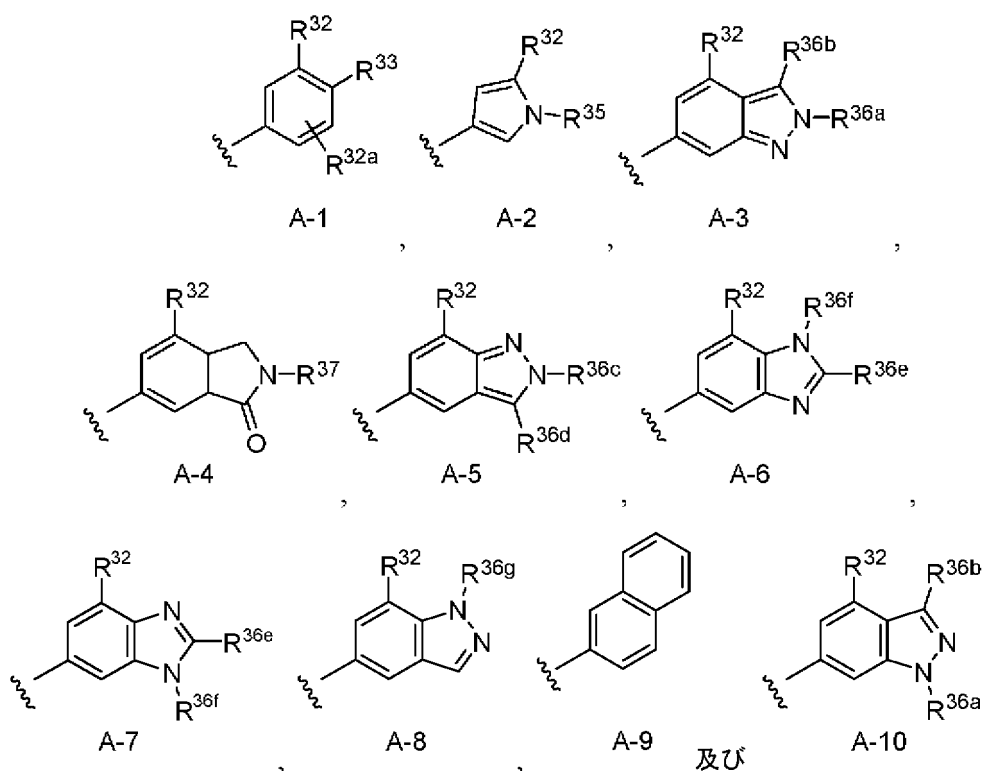
【0011】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、式 I - A :

【化1】



(式中、
A₃は、
【化2】



であり；

E₃は、炭素原子であり、且つ

【化 3】

==

は、二重結合であるか；又は

E₃ は、 $-C(H)-$ であり、且つ

【化 4】

==

は、単結合であるか；又は

E₃ は、窒素原子であり、且つ

【化 5】

==

は、単結合であり；

X₃₁、X₃₂ 及び X₃₃ は、それぞれ独立して、 $-CR_3$ 及び $-N=$ からなる群から選択され；

R_{31a} 及び R_{31b} は、それらが結合される炭素原子と合わせて、3 員、4 員又は 5 員の任意選択的に置換された脂肪族環を形成し；

R_{31a} 及び R_{31b} は、それらが結合される炭素原子と合わせて、4 員又は 5 員の任意選択的に置換されたヘテロシクロを形成し；

R₃₂ は、 $-NO_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 及び $-SO_2CF_3$ からなる群から選択され；

R_{32a} は、水素及び X からなる群から選択され；

R₃₃ は、水素、 $-CN$ 、 $-C\equiv CH$ 及び $-N(R_{34a})(R_{34b})$ からなる群から選択され；

R_{34a} は、任意選択的に置換された C₁～6 アルキル、任意選択的に置換された C₃～6 シクロアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R_{34b} は、水素及び C₁～4 アルキルからなる群から選択され；

R₃₅ は、任意選択的に置換された C₁～6 アルキル、ヘテロシクロ、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R_{36a}、R_{36c}、R_{36e}、R_{36f} 及び R_{36g} は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された C₁～6 アルキル、任意選択的に置換された C₃～6 シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、ヘテロシクロ、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R_{36b} 及び R_{36d} は、それぞれ独立して、水素、C₁～4 アルキル及びハロゲンからなる群から選択され；

R₃₇ は、任意選択的に置換された C₁～6 アルキル、ヘテロシクロ、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R₃₈ は、水素及びハロゲンからなる群から選択される)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0012】

いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、化合物：

10

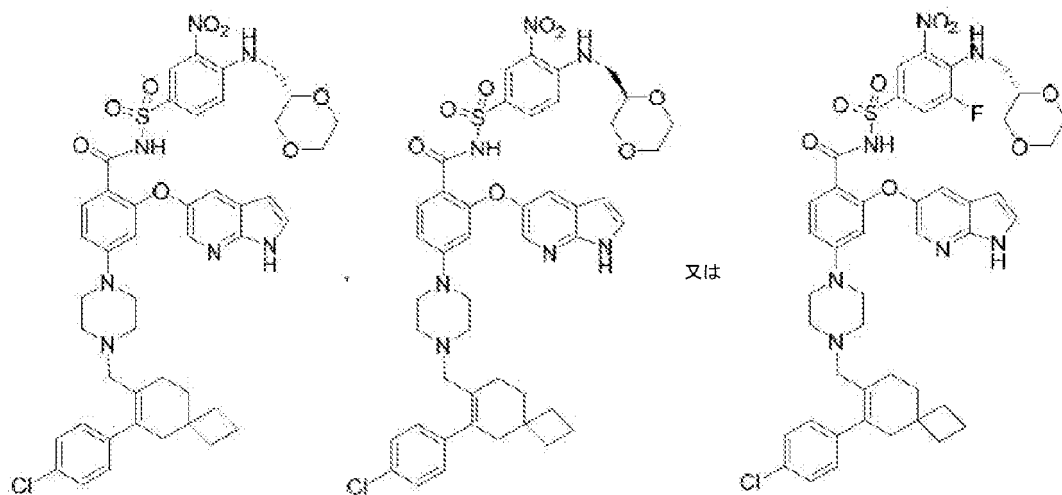
20

30

40

50

【化 6】



10

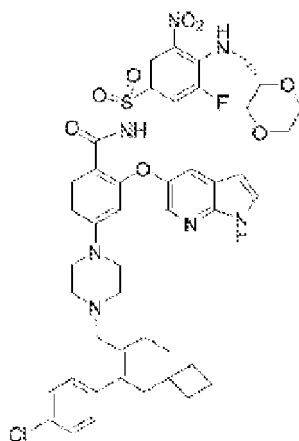
又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物からなる群から選択される。

【 0 0 1 3】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、以下の化合物：

【化 7】

20



30

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

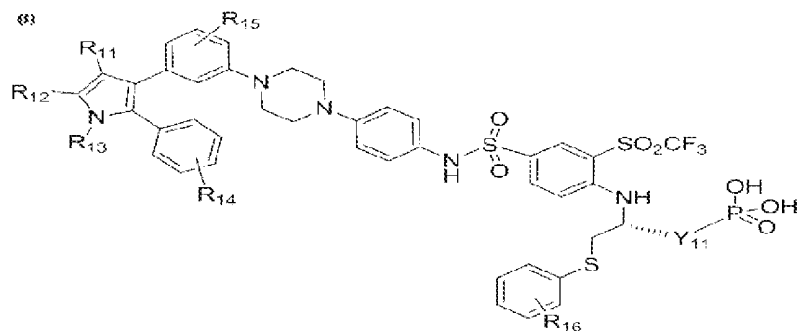
【 0 0 1 4】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤は、式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) 若しくは (I V) ：

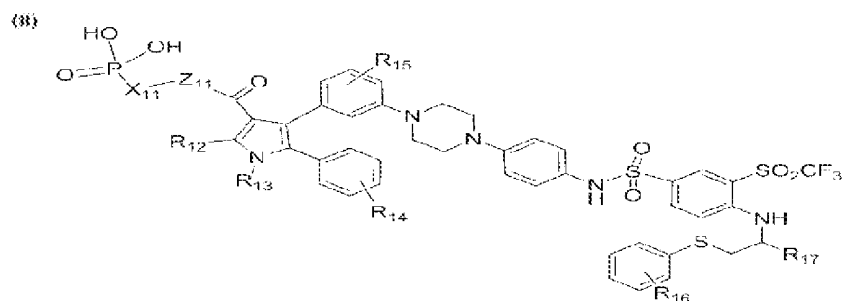
40

50

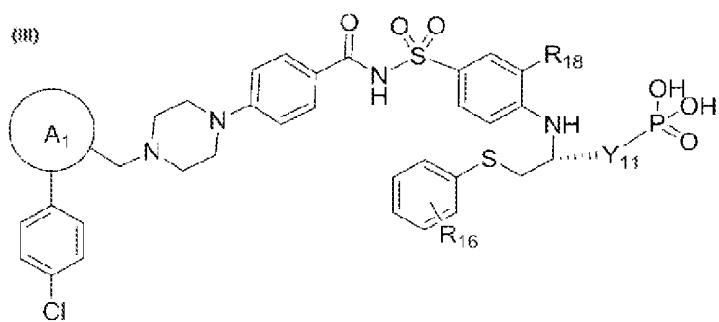
【化 8】



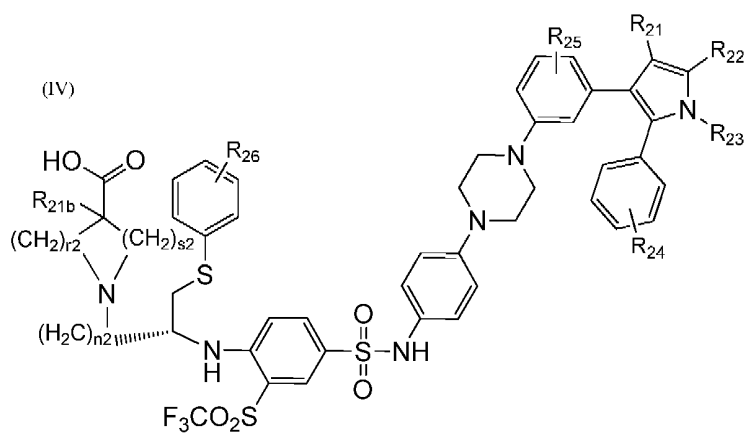
10



20

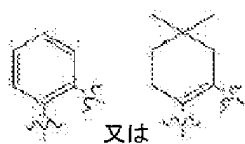


又は



30

(式中、
A₁ 環は、
【化 9】



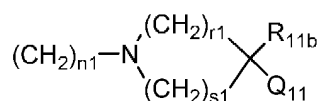
50

であり；

置換又は非置換の X_{11} は、アルキレン、アルケニレン、シクロアルキレン、シクロアルケニレン及びヘテロシクロアルキレンからなる群から選択され；

Y_{11} は、 $(CH_2)_n - N(R_{11a})_2$ 及び

【化10】



10

からなる群から選択され；

Q_{11} は、O、O $(CH_2)_{1\sim 3}$ 、NR $_{11c}$ 、NR $_{11c}(C_{1\sim 3}$ アルキレン)、OC(=O) $(C_{1\sim 3}$ アルキレン)、C(=O)O、C(=O)O $(C_{1\sim 3}$ アルキレン)、NHC(=O) $(C_{1\sim 3}$ アルキレン)、C(=O)NH及びC(=O)NH $(C_{1\sim 3}$ アルキレン)からなる群から選択され；

Z_{11} は、O又はNR $_{11c}$ であり；

R_{11} 及び R_{12} は、独立して、H、CN、NO₂、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、OR $_{1'}$ 、SR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、COR $_{1'}$ 、CQR $_{1'}$ 、OCOR $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、SOR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、COR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、C=SNR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、NRSQR $_{1'}$ 、SOR $_{1'}$ 及び SQRNR $_{1'}$ R $_{1'}$ からなる群から選択され；

20

R_{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、OR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、OCOR $_{1'}$ 、CQR $_{1'}$ 、COR $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、SOR $_{1'}$ 、C $_{1\sim 3}$ アルキレンCH(OH)CH₂OH、SO₂R $_{1'}$ 及び SQRNR $_{1'}$ R $_{1'}$ からなる群から選択され；

$R_{1'}$ 、R $_{1'}$ 及び R $_{1'}$ は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C $_{1\sim 3}$ アルキレンヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり；

30

$R_{1'}$ 及び R $_{1'}$ 又は R $_{1'}$ 及び R $_{1'}$ は、それらが結合される原子と合わせて、3～7員環を形成し得；

R_{14} は、水素、ハロ、C $_{1\sim 3}$ アルキル、CF₃又はCNであり；

R_{15} は、水素、ハロ、C $_{1\sim 3}$ アルキル、置換C $_{1\sim 3}$ アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ又は置換アルコキシであり；

R_{16} は、H、CN、NO₂、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、OR $_{1'}$ 、SR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、COR $_{1'}$ 、CQR $_{1'}$ 、OCOR $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、SOR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、COR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、NRC=SNR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、NRSQR $_{1'}$ 、SOR $_{1'}$ 及び SQRNR $_{1'}$ R $_{1'}$ からなる群から選択され；

40

置換又は非置換の R_{17} は、水素、アルキル、アルケニル、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -シクロアルキル、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -シクロアルケニル、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -ヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -アリール及び $(CH_2)_{0\sim 3}$ -ヘテロアリールからなる群から選択され；

R_{18} は、水素、ハロ、NO₂、CN、CF₃SO₂及びCF₃からなる群から選択され；

R_{11a} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R_{11b} は、水素又はアルキルであり；

R_{11c} は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ及び置換

50

アルコキシからなる群から選択され；及び

n_1 、 r_1 及び s_1 は、独立して、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

R_{21} は、 SO_2R_2' であり；

R_{22} は、アルキル、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくはメチル、プロピル又はイソプロピルであり；

R_{23} は、アルキル、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくはメチル、プロピル又はイソプロピルであり；

R_{24} は、ハロゲン、好ましくはフッ化物、塩化物であり；

R_{25} は、ハロゲン、好ましくはフッ化物、塩化物であり；

R_{26} は、H、ハロゲン及びアルキル、好ましくはフッ化物、塩化物、 $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくはメチル、プロピル、イソプロピルから選択され；

R_{21b} は、H 又はアルキル、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくはメチル、プロピル又はイソプロピルであり；

n_2 、 r_2 及び s_2 は、独立して、1、2、3、4、5 又は 6 であり、より好ましくは、 r_2 及び s_2 は、両方とも 2 であり、且つ n_2 は、3、4 又は 5 であり、より好ましくは、 n_2 、 r_2 及び s_2 の全ては、2 であり、及び

R_2' は、アルキル、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくはメチル、プロピル又はイソプロピルである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0015】

いくつかの実施形態では、 $Bcl-2/Bcl-xL$ 二重阻害剤は、表 2 の化合物から選択される。いくつかの実施形態では、 $Bcl-2/Bcl-xL$ 二重阻害剤は、化合物 7 2 及び化合物 8 8 からなる群から選択される。

【0016】

いくつかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブ、ICP-022、アカラブルチニブ (ACP-196)、BGB3111、ONO/GS-4059、スベブルチニブ (CC-292 又は AVL-292)、CNX-774、オルムチニブ (HM61713、BI1482694)、M7583、HM71224、PCI-32765 ラセミ体、GDC-0853、ONO-4059、ザヌブルチニブ、RN486、PCI-32765、CGI-1746、QL47、LFM-A13、(±)-ザヌブルチニブ、SNS-062、BMS-935177、Btk 阻害剤 2、エボブルチニブ、イブルチニブ-ジオチン、BMX-IN-1、GDC-0834 及び CB1763 からなる群から選択される。

【0017】

いくつかの実施形態では、組合せ製品は、医薬組成物の形態である。

【0018】

いくつかの実施形態では、 $Bcl-2$ 阻害剤及び BTK 阻害剤は、それぞれ別々の製剤中にあるか、又は $Bcl-2/Bcl-xL$ 二重阻害剤及び BTK 阻害剤は、それぞれ別々の製剤中にある。

【0019】

いくつかの実施形態では、 $Bcl-2$ 阻害剤及び BTK 阻害剤は、同時に又は逐次的に投与されるか、又は $Bcl-2/Bcl-xL$ 二重阻害剤及び BTK 阻害剤は、同時に又は逐次的に投与される。

【0020】

いくつかの実施形態では、組合せ製品は、薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤をさらに含む。

【0021】

いくつかの実施形態では、組合せ製品は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、散剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、噴霧剤、軟膏剤、クリーム剤及び注射剤の形態である。

【0022】

10

20

30

40

50

本発明の第2の態様は、癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患からなる群から選択される疾患の予防及び／又は治療のための医薬の製造における、B c l-2阻害剤又はB c l-2／B c l-x L二重阻害剤及びB T K阻害剤の使用に関する。

【0023】

本発明の第3の態様は、疾患を予防及び／又は治療するための組合せ製品であって、B c l-2阻害剤又はB c l-2／B c l-x L二重阻害剤及びB T K阻害剤を含み、及び疾患は、癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患からなる群から選択される、組合せ製品に関する。

【0024】

本発明の第4の態様は、疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする対象に予防有効量及び／又は治療有効量のB c l-2阻害剤又はB c l-2／B c l-x L二重阻害剤及びB T K阻害剤を投与することを含み、疾患は、癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患から選択される、方法に関する。

【0025】

いくつかの実施形態では、癌は、血液悪性腫瘍である。

【0026】

好ましくは、血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病（A M L）、急性リンパ性白血病（A L L）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）、濾胞性リンパ腫（F L）、慢性リンパ性白血病（C L L）／小リンパ球性リンパ腫（S L L）、辺縁帯リンパ腫（M Z L）、慢性骨髄性白血病（C M L）、マンツル細胞リンパ腫（M C L）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（W M）、多発性骨髄腫（M M）、小細胞肺癌（S C L C）からなる群から選択される。より好ましくは、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）又は濾胞性リンパ腫（F L）である。

【0027】

いくつかの実施形態では、疾患を予防及び／又は治療する方法であって、1日当たり約0.0025～1500mgの量でB c l-2阻害剤、B c l-2／B c l-x L二重阻害剤又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む方法である。

【0028】

いくつかの実施形態では、疾患を予防及び／又は治療する方法であって、1日当たり約0.0025～1000mgの量でB T K阻害剤又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することを含む方法である。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】W S T実験における悪性腫瘍細胞：O C I- L Y 8（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L））、S U- D H L- 4（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L））、O C I- L Y 1（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L））、D O H H 2（濾胞性リンパ腫（F L））、R P M I- 8 2 2 6（多発性骨髄腫（M M））、K M S- 1 1（多発性骨髄腫（M M））、Z- 1 3 8（マンツル細胞リンパ腫（M C L））の増殖に対するイブルチニブ単独並びにイブルチニブ及び化合物6の組合せの阻害効果を示す。

【図2】ヒトO C I- L Y 1（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L））マウス異種移植腫瘍モデルにおける化合物6単独又はイブルチニブとの組合せの抗腫瘍効果（A）及び体重変化（B）を示す。

【図3】ヒトD O H H 2（濾胞性リンパ腫、F L）マウス異種移植腫瘍モデルにおける化合物6単独又はイブルチニブとの組合せの抗腫瘍効果（A）及び体重変化（B）を示す。

【図4】ヒトD O H H 2（濾胞性リンパ腫、F L）マウス異種移植腫瘍モデルにおける化合物6単独又はイブルチニブとの組合せの抗腫瘍効果（A）及び体重変化（B）を示す。

【図5】ヒトO C I- L Y 1（びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L））マウス異種移植腫瘍モデルにおける化合物6単独又はイブルチニブとの組合せの抗腫瘍効果（A）及び体重変化（B）を示す。

【図6】インビトロでの化合物6及びイブルチニブによる組合せ処理によるF L（濾胞性

10

20

30

40

50

リンパ腫、FL) 及びDLBCL (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)) 細胞の増殖の相乗的な阻害を示す。図6A及び6Bは、それぞれヒトFL DOHH-2 及びDLBCL OCIELY1からの細胞生存率試験を表す。

【図7】インビトロでの化合物6及びイブルチニブによる組合せ処理によるFL (濾胞性リンパ腫、FL) 及びDLBCL (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)) 細胞のアポトーシスの相乗的な誘導を示す。図7Aは、24時間の10nM (DOHH-2) 若しくは15nM (OCIELY1) の化合物6、100nM (DOHH-2) 若しくは150nM (OCIELY1) のイブルチニブ又は組合せで処理されたDOHH-2 及びOCIELY1細胞株において同時染色するアネキシンV及びヨウ化プロピジウム (PI) によるアポトーシス細胞のフローサイトメトリー分析を示す。図7Bは、図7AによるアネキシンV-陽性、PI-陽性又は二重陽性DOHH-2のパーセンテージを示す。図7Cは、図7AによるアネキシンV-陽性、PI-陽性又は二重陽性OCIELY1のパーセンテージを示す。

10

【図8】DOHH2細胞及びDOHH2R-イブルチニブ細胞の増殖に対するイブルチニブの阻害効果を示す。DOHH2R-イブルチニブ細胞は、イブルチニブに対する抵抗性を示す。

【図9】DOHH2細胞及びDOHH2R-イブルチニブ細胞の増殖に対する化合物6及びABT-199の阻害効果を示す。

【図10】DOHH2細胞及びDOHH2R-イブルチニブ細胞の増殖に対する化合物88の阻害効果を示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0030】

定義

本明細書で使用する場合、用語「BTK阻害剤」は、BTK酵素の活性を阻害する物質、又はBTK酵素を分解する物質、又はBTK酵素のレベルを低減する遺伝学的ツールを指す。

【0031】

本明細書で使用する場合、用語「抵抗性」は、治療剤 (例えば、BTK阻害剤、イブルチニブ) に対して抵抗性又は非応答性であることを指す。例えば、腫瘍細胞の数は、治療剤による治療を受けているにもかかわらず依然として増加する。

30

【0032】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容される塩」は、遊離塩基を好適な有機酸又は無機酸と反応させるか、又は酸を好適な有機塩基又は無機塩基と反応させることによって通常調製される遊離酸又は遊離塩基の塩を指す。この用語は、本発明の化合物のいずれかにおいて使用され得る。代表的な塩としては、酢酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンファースルホン酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸化合物、エデト酸塩、エタンジスルホン酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メチルブロイド (methylbroid)、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、マレイン酸モノカリウム、ムチン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、N-メチルグルコサミン塩、シュウ酸塩、パモ酸塩 (ジヒドロキシナフタレート)、パルチミン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、3-エチルヨード化合物、トリメチルアミン塩及び吉草酸塩が挙げられる。-COOHなどの酸性置換基が存在する場合、アンモニウム塩、モルホリン塩、ナトリウム塩、カリウム塩、バリウム塩、カルシウム塩などが剤形における使用のために形成され得る。アミノ基又はピリジ

40

50

ル基などの塩基性ヘテロアリアル基などの塩基性基が存在する場合（例えば、リモノイド化合物又は1, 1-ジメチルピグアナイド）、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピルビン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸塩、ピクリン酸塩などの酸性塩が形成され得る。

【0033】

本明細書で使用する場合、用語「予防／予防する」は、化合物又は医薬（例えば、本明細書で特許請求される組合せ製品）は、対象における医学的状態の症状の頻度を減少させることができるか、又は化合物若しくは医薬が適用されない対象と比較して、疾患若しくは状態（例えば、癌）に適用される場合にその発症を遅延させることができることを指す。

10

【0034】

本明細書で使用する場合、用語「治療／治療すること」は、疾患又は状態の症状を低減するか、軽減するか若しくは改善すること、潜在的な代謝作用により引き起こされる症状を改善すること、疾患若しくは症状を阻害すること、例えば疾患若しくは障害の進行を予防すること、疾患若しくは状態を改善すること、疾患若しくは状態の後退をもたらすこと、疾患若しくは状態により引き起こされる状態を軽減すること、又は疾患若しくは状態の症状を予防することを指す。

【0035】

本明細書で使用する場合、用語「癌」は、異常な制御されない細胞増殖により引き起こされる新たな新生物又は腫瘍を指す。非限定的な例は、本発明の明細書において記載されるそれらの例示的な癌を含む。用語「癌」は、前癌性の癌細胞及び悪性癌細胞の両方を含む疾患を含む。

20

【0036】

本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」は、二溶媒和物、一溶媒和物、半水和物など、本発明の化合物と溶媒分子との組合せ、物理的結合及び／又は溶媒和である。本発明の化合物は、水、メタノール、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態として存在し得、これは、化合物の薬理学的活性又は毒性に著しく影響を及ぼさず、且つ薬理学的均等物として作用し得る。

【0037】

本明細書で使用する場合、用語「対象」は、ヒト（例えば、患者）及び動物（例えば、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウサギ、ニワトリ、サルなど）を含むものを指す。対象がヒト患者（通常、60 kgの体重として計算される）であるとき、本明細書に記載される用量は、別段の指示がない限り、実験動物（例えば、ヒト用量＝マウス用量／12.3）に関する換算係数で実施される変換によって得ることができる（Kin Tam, “Estimating the “First in human” dose—a revisit with particular emphasis on oncology drugs”, ADMET&DMPK 1 (4) (2013) 63–75）。当業者は、常識に基づき、且つ対象の特定の重量、疾患の種類及び重症度、並びに他の要因、並びに本発明において特許請求される技術的解決法の範囲内にあるこれらの調整された技術的解決法の全てに従って用量を合理的に調整することができる。

30

40

【0038】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」又は「予防有効量及び／又は治療有効量」は、治療されることになる疾患又は状態の1つ以上の症状をある程度軽減するであろう、投与されることになる医薬又は化合物の十分量（例えば、用量）を指す。結果は、状態若しくは疾患の原因の低減及び／若しくは軽減又は生物システムにおける任意の他の所望の変化であり得る。例えば、治療的使用に関する「有効量」は、過剰の有毒な副作用を引き起こすことなく、疾患又は状態の臨床的症状の著しい低減をもたらす化合物又は医薬（例えば、本明細書で特許請求されるとおりの組合せ製品）の量である。

【0039】

50

本明細書で使用する場合、用語「用量」は、対象の体重の１キログラム（k g）当たりの活性物質の重量（例えば、ミリグラム（m g））を指す。

【００４０】

本明細書で使用する場合、用語「ＩＣ５０」は、そのような効果、例えばＢＣＬ－２又はＢＴＫの阻害を測定するアッセイにおいて最大効果の５０％阻害を達成する、個々に試験された化合物又は医薬の量、濃度又は用量を指す。

【００４１】

本明細書で使用する場合、用語「室温」は、２５℃±１℃を指す。同時に、実験温度が指定されない場合、それは、室温である。

【００４２】

本明細書で使用する場合、用語「約」は、本用語によって修飾される値の±１０％、より好ましくは±５％及び最も好ましくは±２％を指し、そのため、当業者は、修飾される値に従って用語「約」の範囲を明確に決定することができる。

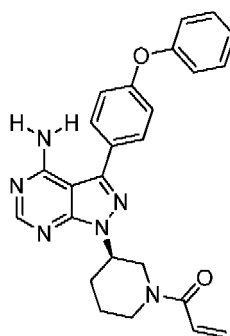
【００４３】

本明細書で使用する場合、用語「脂肪族環」、「複素環」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキルアルキル」及び「ハロゲン」は、当技術分野における通常の意味を有し、当業者は、一般的な知識又は先行技術に対する参考文献（例えば、国際公開第２０１８／０２７０９７号パンフレット（その開示全体が参照により本明細書に組み込まれる））により、その意味を理解できるであろう。

【００４４】

本明細書で使用する場合、用語「イブルチニブ」は、構造：

【化１１】



を有する化合物である。

【００４５】

本発明の第１の態様は、Ｂｃｌ－２阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を含むか又はそれらからなる組合せ製品に関する。本発明の第１の態様は、Ｂｃｌ－２／Ｂｃｌ－ｘＬ二重阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を含むか又はそれらからなる組合せ製品に関する。

【００４６】

本発明の別の態様は、疾患（例えば、癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患）の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量のＢｃｌ－２阻害剤又はＢｃｌ－２／Ｂｃｌ－ｘＬ二重阻害剤を対象に投与することを含み、対象は、難治性であるか又はＢＴＫ阻害剤に対して抵抗性である、方法に関する。ある種の実施形態では、対象は、難治性であるか又はイブルチニブに対して抵抗性である。

【００４７】

いくつかの実施形態では、Ｂｃｌ－２阻害剤は、式Ⅰ－Ａ：

10

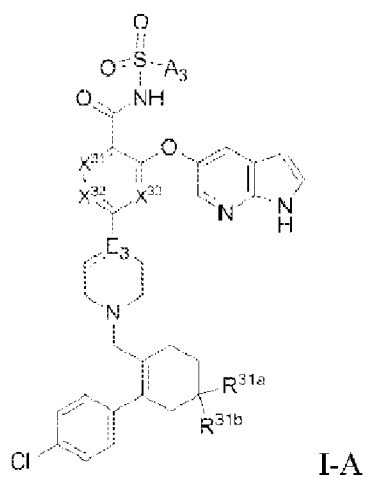
20

30

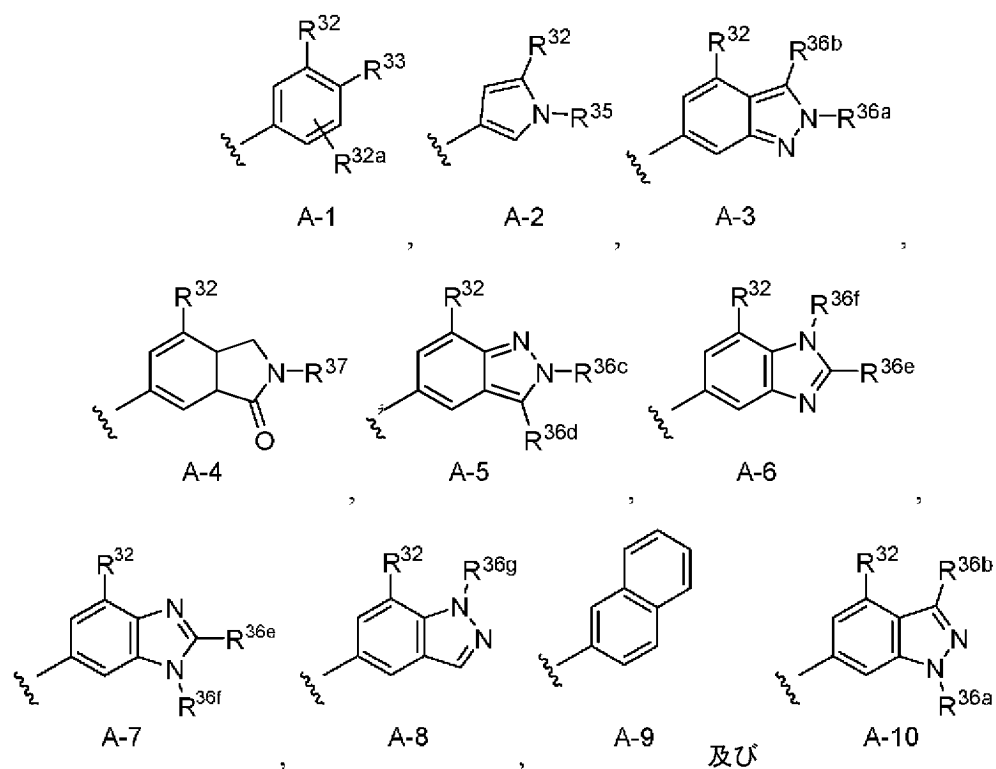
40

50

【化 1 2】



(式中、
A 3 は、
【化 1 3】



であり；

E 3 は、炭素原子であり、且つ

【化 1 4】

==

は、二重結合であるか；又は

E 3 は、 $-C(H)-$ であり、且つ

10

20

30

40

50

【化 1 5】

は、単結合であるか；又は

E₃ は、窒素原子であり、且つ

【化 1 6】

は、単結合であり；

X₃₁、X₃₂ 及び X₃₃ は、それぞれ独立して、-C R₃₈= 及び -N= からなる群から選択され；

R_{31a} 及び R_{31b} は、それらが結合される炭素原子と合わせて、3員、4員又は5員の任意選択的に置換された脂肪族環を形成し；

R_{31a} 及び R_{31b} は、それらが結合される炭素原子と合わせて、4員又は5員の任意選択的に置換されたヘテロシクロを形成し；

R₃₂ は、-NO₂、-SO₂CH₃ 及び -SO₂CF₃ からなる群から選択され；

R_{32a} は、水素及び X からなる群から選択され；

R₃₃ は、水素、-CN、-C≡CH 及び -N(R_{34a})(R_{34b}) からなる群から選択され；

R_{34a} は、任意選択的に置換された C₁~6 アルキル、任意選択的に置換された C₃~6 シクロアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R_{34b} は、水素及び C₁~4 アルキルからなる群から選択され；

R₃₅ は、任意選択的に置換された C₁~6 アルキル、ヘテロシクロ、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R_{36a}、R_{36c}、R_{36e}、R_{36f} 及び R_{36g} は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された C₁~6 アルキル、任意選択的に置換された C₃~6 シクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、ヘテロシクロ、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R_{36b} 及び R_{36d} は、それぞれ独立して、水素、C₁~4 アルキル及びハロゲンからなる群から選択され；

R₃₇ は、任意選択的に置換された C₁~6 アルキル、ヘテロシクロ、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R₃₈ は、水素及びハロゲンからなる群から選択される)

の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0048】

式 I-A の上記の化合物において、様々な R_{32a} の定義における「X」は、ハロゲンを指す。さらに、上記のハロゲンは、F、Cl、Br 又は I を指す。

【0049】

いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、式 I-A の化合物であり、式中、A₃ は、A-1、A-2、A-3、A-4、A-5、A-6、A-7、A-8 及び A-9 からなる群から選択され；R_{34a} は、任意選択的に置換された C₁~6 アルキル、ヘテロシクロ、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；R_{36a}、R_{36c}、R_{36e}、R_{36f} 及び R_{36g} は、それぞれ独立して、水素、任意選択的に置換された C₁~6 アルキル、ヘテロシクロ、ヘテロアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。

【0050】

10

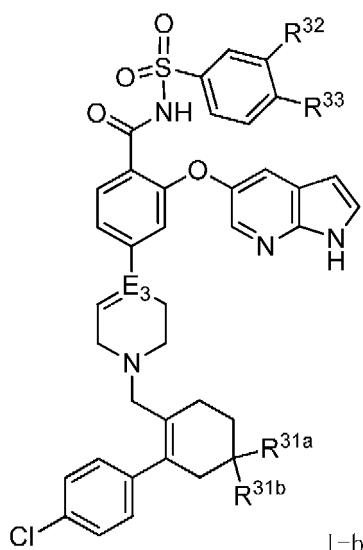
20

30

40

50

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、式 I - b :
【化 1 7】



10

(式中、
E₃ は、炭素原子であり、且つ
【化 1 8】

==

20

は、二重結合であるか；又は E₃ は、-C(H)-であり、且つ
【化 1 9】

==

30

は、単結合であるか；又は E₃ は、窒素原子であり、且つ
【化 2 0】

==

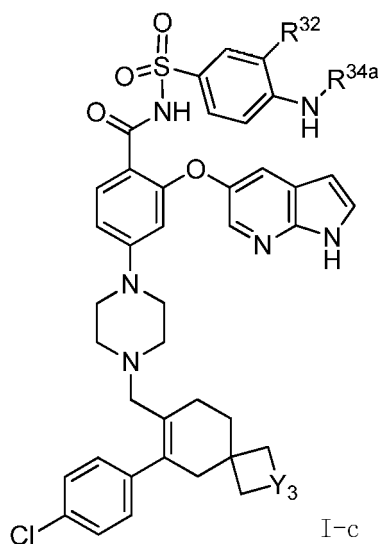
は、単結合であり；
R^{31a} 及び R^{31b} は、それらに結合される炭素原子と合わせて、3員、4員又は5員の任意選択的に置換された脂肪族環を形成するか；又は
R^{31a} 及び R^{31b} は、それらに結合される炭素原子と合わせて、4員又は5員の任意選択的に置換されたヘテロシクロを形成し；
R³² は、-NO₂、-SO₂CH₃ 及び -SO₂CF₃ からなる群から選択され；
R³³ は、水素、-CN、-C≡CH 及び -N(R^{34a})(R^{34b}) からなる群から選択され；
R^{34a} は、任意選択的に置換された C₁~6 アルキル、ヘテロシクロ、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；
R^{34b} は、水素及び C₁~4 アルキルからなる群から選択される)
の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【0051】

40

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、式 I - c :

50

【化 2 1】



10

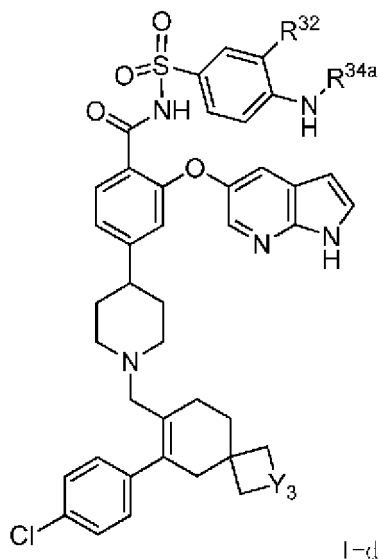
(式中、 Y_3 は、 $-CH_2-$ 及び $-O-$ からなる群から選択され、且つ R^{32} 及び R^{34a} は、式 I-b に関連して定義されるとおりである)
 の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

20

【0052】

いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、式 I-d :

【化 2 2】



30

(式中、 Y_3 は、 $-CH_2-$ 及び $-O-$ からなる群から選択され、且つ R^{32} 及び R^{34a} は、式 I-b に関連して定義されるとおりである)
 の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

40

【0053】

いくつかの実施形態では、Bcl-2 阻害剤は、式 I-e :

50

10



20

【化 2 4】

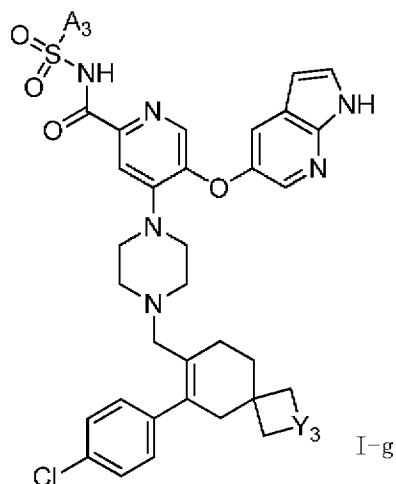


30

40

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-g:

【化 25】



10

(式中、 Y_3 は、 $-CH_2-$ 及び $-O-$ からなる群から選択され、且つ A_3 は、式I-Aに関連して定義されるとおりである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0056】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-gの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、 A_3 は、A-1である。

20

【0057】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-gの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、 A_3 は、A-2である。

【0058】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-gの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、 A_3 は、A-3である。

【0059】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-gの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、 A_3 は、A-4である。

30

【0060】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-gの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、 A_3 は、A-5である。

【0061】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-gの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、 A_3 は、A-6である。

【0062】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-gの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、 A_3 は、A-7である。

【0063】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-gの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、 A_3 は、A-8である。

40

【0064】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-gの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、 A_3 は、A-9である。

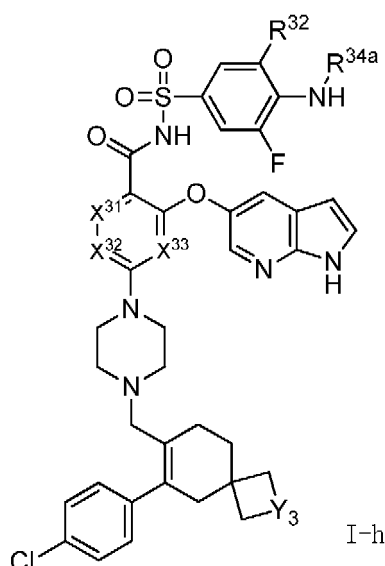
【0065】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-gの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、 A_3 は、A-10である。

【0066】

50

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-h：
【化26】



(式中、Y₃は、-CH₂-及び-O-からなる群から選択され、且つX₃₁、X₃₂、X₃₃、R₃₂及びR_{34a}は、式I-Aに関連して定義されるとおりである)
の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0067】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-hの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、全てのX₃₁、X₃₂及びX₃₃は、-CH=である。

【0068】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-hの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、X₃₁は、-CF=であり、且つX₃₂及びX₃₃の両方は、-CH=である。

【0069】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-hの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、X₃₁及びX₃₃の両方は、-CH=であり、且つX₃₂は、-CF=である。

【0070】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-hの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、X₃₁及びX₃₂の両方は、-CH=であり、且つX₃₃は、-CF=である。

【0071】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-hの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、X₃₁は、-N=であり、且つX₃₂及びX₃₃の両方は、-CH=である。

【0072】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-hの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、X₃₁及びX₃₃は、それぞれ-CH=であり、且つX₃₂は、-N=である。

【0073】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、式I-A、I-f若しくはI-hの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、X₃₁及びX₃₂の両方は、-CH=であり、且つX₃₃は、-N=である。

【0074】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、式 I - c ~ I - h のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、Y₃ は、-O- である。

【0075】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、式 I - c ~ I - h のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、Y₃ は、-CH₂- である。

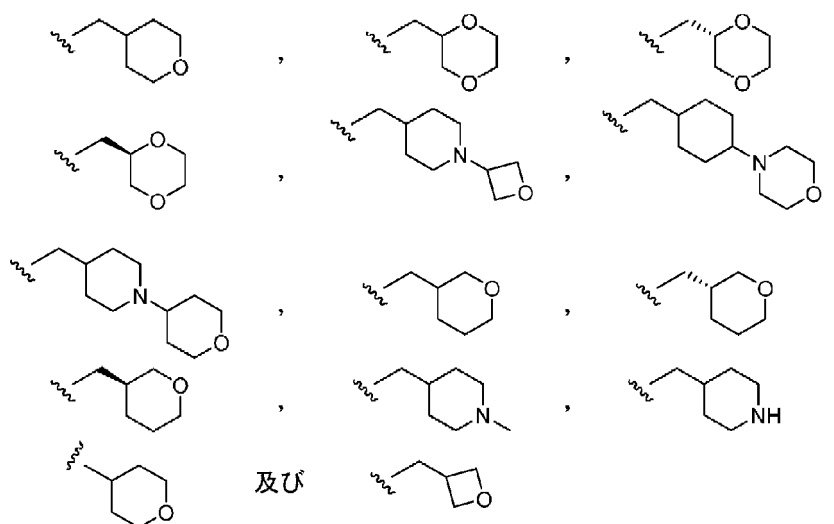
【0076】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、式 I - A 若しくは I - h のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、R³² は、-NO₂ である。

【0077】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、式 I - g のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、R^{34a} は、

【化 27】



からなる群から選択される。

【0078】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、式 I - A 若しくは I - f ~ I - h のいずれか 1 つの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、式中、R^{34a}、R³⁵、R^{36a} 及び R³⁷ は、それぞれ独立して、

10

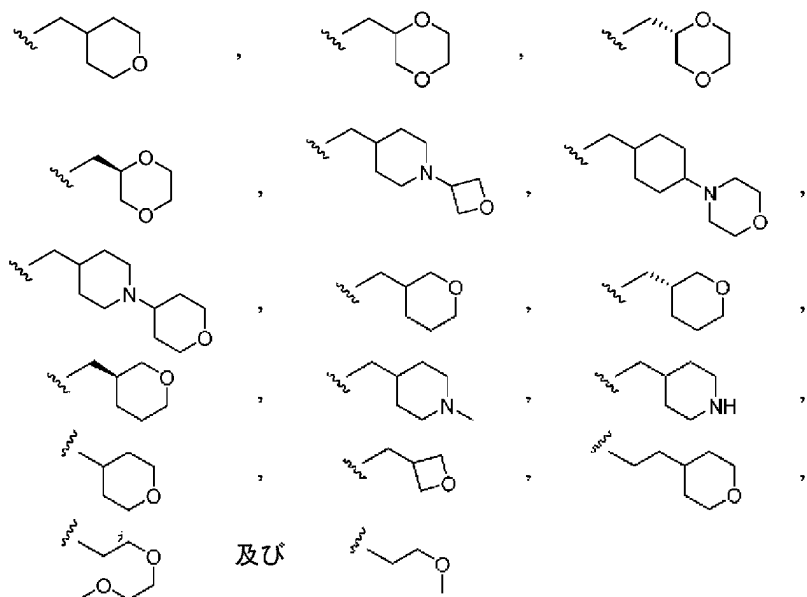
20

30

40

50

【化 3 0】



10

からなる群から選択される。

【 0 0 8 1】

20

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、表 1 の化合物の 1 つ以上から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【 0 0 8 2】

30

40

50

【表 1】

表1

Cpd. No.	構造	名称
1		(R)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-(((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(1-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド
2		2-(((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)-2-オキサスピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド
3		2-(((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド

【 0 0 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 2】

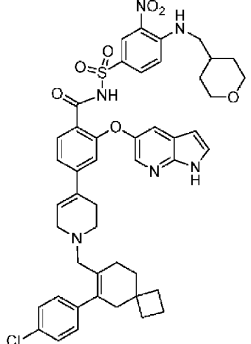
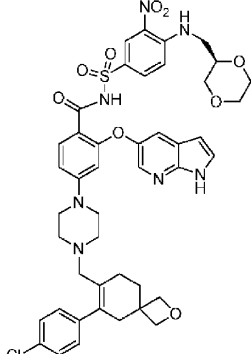
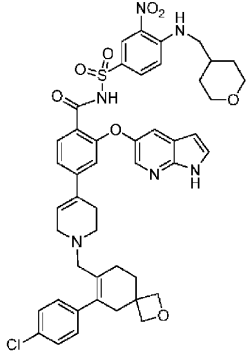
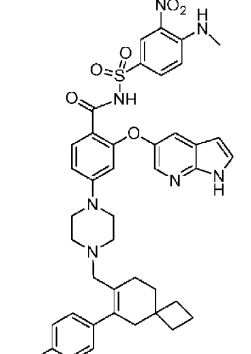
4		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド	10
5		(R)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(1-((6-(4-クロロフェニル)-2-オキサスピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンズアミド	20
6		(S)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド	30

【 0 0 8 4 】

40

50

【表 3】

7		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(1-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド
8		(R)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)-2-オキサスピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド
9		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(1-((6-(4-クロロフェニル)-2-オキサスピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド
10		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

【 0 0 8 5 】

10

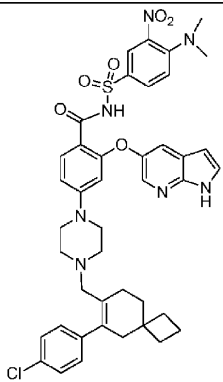
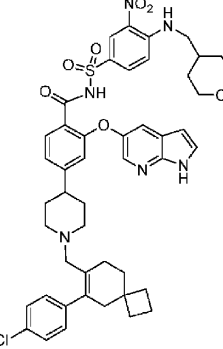
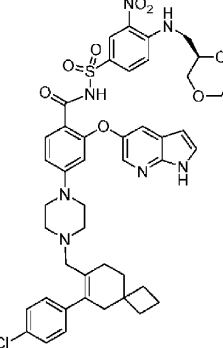
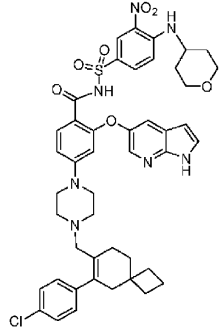
20

30

40

50

【表 4】

11		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(ジメチルアミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド
12		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(1-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-4-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド
13		(R)-N-((4-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド
14		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド

【 0 0 8 6 】

10

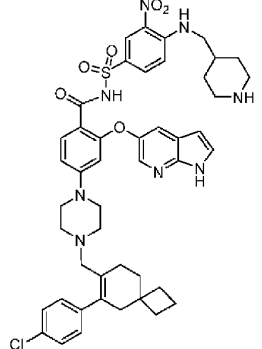
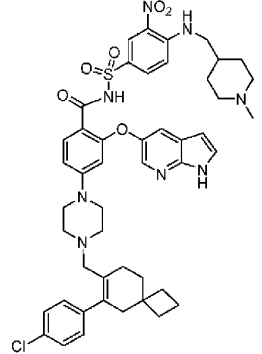
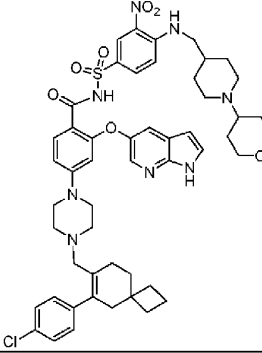
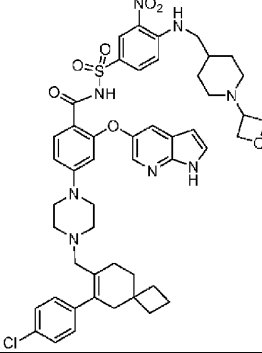
20

30

40

50

【表 5】

15		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド
16		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-(((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド
17		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-(((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド
18		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-(((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド

【 0 0 8 7 】

10

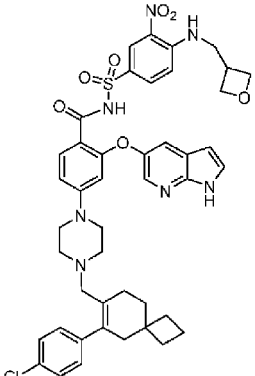
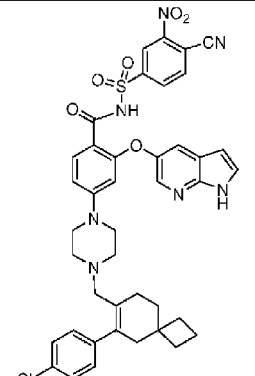
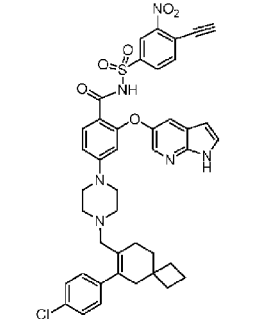
20

30

40

50

【表 6】

19		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((オキセタン-3-イルメチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド
20		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-シアノ-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド
21		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-エチニル-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド

【0088】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、表 1 - A の化合物の 1 つ以上から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0089】

10

20

30

40

50

【表 7】

表1-A

Cpd. No.	構造	名称
22		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-フルオロ-2-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-4-ニトロ-2H-インダゾール-6-イル)スルホニル)ベンズアミド
23		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((7-ニトロ-3-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,3,3a,7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)スルホニル)ベンズアミド
24		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((5-ニトロ-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピロール-3-イル)スルホニル)ベンズアミド
25		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((5-ニトロ-1-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピロール-3-イル)スルホニル)ベンズアミド

【 0 0 9 0 】

10

20

30

40

50

【表 8】

26		(S)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-5-フルオロベンズアミド
27		(S)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-5-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド
28		(S)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-6-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド
29		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-フルオロ-5-ニトロ-4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド

【 0 0 9 1 】

10

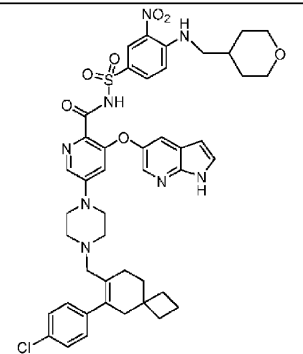
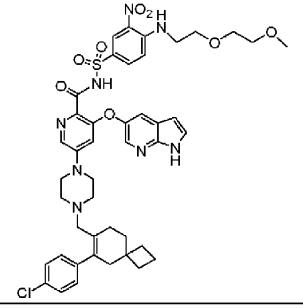
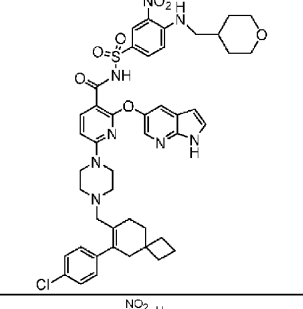
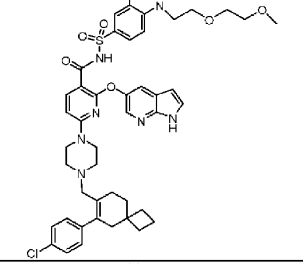
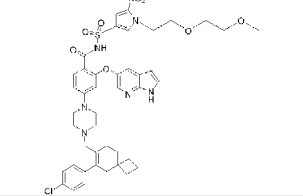
20

30

40

50

【表 9】

30		3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-5-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(((3-ニトロ-4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ピコリンアミド
31		3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-5-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(((4-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ピコリンアミド
32		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-6-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(((3-ニトロ-4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ニコチンアミド
33		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-6-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(((4-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ニコチンアミド
34		3-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-5-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(((4-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ピコリンアミド

【 0 0 9 2 】

10

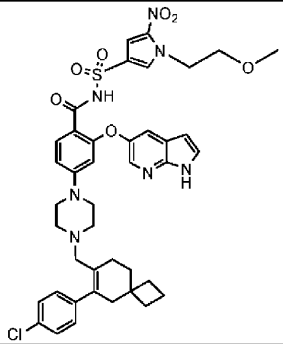
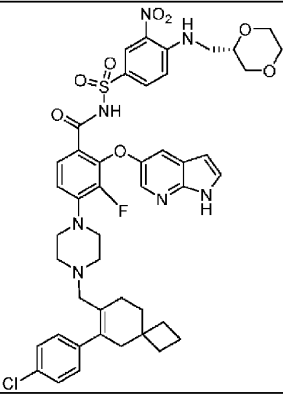
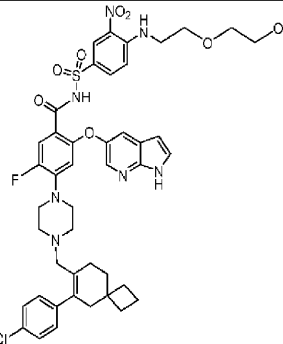
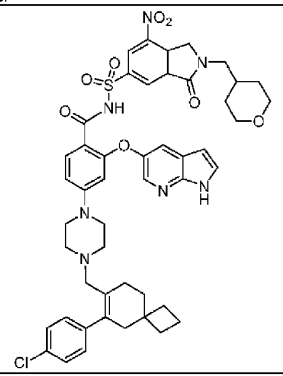
20

30

40

50

【表 10】

35		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((1-(2-メトキシエチル)-5-ニトロ-1H-ピロール-3-イル)スルホニル)ベンズアミド
36		(S)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロベンズアミド
37		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-5-フルオロ-N-((4-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド
38		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((7-ニトロ-3-オキソ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-2,3,3a,7a-テトラヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)スルホニル)ベンズアミド

【0093】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

39		(S)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-5-フルオロベンズアミド
40		(S)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-フルオロ-5-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド
41		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-6-フルオロ-N-((3-ニトロ-4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド
42		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロ-N-((3-ニトロ-4-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド

【 0 0 9 4 】

10

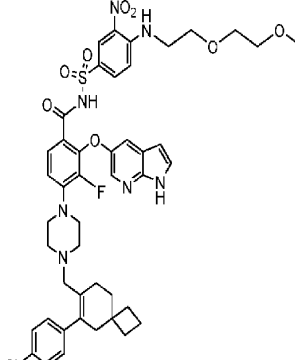
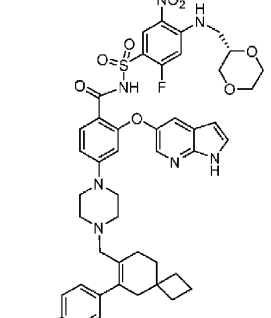
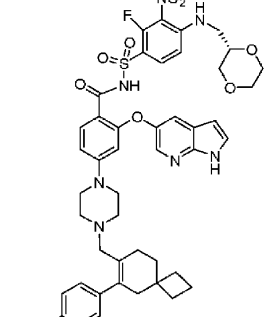
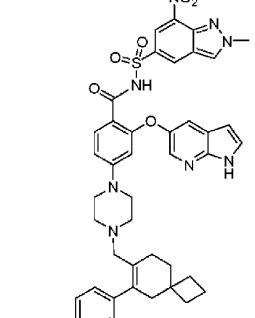
20

30

40

50

【表 1 2】

43		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-3-フルオロ-N-((4-((2-(2-メトキシエトキシ)エチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)ベンズアミド
44		(S)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド
45		(S)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-2-フルオロ-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド
46		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((2-メチル-7-ニトロ-2H-インダゾール-5-イル)スルホニル)ベンズアミド

【 0 0 9 5 】

10

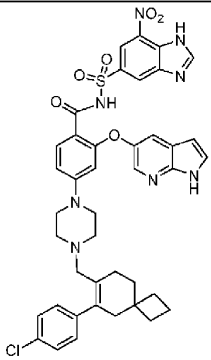
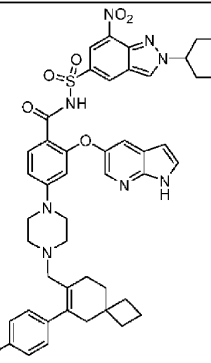
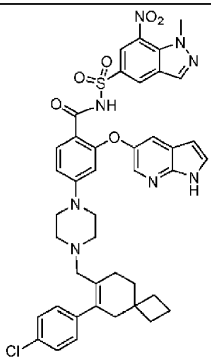
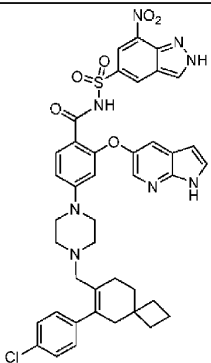
20

30

40

50

【表 1 3】

47		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((7-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)スルホニル)ベンズアミド
48		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((7-ニトロ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2H-インダゾール-5-イル)スルホニル)ベンズアミド
49		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((1-メチル-7-ニトロ-1H-インダゾール-5-イル)スルホニル)ベンズアミド
50		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((7-ニトロ-2H-インダゾール-5-イル)スルホニル)ベンズアミド

【 0 0 9 6 】

10

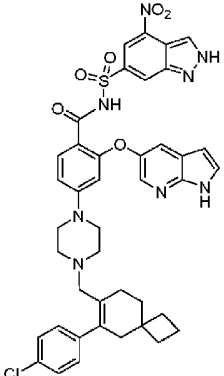
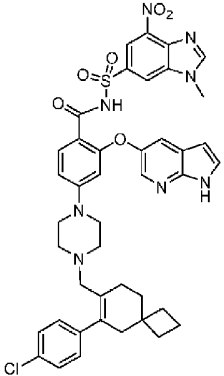
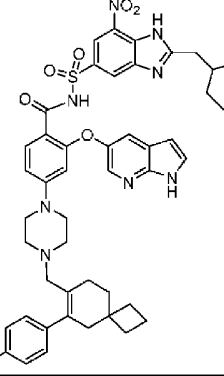
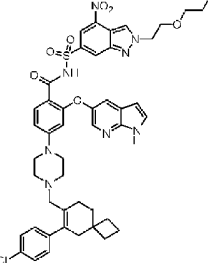
20

30

40

50

【表 1 4】

51		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((4-ニトロ-2H-インダゾール-6-イル)スルホニル)ベンズアミド
52		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((1-メチル-4-ニトロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)スルホニル)ベンズアミド
53		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((7-ニトロ-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)スルホニル)ベンズアミド
54		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((2-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-4-ニトロ-2H-インダゾール-6-イル)スルホニル)ベンズアミド

【 0 0 9 7 】

10

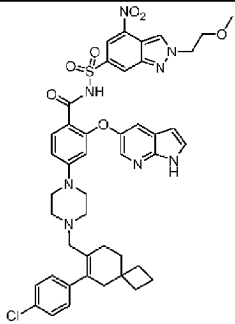
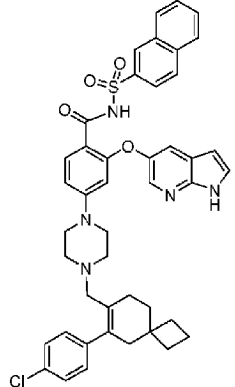
20

30

40

50

【表 15】

55		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((2-(2-メトキシエチル)-4-ニトロ-2H-インダゾール-6-イル)スルホニル)ベンズアミド
56		2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-(ナフタレン-2-イルスルホニル)ベンズアミド

10

20

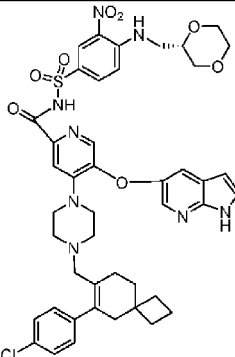
【0098】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、表 1 - B の化合物の 1 つ以上から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0099】

【表 16】

表1-B

Cpd. No.	構造	名称
57		(S)-N-((4-(((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-5-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピコリンアミド

30

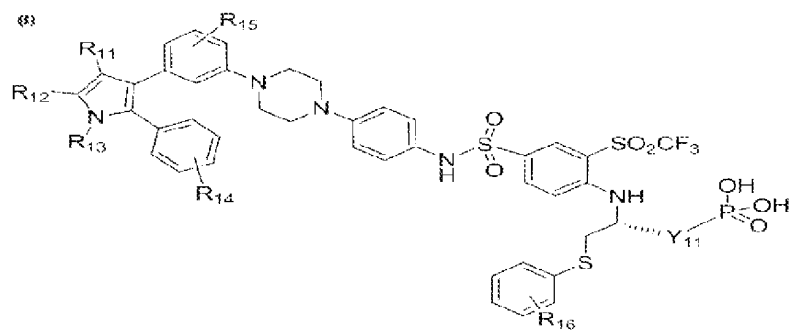
40

【0100】

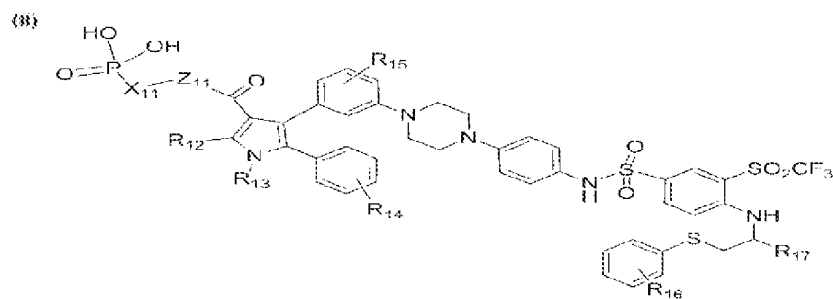
いくつかの実施形態では、B c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤は、式 (I)、(II)、(III) 若しくは (IV) :

50

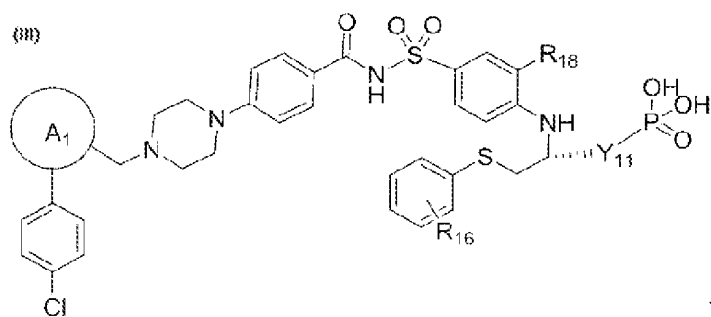
【化 3 1】



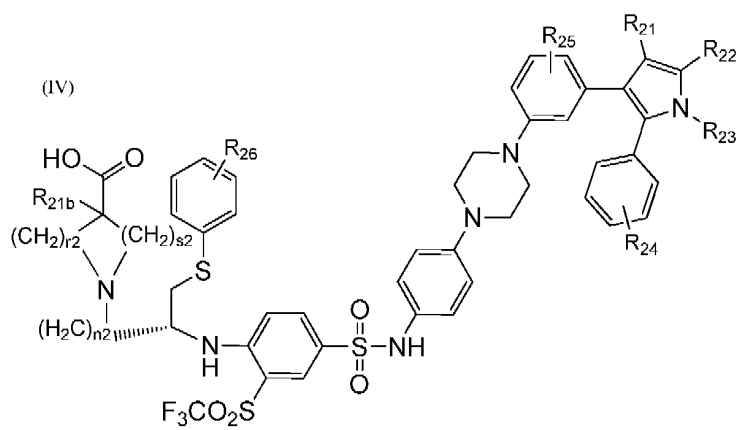
10



20



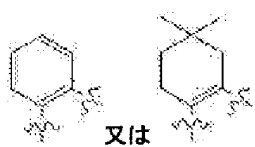
又は



30

40

(式中、
A₁ 環は、
【化 3 2】



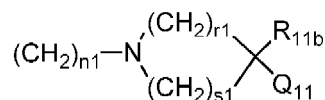
50

であり；

置換又は非置換の X_{11} は、アルキレン、アルケニレン、シクロアルキレン、シクロアルケニレン及びヘテロシクロアルキレンからなる群から選択され；

Y_{11} は、 $(CH_2)_n - N(R_{11a})_2$ 及び

【化33】



10

からなる群から選択され、

Q_{11} は、O、O $(CH_2)_{1\sim 3}$ 、NR $_{11c}$ 、NR $_{11c}(C_{1\sim 3}$ アルキレン)、OC(=O) $(C_{1\sim 3}$ アルキレン)、C(=O)O、C(=O)O $(C_{1\sim 3}$ アルキレン)、NHC(=O) $(C_{1\sim 3}$ アルキレン)、C(=O)NH及びC(=O)NH $(C_{1\sim 3}$ アルキレン)からなる群から選択され；

Z_{11} は、O又はNR $_{11c}$ であり；

R_{11} 及び R_{12} は、独立して、H、CN、NO₂、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、OR $_{1'}$ 、SR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、COR $_{1'}$ 、CQR $_{1'}$ 、OCOR $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、SOR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、COR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、C=SNR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、NRSQR $_{1'}$ 、SOR $_{1'}$ 及び SQRNR $_{1'}$ R $_{1'}$ からなる群から選択され；

20

R_{13} は、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、OR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、OCOR $_{1'}$ 、CQR $_{1'}$ 、COR $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、SOR $_{1'}$ 、C $_{1\sim 3}$ アルキレンCH(OH)CH₂OH、SO₂R $_{1'}$ 及び SQRNR $_{1'}$ R $_{1'}$ からなる群から選択され；

$R_{1'}$ 、R $_{1'}$ 及び R $_{1'}$ は、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C $_{1\sim 3}$ アルキレンヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり；

30

$R_{1'}$ 及び R $_{1'}$ 又は R $_{1'}$ 及び R $_{1'}$ は、それらが結合される原子と合わせて、3～7員環を形成し得；

R_{14} は、水素、ハロ、C $_{1\sim 3}$ アルキル、CF₃又はCNであり；

R_{15} は、水素、ハロ、C $_{1\sim 3}$ アルキル、置換C $_{1\sim 3}$ アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ又は置換アルコキシであり；

R_{16} は、H、CN、NO₂、ハロ、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、OR $_{1'}$ 、SR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、COR $_{1'}$ 、CQR $_{1'}$ 、OCOR $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、SOR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、COR $_{1'}$ 、NR $_{1'}$ 、CONR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、NRC=SNR $_{1'}$ 、R $_{1'}$ 、NRSQR $_{1'}$ 、SOR $_{1'}$ 及び SQRNR $_{1'}$ R $_{1'}$ からなる群から選択され；

40

置換又は非置換の R_{17} は、水素、アルキル、アルケニル、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -シクロアルキル、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -シクロアルケニル、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -ヘテロシクロアルキル、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -アリール及び $(CH_2)_{0\sim 3}$ -ヘテロアリールからなる群から選択され；

R_{18} は、水素、ハロ、NO₂、CN、CF₃SO₂及びCF₃からなる群から選択され；

R_{11a} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル及びヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

R_{11b} は、水素又はアルキルであり；

R_{11c} は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ及び置換

50

アルコキシからなる群から選択され；及び

n_1 、 r_1 及び s_1 は、独立して、1、2、3、4、5 又は 6 であり；

R_{21} は、 $SO_2R_{2'}$ であり；

R_{22} は、アルキル、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくはメチル、プロピル又はイソプロピルであり；

R_{23} は、アルキル、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくはメチル、プロピル又はイソプロピルであり；

R_{24} は、ハロゲン、好ましくはフッ化物、塩化物であり；

R_{25} は、ハロゲン、好ましくはフッ化物、塩化物であり；

R_{26} は、H、ハロゲン及びアルキル、好ましくはフッ化物、塩化物、 $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくはメチル、プロピル、イソプロピルから選択され；

R_{21b} は、H 又はアルキル、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくはメチル、プロピル又はイソプロピルであり；

n_2 、 r_2 及び s_2 は、独立して、1、2、3、4、5 又は 6 であり、より好ましくは、 r_2 及び s_2 は、両方とも 2 であり、且つ n_2 は、3、4 又は 5 であり、より好ましくは、 n_2 、 r_2 及び s_2 の全ては、2 であり、及び

$R_{2'}$ は、アルキル、好ましくは $C_1 \sim 4$ アルキル、より好ましくはメチル、プロピル又はイソプロピルである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0101】

上記の式 (I)、(II) 又は (III) において、いくつかの実施形態では、 R_{11} 及び R_{12} 又は R_{12} 及び R_{13} を合わせて環を形成し得る。他の実施形態では、 $R_{1'}$ 及び $R_{1''}$ 又は $R_{1'}$ 及び $R_{1''}$ は、それらが結合される原子と合わせて 3～7 員環を形成し得る。

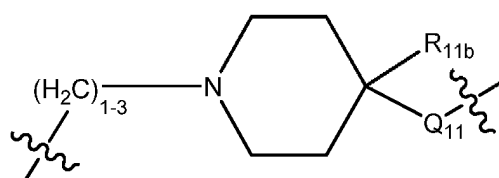
【0102】

いくつかの好ましい実施形態では、 X_{11} は、アルキレン基であり、他の好ましい実施形態では $C_1 \sim 3$ アルキレンである。

【0103】

いくつかの実施形態では、 Y_{11} は、

【化34】



である。

【0104】

好ましい実施形態では、 n_1 は、2 である。他の好ましい実施形態では、 R_{11b} は、水素又は $C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0105】

いくつかの好ましい実施形態では、 Q_{11} は、O、 $O(CH_2)_{1 \sim 3}$ 、 $C(=O)O(CH_2)_{1 \sim 3}$ 、 $OC(=O)(CH_2)_{1 \sim 3}$ 又は $C(=O)O(C_3H_7)_{1 \sim 3}$ である。他の実施形態では、 Q_{11} は、O、 OCH_2 、 $C(=O)OCH_2$ 、 $C(=O)O(CH_2)_2$ 、 $C(=O)O(CH_2)_3$ 、 $OC(=O)CH_2$ 又は $C(=O)O(CH_2)(CH_3)CH_2$ である。

【0106】

いくつかの実施形態では、 Z_{11} は、O、NH 又は $N(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})$ である。好ま

しい実施形態では、 Z_{11} は、O、NH又は NCH_3 である。

【0107】

いくつかの実施形態では、 R_{11} は、 $SO_2R_{1'}$ 、 $SO_2NR_{1'}R_{1''}$ 、 $NR_{1'}SO_2R_{1''}$ 、H又はアルキルである。いくつかの好ましい実施形態では、 R_{11} は、 $SO_2(C_1\sim 3\text{アルキル})$ 、 $SO_2N(C_1\sim 3\text{アルキル})_2$ 、 $NHSO_2(C_1\sim 3\text{アルキル})$ 、H又は $C_1\sim 3\text{アルキル}$ である。 R_{11} の好ましい実施形態は、 SO_2CH_3 である。

【0108】

いくつかの実施形態では、 R_{12} 及び R_{13} は、独立して、H、 $C_1\sim 3\text{アルキル}$ 又はシクロアルキルである。 R_{12} は、ハロゲンでもあり得る。いくつかの好ましい実施形態では、 R_{12} 及び R_{13} は、独立して、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。 R_{12} は、Cl又はFでもあり得る。

10

【0109】

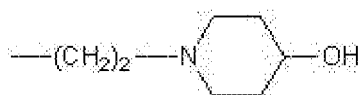
いくつかの実施形態では、 R_{14} は、H又はハロであり、好ましくはH、Cl又はFである。他の実施形態では、 R_{15} は、H、ハロ又は $C_1\sim 3\text{アルキル}$ であり、好ましくはH、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、F又はClである。他の実施形態では、 R_{16} は、H、ハロ、アルキル又はシクロアルキルである。いくつかの好ましい実施形態では、 R_{16} は、H、F、Cl、 $C_1\sim 3\text{アルキル}$ 、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R_{17} は、 $(CH_2)_0\sim 3$ -シクロアルキル又は $(CH_2)_0\sim 3$ -ヘテロシクロアルキルである。好ましい実施形態では、 R_{17} は、 $(CH_2)_0\sim 3$ -シクロアルキルであり、任意選択的に-OHにより置換される。一実施形態では、 R_{17} は、

20

【化35】



である。

30

【0111】

いくつかの実施形態では、 R_{18} は、 CF_3SO_2 又は CF_3 である。様々な実施形態において、 R_{11a} 、 R_{11b} 及び R_{11c} は、独立して、H又は $C_1\sim 3\text{アルキル}$ である。

【0112】

いくつかの実施形態では、 $Bcl-2/Bcl-xL$ 二重阻害剤は、下の表2の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物から選択される。

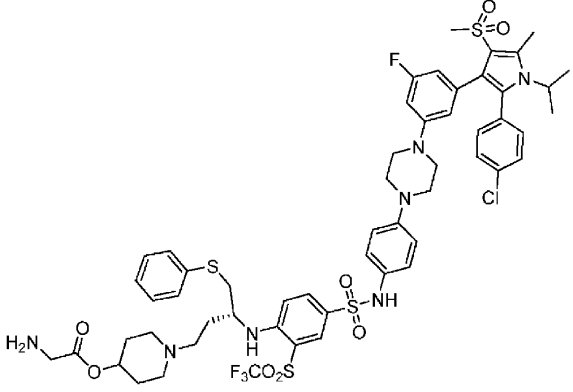
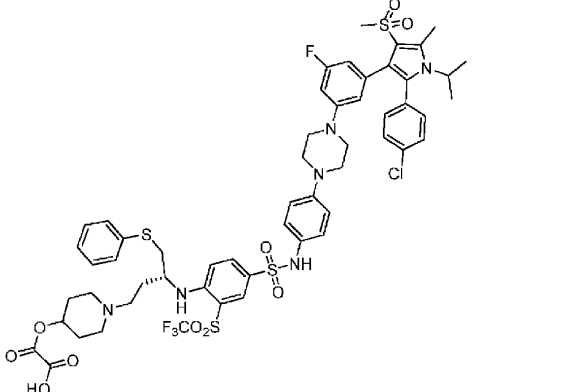
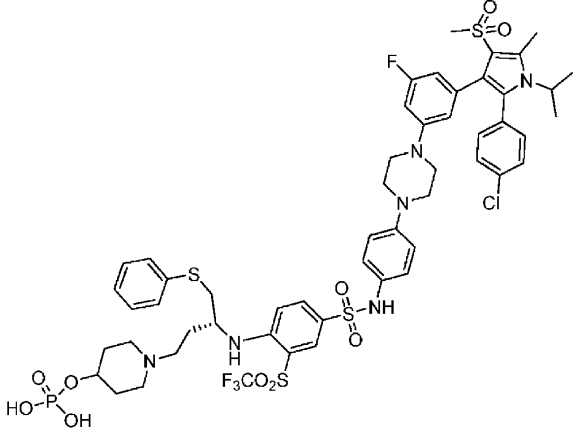
【0113】

40

50

【表 1 7】

表2

Cpd. No.	構造
58	
59	
60	

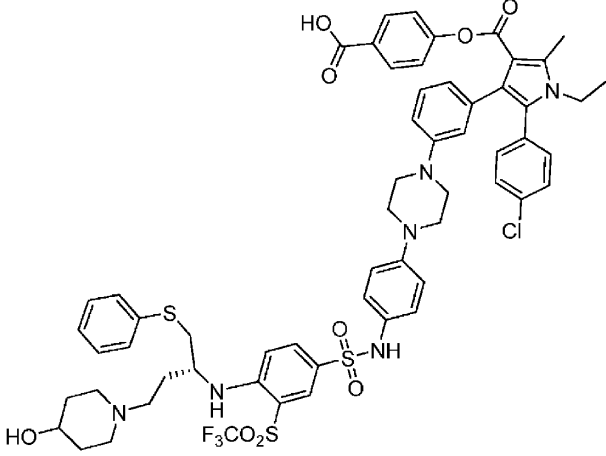
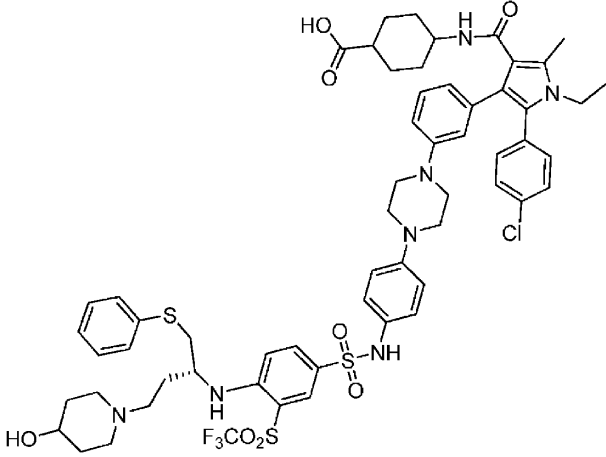
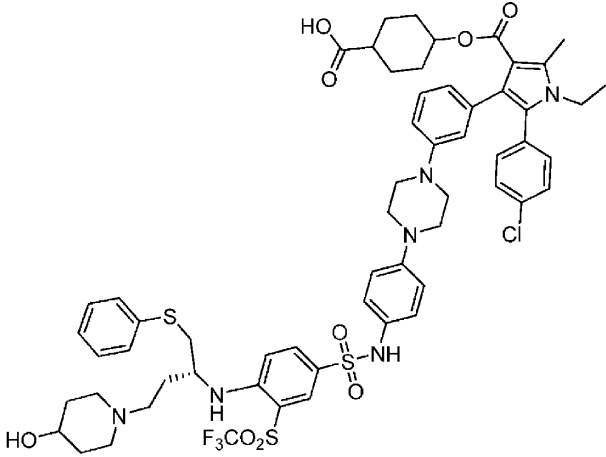
【 0 1 1 4】

【 0 1 1 5 】

61	
62	
63	

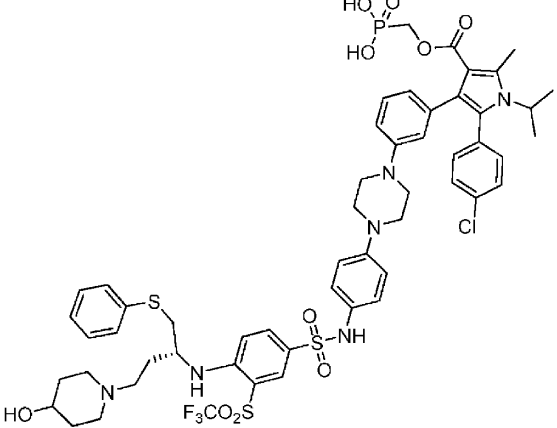
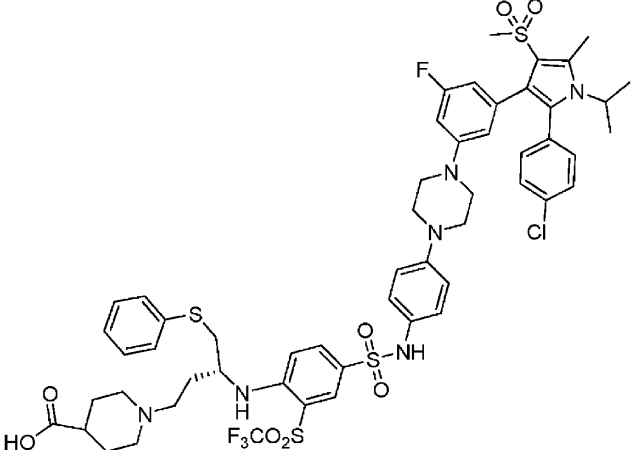
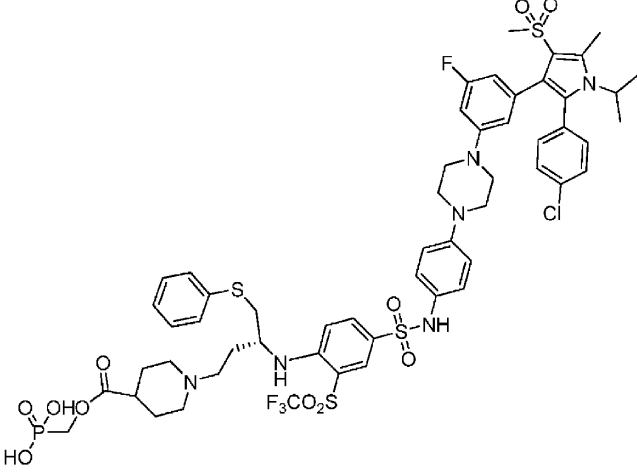
40

【表 19】

64		10
65		20
66		30

【0116】

【表 20】

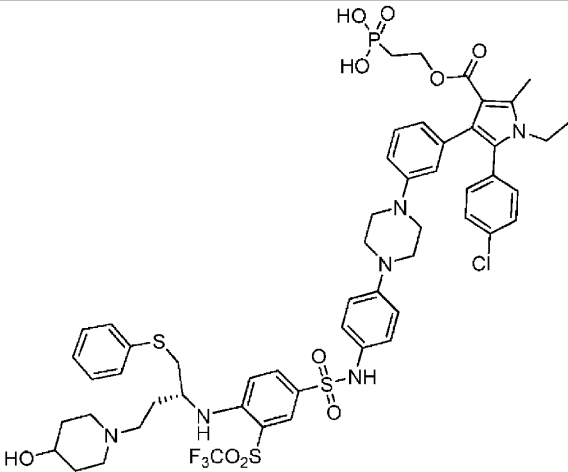
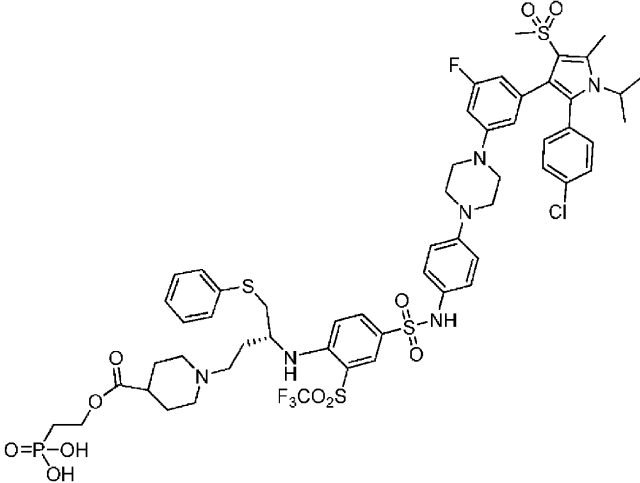
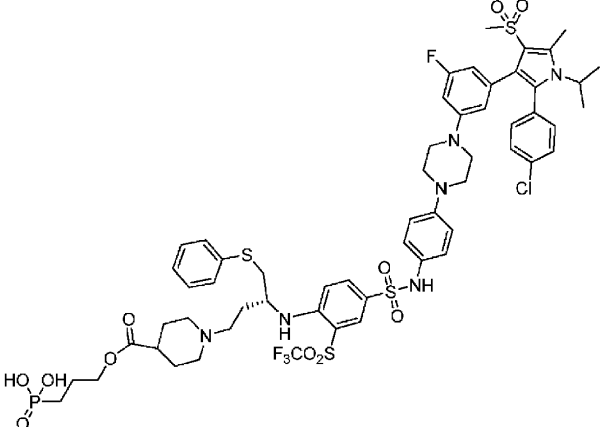
67		10
68		20
69		30

40

【0117】

50

【表 2 1】

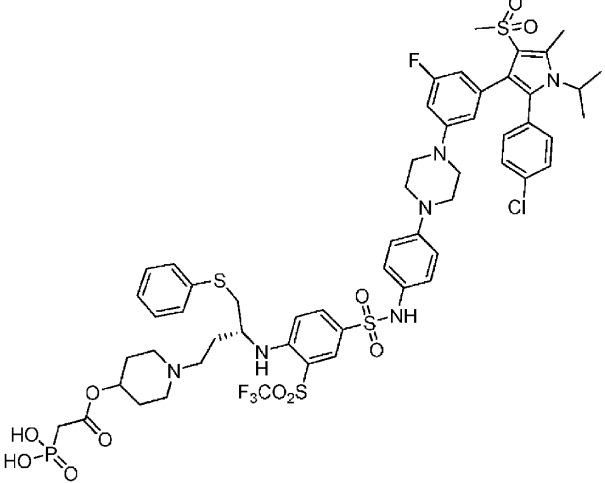
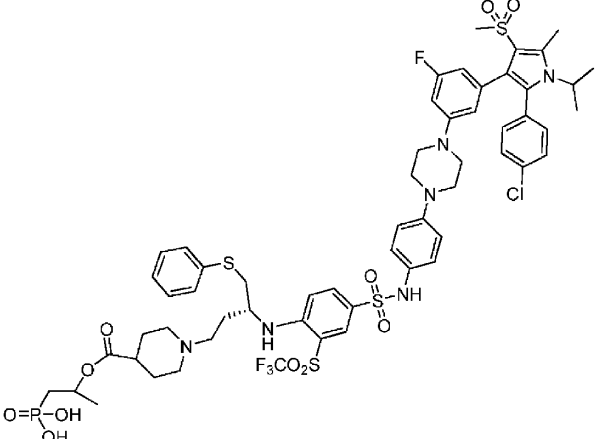
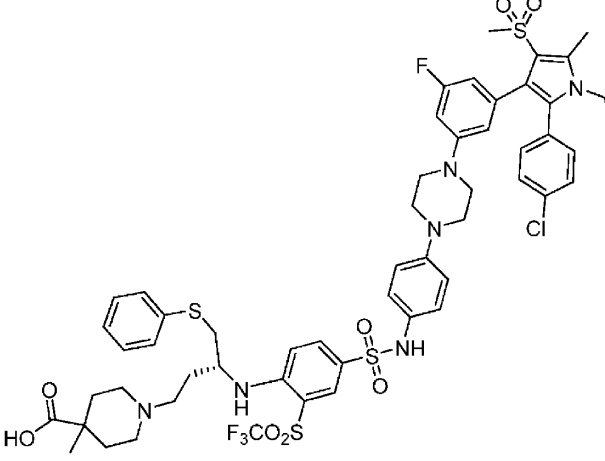
70		10
71		20
72		30

40

【 0 1 1 8 】

50

【表 2 2】

73	
74	
75	

【0 1 1 9】

10

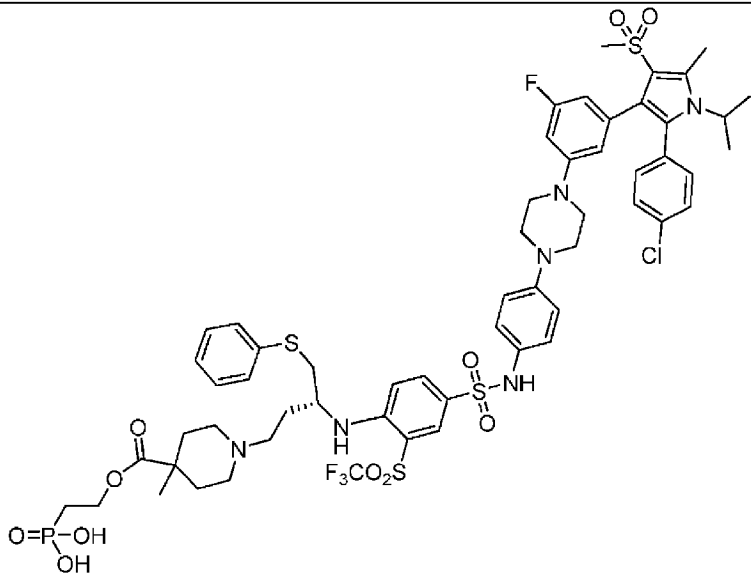
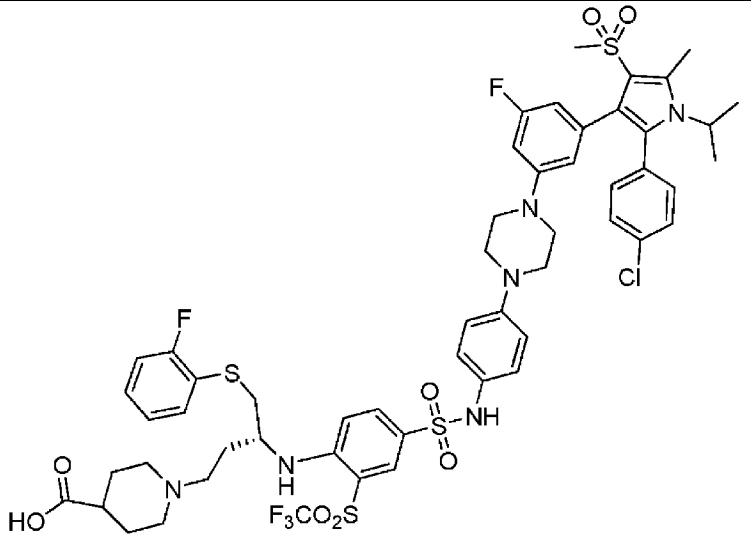
20

30

40

50

【表 2 3】

76		10
77		20 30

【0 1 2 0】

【表 2 4】

78	
79	
80	

【 0 1 2 1】

10

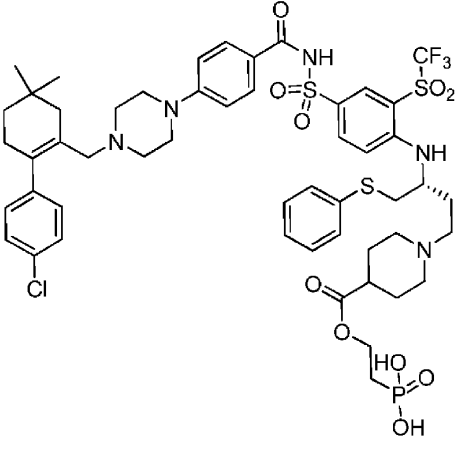
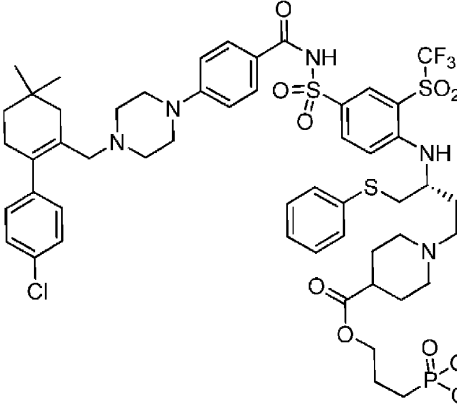
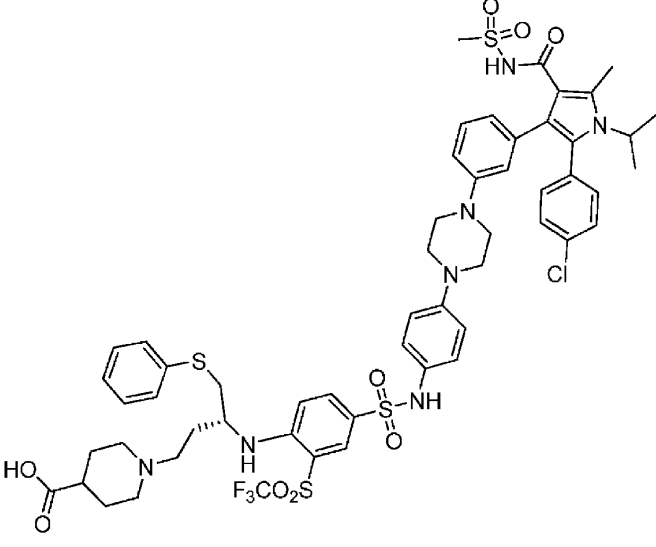
20

30

40

50

【表 2 5】

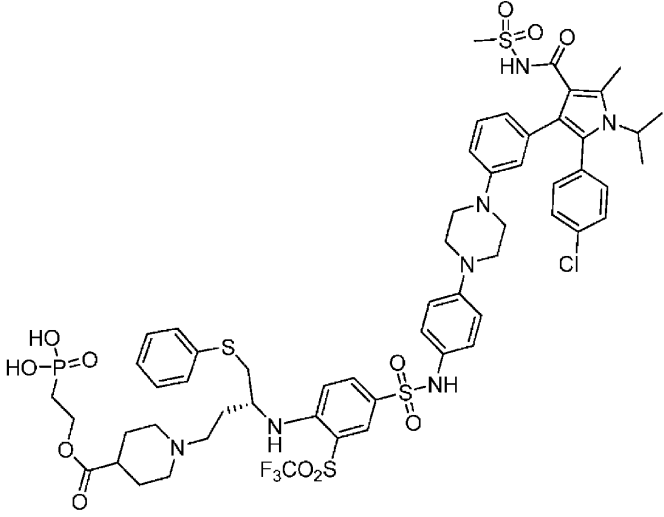
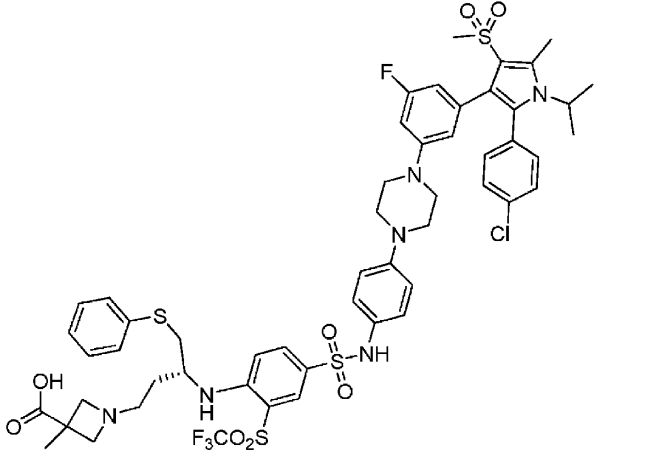
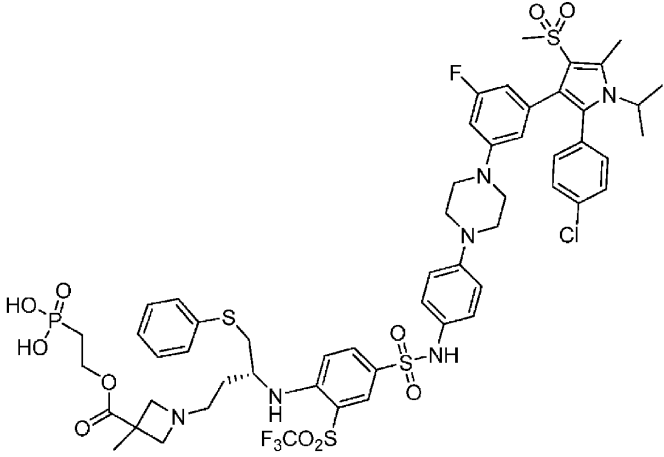
81		10
82		20
83		30

40

【 0 1 2 2】

50

【表 2 6】

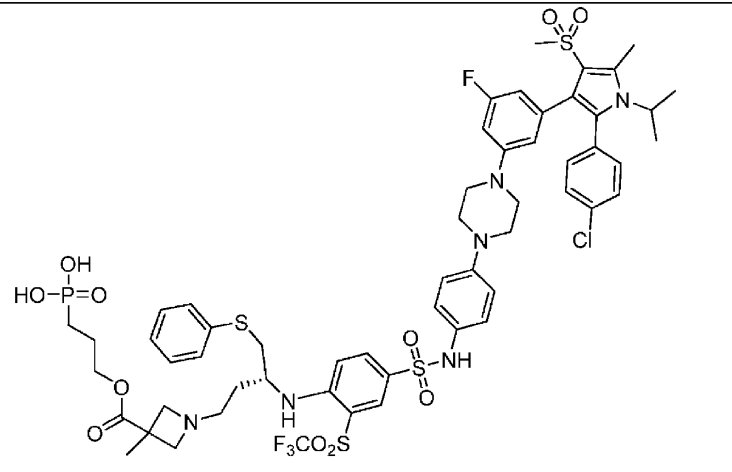
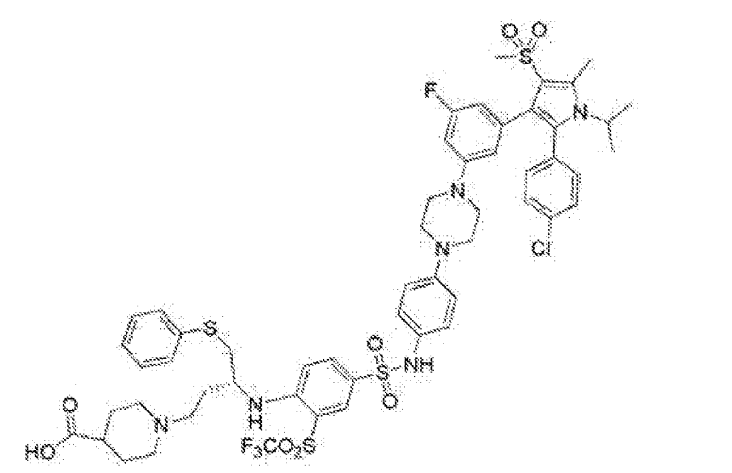
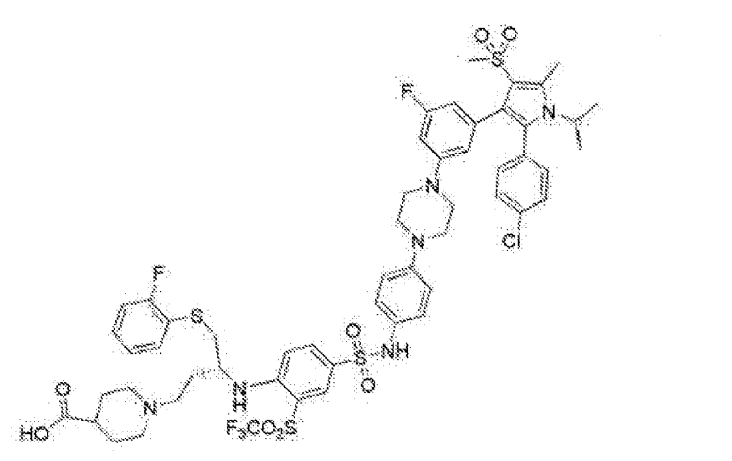
84		10
85		20
86		30

40

【 0 1 2 3 】

50

【表 2 7】

87		10
88		20
89		30

10

20

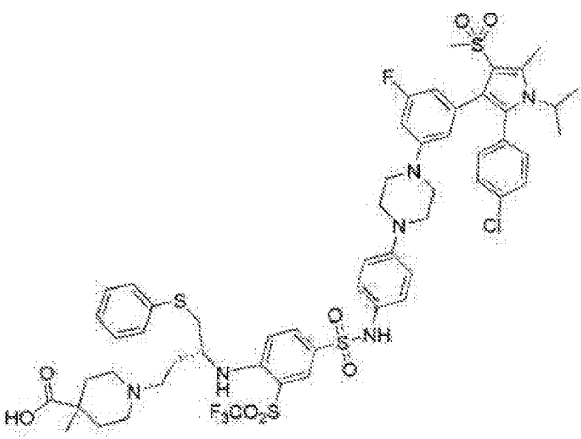
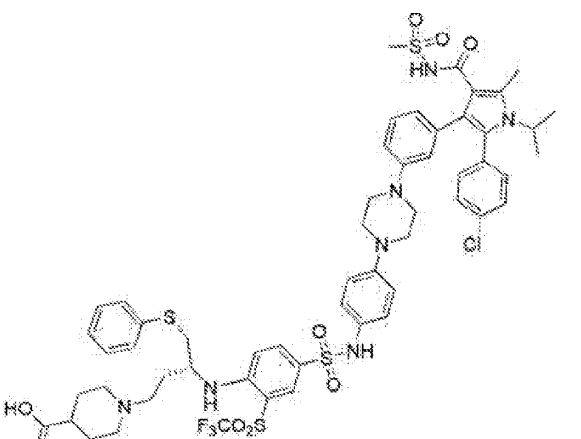
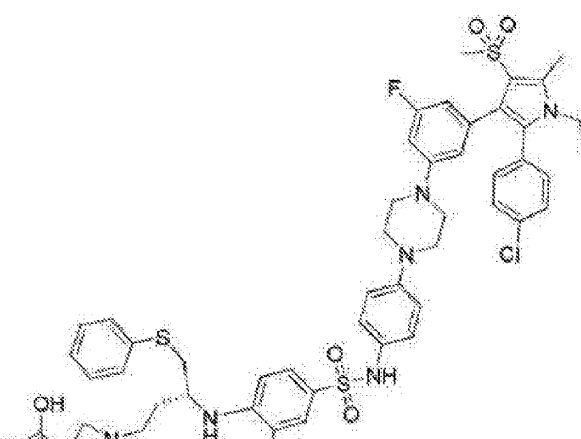
30

40

【 0 1 2 4】

50

【表 2 8】

90	
91	
92	

【0125】

いくつかの実施形態では、Bcl-2/Bcl-xL二重阻害剤は、以下の構造式に示されるとおりの(R)-2-(1-(3-(4-(N-(4-(4-(3-(2-(4-クロロフェニル)-1-イソプロピル-5-メチル-4-(メチルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)スルファモイル)-2-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニルアミノ)-4-(フェニルチオ)ブチル)ピペリジン-4-カルボニルオキシ)エチルホスホン酸(すなわち上の表における化合物72、「化合物72」として略記される場合がある)又はその薬学的に許容される塩である。

10

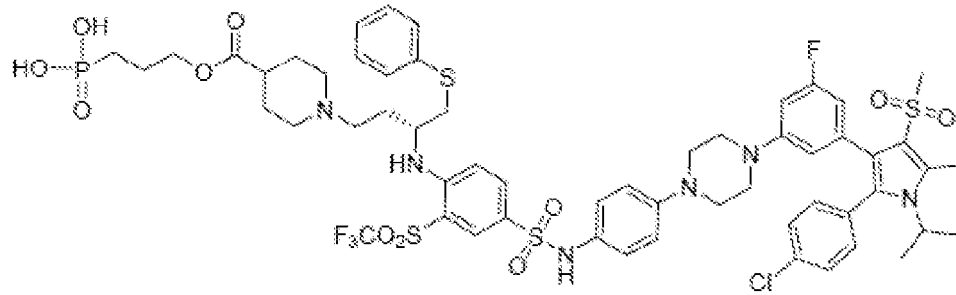
20

30

40

50

【化 3 6】



10

【0126】

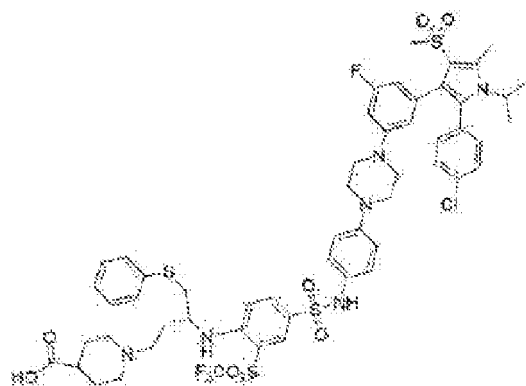
化合物 72 は、高親和性を有して Bcl-2、Bcl-xL 及び Bcl-w タンパク質に選択的に結合し、IC₅₀ は、それぞれ 1.6 nM、4.4 nM 及び 9.3 nM である。化合物 72 は、Mcl-1 に弱く結合する。化合物 72 は、化学的構造修飾により、第一世代の BCL-2 阻害剤における血小板毒性の欠陥を血液循環中で効果的に減少させ、さらに腫瘍細胞を効果的に死滅させるために組織内で特異的な酵素活性化を得ることが可能である。その血小板毒性は、10～30 倍低減されるが、活性は、第一世代の BCL-2 阻害剤の約 10 倍である。化合物 88 は、化合物 72 の活性代謝物である。化合物 72 は、第二世代の新規の標的 BCL-2 タンパク質阻害剤である。

20

【0127】

本発明の Bcl-2/Bcl-xL 二重阻害剤は、好ましくは、以下の構造式によって表される (R)-1-(3-(4-(N-(4-(4-(3-(2-(4-クロロフェニル))-1-イソプロピル-5-メチル-4-(メチルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-スルファモイル-2-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニルアミノ)-4-(フェニルチオ)ブチル)ピペリジン-4-カルボン酸 (すなわち上の表における化合物 88、「化合物 88」) として略記される場合がある) 又はその薬学的に許容される塩でもあり得る。

【化 3 7】



30

40

【0128】

本発明の医薬組成物中の上記の Bcl-2/Bcl-xL 二重阻害剤は、国際公開第 2014/113413 A1 号パンフレットにおいて記載される方法に従って合成され得る。

【0129】

上の式 (I)、(II) 又は (III) の化合物は、全体として参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 2014/113413 A1 号パンフレットにおいて開示されている。上の一般式 (IV) は、全体として参照により本明細書に組み込まれる PCT/中国特許出願公開第 2019/070508 号明細書において開示されている。

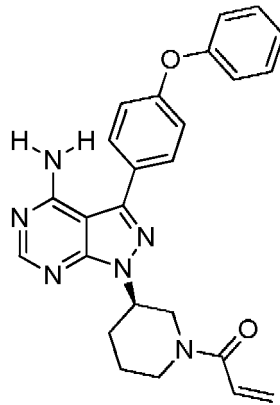
【0130】

50

いくつかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブ、ICP-022、アカラブルチニブ（ACP-196）、BGB3111、ONO/GS-4059、スベブルチニブ（CC-292又はAVL-292）、CNX-774、オルムチニブ（HM61713、BI1482694）、M7583、HM71224、PCI-32765ラセミ体、GDC-0853、ONO-4059、ザヌブルチニブ、RN486、PCI-32765、CGI-1746、QL47、LFM-A13、（±）-ザヌブルチニブ、SNS-062、BMS-935177、Btk阻害剤2、エボブルチニブ、イブルチニブ-ビオチン、BMX-IN-1、GDC-0834及びCB1763からなる群から選択される。好ましくは、BTK阻害剤は、イブルチニブ、アカラブルチニブ（ACP-196）及びBGB3111からなる群から選択される。より好ましくは、BTK阻害剤は、以下の構造：

10

【化38】



20

を有するイブルチニブである。

【0131】

いくつかの実施形態では、組合せ製品は、医薬組成物の形態である。

【0132】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤及びBTK阻害剤は、それぞれ別々の製剤中にあるか、又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤は、それぞれ別々の製剤中にある。

30

【0133】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤及びBTK阻害剤は、同時に又は逐次的に投与されるか、又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤は、同時に又は逐次的に投与される。

【0134】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤は、約1分、約5分、約10分、約15分、約30分、約45分、約1時間、約2時間、約4時間、約6時間、約12時間、約24時間、約48時間、約72時間、約96時間、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約8週間又は約12週間の時間間隔で逐次的に投与され得る。

40

【0135】

いくつかの実施形態では、医薬組成物の形態においてBcl-2阻害剤又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤を含む本発明の組合せ製品（好ましくはそれぞれ別々の単位剤形における）は、必要に応じて、1日に1回、2回、3回、4回、5回又は6回を含むが、これらに限定されない回数で投与され得る。

【0136】

いくつかの実施形態では、医薬組成物の形態においてBcl-2阻害剤又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤を含む本発明の組合せ製品（好ましくは投与単位の形態における）は、必要に応じて、1日に1回、2回、3回、4回、5回又は6回を

50

含むが、これらに限定されない回数で投与され得る。

【0137】

いくつかの実施形態では、組合せ製品は、以下の様式において投与され得る：経口、頬側、吸入スプレー、舌下、直腸、経皮、腔粘膜、経粘膜、局所、経鼻又は経腸投与；非経口投与、例えば筋肉内注射、皮下注射、髄内注射並びに髄腔内又は脳への直接的な投与、生体内原位置投与、皮下、腹腔内、静脈内注射、関節滑膜内、胸骨内、肝臓内、病巣内、頭蓋内、腹腔内、経鼻若しくは眼球内注射又は他の薬物送達様式。

【0138】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、約0.0025～1500mg/日の量で投与される。好ましくは、Bcl-2阻害剤の1日用量は、1mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、460mg、470mg、480mg、487mg、490mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg及びそれぞれの用量間の範囲、例えば1mg～1000mg、30mg～900mg、30mg～800mg、30mg～900mg、30mg～800mg、30mg～700mg、30mg～600mg、30mg～500mg、30mg～490mg、30mg～487mgなどであり、BTK阻害剤又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、約0.0025～1000mg/日の量で投与される。好ましくは、BTK阻害剤の1日用量は、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、73mg、80mg、90mg、97.6mg、100mg、122mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、460mg、470mg、480mg、487mg、490mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg及びそれぞれの用量間の範囲、例えば10mg～1000mg、20mg～950mg、30mg～900mg、50mg～650mg、60mg～600mg、70mg～450mg、73mg～400mg、73mg～550mg、73mg～522mg、97.6mg～600mg、97.6mg～600mg、97.6mg～700mg、97.6mg～800mg、97.6mg～950mg、122mg～500mg、122mg～600mg、122mg～700mg、122mg～800mg、97.6mg～900mg、73mg～1000mgなどである。

【0139】

ある種の実施形態では、Bcl-2/Bcl-xL二重阻害剤は、約0.005～約500mg/日、好ましくは約0.05～約250mg/日、より好ましくは約0.5～約1000mg/日の量で投与され得る。ある種の実施形態では、Bcl-2/Bcl-xL二重阻害剤は、約10mg/週～約1000mg/週、約10mg/週～約900mg/週、約10mg/週～約800mg/週、約10mg/週～約700mg/週、約10mg/週～約640mg/週、約10mg/週～約600mg/週、約10mg/週～約500mg/週、約10mg/週～約400mg/週、約10mg/週～約300mg/週、約10mg/週～約200mg/週又は約20mg/週～約1000mg/週、例えば約10、15、20、25、30、35、40、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000mg/週の量で投与され、BTK阻害剤又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、1日当たり約0.0025～1000mgの量で投与される。ある種の実施形態では、Bcl-2/Bcl-xL二重阻害剤は、約0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450又は500mgである。ある種の実施形態では、Bcl-2/Bcl-xL二重阻害剤は、週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回

10

20

30

40

50

、週に7回の頻度で投与される。

【0140】

好ましくは、BTK阻害剤の1日用量は、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、73mg、80mg、90mg、97.6mg、100mg、122mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、460mg、470mg、480mg、487mg、490mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg及びそれぞれの用量間の範囲、例えば10mg～1000mg、20mg～950mg、30mg～900mg、50mg～650mg、60mg～600mg、70mg～450mg、73mg～400mg、73mg～550mg、73mg～522mg、97.6mg～600mg、97.6mg～600mg、97.6mg～700mg、97.6mg～800mg、97.6mg～950mg、122mg～500mg、122mg～600mg、122mg～700mg、122mg～800mg、97.6mg～900mg、73mg～1000mgなどである。

10

【0141】

いくつかの実施形態では、組合せ製品は、薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤をさらに含む。

【0142】

いくつかの実施形態では、組合せ製品は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ剤、散剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、噴霧剤、軟膏剤、クリーム剤及び注射剤の形態である。

20

【0143】

本発明の第2の態様は、癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患からなる群から選択される疾患の予防及び／又は治療のための医薬の製造における、Bcl-2阻害剤又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤の使用に関する。いくつかの実施形態では、疾患は、難治性であるか又はBTK阻害剤に対して抵抗性である。ある種の実施形態では、疾患は、難治性であるか又はイブルチニブに対して抵抗性である。

【0144】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、本発明の第1の態様において特に記載されるとおりの化合物（例えば、化合物I-A、化合物I-b、化合物I-c、化合物I-d、化合物I-e、化合物I-f、化合物I-g、化合物I-h、化合物I-i）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

30

【0145】

いくつかの実施形態では、Bcl-2/Bcl-xL二重阻害剤は、本発明の第1の態様において特に記載されるとおりの化合物（例えば、化合物I、II、III又はIV）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Bcl-2/Bcl-xL二重阻害剤は、化合物72又は化合物88である。

【0146】

いくつかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブ、ICP-022、アカラブルチニブ（ACP-196）、BGB3111、ONO/GS-4059、スベブルチニブ（CC-292又はAVL-292）、CNX-774、オルムチニブ（HM61713、BI1482694）、M7583、HM71224、PCI-32765ラセミ体、GDC-0853、ONO-4059、ザヌブルチニブ、RN486、PCI-32765、CGI-1746、QL47、LFM-A13、（±）-ザヌブルチニブ、SNS-062、BMS-935177、Btk阻害剤2、エポブルチニブ、イブルチニブ-ビオチン、BMX-IN-1、GDC-0834及びCB1763からなる群から選択される。好ましくは、BTK阻害剤は、イブルチニブ、アカラブルチニブ（ACP-196）及びBGB3111からなる群から選択される。より好ましくは、BTK阻害剤は、イブルチニブである。

40

50

【0147】

いくつかの実施形態では、医薬は、医薬組成物の形態である。

【0148】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤及びBTK阻害剤は、それぞれ別々の製剤中にあるか、又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤は、それぞれ別々の製剤中にある。

【0149】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤及びBTK阻害剤は、同時に又は逐次的に投与されるか、又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤は、同時に又は逐次的に投与される。

10

【0150】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤は、約1分、約5分、約10分、約15分、約30分、約45分、約1時間、約2時間、約4時間、約6時間、約12時間、約24時間、約48時間、約72時間、約96時間、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約8週間又は約12週間の時間間隔で逐次的に投与され得る。

【0151】

いくつかの実施形態では、医薬組成物の形態においてBcl-2阻害剤又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤を含む本発明の医薬（好ましくはそれぞれ別々の単位剤形における）は、必要に応じて、1日に1回、2回、3回、4回、5回又は6回を含むが、これらに限定されない回数で投与され得る。

20

【0152】

いくつかの実施形態では、医薬組成物の形態においてBcl-2阻害剤又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤を含む本発明の医薬（好ましくは投与単位の形態における）は、必要に応じて、1日に1回、2回、3回、4回、5回又は6回を含むが、これらに限定されない回数で投与され得る。

【0153】

いくつかの実施形態では、医薬は、以下の様式において投与され得る：経口、頬側、吸入スプレー、舌下、直腸、経皮、腔粘膜、経粘膜、局所、経鼻又は経腸投与；非経口投与、例えば筋肉内注射、皮下注射、髄内注射並びに髄腔内又は脳への直接的な投与、生体内原位置投与、皮下、腹腔内、静脈内注射、関節滑膜内、胸骨内、肝臓内、病巣内、頭蓋内、腹腔内、経鼻若しくは眼球内注射又は他の薬物送達様式。

30

【0154】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物及びBTK阻害剤又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、本発明の上の詳細な説明における本発明の第1の態様において記載されるとおりの1日用量で投与される。

【0155】

いくつかの実施形態では、疾患は、癌である。いくつかの実施形態では、癌は、難治性であるか又はBTK阻害剤に対して抵抗性である。ある種の実施形態では、癌は、難治性であるか又はイブルチニブに対して抵抗性である。

40

【0156】

さらに、本発明において記載される癌としては、副腎癌、リンパ上皮腫、腺房細胞癌、リンパ腫、聴神経腫瘍、急性リンパ性白血病、末端黒子型黒色腫、急性骨髄性白血病、先端汗腺腫、慢性リンパ性白血病、急性好酸球性白血病、肝臓癌、急性赤芽球性白血病、小細胞肺癌、急性リンパ性白血病、非小細胞肺癌、急性巨核芽球性白血病、MALTリンパ腫、急性単球性白血病、悪性線維性組織球腫、急性前骨髄球性白血病、悪性末梢神経シュワン腫、腺癌、悪性トリトン腫瘍、腺様嚢胞癌、マントル細胞リンパ腫、腺腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、腺様歯原性腫瘍、マスト細胞白血病、腺扁平上皮癌、縦隔胚細胞腫、脂肪組織腫瘍、乳腺髓様癌、副腎皮質癌、甲状腺髓様癌、成人T細胞白血病／リンパ腫、髄芽腫

50

、アグレッシブNK細胞白血病、黒色腫、AIDS関連リンパ腫、髄膜腫、胞巣状横紋筋肉腫、メルケル細胞癌、胞巣状軟部肉腫、中皮腫、エナメル上皮線維腫、転移性尿路上皮癌、未分化大細胞リンパ腫、ミューラー管混合腫瘍、組織非形成性甲状腺癌、粘液性腫瘍、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、血管筋脂肪腫、筋組織腫瘍、血管肉腫、菌状息肉腫、星状細胞腫、粘液性脂肪肉腫、非定型奇形ラブドイド腫瘍、粘液腫、B細胞性慢性リンパ性白血病、粘液肉腫、B細胞性前リンパ球性白血病、上咽頭癌、B細胞リンパ腫、神経鞘腫、基底細胞癌、神経芽細胞腫、胆道癌、神経線維腫症、膀胱癌、神経腫、芽細胞腫、結節性メラノーマ、骨癌、眼癌、ブレンナー腫瘍、乏突起神経膠腫、ブラウン腫瘍、乏突起神経膠腫、パーキットリンパ腫、オンコサイトーマ、乳癌、視神経鞘髄膜腫、脳癌、視神経腫瘍、細胞腫、口腔癌、上皮内癌、骨肉腫、癌肉腫、卵巣癌、軟骨腫瘍、パネコースト腫瘍、セメント質腫、甲状腺乳頭癌、骨髄肉腫、傍神経節腫、軟骨腫、松果体芽腫、脊索腫、松果体細胞腫、絨毛癌、下垂体腫瘍、脈絡叢乳頭腫、下垂体腺腫、腎臓明細胞肉腫、下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫、形質細胞腫、皮膚T細胞リンパ腫、多胎芽腫、子宮頸癌、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、結腸直腸癌、原発性中枢神経系リンパ腫、デゴス病、原発性体液性リンパ腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、原発性腹膜癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、前立腺癌、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、脾臓癌、未分化胚細胞腫、咽頭癌、胚性癌腫、腹膜偽粘液腫、内分泌腺腫瘍、腎細胞癌、卵黄嚢腫瘍、腎髄質癌、腸症関連T細胞リンパ腫、網膜芽細胞腫、食道癌、横紋筋腫、胎児内胎児、横紋筋肉腫、線維腫、リヒター形質転換、線維肉腫、直腸癌、濾胞性リンパ腫、肉腫、濾胞性甲状腺癌、神経鞘腫症、神経節腫、セミノーマ、胃腸癌、セルトリ細胞腫、胚細胞性腫瘍、性索性腺間質腫瘍、妊娠性絨毛癌、印環細胞癌、巨細胞性線維芽細胞腫、皮膚癌、骨巨細胞腫、小青円形細胞腫瘍、グリア系腫瘍、小細胞癌、多形神経膠芽腫、軟部肉腫、神経膠腫、ソマトスタチン産生腫瘍、大脳神経膠腫症、煤煙性いぼ、グルカゴン産生腫瘍、脊椎腫瘍、性腺芽腫、脾臓周辺帯リンパ腫、顆粒膜細胞腫、扁平上皮癌、男女性胚細胞腫、滑膜肉腫、胆嚢癌、セザリー病、胃癌、小腸癌、ヘアリーセル白血病、扁平上皮癌、血管芽腫、胃癌、頭頸部癌、T細胞リンパ腫、血管外皮腫、精巣癌、血液系腫瘍、肝芽腫、甲状腺癌、肝脾T細胞リンパ腫、移行上皮癌、ホジキンリンパ腫、喉頭癌、非ホジキンリンパ腫、尿管癌、浸潤性小葉癌、泌尿生殖器癌、腸癌、尿路上皮癌、腎臓癌、ぶどう膜黒色腫、喉頭癌、子宮癌、悪性黒子、疣状癌、正中線癌、視路グリオーマ、白血病、外陰癌、精巣間質腫瘍、腔癌、脂肪肉腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)、肺癌、腺リンパ腫、リンパ管腫、腎芽腫及びリンパ管肉腫からなる群から選択される癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0157】

好ましくは、癌は、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病及び混合型白血病、NUT正中癌、多発性骨髄腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、パーキットリンパ腫、子宮頸癌、食道癌、卵巣癌、結腸直腸癌、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択される。

【0158】

好ましくは、癌は、血液悪性腫瘍である。

【0159】

より好ましくは、血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、慢性リンパ性白血病(CLL)/小リンパ球性リンパ腫(SLL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、慢性骨髄性白血病(CML)、マンツル細胞リンパ腫(MCL)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)、多発性骨髄腫(MM)からなる群から選択される。より好ましくは、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)及び濾胞性リンパ腫(FL)から選択される。

【0160】

好ましくは、癌は、B細胞増殖性疾患である。より好ましくは、B細胞増殖性疾患は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性リンパ腫、慢性リンパ

10

20

30

40

50

性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫／ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、脾臓周辺帯リンパ腫、形質細胞性骨髓腫、形質細胞腫、節外性辺縁B細胞リンパ腫、リンパ節辺縁B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病及びリンパ腫様肉芽腫症からなる群から選択される。

【0161】

いくつかの実施形態では、疾患は、自己免疫疾患である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、難治性であるか又はBTK阻害剤に対して抵抗性である。ある種の実施形態では、自己免疫疾患は、難治性であるか又はイブルチニブに対して抵抗性である。

【0162】

さらに、本発明において記載される自己免疫疾患としては、炎症性腸疾患、関節炎、ループス、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節症、スチル病、若年性関節炎、糖尿病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、オード甲状腺炎、グレーブス病、シェーグレン症候群、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、急性散在性脳脊髄炎、アジソン病、オプソクロノス・ミオクロノス症候群、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、セリアック病、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、乾癬、汎発性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、家族性自律神経失調症、子宮内膜症、間質性膀胱炎、神経性筋強直症及び外陰部痛からなる群から選択される自己免疫疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【0163】

いくつかの実施形態では、疾患は、炎症性疾患である。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は、難治性であるか又はBTK阻害剤に対して抵抗性である。ある種の実施形態では、炎症性疾患は、難治性であるか又はイブルチニブに対して抵抗性である。

【0164】

さらに、本発明において記載される炎症性疾患としては、喘息、虫垂炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、小腸炎、小腸結腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合織炎、胃炎、胃腸炎、肝炎、化膿性汗腺炎、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋肉炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、脾臓炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、間質性肺炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、ぶどう膜炎、膣炎、血管炎又は外陰炎からなる群から選択される炎症性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【0165】

本発明の第3の態様は、疾患を予防及び／又は治療するための組合せ製品であって、Bcl-2阻害剤又はBcl-2／Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤を含み、及び疾患は、癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患からなる群から選択される、組合せ製品に関する。さらに、癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患としては、本発明の上記の詳細な説明において記載されるとおりの本発明の第2の態様において記載される癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、疾患は、難治性であるか又はBTK阻害剤（例えば、イブルチニブ）に対して抵抗性である。

【0166】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、本発明の第1の態様において特に記載されるとおりの化合物（例えば、化合物I-A、化合物I-b、化合物I-c、化合物I-d、化合物I-e、化合物I-f、化合物I-g、化合物I-h、化合物I-i）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0167】

いくつかの実施形態では、Bcl-2／Bcl-xL二重阻害剤は、本発明の第1の態様において特に記載されるとおりの化合物（例えば、化合物I、II、III又はIV）又

10

20

30

40

50

はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、B c l - 2 / B c l - x L 阻害剤は、化合物 7 2 又は化合物 8 8 である。

【0168】

いくつかの実施形態では、B T K 阻害剤は、イブルチニブ、I C P - 0 2 2、アカラブルチニブ (A C P - 1 9 6)、B G B 3 1 1 1、O N O / G S - 4 0 5 9、スベブルチニブ (C C - 2 9 2 又は A V L - 2 9 2)、C N X - 7 7 4、オルムチニブ (H M 6 1 7 1 3、B I 1 4 8 2 6 9 4)、M 7 5 8 3、H M 7 1 2 2 4、P C I - 3 2 7 6 5 ラセミ体、G D C - 0 8 5 3、O N O - 4 0 5 9、ザヌブルチニブ、R N 4 8 6、P C I - 3 2 7 6 5、C G I - 1 7 4 6、Q L 4 7、L F M - A 1 3、(±) - ザヌブルチニブ、S N S - 0 6 2、B M S - 9 3 5 1 7 7、B t k 阻害剤 2、エボブルチニブ、イブルチニブービオチン、B M X - I N - 1、G D C - 0 8 3 4 及び C B 1 7 6 3 からなる群から選択される。好ましくは、B T K 阻害剤は、イブルチニブ、アカラブルチニブ (A C P - 1 9 6) 及び B G B 3 1 1 1 からなる群から選択される。より好ましくは、B T K 阻害剤は、イブルチニブである。

10

【0169】

いくつかの実施形態では、組合せ製品は、医薬組成物の形態である。

【0170】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤及び B T K 阻害剤は、それぞれ別々の製剤中にあるか、又は B c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤及び B T K 阻害剤は、それぞれ別々の製剤中にある。

20

【0171】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤及び B T K 阻害剤は、同時に又は逐次的に投与されるか、又は B c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤及び B T K 阻害剤は、同時に又は逐次的に投与される。

【0172】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤又は B c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤及び B T K 阻害剤は、約 1 分、約 5 分、約 1 0 分、約 1 5 分、約 3 0 分、約 4 5 分、約 1 時間、約 2 時間、約 4 時間、約 6 時間、約 1 2 時間、約 2 4 時間、約 4 8 時間、約 7 2 時間、約 9 6 時間、約 1 週間、約 2 週間、約 3 週間、約 4 週間、約 5 週間、約 6 週間、約 8 週間又は約 1 2 週間の時間間隔で逐次的に投与され得る。

30

【0173】

いくつかの実施形態では、医薬組成物の形態において B c l - 2 阻害剤又は B c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤及び B T K 阻害剤を含む本発明の組合せ製品 (好ましくはそれぞれ別々の単位剤形における) は、必要に応じて、1 日に 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回又は 6 回を含むが、これらに限定されない回数で投与され得る。

【0174】

いくつかの実施形態では、医薬組成物の形態において B c l - 2 阻害剤又は B c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤及び B T K 阻害剤を含む本発明の組合せ製品 (好ましくは投与単位の形態における) は、必要に応じて、1 日に 1 回、2 回、3 回、4 回、5 回又は 6 回を含むが、これらに限定されない回数で投与され得る。

40

【0175】

いくつかの実施形態では、組合せ製品は、以下の様式において投与され得る：経口、頬側、吸入スプレー、舌下、直腸、経皮、腔粘膜、経粘膜、局所、経鼻又は経腸投与；非経口投与、例えば筋肉内注射、皮下注射、髄内注射並びに髄腔内又は脳への直接的な投与、生体内原位置投与、皮下、腹腔内、静脈内注射、関節滑膜内、胸骨内、肝臓内、病巣内、頭蓋内、腹腔内、経鼻若しくは眼球内注射又は他の薬物送達様式。

【0176】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤又は B c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物及び B T K 阻害剤又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、本発明の詳細な説明における本発明の上記の第 1 の態様にお

50

いて記載されるとおりの1日用量で投与される。

【0177】

本発明の第4の態様は、疾患を予防及び／又は治療する方法であって、それを必要とする対象に予防有効量及び／又は治療有効量のBcl-2阻害剤又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤を投与することを含み、疾患は、癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患からなる群から選択される、方法に関する。さらに、癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患としては、本発明の上記の詳細な説明における本発明の第2の態様において記載される癌、自己免疫疾患及び炎症性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、疾患は、難治性であるか又はBTK阻害剤（イブルチニブなど）に対して抵抗性である。

【0178】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤は、本発明の第1の態様において特に記載されるとおりの化合物（例えば、化合物I-A、化合物I-b、化合物I-c、化合物I-d、化合物I-e、化合物I-f、化合物I-g、化合物I-h、化合物I-i）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0179】

いくつかの実施形態では、Bcl-2/Bcl-xL二重阻害剤は、本発明の第1の態様において特に記載されるとおりの化合物（例えば、化合物I、II、III又はIV）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、Bcl-2/Bcl-xL阻害剤は、化合物72又は化合物88である。

【0180】

いくつかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブ、ICP-022、アカラブルチニブ（ACP-196）、BGB3111、ONO/GS-4059、スベブルチニブ（CC-292又はAVL-292）、CNX-774、オルムチニブ（HM61713、BI1482694）、M7583、HM71224、PCI-32765ラセミ体、GDC-0853、ONO-4059、ザヌブルチニブ、RN486、PCI-32765、CGI-1746、QL47、LFM-A13、（±）-ザヌブルチニブ、SNS-062、BMS-935177、Btk阻害剤2、エポブルチニブ、イブルチニブ-ビオチン、BMX-IN-1、GDC-0834及びCB1763からなる群から選択される。好ましくは、BTK阻害剤は、イブルチニブ、アカラブルチニブ（ACP-196）及びBGB3111からなる群から選択される。より好ましくは、BTK阻害剤は、イブルチニブである。

【0181】

いくつかの実施形態では、医薬は、医薬組成物の形態であるか、又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤は、医薬組成物の形態である。

【0182】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤及びBTK阻害剤は、それぞれ別々の製剤中にあるか、又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤は、それぞれ別々の製剤中にある。

【0183】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤及びBTK阻害剤は、同時に又は逐次的に投与されるか、又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤は、同時に又は逐次的に投与される。

【0184】

いくつかの実施形態では、Bcl-2阻害剤又はBcl-2/Bcl-xL二重阻害剤及びBTK阻害剤は、約1分、約5分、約10分、約15分、約30分、約45分、約1時間、約2時間、約4時間、約6時間、約12時間、約24時間、約48時間、約72時間、約96時間、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約8週間又は約12週間の時間間隔で逐次的に投与され得る。

【0185】

いくつかの実施形態では、医薬組成物の形態におけるBcl-2阻害剤又はBcl-2/

10

20

30

40

50

B c l - x L 二重阻害剤及び B T K 阻害剤（好ましくはそれぞれ別々の単位剤形における）は、必要に応じて、1日に1回、2回、3回、4回、5回又は6回を含むが、これらに限定されない回数で投与され得る。

【0186】

いくつかの実施形態では、医薬組成物の形態における B c l - 2 阻害剤又は B c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤及び B T K 阻害剤（好ましくは投与単位の形態における）は、必要に応じて、1日に1回、2回、3回、4回、5回又は6回を含むが、これらに限定されない回数で投与され得る。

【0187】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤又は B c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤及び B T K 阻害剤は、以下の様式において投与され得る：経口、頬側、吸入スプレー、舌下、直腸、経皮、腔粘膜、経粘膜、局所、経鼻又は経腸投与；非経口投与、例えば筋肉内注射、皮下注射、髄内注射並びに髄腔内又は脳への直接的な投与、生体内原位置投与、皮下、腹腔内、静脈内注射、関節滑膜内、胸骨内、肝臓内、病巣内、頭蓋内、腹腔内、経鼻若しくは眼球内注射又は他の薬物送達様式。

【0188】

いくつかの実施形態では、B c l - 2 阻害剤は、0.017mg/kg、0.083mg/kg、0.17mg/kg、0.33mg/kg、0.5mg/kg、0.67mg/kg、0.83mg/kg、1mg/kg、1.16mg/kg、1.33mg/kg、1.5mg/kg、1.67mg/kg、2.5mg/kg、3.33mg/kg、4.17mg/kg、5mg/kg、5.83mg/kg、6.67mg/kg、7.5mg/kg、7.67mg/kg、7.83mg/kg、8mg/kg、8.12mg/kg、8.16mg/kg、8.33mg/kg、9.17mg/kg、10mg/kg、10.83mg/kg、11.66mg/kg、12.5mg/kg、13.33mg/kg、14.17mg/kg、15mg/kg、15.83mg/kg、16.67mg/kg 及びそれぞれの適用用量間の範囲、例えば0.017mg~16.67mg/kg、0.083mg~16.67mg/kg、0.17mg~16.67mg/kg、0.33mg~16.67mg/kg、0.5mg~15mg/kg、0.5mg~13.33mg/kg、0.5mg~11.67mg/kg、0.5mg~10mg/kg、0.5mg~8.33mg/kg、0.5mg~8.16mg/kg、0.5mg~8.12mg/kg などの用量で毎日投与され、B T K 阻害剤は、0.17mg/kg、0.33mg/kg、0.5mg/kg、0.67mg/kg、0.83mg/kg、1mg/kg、1.17mg/kg、1.22mg/kg、1.33mg/kg、1.5mg/kg、1.62mg/kg、1.67mg/kg、2.03mg/kg、2.5mg/kg、3.33mg/kg、4.17mg/kg、5mg/kg、5.83mg/kg、6.67mg/kg、7.5mg/kg、7.67mg/kg、7.83mg/kg、8mg/kg、8.17mg/kg、8.33mg/kg 及びそれぞれの適用用量間の範囲、例えば0.17mg~8.33mg/kg、0.33mg~7.5mg/kg、0.5mg~6.67mg/kg、0.83mg~5.83mg/kg、1mg~5mg/kg、1.16mg~4.17mg/kg、1.22mg~3.33mg/kg、1.22mg~2.5mg/kg、1.22mg~2.03mg/kg、1.62mg~8.33mg/kg、1.62mg~8mg/kg、1.62mg~7.5mg/kg、1.62mg~5mg/kg、1.62mg~2.5mg/kg、1.22mg~1.62mg/kg などの用量で毎日投与される。ある種の実施形態では、B c l - 2 / B c l - x L 二重阻害剤は、約10mg/週~約1000mg/週、約10mg/週~約900mg/週、約10mg/週~約800mg/週、約10mg/週~約700mg/週、約10mg/週~約640mg/週、約10mg/週~約600mg/週、約10mg/週~約500mg/週、約10mg/週~約400mg/週、約10mg/週~約300mg/週、約10mg/週~約200mg/週又は約20mg/週~約100mg/週、例えば約10、15、20、25、30、35、40、50、55、60、65、70、75、80、85、90、9

10

20

30

40

50

5、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000mg／週の用量で毎日投与される。

【0189】

最後に、国際公開第2018／027097号パンフレットは、その全体において且つ全ての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0190】

本発明を実行するための特定のモデル

本発明は、以下の実施例及び対照実施例によってさらに例証されることになる。しかしながら、これらの実施例及び対照実施例は、単に本発明をより詳細に説明するために使用されるが、本発明を限定することを意図するものではないことが理解されるべきである。

【0191】

実施例1．本発明において使用される一般的な実験方法

(1) WST実験

抗増殖性効果は、水溶性テトラゾリウム塩(WST)に基づくCCK-8(Cell Counting Kit-8)(Shanghai Liji Medical Technology Co., Ltd. から購入された)によって試験された(Ishiyama M, Tominaga H, Shiga M et al., A combined assay of cell viability and in vitro cytotoxicity with a highly water-soluble tetrazolium salt, neutral red and crystal violet. Biol. Pharm. Bull. 19(11) 1518-1520 (1996), Vol. 19, No. 11; 及びTominaga H, Ishiyama M, Ohseto F et al., A water-soluble tetrazolium salt useful for colorimetric cell viability assay. Anal. Commun., 1999, 36, 47-50を参照されたい)。細胞を96ウェルプレートに播種し、様々な濃度の試験物質で72時間処理した。9種の異なる濃度のBTk阻害剤(例えば、イブルチニブ、9種の濃度は、10⁻²~10²の3×勾配において選択された)を3種の異なる濃度の化合物6(詳細については、図1を参照されたい)と72時間作用させることにより、化合物6と薬物との組合せ効果が試験された。各試験用量は、3つの複製ウェルで試験された。

【0192】

通常、一連の9種の用量の試験物質が選択され、100μl／ウェルで96ウェルプレートに加えられた。組合せ実験に関して、2つの試験物質の最終体積は、100μl／ウェルである。各試験用量は、3つの複製ウェルで試験された。同じプレートにおいて、3~6つのウェルが選択され、対照群としての100μlの希釈溶液が加えられ、別の3~6つのウェルがブランク対照として使用された。ブランク対照ウェルに加えて、100μlの細胞懸濁液を同じ96ウェルプレートの各ウェル(検出時に細胞対照群の細胞がウェルの底をちょうど覆ったことを保証する適切な数の細胞を含有する)に加えた。培養プレートは、CO₂インキュベーター中において37℃で72時間培養された。培養の最後に、接着細胞のために、試験されることになるウェル中の古い溶液を除去し、100μl／ウェルのCCK-8試験溶液(10% CCK-8、5% FBSを含有する対応する培地)を加えた。懸濁細胞のために、20μl／ウェルのCCK-8原液を直接的に加えた。プレートは、CO₂インキュベーター中において37℃で2~4時間連続的にインキュベートされた。

【0193】

OD値は、マイクロプレートリーダー(SpectraMax Plus 384, Molecular Devices, LLC., US)によってA450nmで測定された。3つの複製ウェルの平均OD値を使用して、細胞生存率のパーセンテージを以下の式によ

10

20

30

40

50

って計算した：（試験ウェルのO.D.－ブランク対照ウェルのO.D.）／（細胞対照ウェルのO.D.－ブランク対照ウェルのO.D.）×100。

【0194】

IC50を、GraphPad Prism 6.0ソフトウェアの非線形回帰データ分析法を使用して計算した。

【0195】

組合せ試験のために、細胞生存率を、単剤対照の3つの複製ウェルの平均OD値を正規化することによって計算した。組合せの群の曲線が左に移動したかどうかの観察を組み合わせ、組合せの曲線を単剤の曲線のIC50と比較することにより、2つの化合物の相乗効果を判定した。

【0196】

（2）インビボ薬物動力学実験の評価方法

ヒト腫瘍免疫不全マウスの皮下異種移植腫瘍モデルを細胞接種によって確立した：対数増殖期の腫瘍細胞を回収し、計数し、1×PBS中で再懸濁し、細胞懸濁液濃度を2.5～5×10⁷/mLに調整した。1mLシリンジ（4thニードル）を使用して、腫瘍細胞が5～10×10⁶/0.2mL/マウスで免疫不全マウスの右側に皮下接種された。全ての動物実験は、GenePharma Co., Ltd及びAscentage Pharma Group Co., Ltdの実験動物の使用及び管理実践に厳格に従った。適切なパラメーターの計算は、中国CFDA「Guidelines for Non-Clinical Research Techniques of Cytotoxic Antitumor Drugs」を基準とした。実験動物の供給源は、以下の表において示される。

【0197】

【表29】

表 2: 実験動物の供給源

腫瘍モデル	実験番号	接種された動物の数	品種	動物の供給源 (ライセンス番号)
OCI-LY1	APS-EF-82-2017-OCI-LY1	30	NOD SCID	Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. SCXK (Beijing) 2016-0006
DOHH2	SZ-EF-11-2017-DOHH2	100	CB17/SCID	Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. SCXK (Beijing) 2016-0006
DOHH2	SZ-EF-01-2018-DOHH2	95	CB17/SCID	Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. SCXK (Beijing) 2016-0006
OCI-LY1	APS-EF-82-2017-OCI-LY1	80	NOD SCID	Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. SCXK (Beijing) 2016-0006

【0198】

動物の体重及び腫瘍サイズは、実験中、週に2回測定された。腫瘍増殖は、定期的に観察され、動物は、腫瘍が100～200mm³の平均体積まで増殖したときに腫瘍サイズ及びマウス体重に応じて無作為に群に分けられた。動物の状態及び死亡は、毎日観察された

。定期的なモニタリングは、実験動物の活動、摂食及び飲水の状態、体重の増減、目、外被及び他の異常を含む正常な動物の行動に対する腫瘍増殖及び治療の効果を含んだ。実験中に観察される死亡及び臨床症状は、未加工のデータにおいて記録された。投与、マウス体重の測定及び腫瘍体積の測定の全ての操作は、クリーンベンチ内で実施された。実験プロトコルに従って、最後の投与が終わった後、血漿及び腫瘍組織が回収され、秤量され、且つ撮影された。血漿及び腫瘍試料は、凍結され、 -80°C で保管された。

【0199】

腫瘍体積 (TV) は、 $TV = a \times b^2 / 2$ (式中、a 及び b は、それぞれ測定された腫瘍の長さ及び重量を表した) として計算された。相対的な腫瘍体積 (RTV) は、 $RTV = V_t / V_1$ (式中、 V_1 は、グループ化及び投与時の腫瘍体積であり、 V_t は、投与後 1 日目に測定された腫瘍体積であった) として計算された。抗腫瘍活性の評価指標は、相対的な腫瘍増殖率 T/C (%) であり、これは、相対的な腫瘍増殖率 $T/C (\%) = (TRTV) / (CRTV) \times 100\%$ (式中、TRTV は、治療群の RTV であり、CRTV は、溶媒対照群の RTV であった) として計算され；腫瘍寛解率 (%) は、(治療後の担腫瘍マウスにおける SD (安定な疾患)、PR (腫瘍の部分的退縮) 及び CR (腫瘍完全退縮) の数) / 群におけるマウスの総数 $\times 100\%$ として計算された。

10

【0200】

体重の変化% = (測定された体重 - グループ化時の体重) / グループ化時の体重 $\times 100\%$ 。

【0201】

治療有効性の評価基準：中国 CFDA 「Technical guidelines for non-clinical research on cytotoxic anti tumor drugs」(2006 年 11 月) に従って、T/C (%) 値が 40% 以下であり且つ統計分析が $p < 0.05$ を示したときに有効であると判定され；且つマウスの体重が 20% を超えて減少するか又は薬物関連死の割合が 20% を超えたときに薬物の用量が著しく毒性であるとみなされた。

20

【0202】

相乗効果の分析は、以下の式によって実施された：相乗効果度 = $((A/C) \times (B/C)) / (AB/C)$ ；A = A のみが投与された群の RTV 値；B = B のみが投与された群の RTV 値；C = 溶媒対照群の RTV 値；AB = A 及び B を組み合わせて投与された群の RTV 値 (Clarke R. Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models [J]. Breast Cancer Research & Treatment, 1997, 46 (2-3): 255-278)。相乗効果度が > 1 であった場合、相乗効果があった；相乗効果度 = 1 であった場合、相加効果があった；相乗効果度が < 1 であった場合、アンタゴニスト効果があった。

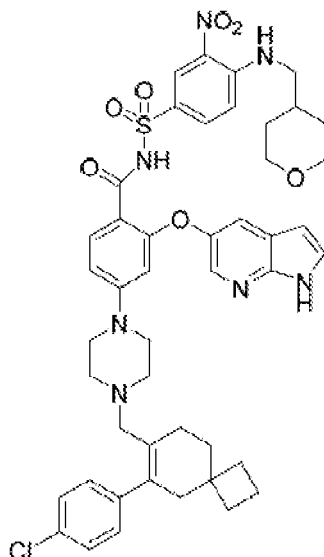
30

【0203】

実施例 2. Bcl-2 阻害剤としての例示的な化合物 (化合物 3、6 及び 13) の調製
(1) 2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-((6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミド (化合物 3) の合成

40

【化 39】



10

2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)安息香酸(1.75 g、3 mmol)、3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド(1.43 g、4.5)の混合物をEDCI(1.15 g、6 mmol)及び4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(550 mg、4.5 mmol)並びにジクロロメタン(40 ml)中において室温で一晩反応させ、続いて水を加えた。水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、濃縮し、シリカカラムで精製して、黄色固体として2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-N-((3-ニトロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)フェニル)スルホニル)ベンズアミドを得た(1.7 g、64.4%)。

20

30

【0204】

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.70 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 7H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.00-1.67 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H)。

40

【0205】

(2) (R)-N-((4-((1,4-ジオキササン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ニトロフェニル)スルホニル)-2-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ)-4-(4-(6-(4-クロロフェニル)スピロ[3.5]ノナ-6-エン-7-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド(化合物13)の合成

50

O=C1C(=C(C=C1C2=CC(=CC=C2)Cl)C3=CC=CC=C3)CN4CCN(CC4)C5=CC=C(C=C5)OC6=CC=C(C=C6)NS(=O)(=O)C7=CC=C(C=C7)[N+](=O)[O-]C8=CC=CC=C8N[C@H]9OCCOCC9Clc1ccc(cc1)C23CC4C(C2)CC(C3)C4Cc5ccn(c5)CN6CCN(CC6)c7ccc(cc7)C(=O)NS(=O)(=O)c8ccc(cc8)N[C@@H]9OCCOC9

化合物6

【0208】

実施例3．様々な悪性腫瘍細胞に対するイブルチニブ単独並びにイブルチニブ及び化合物6の組合せの効果

(1) 実験方法は、実施例1(1)において記載されるとおりであった。以下の悪性腫瘍細胞におけるイブルチニブ単独並びにイブルチニブ及び化合物6の組合せの細胞生存率(%)は、WST実験において決定された：OCIELY8(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL))、SU-DHL-4(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL))、OCIELY1(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL))、DOHH2(濾胞性リンパ腫(FL))、RPMI-8226(多発性骨髄腫(MM))、KMS-11(多発性骨髄腫(MM))、Z-138(マンツル細胞リンパ腫(MCL))。

10

【0209】

(2) 実験結果

図1において示されるとおり、様々な血液学的悪性細胞において、化合物6及びBTK阻害剤イブルチニブの組合せは、腫瘍細胞の増殖に対する阻害効果の増大を示した。

【0210】

具体的には、OCIELY8(DLBCL)において、増殖の阻害に関するイブルチニブ単独のIC₅₀は、21.78であったが、増殖の阻害に関するイブルチニブ及び化合物6(0.1μM、0.3μM、0.6μM)のIC₅₀値は、それぞれ10.88、6.06及び3.00であった。SU-DHL-4(DLBCL)において、増殖の阻害に関するイブルチニブ単独のIC₅₀は、2.343であったが、増殖の阻害に関するイブルチニブ及び化合物6(0.4μM、1.2μM、3.6μM)のIC₅₀値は、それぞれ0.14、0.084及び0.066であった。OCIELY1(DLBCL)において、増殖の阻害に関するイブルチニブ単独のIC₅₀は、0.132であったが、増殖の阻害に関するイブルチニブ及び化合物6(0.01μM、0.02μM、0.03μM)のIC₅₀値は、それぞれ0.019、0.007及び0.002であった。DOHH2(FL)において、増殖の阻害に関するイブルチニブ単独のIC₅₀は、0.021であったが、増殖の阻害に関するイブルチニブ及び化合物6(0.001μM、0.005μM、0.02μM)のIC₅₀値は、それぞれ5.967×10⁻⁴、2.162×10⁻⁴及び4.957×10⁻⁴であった。RPMI-8226(MM)において、増殖の阻害に関するイブルチニブ単独の増殖のIC₅₀は、18.69であったが、増殖の阻害に関するイブルチニブ及び化合物6(3μM、6μM、9μM)のIC₅₀値は、それぞれ4.397、3.217及び3.63であった。KMS-11(MM)において、増殖の阻害に関するイブルチニブ単独のIC₅₀は、14.85であったが、増殖の阻害に関するイブルチニブ及び化合物6(1μM、2.5μM、5μM)のIC₅₀値は、それぞれ9.062、7.203及び7.227であった。Z-138(MCL)において、増殖の阻害に関するイブルチニブのIC₅₀は、10.6であったが、増殖の阻害に関するイブルチニブ及び化合物6(4μM、6μM、10μM)のIC₅₀値は、それぞれ3.371、3.531及び1.663であった。

20

30

【0211】

(3) 概要

したがって、インビトロ実験において、化合物6が標的化治療薬(すなわちBTK阻害剤)と組み合わせて使用されたとき、血液学的悪性腫瘍における化合物6のインビトロでの抗増殖性活性は、さらに亢進された。IC₅₀の比較は、組合せ投与の曲線及び単独投与の曲線により実施され、組合せ投与の曲線は、左への移動を示し、且つ組合せ投与群のIC₅₀値は、それぞれの単独投与のIC₅₀値より小さかったことが観察された。したがって、イブルチニブ及び化合物6の組合せは、相乗効果を有した。

40

【0212】

実施例4．ヒトOCIELY1細胞株DLBCLマウス異種移植腫瘍モデルにおけるイブルチニブ単独並びにイブルチニブ及び化合物6の組合せの効果

(1) 実験方法は、実施例1のセクション(2)において記載されるとおりであった。実

50

験において、イブルチニブ及び化合物6の組合せの治療効果は、ヒトOCI-LY1細胞株に由来するDLBCL異種移植腫瘍モデルで評価された(Donnou S, Galand C, Touitou V et al., Murine Models of B-Cell Lymphomas: Promising Tools for Designing Cancer Therapies. Advances in Hematology, Volume 2012, Article ID 701704, 13頁; 及び Benet Pera, Tiffany Tang, Rossella Marullo et al., Combinatorial epigenetic therapy in diffuse large B cell lymphoma pre-clinical models and patients. Clin Epigenetics 2016; 8: 79を参照されたい)。手短に言えば、平均腫瘍体積がおよそ90mm³に達したとき、グループ化及び投与を開始した。イブルチニブは、グループ化の日から3週間、15mg/kgの用量、i.v.、q.dで投与された。化合物6は、グループ化後の8日目から3週間、100mg/kgの用量、p.o.、q.dで投与された。加えて、イブルチニブ及び化合物6(イブルチニブ 15mg/kg、i.v.、q.d+化合物6 100mg/kg、p.o.、q.d)の組合せの群も提供された。

【0213】

(2) 実験結果

このモデルにおける腫瘍の遅い増殖のため、最初の効果は、明白でなかった。グループ化後の13日目において、投与が止められ、観察期間が開始された。

【0214】

グループ化後の43日目において、化合物6の群は、4%のT/C%値を有して良好な腫瘍増殖阻害を示した($P < 0.001$; 1/5 CR及び1/5 PRを含み、且つ寛解率は、20%であった)(図2A及び表3)。イブルチニブは、58%のT/C%値を有してこのモデルにおいて限定的な効果を示した($P > 0.05$)。薬物の組合せは、有意に有効性を亢進し、0%のT/C%値を示した($P < 0.001$ 、溶媒対照と比較して; 4/5 CR及び1/5 PRを含み、且つ寛解率は、100%であった); RTV値は、化合物6単独の群のものと統計的に異ならなかったが($P > 0.05$)、イブルチニブ単独の群と比較して統計的に異なることを示した($P < 0.05$)。同時に、4/5 CRは、組合せの群において現れたが、これは、組合せが薬物単独よりも優れていたことを示唆している。時間が長くなるにつれて、組合せの群と化合物6単独の群との間の差は、一層明白になった。50日目において、組合せの群の効果は、2つの薬物単独の群のものより良好であった($P < 0.05$ 、化合物6単独の群と比較して; $P < 0.01$ 、イブルチニブ単独の群と比較して)。68日目において、組合せの群のRTV値は、依然として化合物6単独の群のものより小さく($P < 0.05$)、なおも2/5 CR及び2/5 PRが存在した。薬物投与群の各々において、顕著な体重減少は観察されなかった(図2B)。

【0215】

10

20

30

40

50

【表 30】

表 3. ヒト OCI-LY1 (DLBCL) マウス異種移植腫瘍モデルにおける化合物 6 単独

又はイブルチニブとの組合せの抗腫瘍効果

治療	投与後 43 日目の RTV (平均± 標準誤差)	投与後 43 日目の T/C (%)	投与後 43 日目の TGI (%)	投与後 43 日目の 相乗 効果度	投与後 50 日目の RTV (平均± 標準誤差)	投与後 43 日目の 腫瘍状態 (寛解率 % ^a)	投与後 50 日目の 腫瘍状態 (寛解率 % ^a)	投与後 68 日目の 腫瘍状態 (寛解率 % ^a)
溶媒対照	27.25±3.88					0/5 CR, 0/5 PR (0%)		
Cpd. 6, 100 mg/kg	1.03±0.33***	4	96		2.64±0.55	1/5 CR, 1/5 PR (100%)	0/5 CR, 1/5 PR (10%)	0/5 CR, 0/5 PR (0%)
イブルチニブ 15mg/kg	15.9±7.63	58	42		32.1±11.37	0/5 CR, 0/5 PR (0%)	0/5 CR, 0/5 PR (0%)	
Cpd.6 100mg/kg + イブルチニブ 15mg/kg	0.07±0.07*** [#]	0	100	8.59	0.28±0.28 [#]	4/5 CR, 1/5 PR (100%)	4/5 CR, 0/5 PR (80%)	2/5 CR, 2/5 PR (80%)

溶媒対照と比較して*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001; イブルチニブ単独の群と比較して[#]P<0.05, [#]P<0.01; 化合物 6 単独の群と比較して^aP<0.05; ^a CR, PR 及び SD を含む寛解率; 相乗効果度 > 1, 相乗効果; 相乗効果度 = 1, 相加的効果; 相乗効果度 < 1, アンタゴニスト効果。腫瘍増殖阻害 (TGI) = 100 - T/C%。

【0216】

(3) 概要

化合物 6 及びイブルチニブの組合せは、著しい副作用を有さず、OCI-LY1 細胞の DLBCL モデルにおける単剤の抗腫瘍効果を著しく増大させ、且つ著しい相乗効果を示した（相乗効果度は、8.59 であり、1 よりはるかに大きかった）。したがって、化合物 6 及びイブルチニブの組合せは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を有する患者に臨床的な利益をもたらし得る。

【0217】

実施例 5：ヒト DOHH2 細胞株 FL マウス異種移植腫瘍モデルにおけるイブルチニブ単独並びにイブルチニブ及び化合物 6 の組合せの効果

(1) 実験方法は、実施例 1 のセクション (2) において記載されるとおりであった。インビトロ細胞アッセイにおいて、DOHH2 は、化合物 6 処理に対して相対的に感受性であったヒト濾胞性リンパ腫（FL、NHL に属する）細胞株であった。したがって、実験において、DOHH2 細胞に由来する FL マウス異種移植腫瘍モデルが確立され（Donnou S, Galand C, Touitou V et al., Murine Models of B-Cell Lymphomas: Promising Tools for Designing Cancer Therapies. Advances in Hematology, Volume 2012, Article ID 701704, 13 頁; 及び Ackler S, Mitten MJ, Chen J et al., Navitoclax (ABT-263) and bendamustine ± rituximab induce enhanced killing of non-Hodgkin's lymphoma tumours in vivo. British Journal of Pharmacology (2012) 167 881-891 を参照されたい）、これは、BTK 阻害剤イブルチニブと組み合わせた化合物 6 の抗腫瘍効果を評価するために使用された。

【0218】

(2) 実験結果

図 3A 及び表 4 において示されるとおり、イブルチニブ（25 mg/kg）治療群の T/C 値は、治療の 32 日後において 48% であった。化合物 6（100 mg/kg）単独の群及びイブルチニブとの組合せの群の T/C 値は、それぞれ 19%（P<0.01、溶媒対照群と比較して）及び 8%（P<0.001、溶媒対照群と比較して；P<0.001、化合物 6 単独の群と比較して；P<0.01、イブルチニブ単独の群と比較して）であ

った。

【0219】

【表31】

表 4.ヒト DOHH2 (FL) マウス異種移植腫瘍モデルにおける化合物 6 単独
又はイブルチニブとの組合せの抗腫瘍効果

治療	投与後 32 日目の RTV (平均± 標準誤差)	投与後 32 日目の T/C (%)	投与後 32 日目の TGI (%)	投与後 32 日目の 相乗効果度
溶媒対照	12.7 ± 1.5	-		
Cpd. 6, 100 mg/kg	2.4 ± 0.2**	19	81	
イブルチニブ 25 mg/kg	6.1 ± 0.8*	48	52	
Cpd. 6 100 mg/kg + イブルチニブ 25 mg/kg	1.0 ± 0.2***++###	8	92	1.21

溶媒対照群と比較して*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001; 化合物 6 単独の群と比較して
++P<0.001; イブルチニブ単独の群と比較して##P<0.01; ABT-199 単独の群と比較して
\$\$\$P<0.001. 相乗効果度>1, 相乗効果; 相乗効果度=1, 相加的效果; 相乗効果度<1,
アンタゴニスト効果。腫瘍阻害率 (TGI) = 100 - T/C%。

【0220】

(3) 概要

化合物 6 及びイブルチニブの組合せは、著しい副作用を有さず（図 3 B）、ヒト DOHH2 (FL) マウス異種移植腫瘍モデルにおける単剤の抗腫瘍効果を著しく増大させ、且つ著しい相乗効果を有した（相乗効果度は、1.21 であり、1 より大きかった）。したがって、化合物 6 及びイブルチニブの組合せは、濾胞性リンパ腫（FL）を有する患者に臨床的な利益をもたらし得る。

【0221】

実施例 6：ヒト DOHH2 細胞株 FL マウス異種移植腫瘍モデルにおけるイブルチニブ単独並びにイブルチニブ及び化合物 6 の組合せの効果

(1) 実験方法は、実施例 1 のセクション (2) において記載されるとおりであった。実験において、DOHH2 細胞に由来する FL マウス異種移植腫瘍モデル（実施例 5 におけるものと同じ）が確立され、化合物 6 及び BTK 阻害剤イブルチニブの組合せの抗腫瘍効果が評価された。

【0222】

(2) 実験結果

図 4 A 及び表 5 において示されるとおり、治療の 35 日後において、イブルチニブ（20 mg/kg）治療群の T/C 値は、67.7%（溶媒対照群と比較して有意差はない）であった。化合物 6（50 mg/kg）単独及びイブルチニブとの組合せの T/C 値は、44.40%（P<0.001、溶媒対照群と比較して）及び 21.8%（P<0.001、溶媒対照群と比較して；P<0.01、化合物 6 単独の群と比較して；P<0.05、イブルチニブ単独の群と比較して）であった。

【0223】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

表 5. ヒト DOHH2 (FL) マウス異種移植腫瘍モデルにおける化合物 6 単独
又はイブルチニブとの組合せの抗腫瘍効果

治療	投与後 35 日目の RTV (平均± 標準誤差)	投与後 35 日目の T/C (%)	投与後 35 日目の 相乗効果度
溶媒対照	16.8 ± 0.7	-	-
Cpd. 6, 50 mg/kg	7.5 ± 0.7***	44.40	-
イブルチニブ 20 mg/kg	11.4 ± 1.5	67.70	-
Cpd.6 50 mg/kg + イブルチニブ 20 mg/kg	3.7 ± 0.4***##\$	21.80	1.3
溶媒群と比較して***P<0.001, 化合物 6 の群と比較して##p<0.01; イブルチニブの群 と比較して\$P<0.05; 相乗効果度>1, 相乗効果; 相乗効果度=1, 相加的効果; 相乗効果度<1, アンタゴニスト効果			

【0 2 2 4】

(3) 概要

化合物 6 及びイブルチニブの組合せは、著しい副作用を有さず (4 B)、ヒト DOHH2 (FL) マウス異種移植腫瘍モデルにおける単剤の抗腫瘍効果を著しく増大させ、且つ著しい相乗効果を有した (1. 3 の相乗効果度、1 より大きかった)。したがって、化合物 6 及びイブルチニブの組合せは、濾胞性リンパ腫 (FL) を有する患者に臨床的な利益をもたらし得る。

【0 2 2 5】

実施例 7. ヒト OCI-LY1 細胞株 DLBCL マウス異種移植腫瘍モデルに対するイブルチニブ単独並びにイブルチニブ及び化合物 6 の組合せの効果

(1) 実験方法は、実施例 1 のセクション (2) において記載されるとおりであった。実験において、ヒト OCI-LY1 細胞株に由来する DLBCL 異種移植腫瘍モデル (実施例 4 におけるものと同じ) における化合物 6 及びイブルチニブの組合せの治療効果が評価された。

【0 2 2 6】

(2) 実験結果

図 5 A 及び表 6 において示されるとおり、グループ化後の 36 日目において、組合せの群は、イブルチニブ単独の群と比較して、RTV 値において有意差を有した。

【0 2 2 7】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

表 6. ヒト OCI-LY1 (DLBCL) マウス異種移植腫瘍モデルにおける化合物 6 単独
又はイブルチニブとの組合せの抗腫瘍効果

治療	投与後 36 日目の RTV (平均± 標準誤差)	投与後 36 日目の T/C	投与後 36 日目の 相乗効果度	投与後 43 日目の RTV
溶媒対照	25.4±5.2			
Cpd. 6, 50 mg/kg	2.2±0.4	0.090		7.1±0.4
イブルチニブ 20 mg/kg	20.5±2.1	0.810		
イブルチニブ 20 mg/kg + Cpd. 6 50 mg/kg	1.4±0.7 ^{%%}	0.060	1.26	4.1±1.8
イブルチニブ 20mg/kg と比較して ^{%%} p<0.01				

【0 2 2 8】

(3) 概要

化合物 6 及びイブルチニブの組合せは、著しい副作用を有さず（図 5 B）、OCI-LY 1 細胞の DLBCL モデルにおける単剤の抗腫瘍効果を著しく増大させ、且つ著しい相乗効果を示した（相乗効果度は、1.26 であり、1 より大きかった）。したがって、化合物 6 及びイブルチニブの組合せは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を有する患者に臨床的な利益をもたらし得る。

【0 2 2 9】

実施例 8. DLBCL 及び濾胞性リンパ腫細胞における細胞増殖に対するイブルチニブ又は化合物 6 単独並びにイブルチニブ及び化合物 6 の組合せの阻害効果

(1) 材料及び方法

試薬

イブルチニブは、Selleck (China, Cat. S2680) 又は Aikonchem (Nanjing, China, Cat. 2645743) から購入された。インビボ試験のために、イブルチニブ (Selleck) は、10% PEG400 (Sigma, St. Louis, MO, Cat. 91893-1L-F)、5% クレモフォル EL (Sigma, Cat. C5135-500G) 及び 85% PBS (GENOME, Hangzhou, China, Cat. GNM14190) 中において製剤化された一方、イブルチニブ (Aikonchem) は、5% DMSO (Sigma, Cat. D8418) と 95% (20% H-β-CD) (Seebio, Shanghai, China, Cat. ACJ0024A) 中において製剤化された。インビトロ試験のために、イブルチニブを DMSO 中に溶解して 10mM 原液にし、無血清培地中に希釈して指定の濃度にした。化合物 6 (R16JA450041-A5s) は、Ascentage Pharma (Suzhou, China) によって合成された。ABT-199 は、Aikonchem (Nanjing, China, Cat. 2427965) から購入された。化合物 6 及び ABT-199 は、インビボ試験のために 10% エタノール (Sinopharma, Shanghai, China, Cat. 10009257)、30% ポリエチレングリコール 400 及び 60% フォーサル 50 PG (Lipoid GmbH, Germany, Cat. 368315-31700201006) 中において製剤化

された。インビトロで使用された化合物6をDMSO中に溶解して10mM原液にし、無血清培地で希釈して指定の濃度にした。この試験において使用される抗体は、Cell Signaling Technology (CST、China) から購入された：AKT (Cat. 4685S)、p-AKT (Ser473) (Cat. 4060S)、BAX (Cat. 5023)、Bcl-2 (Cat. 4223)、BIM (Cat. 2819S)、BTK (Cat. 8547S)、p-BTK (Tyr223) (Cat. 5082S)、カスパーゼ-2 (Cat. 9665S)、MCL-1 (Cat. 94296S)、PARP-1 (Cat. 9532)、 β -アクチン (Cat. 3700S)。

【0230】

細胞株

ヒトB細胞リンパ腫細胞株DOHH-2は、Shaomeng Wang博士 (University of Michigan, Ann Arbor, MI) によって提供された。ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫細胞株OCI-LY1は、Dajun Yang博士 (Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangdong, China) から得た。全ての細胞株が試験され、STR (短いタンデム反復) 分析によって立証された。DOHH-2細胞は、10%ウシ胎仔血清 (GIBCO, Australia, Cat. 10099-141) 及び1%ペニシリン/ストレプトマイシン (GENOME, Hangzhou, China, Cat. GNM15140) を補充したRPMI 1640培地 (GIBCO, China, Cat. C11875500BT) 中で培養された。OCI-LY1細胞は、20%ウシ胎仔血清及び1%ペニシリン/ストレプトマイシンを含有するIMDM (GIBCO, China, Cat. 12200036) 培地中で培養された。細胞は、5%CO₂ 及び95%の空気で加湿されたインキュベーター中において37℃で培養され、且つ維持された。

【0231】

細胞生存率アッセイ

細胞生存率は、製造業者の指示書に従ってCellTiter-Glo (登録商標) 発光細胞生存率アッセイ (Promega, China) を使用することによって決定された。手短に言えば、5000個の細胞を96ウェルプレートに播種し、単剤又は薬物の組合せで72時間処理した。薬物処理後、CellTiter-Glo (登録商標) 試薬を96ウェルプレートに加え (30 μ L/ウェル)、細胞とともに15分間インキュベートした。相対発光量 (RLU) は、マイクロプレートリーダー (BioTek, Synergy H1MF, USA) によって決定された。細胞生存率は、細胞生存率 = (平均RLU試料 - 平均RLUブランク) / (RLU細胞対照 - RLUブランク) $\times$ 100として計算された。IC₅₀値は、GraphPad Prismを使用して計算された。IC₅₀は、平均 $\pm$ 標準偏差 (SD) として表された。併用係数 (CI) 値は、CalcuSynソフトウェア (BIOSOFT, UK) によって計算された。一般に、相乗効果スコア > 1、CI < 0.9は、相乗的組合せ効果を示す。5+として標識されるCI < 0.1は、非常に強力な相乗的組合せ効果を示し、4+として標識される0.1~0.3のCIは、強力な相乗的組合せ効果を示し、3+として標識される0.3~0.7のCIは、中程度の相乗的組合せ効果を示す。

【0232】

(2) 実験結果

高いレベルのBCL2発現は、Bリンパ球腫瘍における芳しくない予後と関連して実証された。実際に、BCL2は、イブルチニブ抵抗性細胞株において上方制御され、これらの細胞は、Bcl-2阻害剤ABT-199及びそれとBTK阻害剤イブルチニブとの組合せに対して感受性である (Kuo et al., 2017)。化合物6は、BCL-xL又はMCL-1ではなく、BCL-2を選択的に阻害する新規の経口的に生体利用可能なBH3-ミメティックである。単剤としての化合物6の抗増殖性活性は、DLBCL及びFLに由来するものを含む様々な血液学的悪性腫瘍細胞株において、ABT-199よりも優れてはいないが、同等である (データは示さず)。本明細書で、本発明者らは、化合

物6及びイブルチニブの組合せ処理が、これらの血液学的悪性腫瘍細胞株において抗増殖性活性をさらに亢進できたかどうかを評価した。

【0233】

実験において、FL（図6A）及びDLBCL（図6B）細胞の増殖は、指定の濃度での化合物6、イブルチニブ又は両方の薬剤の組合せによる処理の72時間後のCell Titer-Glo（登録商標）細胞生存率アッセイによって評価された。細胞生存率に関する用量反応曲線（図6A左及び図6B左）及び薬物用量マトリックス（図6A右及び図6B右）が示される。指定の濃度での化合物6及びイブルチニブの組合せ処理のCI値は、CalcuSyn（BIOSOFT）によって計算された。CI<0.9は、2つの薬剤の相乗効果を示す。薬物用量マトリックスは、溶媒対照群に対する処理された細胞の増殖阻害のパーセンテージを示す。

10

【0234】

具体的には、ヒトFL DOHH-2（図6A）及びDLBCL OCI-LY1（図6B）細胞からの細胞生存率試験は、イブルチニブと組み合わせた化合物6の用量反応曲線が単剤単独と比較して左に移動したことを明らかにし、これは、相乗効果を示唆している。化合物6及びイブルチニブの併用係数（CI）は、示されるとおりの組合せの異なる投与量に関して計算された（図6A左及び図6B左）。DOHH2細胞株において、相乗効果及びCIは、低濃度の化合物6（0.41 nM）及びイブルチニブ（1.4 nM）以降から記録された。OCI-LY1細胞株において、相乗効果及びCIは、高濃度の化合物6（33 nM）及びイブルチニブ（1111 nM）以降で示された。DOHH2及びOCI-LY1における各濃度の組合せに関する増殖抑制のパーセンテージが得られ、薬物用量マトリックスとしてのプロットは、図6A右及び図6B右において示される。図6は、イブルチニブが、DLBCL及び濾胞性リンパ腫細胞における細胞増殖の阻害に対して化合物6と相乗作用することを示す。

20

【0235】

実施例9．FL及びDLBCL細胞株のアポトーシスに対するイブルチニブ又は化合物6単独並びにイブルチニブ及び化合物6の組合せの効果

（1）材料及び方法

試薬及び細胞株は、実施例8のセクション（1）において記載されるとおりであった。

【0236】

細胞アポトーシスのフローサイトメトリー分析

アポトーシスは、製造業者の指示書に従って、アネキシンV／ヨウ化プロピジウム（PI）色素（BD Biosciences, Cat. 556547）で評価された。手短に言えば、細胞を密度 2×10^5 細胞／ウェルで24ウェルプレート中に播種し、化合物6及び／又はイブルチニブ（Selleck）で処理して、アポトーシスを誘導した。24時間後、細胞を回収し、PBS（pH 7.4）で2回洗浄し、アネキシン-V及びヨウ化プロピジウム（PI）で15分間染色した。染色された試料を、フローサイトメーターAttune NxT（Life technologies）を使用して分析した。

【0237】

（2）実験結果

イブルチニブは、現在、CLL患者を治療するための通例の診療にあるが、イブルチニブにより誘導されるアポトーシスは、限定的なものであることが実証されている（Cinaret al., 2013; Deng et al., 2017）。本発明者らは、BTK及びBCLの阻害剤を使用して別個の生存経路を標的化することがアポトーシスの割合を亢進させ、且つ相乗的な抗増殖に寄与し得ると仮定した。

40

【0238】

実験において、化合物6及びイブルチニブによる組合せ処理は、アネキシン-V／ヨウ化プロピジウム（PI）の共染色後のフローサイトメトリー分析によりDOHH2及びOCI-LY1細胞に対するアポトーシス誘導の能力に関して評価された（図7A）。細胞がイブルチニブ単独で処理されたとき、以前に報告された研究（Deng et al., 2

50

017)と一致して、限定的なアポトーシス活性が観察された。化合物6で処理された細胞は、わずかに亢進されたアポトーシス活性を示した。注目すべきことに、化合物6及びイブルチニブの組合せ処理は、統計的有意性 ($p < 0.001$) を有して細胞のアポトーシスの増加をもたらした (図7B)。24時間の10 nM (DOHH-2) 若しくは15 nM (OCIE-LY1) の化合物6、100 nM (DOHH-2) 若しくは150 nM (OCIE-LY1) のイブルチニブ又は組合せで処理されたDOHH-2及びOCIE-LY1細胞株において同時染色するアネキシンV及びヨウ化プロピジウム (PI) によるアポトーシス細胞のフローサイトメトリー分析である。3つの独立した実験が実施され、代表的な結果が示される (7A)。アネキシンV陽性、PI陽性又は二重陽性のDOHH-2 (7B) 及びOCIE-LY1 (7C) 細胞のパーセンテージが棒グラフとしてプロットされ、平均±SEM ($n=3$) ($**p < 0.01$, $***p < 0.001$) として示される。図7は、インビトロでの化合物6及びイブルチニブによる組合せ処理によるFL及びDLBCL細胞のアポトーシスの相乗的な誘導を示す。

10

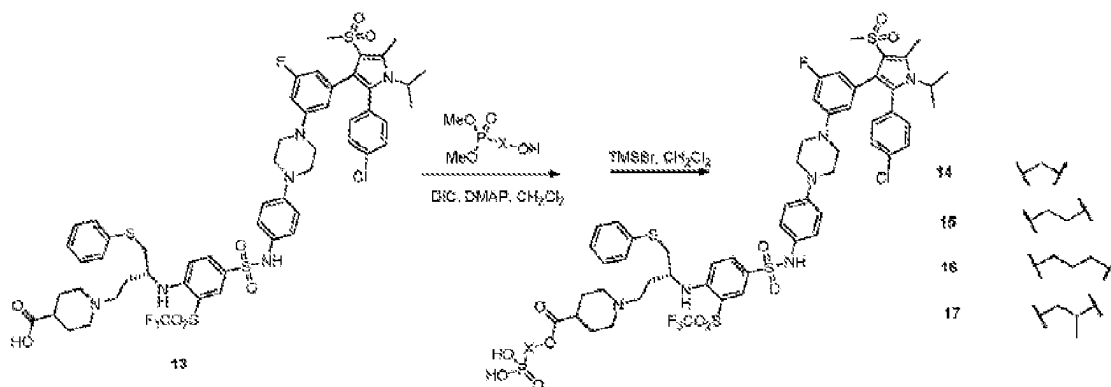
【0239】

実施例10. Bcl-2/Bcl-xL二重阻害剤の合成

化合物72: (R)-2-(1-(3-(4-(N-(4-(4-(3-(2-(4-クロロフェニル))-1-イソプロピル-5-メチル-4-(メチルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)フェニル)スルファモイル)-2-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニルアミノ)-4-(フェニルチオ)ブチル)ピペリジン-4-カルボニルオキシ)エチルホスホン酸。化合物72は、国際公開第2014/113413A1号パンフレットの明細書において記載されたとおり、以下の方法によって調製され得る。

20

【化42】



30

【0240】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 7.93 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=9.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.30–7.12 (m, 12H), 6.83–6.42 (m, 5H), 4.46–4.33 (m, 3H), 3.96 (s, 1H), 3.54–2.93 (m, 16H), 2.82 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.71–2.55 (m, 1H), 2.24–1.65 (m, 8H), 1.41 (d, $J=7.1$ Hz, 6H)。MS (ESI): m/z 1268.58 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

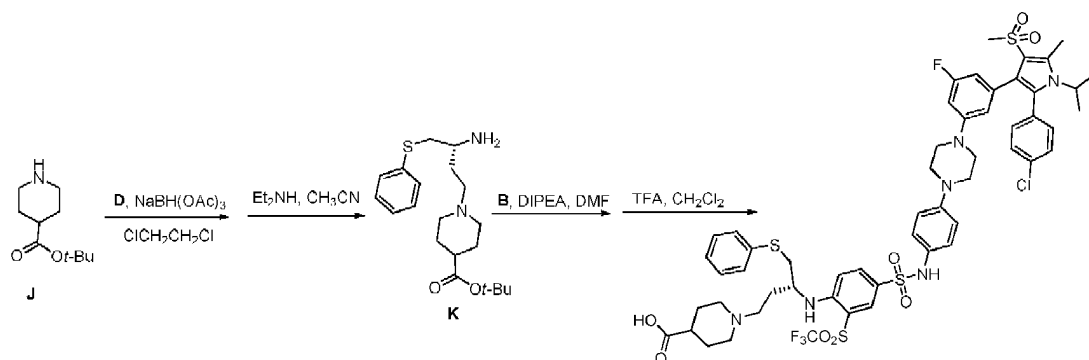
40

【0241】

化合物88: (R)-1-(3-(4-(N-(4-(4-(3-(2-(4-クロロフェニル))-1-イソプロピル-5-メチル-4-(メチルスルホニル)-1H-ピロール-3-イル)-5-フルオロフェニル)ピペラジーン-1-イル)フェニル)-スルファモイル)-2-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニルアミノ)-4-(フェニルチオ)ブチル)ピペリジン-4-カルボン酸。化合物88は、国際公開第2014/113413A1号パンフレットの明細書において記載されたとおり、以下の方法によって調製され得る。

50

【化 4 3】



10

【0 2 4 2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.32–7.14 (m, 7H), 7.11–6.81 (m, 6H), 6.63–6.47 (m, 2H), 6.43–6.30 (m, 1H), 4.33 (p, J=7.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.32–3.22 (m, 4H), 3.19–3.03 (m, 9H), 2.89 (s, 4H), 2.67 (s, 4H), 2.31–1.55 (m, 8H), 1.35 (d, J=7.0 Hz, 6H).

20

【0 2 4 3】

実施例 11. イブルチニブ抵抗性 DOHH2R 細胞株の確立

DOHH2は、Shaomeng Wang博士 (University of Michigan, Ann Arbor, MI) により提供されたヒト濾胞性リンパ腫 (FL、NHLに属する) 細胞株である。DOHH2細胞は、10% 仔ウシ血清、1% 抗生物質及び 5 µg/ml ベラパミル (カルシウムチャネル遮断薬) を含有する RPMI 1640 培地中で培養され、イブルチニブを、0.5 µM から 10 µM の徐々に増加させた濃度で加えた。約 3 ヶ月間の暴露後、DOHH2R-イブルチニブとも称されるイブルチニブ抵抗性 DOHH2R 細胞株を得た。DOHH2R-イブルチニブが安定化された後、その抵抗性を維持するために 10 µM イブルチニブを含有する培養培地中で培養が継続された。イブルチニブは、化合物 6 又は 88 による感受性試験でのみ存在しない。

30

【0 2 4 4】

細胞生存率アッセイ

細胞生存率は、製造業者の指示書に従って CellTiter-Glo (登録商標) 発光細胞生存率アッセイ (Promega, China) を使用することによって決定された。手短に言えば、5000 個の DOHH2R-イブルチニブ細胞を 96 ウェルプレート中に播種し、試験薬物で 24 又は 72 時間処理した。CellTiter-Glo 試薬を薬物処理後に 96 ウェルプレートに加え (30 µL/ウェル)、細胞とともに 15 分間インキュベートした。相対発光量 (RLU) は、マイクロプレートリーダー (BioTek, Synergy H1MF, USA) によって決定された。細胞生存率は、細胞生存率 = (平均 RLU 試料 - 平均 RLU ブランク) / (RLU 細胞対照 - RLU ブランク) × 100 として計算された。IC₅₀ 値は、GraphPad Prism を使用して計算された。IC₅₀ は、平均 ± 標準偏差 (SD) として表された。

40

【0 2 4 5】

イブルチニブの細胞生存率アッセイは、DOHH2細胞に対するイブルチニブの IC₅₀ 値が 0.07352 µM であったが、DOHH2R-イブルチニブ細胞株に対するイブルチニブの IC₅₀ 値が 12.19 µM であったことを示し、これは、160 倍の増加であり (図 8)、DOHH2R-イブルチニブ細胞がイブルチニブに対して抵抗性であったことを示している。

50

【0246】

細胞生存率に対するBCL-2阻害剤の効果は、それぞれDOHH2細胞及びイブルチニブ抵抗性DOHH2R-イブルチニブ細胞において試験された。2つのBCL-2阻害剤、化合物6及びABT-199が比較された。結果は、化合物6及びABT-199の両方が、DOHH2細胞の増殖を阻害するのに有効であったことを示し（図9）、且つ同様のIC50値（化合物6に関して0.0484μM及びABT-199に関して0.0511μM）を示したが、化合物6が、DOHH2R-イブルチニブ細胞の増殖に対してABT-199より著しく高い阻害効果を示すことを示し、これは、化合物6が、イブルチニブに対するDOHH2R-イブルチニブ細胞株の抵抗性をより一層克服できることを示している。DOHH2R-イブルチニブ細胞株に対する化合物6のIC50値は、0.648μMであったが、DOHH2R-イブルチニブ細胞株に対するABT-199のIC50値は、1.189であり、化合物6の効果より著しく劣っていた。

10

【0247】

細胞生存率に対するBCL-2/Bcl-xL二重阻害剤化合物88の効果は、それぞれDOHH2細胞及びイブルチニブ抵抗性DOHH2R-イブルチニブ細胞においてさらに試験された。結果は、化合物88が、0.017μMのIC50値を有してイブルチニブ抵抗性DOHH2R-イブルチニブ細胞の増殖を強力に阻害し、且つ24時間以内に細胞死を引き起こしたことを示した。

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

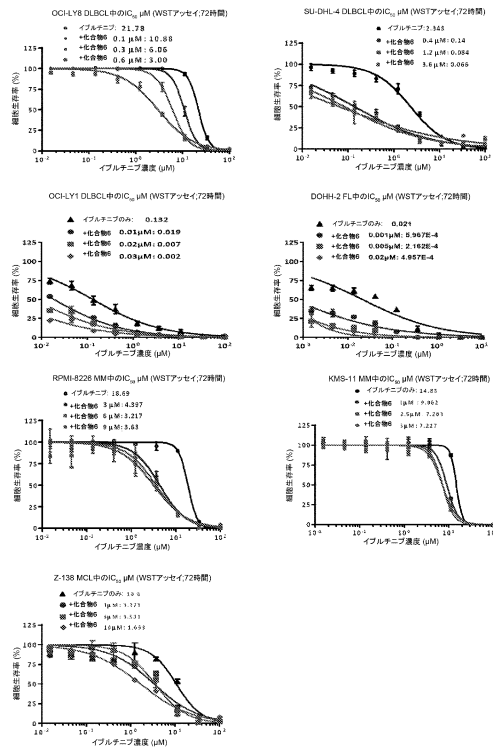


図 1

【図 2】

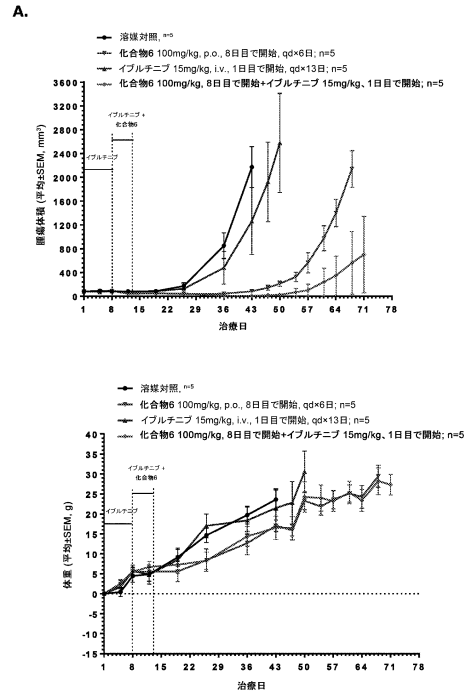


図 2

【図 3】

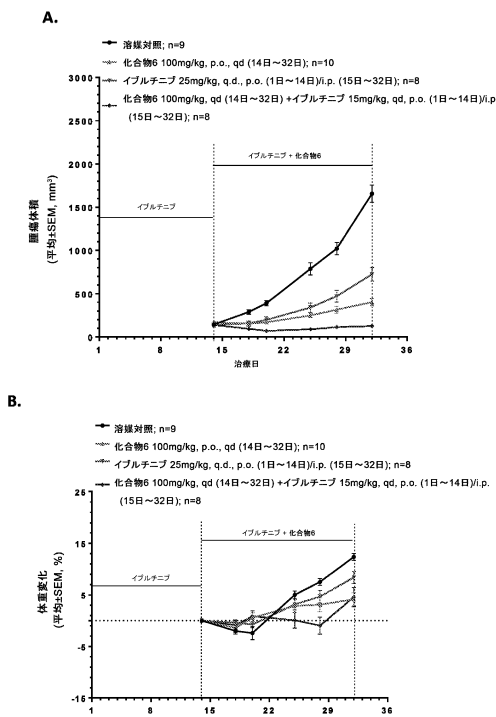


図 3

【図 4】

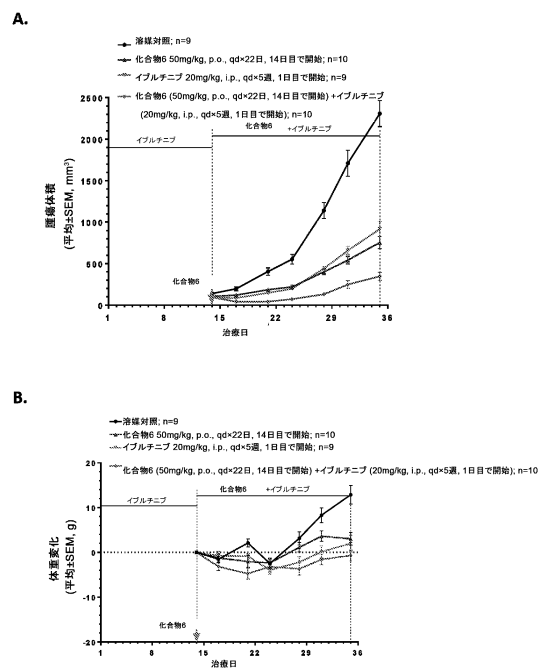


図 4

10

20

30

40

50

【図 5】

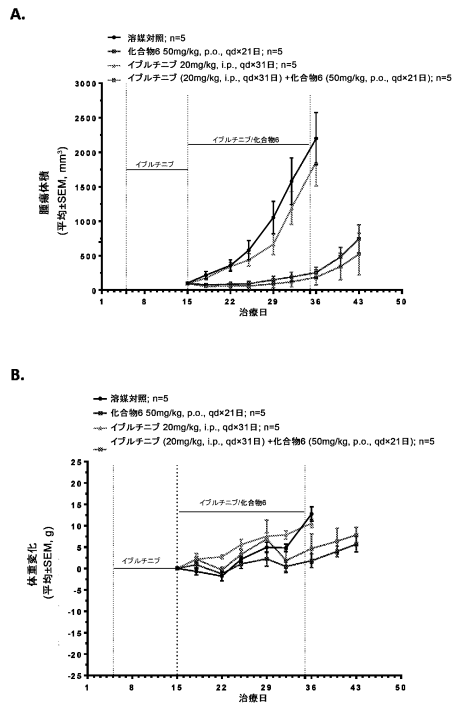


図 5

【図 6】

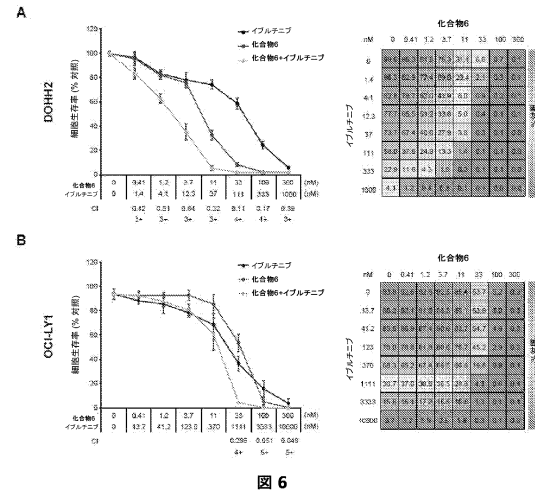


図 6

【図 7】

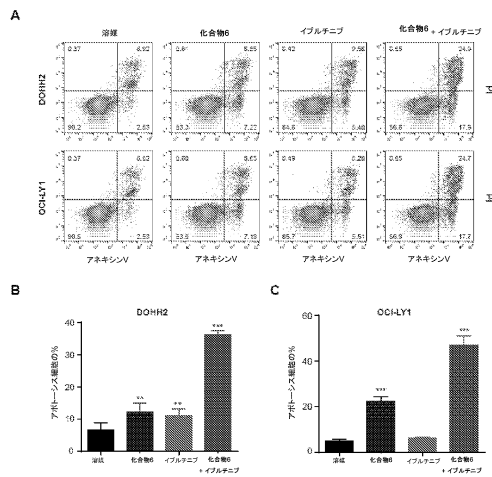


図 7

【図 8】

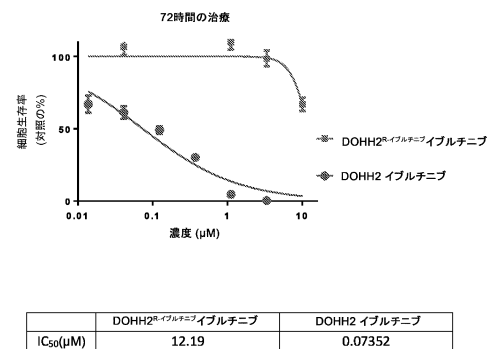


図 8

【図 9】

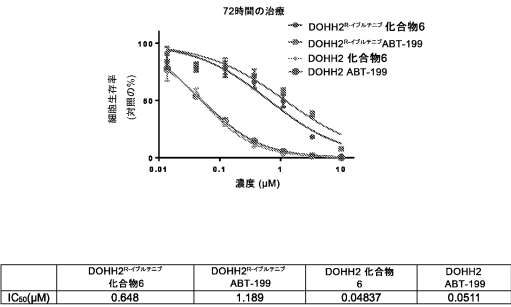


図 9

【図 10】

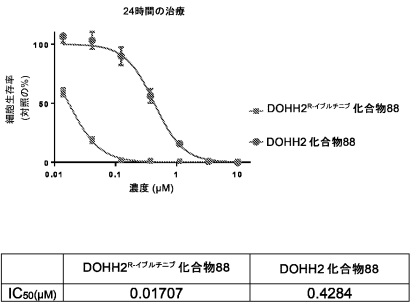


図 10

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 K	47/55	(2017.01)	A 6 1 K	47/55

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者 ターチュン ヤン

中華人民共和国, チアンスー 215000, スーチョウ, スーチョウ インダストリアル パーク, シンフー ストリート 218, ビルディング ビー7, ユニット 701

(72)発明者 イーファン チャイ

中華人民共和国, チアンスー 215000, スーチョウ, スーチョウ インダストリアル パーク, シンフー ストリート 218, ビルディング ビー7, ユニット 701

(72)発明者 ダグラス トン ファン

中華人民共和国, チアンスー 215000, スーチョウ, スーチョウ インダストリアル パーク, シンフー ストリート 218, ビルディング ビー7, ユニット 701

(72)発明者 ワン コアンフォン

中華人民共和国, チアンスー 215000, スーチョウ, スーチョウ インダストリアル パーク, シンフー ストリート 218, ビルディング ビー7, ユニット 701

(72)発明者 チャイ クオチン

中華人民共和国, チアンスー 215000, スーチョウ, スーチョウ インダストリアル パーク, シンフー ストリート 218, ビルディング ビー7, ユニット 701

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 国際公開第2018/027097 (WO, A1)

Ibrutinib Plus Venetoclax in CLL: High MRD-Negativity Rates, Reduced Risk for Tumor-Lysis Syndrome, 2018年07月10日, <https://ascopost.com/issues/july-10-2018/ibrutinib-plus-venetoclax-in-ctl/>, [令和3年10月28日検索]Phase 1b Results of a Phase 1b/2 Study of Obinutuzumab, Ibrutinib, and Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Vol.128(22), 2016年, p.639, <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.639.639>, [令和3年10月28日検索]インターネット<URL:<https://ashpublications.org/blood/article/128/22/639/98899/Phase-1b-Results-of-a-Phase-1b-2-Study-of>>

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)