

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-519727

(P2017-519727A)

(43) 公表日 平成29年7月20日(2017.7.20)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/551 (2006.01)**  
**A61P 35/00 (2006.01)**  
**A61P 43/00 (2006.01)**  
**A61K 45/00 (2006.01)**  
**A61K 31/436 (2006.01)**

F 1

A 61 K 31/551  
A 61 P 35/00  
A 61 P 43/00  
A 61 K 45/00  
A 61 K 31/436

テーマコード(参考)

4 C 076  
4 C 084  
4 C 086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-566962 (P2016-566962)  
(86) (22) 出願日 平成27年5月8日 (2015.5.8)  
(85) 翻訳文提出日 平成28年11月7日 (2016.11.7)  
(86) 國際出願番号 PCT/EP2015/060200  
(87) 國際公開番号 WO2015/169951  
(87) 國際公開日 平成27年11月12日 (2015.11.12)  
(31) 優先権主張番号 61/990,457  
(32) 優先日 平成26年5月8日 (2014.5.8)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 62/012,048  
(32) 優先日 平成26年6月13日 (2014.6.13)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 62/080,751  
(32) 優先日 平成26年11月17日 (2014.11.17)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 515080504  
オンコエシックス ゲーエムベーハー  
スイス国、6006 ルツエルン、ウェイ  
シュトラッセ 20  
(74) 代理人 100080791  
弁理士 高島 一  
(74) 代理人 100125070  
弁理士 土井 京子  
(74) 代理人 100136629  
弁理士 鎌田 光宣  
(74) 代理人 100121212  
弁理士 田村 弥栄子  
(74) 代理人 100163658  
弁理士 小池 順造

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】チエノトリアゾロジアゼピン化合物を用いる三種陰性乳癌の治療方法

## (57) 【要約】

m - TOR阻害剤 s 及び分裂阻害剤からなる群から選ばれる 1 種以上の化学療法剤と組み合わせて、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩又はその水和物又はその溶媒和物である医薬上許容される量の化合物を患者に投与する工程を含む哺乳動物における三種陰性乳癌の治療方法 :

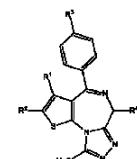
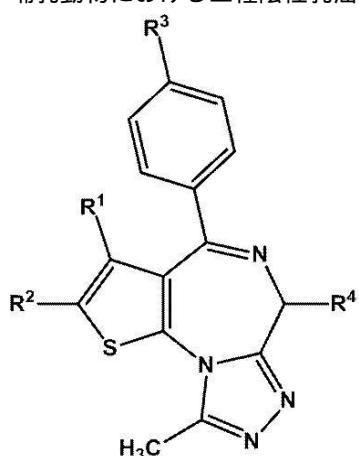
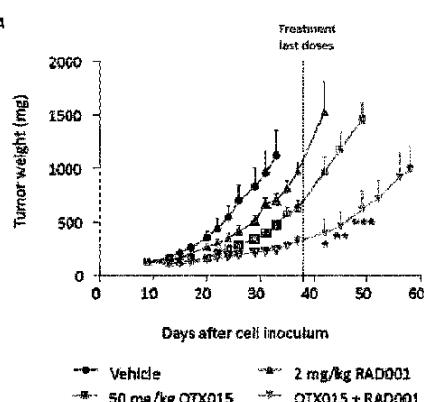


FIG. 1&amp;A

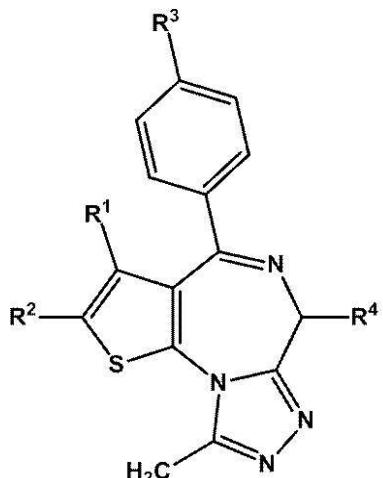


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物若しくはその医薬上許容される塩又はその水和物若しくはその溶媒和物である医薬上許容される量の化合物を患者に投与する工程を含む哺乳動物における三種陰性乳癌の治療方法：

## 【化1】



(1)

10

[式中、

20

R<sup>1</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、

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

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

R<sup>4</sup>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CO-NH-R<sup>9</sup>（式中、aは、1～4の整数であり、R<sup>9</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-COOR<sup>10</sup>（式中、bは、1～4の整数であり、R<sup>10</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキルである。）である。】。

30

## 【請求項2】

さらに、m-TOR阻害剤及び分裂阻害剤からなる群から選ばれる1種以上の化学療法剤を投与することを含む請求項1に記載の方法。

40

## 【請求項3】

式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物及び化学療法剤を、同時に投与する請求項2に記載の方法。

## 【請求項4】

式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物及び化学療法剤を、順次投与する請求項2に記載の方法。

## 【請求項5】

化学療法剤が、m-TOR阻害剤である請求項2～4の何れか1項に記載の方法。

## 【請求項6】

m-TOR阻害剤が、ラパマイシン、テムシロリムス、リダフォロリムス及びエベロリムスからなる群から選ばれる請求項5に記載の方法。

50

**【請求項 7】**

m TOR 阻害剤が、エベロリムスである請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

化学療法剤が、分裂阻害剤である請求項 2 ~ 4 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 9】**

分裂阻害剤が、ドセタキセルである請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物が：

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

からなる群から選ばれる請求項 1 ~ 9 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 11】**

式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド二水和物である請求項 10 に記載の方法。

**【請求項 12】**

式(1)で表されるチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドである請求項 10 に記載の方法。

**【請求項 13】**

チエノトリアゾロジアゼピン化合物が、固体分散体として形成する請求項 1 ~ 12 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 14】**

固体分散体が、式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又はその医薬上許容される塩又はその水和物；及び医薬上許容されるポリマーを含む請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 15】**

医薬上許容されるポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートであり、チエノトリアゾロジアゼピン化合物を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート(HPMCAS)に対して 1 : 3 ないし 1 : 1 の重量比で有する請求項 14 に記載の方法。

**【請求項 16】**

固体分散体が、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末 X 線回折パターンを示す請求項 13 ~ 15 の何れか 1 項に記載の方法。

**【請求項 17】**

固体分散体が、約 130 ないし約 140 の範囲内でガラス転移温度(Tg)の单一の変曲点を示す請求項 13 ~ 16 の何れか 1 項に記載の方法。

10

20

20

30

40

50

## 【請求項 18】

固体分散体が、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドニ水和物の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又はその医薬上許容される塩又はその水和物；及び医薬上許容されるポリマーを含む請求項13～17の何れか1項に記載の方法。

## 【請求項 19】

固体分散体が、(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドニ水和物の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す請求項18に記載の方法。

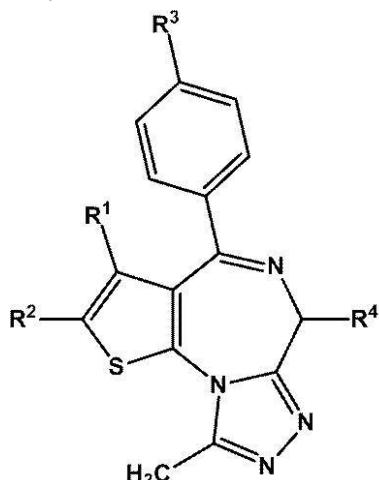
10

## 【請求項 20】

三種陰性乳癌の治療に用いるための式(1)の化合物又はその医薬上許容される塩又はその水和物又はその溶媒和物：

## 【化2】

(1)



20

[式中、

30

R<sup>1</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、

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

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

40

R<sup>4</sup>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CO-NH-R<sup>9</sup> (式中、aは、1～4の整数であり、R<sup>9</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。)又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-COOR<sub>10</sub> (式中、bは、1～4の整数であり、R<sup>10</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキルである。)である。】。

## 【請求項 21】

三種陰性乳癌の治療に用いるための請求項20に記載の化合物及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体。

## 【発明の詳細な説明】

50

**【技術分野】****【0001】**

本開示は、向上した溶解度及び生物学的利用能を有し且つ固体分散体の形態で提供できるチエノトリアゾロジアゼピン化合物を用いる三種陰性乳癌の治療方法を説明する。

**【背景技術】****【0002】**

本明細書の下記に記載される式(1)の化合物は、BRD2、BRD3及びBRD4を含むBET(bromodomains and extraterminal)タンパク質として知られるタンデムプロモドメイン(BRD)を含有する転写制御因子ファミリーに対するアセチル化ヒストンH4の結合を阻害することが示された。米国特許出願公開2010/0286127 A1号(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)を参照。BETタンパク質は、増殖及び分化のエピジェネティックな主要な制御因子として出現し、また、脂質異常症又は脂肪生成の不適切な調節、高い炎症性プロファイル及び心血管疾患及び2型糖尿病のリスク、及び関節リウマチ及び全身性エリテマトーデスのような自己免疫疾患に対する感受性の増大の傾向に関連している。これは、Denis、G.V.により「癌、肥満症、2型糖尿病及び炎症におけるプロモドメイン共活性化因子」Discov Med 2010;10:489-499(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)で報告されている。従って、式(1)の化合物は、様々な癌、心血管疾患、2型糖尿病及び自己免疫障害(例えば、関節リウマチ及び全身性エリテマトーデス)の治療に有用であり得る。

10

20

**【0003】**

三種陰性乳癌(TNBC)は、侵攻性であり、臨床的に、エストロゲン及びプログステロン受容体、並びにヒト上皮成長因子受容体2(HER2)の欠如によって定義される異種サブタイプグループの乳癌である。いくつかの治療選択肢は、細胞毒性化学療法を上回る臨床的有益性を示した。臨床研究は、50%を上回るヒト乳癌が、通常の乳房組織に比べてはるかに低い中央値のO<sub>2</sub>分圧をもたらし、それが、化学耐性及び放射線耐性と相關することを証明した。ここで、正常酸素圧環境及び低酸素環境、並びに抗腫瘍剤と組み合わせた場合における、化合物(1-1)(OTX015ともいう)の抗腫瘍活性を調査した。

30

**【発明の概要】****【0004】**

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の組成物を用いる三種陰性乳癌の治療方法を提供する。

**【0005】**

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のセクションIIII、IIV、V及びVIで説明される組成物の何れかに従う、固体分散体を含む医薬上許容される量の組成物を必要とする患者に投与することを含む哺乳動物における三種陰性乳癌の治療方法を提供する。

**【0006】**

いくつかの実施形態では、本開示は、三種陰性乳癌の治療に用いるための、式(1)、特に、式(1A)の化合物を提供する。

40

**【0007】**

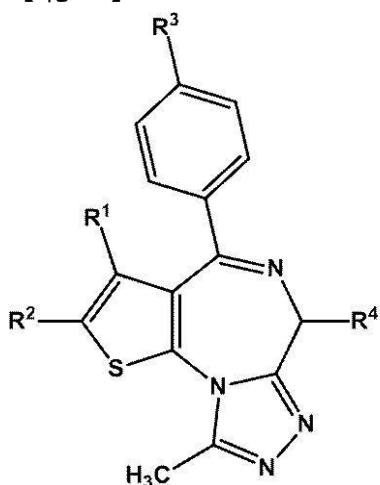
いくつかの実施形態では、本開示は、三種陰性乳癌の治療に用いるための、本明細書に記載のセクションIIII、IIV、V及びVIで説明される組成物の何れかに従う固体分散体を提供する。

**【0008】**

いくつかの実施形態では、本開示は、式(1)：

**【0009】**

## 【化1】



10

## 【0010】

[式中、

R<sup>1</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、R<sup>2</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、R<sup>3</sup>は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されてもよいフェニル；-NR<sup>5</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>（式中、R<sup>5</sup>は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、mは、0～4の整数であり、R<sup>6</sup>は、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。）；又は-NR<sup>7</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、nは、0～2の整数であり、R<sup>8</sup>は、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。）であり、R<sup>4</sup>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CO-NH-R<sup>9</sup>（式中、aは、1～4の整数であり、R<sup>9</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。）又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-COOR<sup>10</sup>（式中、bは、1～4の整数であり、R<sup>10</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキルである。）である。]

のチエノトリアゾロジアゼピン化合物又はその医薬上許容される塩又はその水和物又はその溶媒和物を、m-TOR阻害剤及び分裂阻害剤からなる群から選ばれる1種以上の化学療法剤と組み合わせて用いる三種陰性乳癌の治療方法を提供する。

20

30

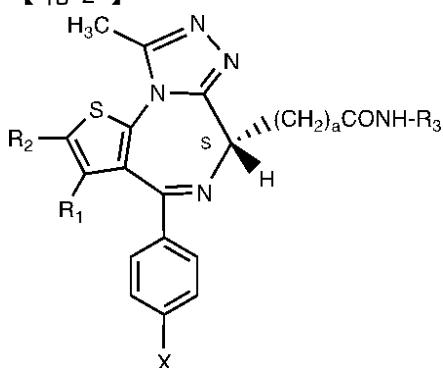
30

## 【0011】

いくつかの実施形態では、式(1)は、式(1A)：

## 【0012】

## 【化2】



40

## 【0013】

50

[式中、Xは、ハロゲンであり、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルであり、aは1～4の整数であり、R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、式(1)のR<sup>9</sup>で定義されるような置換基を有していてもよいフェニル、又は式(1)のR<sup>9</sup>で定義されるような置換基を有していてもよいヘテロアリールである。]、その医薬上許容される塩又はその水和物から選ばれる。

#### 【0014】

一つのこのような実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物及び医薬上許容されるポリマーを含む固体分散体として製剤化される。

10

#### 【0015】

ある実施形態では、式(1)は、(i)(S)-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ-[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド又はその二水和物；(ii)メチル(S)-{4-(3'-シアノビフェニル-4-イル)-2,3,9-トリメチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート、(iii)メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-(4-フェニルアミノフェニル)-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテート；及び(iv)メチル(S)-{2,3,9-トリメチル-4-(3-フェニルプロピオニルアミノ)フェニル}-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-6-イル}アセテートからなる群から選ばれる。

20

#### 【0016】

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

#### 【0017】

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

30

#### 【0018】

ある実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物及び化学療法剤を、同時に投与する。

#### 【0019】

ある実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物及び化学療法剤を、順次投与する。

40

#### 【0020】

ある実施形態では、m-TOR阻害剤が、エベロリムスであり、分裂阻害剤が、ドセタキセルである。

#### 【0021】

ある実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、固体分散体として形成する。ある実施形態では、固体分散体が、式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又はその医薬上許容される塩又はその水和物；及び医薬上許容されるポリマーを含む。ある実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートであり、チエノトリアゾロジアゼピン化合物を、ヒドロキシプロピルメチ

50

ルセルロースアセテートスクシネート( H P M C A S )に対して、1：3ないし1：1の重量比で有する。ある実施形態では、固体分散体は、約130ないし約140の範囲内のガラス転移温度( T g )の単一の変曲点を示す。

#### 【0022】

ある実施形態では、固体分散体は、( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ - [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ] - N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) アセトアミドニ水和物の非晶質チエノトリアゾジアゼピン化合物又はその医薬上許容される塩又はその水和物；及び医薬上許容されるポリマーを含む。ある実施形態では、固体分散体は、( S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 , 3 , 9 - トリメチル - 6 H - チエノ [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ - [ 4 , 3 - a ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 6 - イル ] - N - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) アセトアミドニ水和物の結晶質チエノトリアゾジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネートであり、チエノトリアゾジアゼピン化合物を、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート( H P M C A S )に対して、1：3ないし1：1の重量比で有する。ある実施形態では、固体分散体は、約130ないし約140の範囲のガラス転移温度( T g )の単一の変曲点を示す。

10

#### 【0023】

別段の定めがない限り、本明細書に記載の式(1)の化合物の何れの実施形態も、本明細書に記載の医薬組成物の任意の実施形態において用いることができると理解すべきである。さらに、別段の定めがない限り、本発明の実施形態として本明細書に記載の何れの化合物又は医薬組成物も、本明細書の実施形態で説明されるように、医薬として、特に、三種陰性乳癌の治療のために用いることができる。

20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0024】

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

30

#### 【0025】

図面において：

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

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

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

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

40

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

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

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

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

【図1I】図1Iは、25%の化合物(1-1)及びヒプロメロースフタレート( H P M

50

C P - H P 5 5 ) を含む固体分散体を含む実施例製剤の溶解プロファイルを説明する；

【図 1 J】図 1 J は、 5 0 % の化合物 ( 1 - 1 ) 及び H P M C P - H P 5 5 を含む固体分散体を含む実施例製剤の溶解プロファイルを説明する；

【図 2 A】図 2 A は、 2 5 % の化合物 ( 1 - 1 ) 及び P V P の固体分散体を含む実施例製剤の i n v i v o スクリーニングの結果を説明する；

【図 2 B】図 2 B は、 2 5 % の化合物 ( 1 - 1 ) 及び H M P C A S - M の固体分散体を含む実施例製剤の i n v i v o スクリーニングの結果を説明する；

【図 2 C】図 2 C は、 5 0 % の化合物 ( 1 - 1 ) 及び H M P C A S - M の固体分散体を含む実施例製剤の i n v i v o スクリーニングの結果を説明する；

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

【図 4 A】図 4 A は、 周囲条件下で平衡化させた 2 5 % の化合物 ( 1 - 1 ) 及び P V P の固体分散体の改良型示差走査熱量計のトレースを説明する；

【図 4 B】図 4 B は、 周囲条件下で平衡化させた 2 5 % の化合物 ( 1 - 1 ) 及び H M P C A S - M の固体分散体の改良型示差走査熱量計のトレースを説明する；

【図 4 C】図 4 C は、 周囲条件下で平衡化させた 5 0 % の化合物 ( 1 - 1 ) 及び H M P C A S - M の固体分散体の改良型示差走査熱量計のトレースを説明する；

【図 5】図 5 は、 2 5 % の化合物 ( 1 - 1 ) 及び P V P 又は H M P C A S - M の固体分散体、 及び 5 0 % の化合物 ( 1 - 1 ) 及び H P M C A S - M G の固体分散体についてのガラス転移温度 ( T g ) の相対湿度 ( R H ) に対するプロットを説明する；

【図 6】図 6 は、 7 5 % の相対湿度下で平衡化させた 2 5 % の化合物 ( 1 - 1 ) 及び P V P の固体分散体の改良型示差走査熱量計のトレースを説明する；

【図 7】図 7 B は、 1 m g / k g 静脈内投与 ( 黒四角 ) 後、 及び 2 5 % の化合物 ( 1 - 1 ) : P V P ( 白丸 ) 、 2 5 % の化合物 ( 1 - 1 ) : H P M C A S - M G ( 白三角 ) 、 及び 5 0 % の化合物 ( 1 - 1 ) : H P M C A S - M G ( 白逆三角 ) としての 3 m g / k g 経口投与後の化合物 ( 1 - 1 ) の血漿濃度の時間に対する曲線を説明する。図 7 A は、 片対数目盛に対してプロットされた同じデータを示す；

【図 8】図 8 B は、 2 5 % の化合物 ( 1 - 1 ) : P V P ( 白丸 ) 、 2 5 % の化合物 ( 1 - 1 ) : H P M C A S - M G ( 白三角 ) 及び 5 0 % の化合物 ( 1 - 1 ) : H P M C A S - M G ( 白逆三角 ) としての 3 m g / k g 経口投与後の化合物 ( 1 - 1 ) の血漿濃度の時間に対する曲線を説明する。図 8 A は、 片対数目盛に対してプロットされた同じデータを示す；

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

【図 1 0】図 1 0 は、 4 0 及び相対湿度 7 5 % での 1 か月後における H P M C A S - M G 中の化合物 ( 1 - 1 ) の固体分散体の粉末 X 線回析プロファイルを説明する；

【図 1 1】図 1 1 は、 4 0 及び相対湿度 7 5 % での 2 か月後における H P M C A S - M G 中の化合物 ( 1 - 1 ) の固体分散体の粉末 X 線回析プロファイルを説明する； 及び

【図 1 2】図 1 2 は、 4 0 及び相対湿度 7 5 % での 3 か月後における H P M C A S - M G 中の化合物 ( 1 - 1 ) の固体分散体の粉末 X 線回析プロファイルを説明する。

【図 1 3】図 1 3 は、 化合物 ( 1 - 1 ) で処理した H C C 1 9 3 7 、 M D A - M B - 2 3 1 及び M D A - M B - 4 6 8 細胞株についての G I 5 0 及び E<sub>m a x</sub> 値を説明する；

【図 1 4 A】図 1 4 A は、 H C C 1 9 3 7 細胞株に対する薬剤不含培地及び化合物 ( 1 - 1 ) についての経時的な G 1 相、 S 相、 G 2 / M 相の細胞周期 % を説明する；

【図 1 4 B】図 1 4 B は、 M D A - M B - 2 3 1 細胞株に対する薬剤不含培地及び化合物 ( 1 - 1 ) についての経時的な G 1 相、 S 相、 G 2 / M 相の細胞周期 % を説明する；

【図 1 4 C】図 1 4 C は、 M D A - M B - 4 6 8 細胞株に対する薬剤不含培地及び化合物 ( 1 - 1 ) についての経時的な G 1 相、 S 相、 G 2 / M 相の細胞周期 % を説明する；

【図 1 5 A】図 1 5 A は、 H C C 1 9 3 7 、 M D A - M B - 2 3 1 及び M D A - M B - 4 6 8 細胞株に対する C - M Y C 、 B R D 2 、 B R D 3 、 B R D 4 及び - チュープリンに

10

20

30

40

40

50

についての基本ウエスタンプロットプロファイルを説明する；

【図15B】図15Bは、HCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞株についての基本レベルのC-MYCの蛍光強度を説明する；

【図15C】図15Cは、HCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞株についての基本レベルのBRD2の蛍光強度を説明する；

【図15D】図15Dは、HCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞株についての基本レベルのBRD3の蛍光強度を説明する；

【図15E】図15Eは、HCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞株についての基本レベルのBRD4の蛍光強度を説明する；

【図16A】図16Aは、650nMの化合物(1-1)で処理したHCC1937株についてのC-MYC、BRD2、BRD3、BRD4及び-チューブリンのウエスタンプロットプロファイルを説明する；

【図16B】図16Bは、75nMの化合物(1-1)で処理したMDA-MB-231細胞株についてのC-MYC、BRD2、BRD3、BRD4及び-チューブリンのウエスタンプロットプロファイルを説明する；

【図16C】図16Cは、650nMの化合物(1-1)で処理したMDA-MB-468細胞株についてのC-MYC、BRD2、BRD3、BRD4及び-チューブリンのウエスタンプロットプロファイルを説明する；

【図16D】図16Dは、HCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞株をそれぞれ24、48及び72時間、650nM、75nM、650nMの化合物(1-1)で処理した場合のC-MYCの蛍光強度を説明する；

【図16E】図16Eは、HCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞株をそれぞれ24、48及び72時間、650nM、75nM、650nMの化合物(1-1)で処理した場合のBRD2の蛍光強度を説明する；

【図16F】図16Fは、HCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞株をそれぞれ24、48及び72時間、650nM、75nM、650nMの化合物(1-1)で処理した場合のBRD3の蛍光強度を説明する；

【図16G】図16Gは、HCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞株をそれぞれ24、48及び72時間、650nM、75nM、650nMの化合物(1-1)で処理した場合のBRD4の蛍光強度を説明する；

【図17】図17A及びBは、ペロリムスと組み合わせた化合物(1-1)に対するHCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞株のコンビネーションインデックス値を説明する。

【図18A】図18Aは、対照、化合物(1-1)、ペロリムス及びペロリムスと組み合わせた化合物(1-1)の細胞接種後の日数に対する腫瘍重量を説明する；及び

【図18B】図18Bは、対照、化合物(1-1)、ペロリムス及びペロリムスと組み合わせた化合物(1-1)の細胞接種後の日数に対する体重を説明する。

【図19】図19は、三種陰性乳癌細胞株における経時的な細胞周期に対する化合物(1-1)の効果を説明する；

【図20】図20A及び20Bは、BRD2/3/4及びc-Myc発現に対する化合物(1-1)の効果を説明する；及び

【図21】図21は、正常酸素圧及び低酸素状態下のTNBC細胞株における48及び72時間後のエベロリムス(A)又はドセタキセル(B)と組み合わせた化合物(1-1)の効果を説明する。

【発明の詳細な説明】

【0026】

本主題は、以下において、代表的な実施形態が示される添付の図面及び実施例を参考することによって、直ちにより十分に開示されるであろう。しかしながら、本主題は異なる形式で実施可能であり、本明細書に明記される実施形態に限定されると解釈されるべきではない。むしろ、これらの実施形態は、開示し、当業者が実施可能とするために提供され

10

20

30

40

50

る。別段の定めがない限り、本明細書で用いられている全ての技術用語及び科学用語は、主題が属する技術分野の当業者に一般的に理解されるものと同様の意味を有する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許及びその他の参考文献は、それらの全体が参照により組み込まれる。

【0027】

(I. 定義)

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

【0028】

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

【0029】

用語「アルケニル基」が単独で或いは置換基群の一部として用いられるかどうかにかかわらず、例えば、「C<sub>1-4</sub>アルケニル(アリール)」とは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する分枝鎖又は直鎖の一価の部分不飽和炭化水素基を言う。そのような二重結合は、元のアルキル分子の隣接した2個の炭素原子それから1個の水素原子を除去することにより誘導される。その基は、1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することにより誘導される。原子は、二重結合の周りをcis(Z)又はtrans(E)配座の何れによっても配置していてもよい。代表的なアルケニル基としては、エチル、プロペニル、アリル(2-プロペニル)、ブテニル等が挙げられるが、これらに限定されない。実施例は、C<sub>1-4</sub>アルケニル基又はC<sub>2-4</sub>アルケニル基を含む。

【0030】

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

【0031】

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

【0032】

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

【0033】

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

【0034】

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

【0035】

記号「

【0036】

【化3】

【0037】

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

10

20

30

40

50

## 【0038】

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

## 【0039】

用語「立体異性体」は、本明細書で用いられる場合に、全ての幾何異性体、エナンチオマー又はジアステレオマーからなる。本発明は、これらの化合物及びその混合物の様々な立体異性体を包含する。また、開示された化合物の配座異性体及び回転異性体も考慮される。10

## 【0040】

本明細書で用いられる用語「立体選択的合成」は、単一の反応物質が、新たな立体中心が形成され或いは予め存在するものを変換する間に不均等な立体異性体の混合物を形成する化学反応或いは酵素反応を示し、それは、当技術分野でよく知られている。立体選択的合成は、エナンチオ選択的変換及びジアステレオ選択的変換の両方を包含する。例えば、Carreira, E. M. and Kvaerno, L., Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009を参照のこと。20

## 【0041】

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

## 【0042】

本明細書で用いられる用語「治療有効量」とは、その量のチエノトリアゾロジアゼピン又は他の薬学的に活性な薬剤を受け入れていない対応する患者と比較して、疾患、障害又は副作用の、改善処置、治癒、予防又は向上、或いは疾患又は障害の進行の減速をもたらす、本発明のチエノトリアゾロジアゼピン又は任意の他の薬学的に活性な薬剤の任意の量を言う。30

## 【0043】

用語「約」は+/-10%を意味する。ある実施形態では、+/-5%を意味する。

## 【0044】

本出願及び後述する特許請求の範囲を通じて、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、語句「含む（comprise）」又は「含む（comprises）」又は「含む（comprising）」のような変形は、定められた完全体の段階又は完全体若しくは段階の集合を包含することを意味すると理解されるべきであるが、いかなる他の完全体若しくは工程又は完全体若しくは工程の集合も排除されることを意味すると理解するべきではない。さらに、語句「含む（comprise）」は「から成る（consist of）」の意味を含むと理解すべきである。40

## 【0045】

今回、本明細書の以下に記載の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、医薬上許容されるポリマーと共に固体分散体として製剤化し、胃腸管から循環への医薬成分を高吸収で提供する経口製剤を提供することができる事が見出された。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒプロメロースアセテートスクシネット（ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット又はHPMCA Sともいう）である。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ポリビニルピロリドン（PVP）である。

## 【0046】

いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネット（HPMCA S）としては、9%アセチル/11%スクシノイルを有するMグレード（50

例、 $5\text{ }\mu\text{m}$ の平均粒径を有するH P M C A S（即ち、H P M C A S - M F、微粉末グレード）又は $1\text{ mm}$ の平均粒径を有するH P M C A S（即ち、H P M C A S - M G、顆粒グレード）、 $12\%$ アセチル/ $6\%$ スクシノイルを有するHグレード（例、 $5\text{ }\mu\text{m}$ の平均粒径を有するH P M C A S（即ち、H P M C A S - H F、微粉末グレード）又は $1\text{ mm}$ の平均粒径を有するH P M C A S（即ち、H P M C A S - H G、顆粒グレード））、及び $8\%$ アセチル/ $15\%$ スクシノイルを有するLグレード（例、 $5\text{ }\mu\text{m}$ の平均粒径を有するH P M C A S（即ち、H P M C A S - L F、微粉末グレード）又は $1\text{ mm}$ の平均粒径を有するH P M C A S（即ち、H P M C A S - L G、顆粒グレード））が挙げられ得る。

#### 【0047】

いくつかの実施形態では、ポリビニルピロリドンは、約 $2,500$ の分子量（K o l l i d o n（登録商標）12 P F、 $2,000$ ないし $3,000$ の範囲の量平均分子量）、約 $9,000$ の分子量（K o l l i d o n（登録商標）17 P F、 $7,000$ ないし $11,000$ の範囲の量平均分子量）、約 $25,000$ の分子量（K o l l i d o n（登録商標）25、 $28,000$ ないし $34,000$ の範囲の量平均分子量）、約 $50,000$ の分子量（K o l l i d o n（登録商標）30、 $44,000$ ないし $54,000$ の範囲の量平均分子量）、又は約 $1,250,000$ の分子量（K o l l i d o n（登録商標）90又はK o l l i d o n（登録商標）90 F、 $1,000,000$ ないし $1,500,000$ の範囲の量平均分子量）を有していてもよい。

#### 【0048】

##### （I I . 治療方法）

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の組成物を用いる三種陰性乳癌の治療方法を提供する。

#### 【0049】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のセクションI I I、I V、V及びV Iで説明される組成物の何れかに従う、固体分散体を含む医薬上許容される量の組成物を必要とする患者に投与することを含む、哺乳動物における三種陰性乳癌の治療方法を提供する。

#### 【0050】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載のセクションI I I、I V、V及びV Iで説明される組成物の何れかに従う、医薬製剤を含む医薬上許容される量の組成物を必要とする患者に投与することを含む、哺乳動物における三種陰性乳癌の治療方法を提供する。

#### 【0051】

いくつかの実施形態では、本開示は、三種陰性乳癌の治療に用いるための、式（1）、特に、式（1 A）の化合物を提供する。

#### 【0052】

いくつかの実施形態では、本開示は、三種陰性乳癌の治療に用いるための本明細書に記載のセクションI I I、I V、V及びV Iで説明される組成物の何れかに従う固体分散体を提供する。

#### 【0053】

いくつかの実施形態では、三種陰性乳癌の治療方法は、式（1）：

#### 【0054】

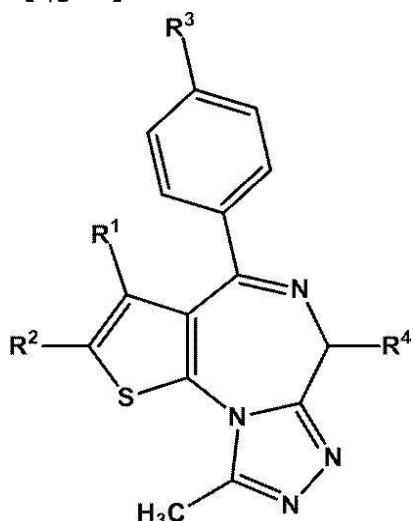
10

20

30

40

## 【化4】



10

## 【0055】

[式中、

R<sup>1</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、R<sup>2</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、R<sup>3</sup>は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されてもよいフェニル；-NR<sup>5</sup>- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>（式中、R<sup>5</sup>は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、mは、0～4の整数であり、R<sup>6</sup>は、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。）；又は-NR<sup>7</sup>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>8</sup>（式中、R<sup>7</sup>は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、nは、0～2の整数であり、R<sup>8</sup>は、ハロゲン原子で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。）であり、R<sup>4</sup>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CO-NH-R<sup>9</sup>（式中、aは、1～4の整数であり、R<sup>9</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキル；1～4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1～4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されてもよいフェニル又はピリジルである。）又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-COOR<sup>10</sup>（式中、bは、1～4の整数であり、R<sup>10</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキルである。）である。]

20

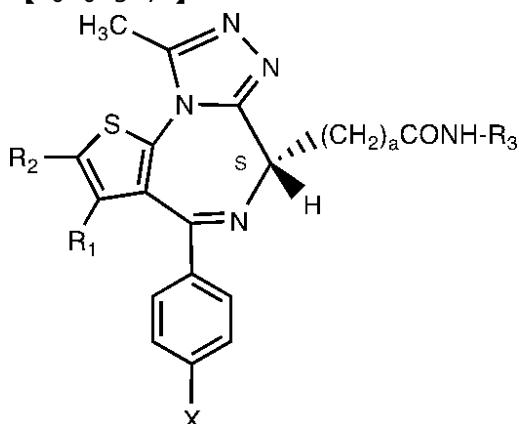
のチエノトリアゾロジアゼピン化合物（その任意の塩、その異性体、そのエナンチオマー、そのラセミ化合物、その水和物、その溶媒和物、その代謝物、及びその多形体を含む）を使用する。

30

## 【0056】

いくつかの実施形態では、式(1)は、式(1A)：

## 【0057】



40

50

## 【0058】

[式中、Xは、ハロゲンであり、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、aは1~4の整数であり、R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、式(1)のR<sup>9</sup>で定義されるような置換基を有していてもよいフェニル、又は式(1)のR<sup>9</sup>で定義されるような置換基を有していてもよいヘテロアリールである。]、その医薬上許容される塩又はその水和物から選ばれる。

## 【0059】

一つのこのような実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物及び医薬上許容されるポリマーを含む固体分散体として製剤化される。

10

## 【0060】

本発明において、「治療」又は「治療する」とは、例えば、三種陰性乳癌又は症状を緩和すること、三種陰性乳癌又は症状の発病を予防すること、或いは三種陰性乳癌の発症前の状態を回復することを目指して、三種陰性乳癌を患っている又は三種陰性乳癌を発症するリスクがあると医師に診断された人(患者)に、本発明の活性成分を投与することの働き又は作用をいう。

## 【0061】

## (I I I . チエノトリアゾロジアゼピン化合物)

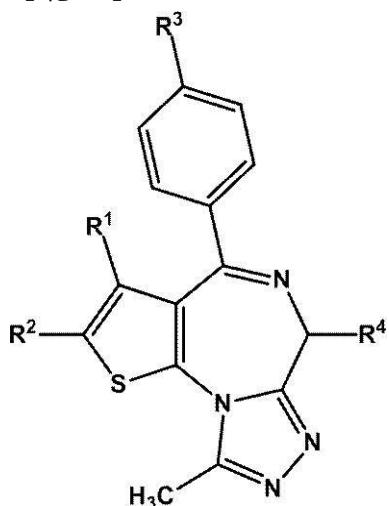
ある実施形態では、本発明の製剤で用いられるチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、式(1)：

20

## 【0062】

## 【化5】

(1)



30

## 【0063】

## [式中、

R<sup>1</sup>は、1~4の炭素数を有するアルキルであり、

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

40

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

R<sup>4</sup>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-CO-NH-R<sup>9</sup> (式中、aは、1~4の整数であり、R<sup>9</sup>は、1~4の炭素数を有するアルキル；1~4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1~

50

4の炭素数を有するアルコキシ；又は1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシリ基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。)又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-COOR<sup>10</sup>(式中、bは、1～4の整数であり、R<sup>10</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキルである。)である。]

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

#### 【0064】

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

#### 【0065】

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

#### 【0066】

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

#### 【0067】

式(1)の化合物の特定の同位体標識体(例えば、放射性同位体を組み込んだもの)は、薬剤及び/又は基質組織内分布研究に有用である。このために、放射性同位体の三重水素(<sup>3</sup>H)及び炭素14(<sup>14</sup>C)が、その組み込みの容易性及び迅速な検出手段の観点から特に有用である。重水素(<sup>2</sup>H)のようなより重い同位体での置き換えは、より大き

10

20

30

40

50

な代謝安定性からの特定の治療の利点（例えば、増大した *i n v i v o* 半減期又は低減した必要用量）をもたらし得る。従って、ある状況下で好まれ得る。<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F、<sup>15</sup>O、及び<sup>13</sup>Nのような陽電子放射同位体での置き換えは、基質受容体占有率を試験するための陽電子放射断層撮影法（P E T）研究で使用することができる。

#### 【0068】

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

10

20

30

#### 【0069】

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

#### 【0070】

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

#### 【0071】

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

40

#### 【0072】

#### 【化6】

---

#### 【0073】

を、単結合、二重結合又は三重結合であり得る結合を示すために使用してもよい。炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基は、「Z」又は「E」配置であるとして指定される。ここで、用語「Z」及び「E」は、I U P A C 基準に従って使用される。特に定めのない限り、二重結合を示す構造は、「E」及び「Z」異性体の両方を包含する。別 の方法では、炭素 - 炭素二重結合の周りの置換基は、「c i s」又は「t r a n s」として言及することが

50

できる。ここで、「c i s」は、二重結合の同じ側における置換基を示し、「t r a n s」は、二重結合の反対側における置換基を示す。また、炭素環の周りの置換基の配置は、「c i s」又は「t r a n s」として指定することができる。用語「c i s」は、環平面の同じ側の置換基を示し、用語「t r a n s」は、環平面の反対側の置換基を示す。置換基が環平面の同じ側及び反対側両方に配置される化合物の混合物は、「c i s / t r a n s」又は「Z / E」を指定する。

#### 【0074】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、単結晶形又は多結晶形又は多形体で存在し得る。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、その非晶質形態を含む。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、その单一の多形体を含む。他の実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、その多形体の混合物を含む。他の実施形態では、化合物は、結晶形である。10

#### 【0075】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、単一エナンチオマーとして或いは鏡像異性的に豊富な形態で存在し得る。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、80%を超える鏡像体過剰率で存在する。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、90%を超える鏡像体過剰率で存在する。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、98%を超える鏡像体過剰率で存在する。ある実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、99%を超える鏡像体過剰率で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、及び少なくとも99%の鏡像体過剰率からなる群から選ばれる鏡像体過剰率で存在する。20

#### 【0076】

1対のエナンチオマーについては、エナンチオマーE2に対するエナンチオマーE1の鏡像体過剰率(e e)は、以下の方程式eq.(1)を用いて計算することができる：30

#### 【0077】

#### 【数1】

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

#### 【0078】

E1とE2の相対量は、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、核磁気共鳴(NMR)又は任意の他の適切な方法により決定することができる。いくつかの実施形態では、エナンチオマー化合物の純度は、とりわけ副生成物及び/又は未反応物又は試薬を含み得る他の物質の量に対するエナンチオマーE1及びE2の量について言及してもよい。40

#### 【0079】

いくつかの実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、以下の表Aにリストされたチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)~(1-18)が挙げられるが、これらに限定されない。

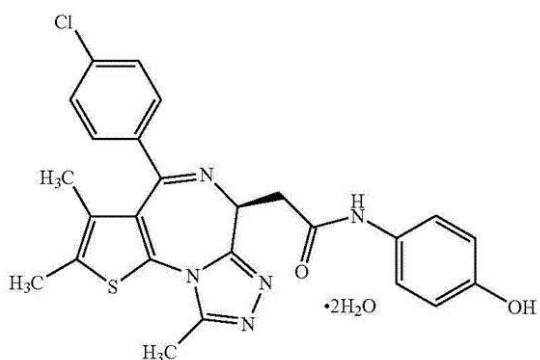
#### 【0080】

表A：本明細書に記載の製剤で使用され得る代表的な化合物：

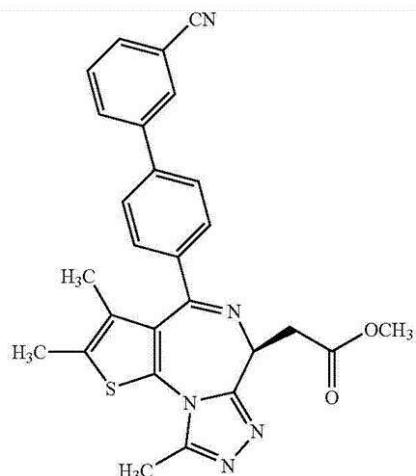
#### 【0081】

【表A - 1】

(1-1)

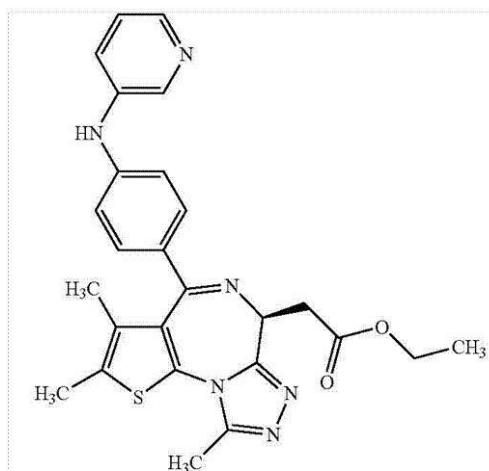


(1-2)

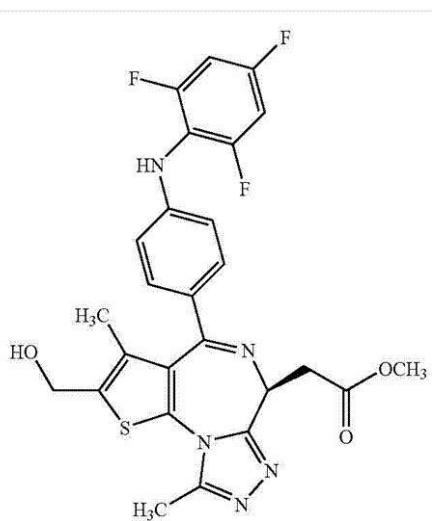


10

(1-3)



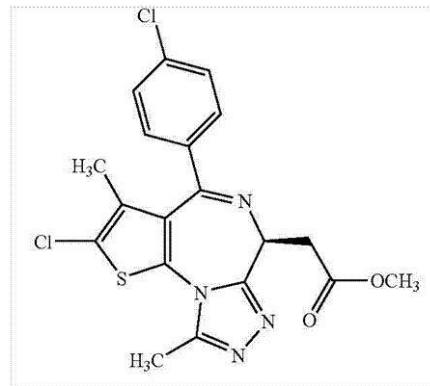
(1-4)



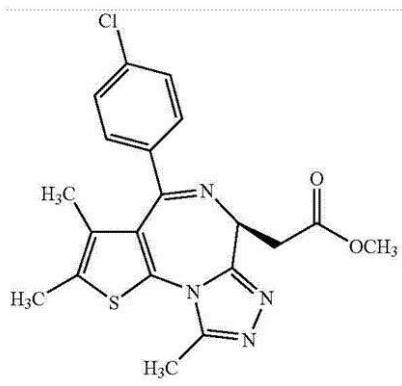
20

30

(1-5)



(1-6)

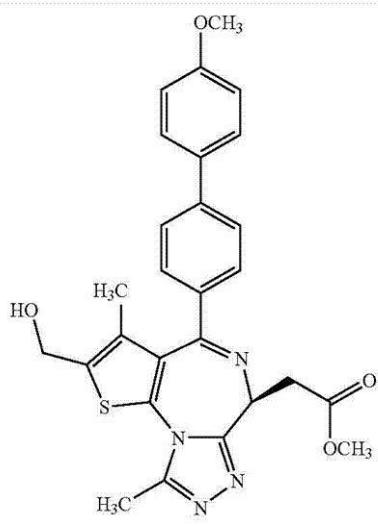


40

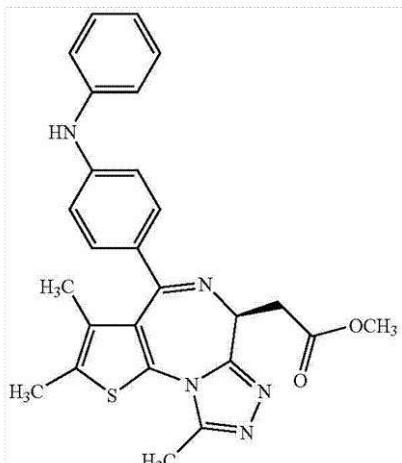
【 0 0 8 2 】

【表A - 2】

(1-7)

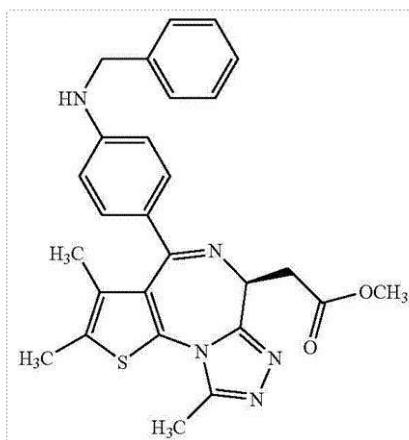


(1-8)

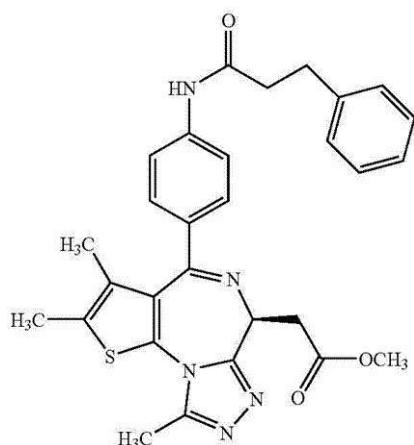


10

(1-9)



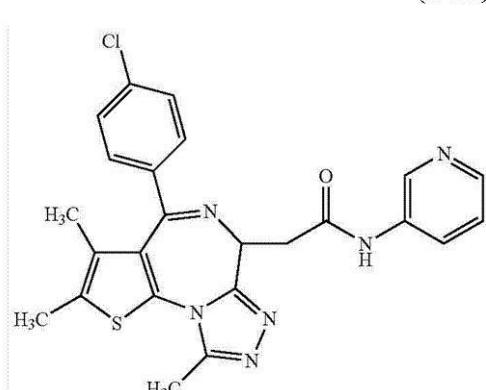
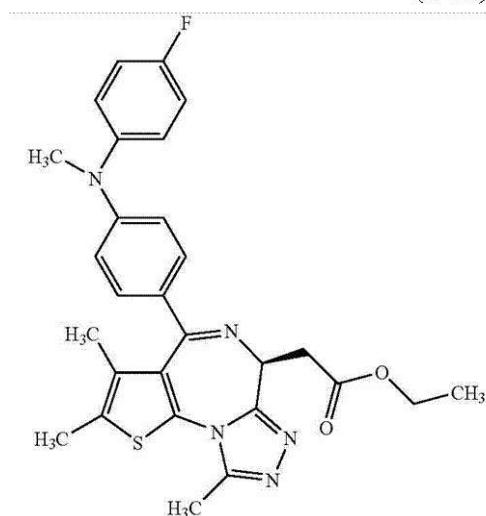
(1-10)



20

30

(1-11)

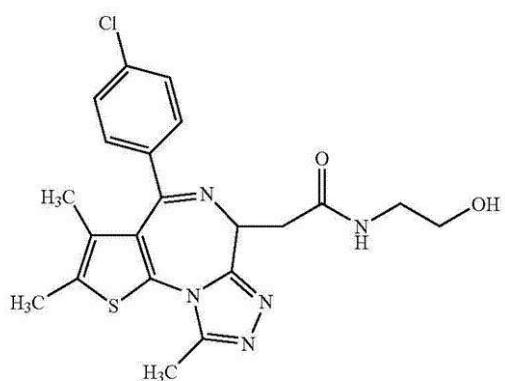
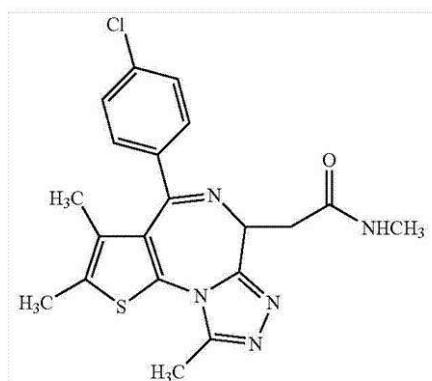


40

【0 0 8 3】

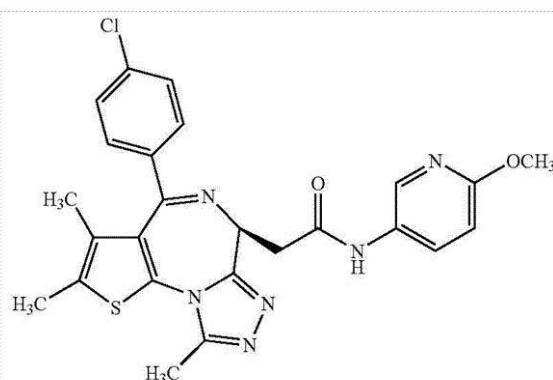
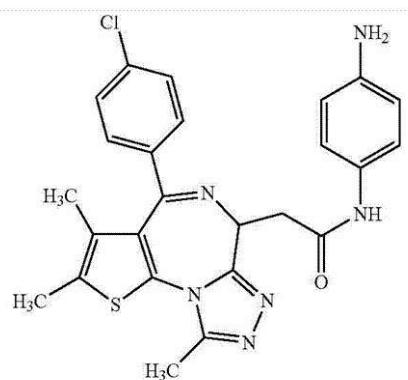
【表A - 3】

(1-13)



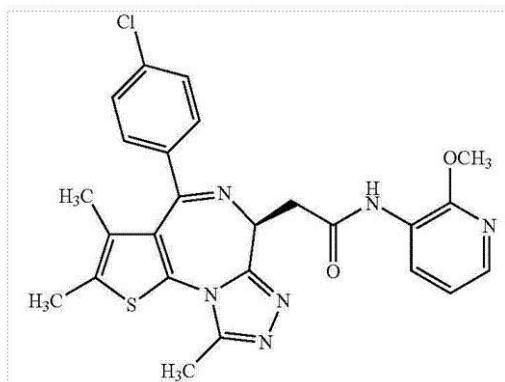
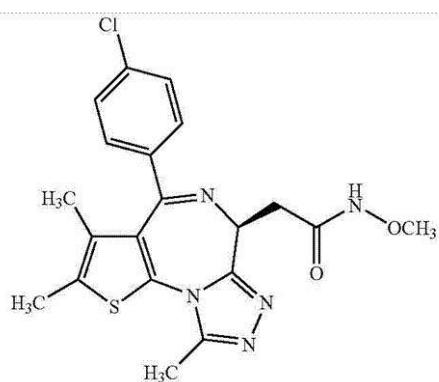
10

(1-15)



20

(1-17)



30

## 【0084】

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

40

50

**【 0 0 8 5 】**

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

**【 0 0 8 6 】**

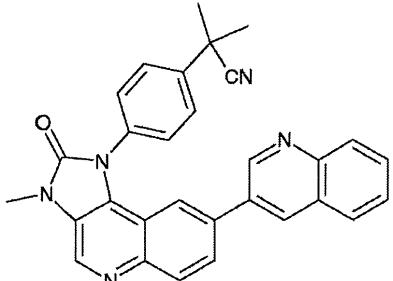
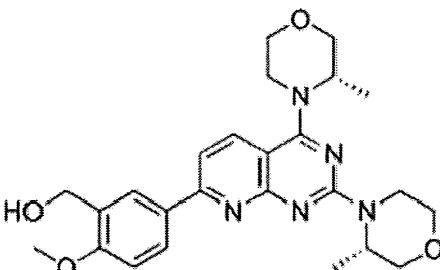
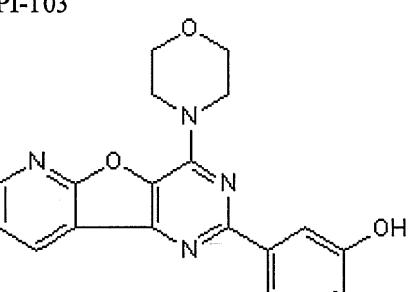
本発明の方法において式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンと併用するためのラパマイシン(mTOR)阻害剤の哺乳動物の標的の例としては、下記の表Bに列挙されるmTOR阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

**【 0 0 8 7 】**

表B：式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンと併用することができる代表的なmTOR阻害剤化合物：

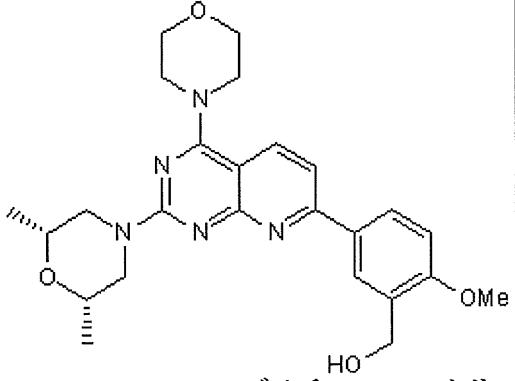
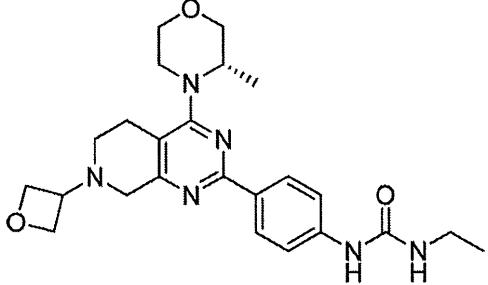
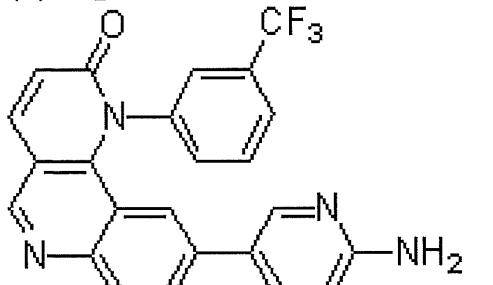
**【 0 0 8 8 】**

【表B-1】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
1	BEZ235 (NVP-BEZ235) 	BEZ235 (NVP-BEZ235)は、それぞれ4 nM、5 nM、7 nM及び75 nMのIC50を有するp110 $\alpha$ 、p110 $\gamma$ 、p110 $\delta$ 及びp110 $\beta$ のATP競争的PI3K・mTOR二重阻害剤である。また、21 nMのIC50でATRを阻害する。	Nature, 2012, 487(7408):505-9; Blood, 2011, 118(14), 3911-3921; Cancer Res, 2011, 71(15), 5067-5074. 10
2	エベロリムス (RAD001)	エベロリムス (RAD001)は、1. 6-2. 4 nMのIC50を有するFKBP12のmTOR阻害剤である。	Cell, 2012, 149(3):656-70;; Cancer Cell, 2012, 21(2), 155-167; Clin Cancer Res, 2013, 19(3):598-609. 20
3	ラパマイシン (シロリムス、AY22989、NSC226080)	ラパマイシン (シロリムス、AY-22989、WY-090217)は、~0. 1 nMのIC50を有する特異的mTOR阻害剤である。	Cancer Cell, 2011, 19(6), 792-804;; Cancer Res, 2013, ;Cell Res, 2012, 22(6):1003-21. 30
4	AZD8055 	AZD8055は、0. 8 nMのIC50を有する新規のmTORのATP競争的阻害剤である。	Autophagy, 2012, Am J Transplant, 2013, ;Biochem Pharmacol, 2012, 83(9), 1183-1194 30
5	PI-103  3-[4-(4-モルホリニルピリド[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]フェノール	PI-103は、それぞれ2 nM、8 nM、20 nM、26 nM、48 nM、83 nM、88 nM及び150 nMのIC50を有する、DNA-PK、p110 $\alpha$ 、mTORC1、PI3KC2 $\beta$ 、p110 $\delta$ 、mTORC2、p110 $\beta$ 及びp110 $\gamma$ の強力なATP競争的PI3K阻害剤である。	Leukemia, 2013, 27(3):650-60; Leukemia, 2012, 26(5):927-33; Biochem Pharmacol, 2012, 83(9), 1183-1194. 40

【0089】

【表B-2】

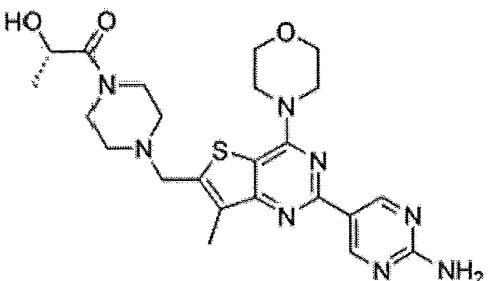
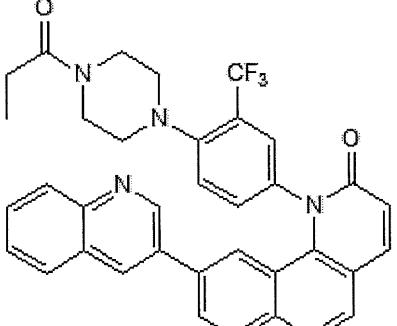
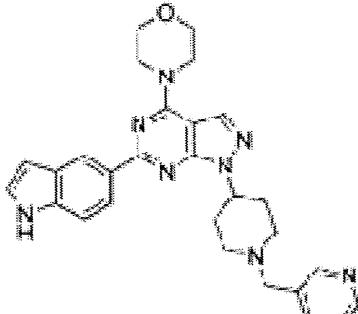
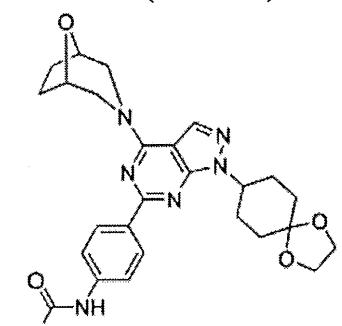
No.	阻害剤名	説明	文献引用
6	テムシロリムス (CCI-779、NSC-683864)	テムシロリムス (CCI-779、トーリセル)は、1. $76 \mu M$ のIC <sub>50</sub> を有する特異的mTOR阻害剤である。	Autophagy, 2011, 7(2), 176-187;Tuberc Respir Dis (Seoul), 2012, 72(4), 343-351;PLoS One, 2013, 8(5):e62104.
7	KU-0063794  rel-5-[2-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-4-モルホリニル]マントリ-4-(4-モルホリニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-2-メトキシベンゼンメタノール	KU-0063794は、 $\sim 10 nM$ のIC <sub>50</sub> を有する、mTORC1及びmTORC2の両方に対する強力な高特異的mTOR阻害剤である。	Cell Stem Cell, 2012, 10(2):210-7;Circ Res, 2010, 107(10), 1265-1274;J Immunol, 2013, 190(7), 3246-55.
8	GDC-0349 	GDC-0349は、 $3.8 nM$ のK <sub>i</sub> を有するmTORの強力な選択的ATP競争的阻害剤である。	
9	トリン2  9-(6-アミノ-3-ピリジニル)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ベンゾ[h]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	トリン2は、 $0.25 nM$ のIC <sub>50</sub> を有する非常に強力な選択的mTOR阻害剤である。また、それぞれ $28 nM$ 、 $35 nM$ 及び $118 nM$ のEC <sub>50</sub> でATM/ATR/DNA-PKに対する強力な細胞活性を示す。	

【表B-3】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
10	INK 128 (MLN-0128) 	INK 128は、1 nMのIC50を有する強力な選択的mTOR阻害剤である。	10
11	AZD2014 	AZD2014は、潜在的抗腫瘍活性を有する新規のmTORC1・mTORC2二重阻害剤である。	
12	NVP-BGT226(BGT226) 	NVP-BGT226は、1 nMのIC50を有する新規のPI3K/mTOR二重阻害剤である。	20
13	PF-04691502 	PF-04691502は、1. 8 nM/2. 1 nM/1. 6 nM/1. 9 nM及び16 nMのKiを有するATP競争的PI3K(α/β/δ/γ)/mTOR選択的阻害剤である。また、7. 5 nM/3. 8 nMのIC50でT308/S473に対するAktリン酸化を阻害する。	30
14	CH5132799 	CH5132799は、14 nMのIC50を有し、特にPI3Kαに対して強力な阻害活性を示す。また、1. 6 μMのIC50でmTORを阻害する。	40

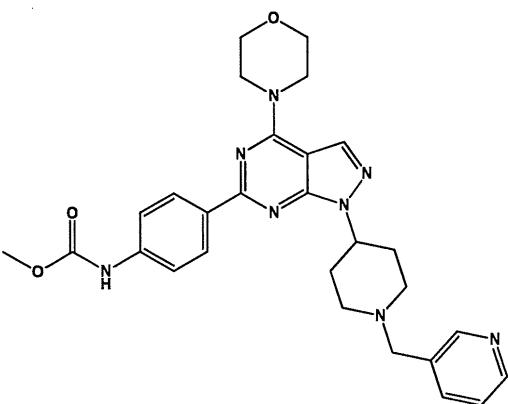
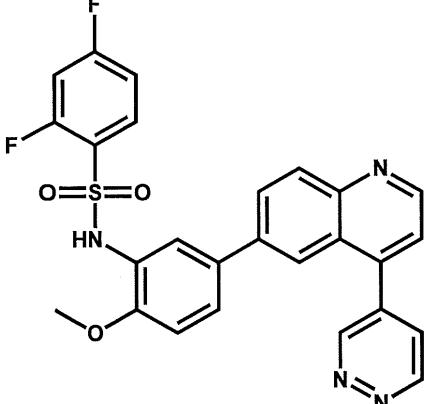
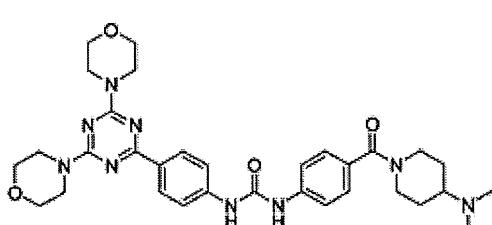
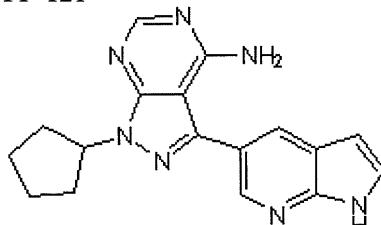
【0091】

【表B - 4】

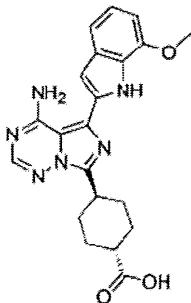
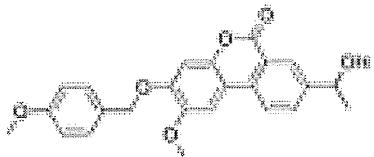
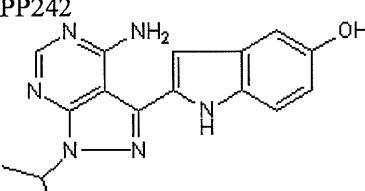
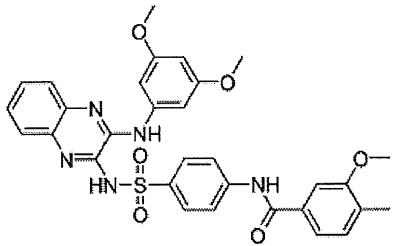
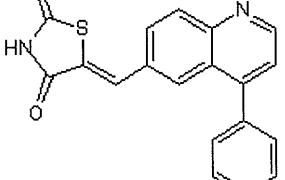
No.	阻害剤名	説明	文献引用
15	GDC-0980 (RG7422) 	G D C - 0 9 8 0 (R G 7 4 2 2) は、5 nM、2 7 nM、7 nM及び1 4 nMの I C 5 0 を有する P I 3 K $\alpha$ 、P I 3 K $\beta$ 、P I 3 K $\delta$ 及びP I 3 K $\gamma$ の強力な選択的阻害剤である。また、1 7 nMのK i を有するm T O R 阻害剤である。	10
16	トリン1  1-[4-[4-(1-オキソプロピル)-1-ピペラジニル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-9-(3-キノリニル)-ベンゾ[h]-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン	トリン1は、2～10 nMの I C 5 0 を有するm T O R の強力な阻害剤である。	20
17	WAY-600 	W A Y - 6 0 0 は、9 nMの I C 5 0 を有するm T O R の強力なA T P 競争的選択的阻害剤である。	30
18	WYE-125132(WYE-132) 	W Y E - 1 2 5 1 3 2 は、0. 1 9 nMの I C 5 0 を有する非常に強力なA T P 競争的且つ特異的m T O R 阻害剤である。	40

【0092】

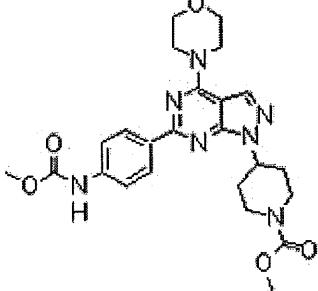
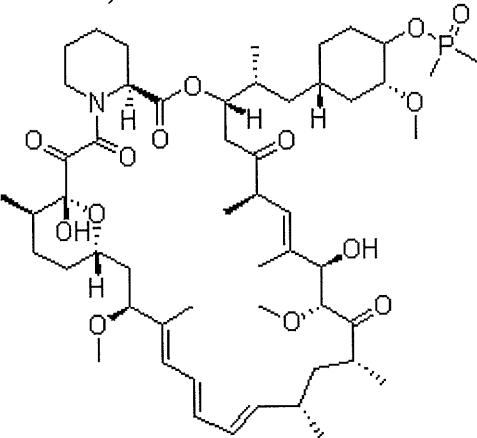
【表B-5】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
19	WYE-687	 <p>WYE-687は、7 nMのIC50を有するmTORのATP競争的且つ選択的阻害剤である。</p>	10
20	GSK2126458(GSK458)	 <p>GSK2126458は、それぞれ0.019 nM、0.13 nM、0.024 nM、0.06 nM、0.18 nM及び0.3 nMのKiを有するp110α、p110β、p110γ、p110δ、mTORC1及びmTORC2の高選択的で且つ強力な阻害剤である。</p>	20
21	PF-05212384 (PKI-587)	 <p>PKI-587は、それぞれ0.4 nM、5.4 nM及び1.6 nMのIC50を有するPI3Kα、PI3Kγ及びmTORの非常に強力な二重阻害剤である。</p>	30
22	PP-121 1-シクロペンチル-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン	 <p>PP-121は、それぞれ2 nM、8 nM、10 nM、12 nM、14 nM及び18 nMのIC50を有するPDGFR、Hck、mTOR、VEGFR2、Src及びAb1のマルチターゲット阻害剤である。また、60 nMのIC50でDNA-PKを阻害する。</p>	40

【表B - 6】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
23	OSI-027(ASP4786) 	OSI-027は、それ22nM及び65nMのIC50を有するmTORC1及びmTORC2の選択的で且つ強力な二重阻害剤である。	Exp Eye Res, 2013, 113C, 9-18 10
24	パロミド529(P529) 	パロミド529は、mTORC1複合体及びmTORC2複合体両方を阻害し、pAktS473、pGSK3βS9及びpS6のリン酸化を抑えるが、pMAPK或いはpAktT308のどちらのリン酸化も抑えない。第1相。	20
25	PP242  2-[4-アミノ-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル]-1H-インドール-5-オール	PP242は、8nMのIC50を有する選択的mTOR阻害剤である。	Autophagy, 2012, 8(6), 903-914 30
26	XL765(SAR245409) 	XL765は、それぞれ157nM、39nM、113nM、9nM及び43nMのIC50を有するmTOR、p110α、p110β、p110γ及びp110δに対するmTOR/PI3k二重阻害剤である。	Endocrinology, 2013, 154(3):1247-59 40
27	GSK1059615  5-[[4-(4-ピリジニル)-6-キノリニル]メチレン]-2,4-チアゾリデンジオン	GSK1059615は、それぞれ0.4nM、0.6nM、2nM、5nM及び12nMのIC50を有するPI3Kα、PI3Kβ、PI3Kδ、PI3Kγ及びmTORの新規の二重阻害剤である。	Nature, 2012, 486(7404), 532-536

【表B - 7】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
28	WYE-354 	WYE-354は、5 nMのIC50を有するmTORの強力な特異的ATP競争的阻害剤である。	Mol Cancer Res, 2012, 10(6), 821-833.
29	デフォロリムス(リダフォロリムス、MK-8669) 	デフォロリムス(リダフォロリムス; AP23573; MK-8669; 42-(ジメチルホスファート)ラパマイシン; リダフォロリムス)は、0.2 nMのIC50を有する選択的mTOR阻害剤である。	Mol Genet Meta, 2010, 100(4), 309-315.

## 【0095】

本発明の方法において、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンと併用するための分裂阻害剤の例としては、下記の表Cに列挙された分裂阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0096】

表C：式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンと併用することができる代表的な分裂阻害剤化合物：

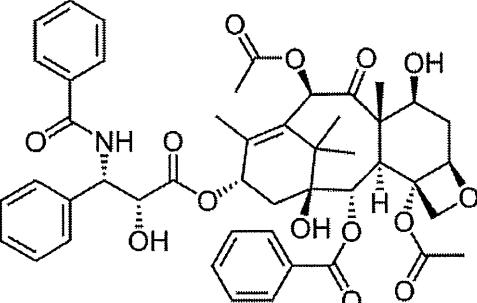
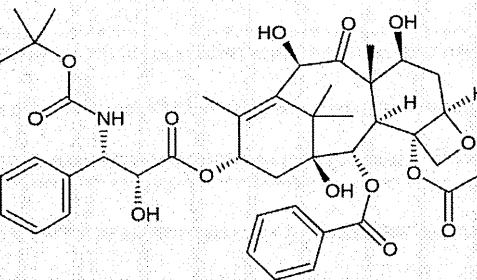
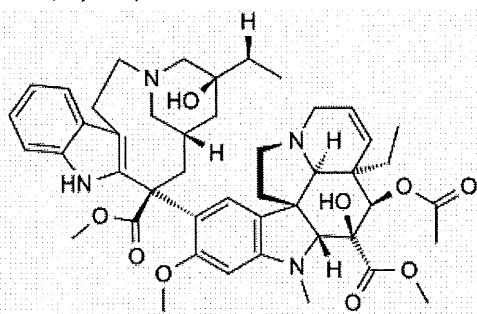
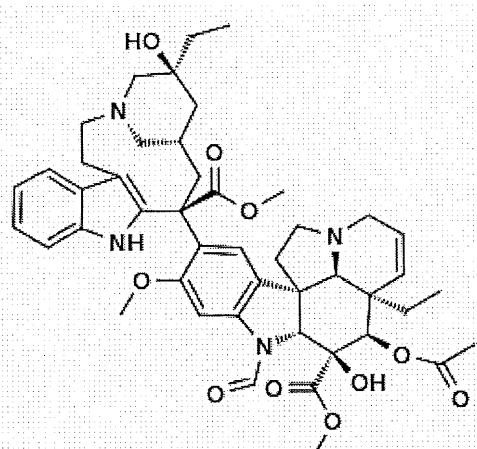
## 【0097】

10

20

30

【表 C - 1】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
1	パクリタキセル		ヒト腫瘍細胞株における パクリタキセルの細胞毒性研究で~2. 5 及び 7. 5 nMの IC50  Br J Cancer. 1993 Dec; 68(6):1104-9.
2	ドセタキセル		ドセタキセル： 7. 2 ± 2. 5 nMの IC50 を有する HCC 1 937 ; 3. 0 ± 0. 5 nMの IC50 を有する MDA-MB-231  Annals of Oncology 20: 862–867, 2009
3	ピンプラスチン		
4	ピンクリスチン		

【0098】

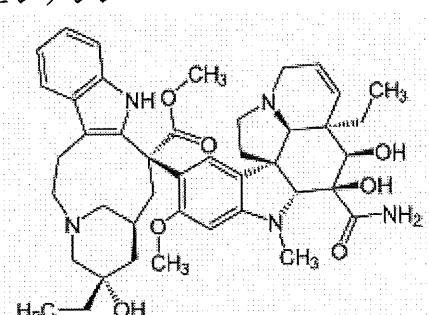
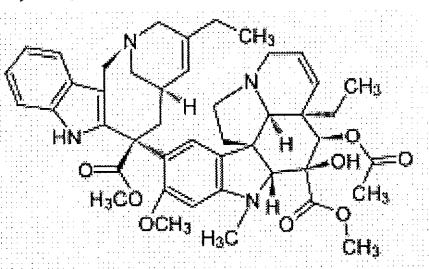
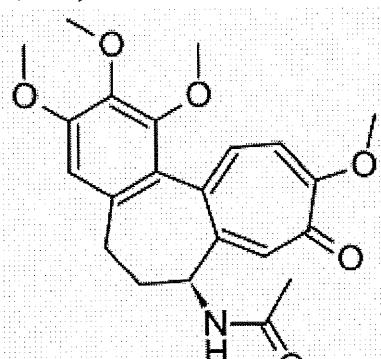
10

20

30

40

【表 C - 2】

No.	阻害剤名	説明	文献引用
5	ビンデシン		10
6	ビノレルビン		20
7	コルヒチン		30

## 【0099】

(IV. 製剤)

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

## 【0100】

これまでに、式(1)の化合物を、担体アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル-トリメチルアンモニオエチルメタクリレートクロリド共重合体(オイドラギット RS, ローム社製)を用いて固体分散体として製剤化して、炎症性腸疾患(例えば潰瘍性大腸炎及びクローン病)の治療のために腸管下部で優先的に医薬成分を放出する経口製剤が提供できることが明らかとなった(米国特許出願20090012064 A1(2009年1月8日公開))。動物実験を含む様々な実験により、炎症性腸疾患において、病变における薬剤の放出及び炎症性病変に対するその直接的な作用が、胃腸管から循環への薬剤の吸収と比較してより重要であることが明らかとなった。

## 【0101】

今回、意外なことに、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、その医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー異性

体及びその同位体標識体は、医薬上許容されるポリマーと共に、固体分散体として製剤化して、炎症性腸疾患以外の疾患の治療のための胃腸管から循環への医薬成分の高吸収をもたらす経口製剤を提供することができるということが明らかとなった。イヌ及びヒト両方の研究によって、これらの固体分散体は、これまでに炎症性腸疾患の治療のために開発されたオイドラギット固体分散体製剤と比較して、経口生物学的利用能が高いことが確認された。

#### 【0102】

固体分散体は、難水溶性薬剤の経口生物学的利用能を向上させる方策である。

#### 【0103】

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

10

#### 【0104】

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

20

#### 【0105】

ある実施形態では、本発明は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む医薬組成物を提供する。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒプロメロースアセテートスクシナート(ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート又はHPMCA Sとも言う)である。ある実施形態では、分散体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート(HPMCA S)に対して1:3ないし1:1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物が、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、130ないし140

30

の範囲内である。他のこの実施形態では、単一のTgは、約135である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

40

#### 【0106】

ある実施形態では、本発明は、医薬上許容されるポリマー中、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体の固体分散体を含む医薬組成物を提供する。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ポリビニルピロリドン(ポビドン又はPVPとも言う)である。ある実施形態では、分散体は、PVPに対して1:3ないし1:1の重量比でチエノトリアゾロジアゼピン化合物を有する。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化

50

合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度 ( $T_g$ ) の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一の  $T_g$  は、175ないし約185の範囲内である。他のこののような実施形態では、単一の  $T_g$  は、約179である。いくつかのこののような実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式(1)の結晶質チエノトリニアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

## 【0107】

10

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

20

## 【0108】

30

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

40

## 【0109】

50

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、結晶質型の式(1)のチエノトリニアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体及び医薬上許容さ

れるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒプロメロースアセテートスクシナートである。ある実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物のヒプロメロースアセテートスクシナートに対する重量比は1:3から1:1の範囲内である。

#### 【0110】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、結晶質型の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはポリビニルピロリドンである。ある実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物のポリビニルピロリドンに対する重量比は、1:3から1:1の範囲内である。  
10

#### 【0111】

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

#### 【0112】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体及び薬学的に許容されるポリマーの噴霧乾燥した固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーは、ヒプロメロースアセテートスクシナートである。ある実施形態では、化合物(1)のヒプロメロースアセテートスクシナートに対する重量比は、1:3から1:1の範囲内である。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、130から140の範囲内である。他のこののような実施形態では、単一のTgは、約135である。いくつかのこののような実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。  
20

#### 【0113】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体及び医薬上許容されるポリマーの噴霧乾燥した固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはポリビニルピロリドンである。ある実施形態では、化合物(1)のポリビニルピロリドンに対する重量比は1:3から1:1の範囲内である。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、175から185の範囲内である。他のこののような実施形態では、単一のTgは、約179である。いくつかのこののような実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。  
30  
40

10

20

30

40

50

**【 0 1 1 4 】**

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

10

**【 0 1 1 5 】**

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

20

30

**【 0 1 1 6 】**

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

40

**【 0 1 1 7 】**

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、結晶質型の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物、又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体、及び医薬上許容されるポリマーの噴霧乾燥した固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容される

50

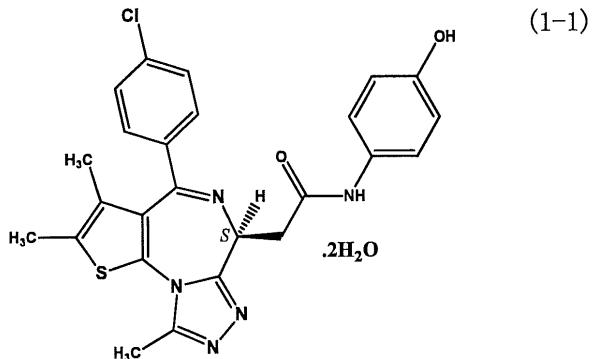
ポリマーは、ポリビニルピロリドンである。ある実施形態では、式(1)のチエノトリアゾロジアゼピン化合物のポリビニルピロリドンに対する重量比は、1:3から1:1の範囲内である。

【0118】

ある好ましい実施形態において、本発明は、化合物(1-1)：

【0119】

【化7】



【0120】

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

【0121】

他の実施形態では、医薬組成物は、化合物(1-1)又は医薬上許容される塩、溶媒和物(水和物を含む)、ラセミ化合物、エナンチオマー、異性体、又は同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはPVPである。ある実施形態では、分散体が、1:3~1:1の重量比で化合物(1-1)及びPVPを有する。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。ある実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥される。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、175から185の範囲内である。他のこの実施形態では、単一のTgは、約179である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1ヶ月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、結晶質チ

10

20

30

40

50

ノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

#### 【0122】

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

#### 【0123】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、非晶質型のチエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはPVPである。ある実施形態では、分散体は、1:3ないし1:1の重量比で化合物(1-1)及びPVPを有する。ある実施形態では、少なくともいくらかのチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。他の実施形態では、チエノトリアゾロジアゼピン化合物は、固体分散体中で均質に分散している。ある実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥される。いくつかの実施形態では、固体分散体は、ガラス転移温度(Tg)の単一の変曲点を示す。いくつかの実施形態では、単一のTgは、175ないし185の範囲内である。他のこののような実施形態では、単一のTgは、約189である。いくつかのこののような実施形態では、固体分散体は、75%の相対湿度、40で少なくとも1か月間曝露された。いくつかの実施形態では、固体分散体は、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連する回折線を実質的に含まない粉末X線回折パターンを示す。本出願の目的において「実質的に含まない」とは、結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)に関連する2シータの21°近傍の非晶質のハローを超える回折線が存在しないことを意味するものとする。

#### 【0124】

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

#### 【0125】

ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、結晶質型のチエノトリアゾロジアゼピン化

10

20

30

40

50

合物(1-1)又はその医薬上許容される塩、その溶媒和物(水和物を含む)、そのラセミ化合物、そのエナンチオマー、その異性体、又はその同位体標識体；及び医薬上許容されるポリマーの固体分散体を含む。ある実施形態では、医薬上許容されるポリマーはPVPである。ある実施形態では、分散体は、1:3ないし1:1の重量比で化合物(1-1)及びPVPを有する。ある実施形態では、固体分散体は噴霧乾燥される。

#### 【0126】

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

10

#### 【0127】

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

20

30

#### 【0128】

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

40

#### 【0129】

他の実施形態では、1.0~2.0のpHを有する水性in vitro試験培地中に置かれた固体分散体の式(1)の非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物又は非晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物(1-1)の濃度は、ポリマーを伴わない式(1)の結晶質チエノトリアゾロジアゼピン化合物の濃度と比べて少なくとも40%、少なくとも5

50

0 %、少なくとも 60 %、少なくとも 70 %；少なくとも 80 %高い。いくつかのこの実施形態では、固体分散体のポリマーは HPMCAS である。いくつかのこの実施形態では、固体分散体のポリマーは、 PVP である。

#### 【0130】

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

10

#### 【0131】

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

20

#### 【0132】

##### (V. 剤形)

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

30

#### 【0133】

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

40

#### 【0134】

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

#### 【0135】

50

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

#### 【0136】

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

#### 【0137】

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

#### 【0138】

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

#### 【0139】

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

#### 【0140】

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

#### 【0141】

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

#### 【0142】

##### （VII. 用量）

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

10

20

30

40

50

mg～約30mg、及び約10mg～約20mgからなる群から選ばれる用量である本明細書に記載の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を含む。ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、約10mg、約50mg、約75mg、約100mgからなる群から選ばれる用量の本明細書に記載の式(1)のチエノトリアゾロジアゼピンの様々な実施形態の1以上を含む。

#### 【0143】

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

#### 【0144】

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

#### 【0145】

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

れらに限定されない。

【0146】

(VII. プロセス)

本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物は、遊離塩基として存在してもよく、又は酸付加塩として存在してもよい。それらは、米国特許出願公開番号2010/0286127号（その全体が参照により本明細書に又は本出願に組み込まれる）に記載の手順に従って得ることができる。本発明のチエノトリアゾロジアゼピン化合物の個々のエナンチオマー及びジアステレオマーは、不斉中心又は立体中心を含む市販の出発原料からの合成により、或いはラセミ混合物を調製し、続いて当業者によく知られている方法で分割することにより調製することができる。これらの分割法は、（1）エナンチオマー混合物のキラル補助基への結合、再結晶又はクロマトグラフィーによる得られたジアステレオマー混合物の分離、及び光学的に純粋な生成物の補助基からの遊離、（2）光学活性分割剤を用いる塩形成、（3）キラル液体クロマトグラフカラムでの光学鏡像異性体混合物の直接的分離、又は（4）立体選択化学又は酵素試薬を使用した速度論的分割により例示される。ラセミ混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー又はキラル溶媒中の化合物の結晶化のような周知の方法によりそれらの成分エナンチオマーに分割することもできる。

10

【0147】

必要に応じて、本明細書で開示されたチエノトリアゾロジアゼピン化合物の特定のエナンチオマーは、不斉合成により、或いはキラル補助基での誘導（ここでは、得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断し、純粋な所望のエナンチオマーを提供する）により調製してもよい。別の方法としては、分子が、塩基性官能基（例えばアミノ）、又は酸性官能基（例えばカルボキシル）を含む場合、ジアステレオマー塩を、適切な光学活性酸又は塩基と形成し、続いて、ジアステレオマーを分割し、そして、当技術分野でよく知られた分別結晶化又はクロマトグラフの手段で形成し、それに続いて純粋なエナンチオマーを回収する。当技術分野でよく知られた様々な方法を用いて、通常約80%を超える鏡像体過剰率で式（1）のチエノトリアゾロジアゼピン化合物を調製することができる。有利には、好ましい鏡像体過剰率は、80%を超え、好ましくは90%を超え、より好ましくは95%を超え、及び最も好ましくは99%以上である。

20

【0148】

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

30

【0149】

ある実施形態では、本発明の固体分散体は、融解プロセスにより調製される。ある実施

40

50

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

#### 【0150】

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

10

#### 【0151】

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

20

#### 【0152】

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

20

#### 【0153】

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

30

#### 【0154】

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

40

#### 【0155】

ある実施形態では、本発明に従う固体分散体の調製には、揮発性溶媒中に懸濁した 1 以

50

上の賦形剤を乾燥させることが含まれる。ある実施形態では、乾燥には、真空乾燥、低温での揮発性溶媒の低速留去、ロータリーエバポレーターの使用、噴霧乾燥、噴霧造粒、凍結乾燥、又は超臨界流体の使用が含まれる。

#### 【0156】

ある実施形態では、式(1)に従うチエノトリアゾロジアゼピン組成物の製剤の噴霧乾燥調製は、小滴に組成物の懸濁液又は溶液を噴霧して、続いて、製剤から溶媒を迅速除去することを含むことが用いられる。ある実施形態では、本発明に従う製剤の調製は、溶媒中の組成物の溶液又は懸濁液を、適切な化学的に及び/又は物理的に不活性なフィラー(例えば、ラクトース又はマンニトール)に噴霧する噴霧造粒が含まれる。ある実施形態では、組成物の溶液又は懸濁液の噴霧造粒は、二方向ノズル又は三方向ノズルを介して達成される。

10

#### 【0157】

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

20

#### 【0158】

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

20

#### 【0159】

混合する式(1)の化合物及びポリマー担体の割合は、式(1)の化合物の生物学的利用能を向上させることができる限り特に限定されず、ポリマーの種類に応じて異なる。

30

#### 【0160】

本発明は、以下の非限定的な実施例で説明される。

#### 【0161】

##### (VIII. 実施例)

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

10種の固体分散体は、化合物(1-1)、並びにヒプロメロースアセテートスクシナート(HPMCAS-M)、ヒプロメロースフタレート(HPMCP-HP55)、ポリビニルピロリドン(PVP)、PVP-酢酸ビニル(PVP-VA)、及びオイドラギットL100-55を含む5種のポリマーのうち1種を用い、各ポリマーに対して25%及び50%両方の化合物(1-1)を加えて調製した。固体分散体は、噴霧乾燥し、続いて低温コンベクションオーブン内で二次乾燥することを用いる溶媒エバボレーション法により調製された。それぞれの固体分散体のパフォーマンスは、薬剤の総量と、長時間溶液中に存在するフリーの薬剤の量の両方で測定する非沈降溶解パフォーマンス試験によって評価した。非沈降溶解が選択されたのは、低い溶解性の化合物のin vivo条件を最もよく表現するためである。この試験は、in vivo条件を模倣して、分散体を試験培地に導入してからおよそ30ないし40分後の胃のpH(0.1N NaCl, pH 1.0)から腸内のpH(FaFSSIF, pH 6.5)への分散体の「胃の移動」を含む[FaFSSIFは絶食状態の腸内を模した溶液(Fasted State Simulated Intestinal Fluid)であり、3 mMタウロコール酸ナトリウム、0.75 mMレシチン、0.174 g NaOHペレット、1.977 g

40

50

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、3.093g  $\text{NaCl}$  及び精製水500mLからなる]。溶解した薬剤の量は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法及びアジレント1100シリーズHPLCを用いて定量化した。製剤の溶解プロファイル(図1A-1J)は、同じ溶媒中の製剤化していない化合物と比較して全ての分散体候補中の薬剤の溶解度が大きく増加したことを示した。固体分散体の中で、PVPにおける25%化合物(1-1)、HPMCA S-Mにおける25%化合物(1-1)、及びHPMCA S-Mにおける50%化合物(1-1)の分散体は、腸内のpHで放出されたフリーの薬剤のレベルが高まったという知見に基づけば、製剤化されていない化合物に比べて高い経口吸収をもたらす。

#### 【0162】

#### 実施例2：化合物(1-1)の固体分散体のin vivoスクリーニング

化合物(1-1)の固体分散体、即ち、PVPにおける25%化合物(1-1)、HPMCA S-MGにおける25%化合物(1-1)、及びHPMCA S-Mにおける50%化合物(1-1)の分散体を、in vivo研究のためにより大きなスケールで調製した。それぞれの製剤を、実施例1に記載のin vitro溶解試験で評価した。これらの分散体が非晶質であること及び均質であること両方を確認するために、それぞれの分散体を、粉末X線回析(PXRD)及び変調示差走査熱量計(mDSC)で評価した。X線回折計はBruker D-2 Phaserであった。さらに、それぞれの分散体のガラス転移温度( $T_g$ )に対する水の影響を理解するために、予め設定相対湿度(即ち、25%、50%及び75%RH)で少なくとも18時間平衡化した試料についてmDSCを実行した。水は、固体分散体に対して可塑剤として作用することができ、活性化合物又はポリマーによる系の吸湿性は、これらの系による水の取り込み量に影響し得る。

#### 【0163】

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

#### 【0164】

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

10

20

30

40

50

## 【0165】

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

## 【0166】

## 【表1】

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

## 【0167】

A U C : 血漿濃度時間曲線下面積 ; C<sub>m a x</sub> : 最大血漿濃度 ; F : 生物学的利用能 ; H P M C A S : ヒプロメロースアセテートナトリウム ; I V : 静脈内 ; P E G : ポリエチレングリコン ; P O ; p e r o s 、 経口 ; P V P : ポリビニルピロリドン ; t<sub>m a x</sub> : C<sub>m a x</sub> の時間 ; t<sub>1/2</sub> : 血漿排出半減期

## 【0168】

## 実施例3：化合物（1-1）の固体分散体を含むカプセルの調製及び臨床使用

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

## 【0169】

結晶質の化合物（1-1）及びポリマーのヒプロメロースアセテートスクシネット（H P M C A S - M ）を、アセトンに溶解し、噴霧乾燥し、装填する 50 % 化合物（1-1）を含む固体分散体中間体（S D I ）顆粒剤を製造した。S D I は、非晶質を示す P X R D 分析、及び均質を示す m D S C 分析（即ち、周囲条件下で单一の T g ）により示された。H P M C A S - M 固体分散体（1000 g ）における 50 % 化合物（1-1）、及び賦形剤（微結晶性セルロースフィラー結合剤（4428 g ）、クロスカルメロースナトリウム崩壊剤（636 g ）、コロイド状二酸化ケイ素分散剤／滑沢剤 156 g ）、ステアリン酸マグネシウム分散剤／滑沢剤（156 g ）及びラクトースー水和物フィラー（5364 g ）を含む）が、段階的に V - ブレンダーで配合された。次いで、混合物を、圧縮し、顆粒化し、およそ 0.6 g / m L の嵩密度を得た。混合物を、自動充填機を用いてサイズ3のゼラチンハードカプセル（目的の充填量：190 mg ）に分配し、出来上がったカプセルを、カプセル研磨機を用いて研磨した。

10

20

30

40

50

## 【0170】

薬物動態評価を、H P M C A S における 5 0 % 化合物 (1 - 1) の固体分散体を含む 10 m g のカプセルを経口投与した後に行い、結果を、化合物 (1 - 1) のオイドラギット固体分散体を含む 4 × 1 0 m g のカプセルを健康なボランティアに経口投与した後に行われた薬物動態評価と比較した。

## 【0171】

2 種の医薬組成物の比較を下記の表 2 A 及び 2 B に示す。オイドラギット製剤は、以前に、2009年1月8日公開の米国特許出願 2009 / 0012064 A 1 の実施例 5 に記載されていた。その出願には、水及びエタノールの混合液中で、式 (A) のチエノトリアゾロジアゼピン、及びアンモニオメタクリレート共重合体 type B (オイドラギット R S )、メタクリル酸共重合体 type C (オイドラギット L 100 - 55 )、タルク及びケイ酸アルミニン酸マグネシウムを含むコーティング賦形剤を溶解すること及び / 又は分散することにより、オイドラギット固体分散体製剤を調製することが記載されていた。次いでこの不均質混合物を、遠心流動床造粒機を用いて、微結晶性セルロース球 (Nonpareil 1101, Freund) に塗布し、顆粒剤を製造し、サイズ 2 のヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセルに分配した。

10

## 【0172】

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

20

## 【0173】

表 2 A : 臨床使用のための化合物 (1 - 1) の固体分散体カプセル

化合物 (1 - 1) の 5 0 % H P M C A S の固体分散体を含む医薬組成物 : 10 m g 力価 , サイズ 3 のゼラチンハードカプセル

30

## 【0174】

## 【表 2 A】

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

40

## 【0175】

表 2 B : 化合物 (1 - 1) のオイドラギット L 100 - 55 固体分散体を含む医薬組成物 : 10 m g 力価 , サイズ 2 のゼラチンハードカプセル

## 【0176】

【表2B】

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

\* 無水物として

## 【0177】

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

## 【0178】

【表3】

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

## 【0179】

A U C<sub>0 - 2 4 h</sub> : 24時間にわたる化合物（1-1）血漿濃度対時間曲線下面積C<sub>max</sub> : 血漿中の最大濃度

h r : 時間

H P M C A S : ヒプロメロースアセテートスクシナート

m L : ミリリッター

n g : ナノグラム

P O : p e r o s , 経口

T<sub>max</sub> : C<sub>max</sub> の時間

## 【0180】

## 実施例4. ラットにおける経口曝露

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

10

20

30

40

50

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

## 【0181】

PVPにおける化合物(1-1)の25%分散体、HPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の25%分散体、及びHPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の50%分散体を含む経口投与液剤は、適切な量を用いた分散体を入れた容器に予め計算された量の滅菌注射用水を加えて調製し、化合物(1-1)を0.75mg/mLの濃度とした。経口投与液剤は、各投与の20秒前に渦流混合した。0.25mg/mLの化合物(1-1)を含む静脈内投与用の投与溶液は、4mLの平均分子量400Da(PeG400)のポリエチレングリコール、4mLのエタノール(96%純度)及び12mLの滅菌注射用水を含む混合物に5mgの化合物(1-1)を溶解することにより調製した。PVPにおける化合物(1-1)の25%分散体を含む投与溶液を、水の添加後30分以内に使用した。HPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の25%分散体、及びHPMCAS-MGにおける化合物(1-1)の50%分散体を含む投与溶液を、水の添加後60分以内に使用した。4mL/kgの用量容積を用いて、静脈内投与のための1mg/kg及び経口投与のための3mg/kgの化合物(1-1)の用量レベルを得た。用量設定を表4に示す。

## 【0182】

表4. ラットの経口曝露研究のための投与設定

## 【0183】

## 【表4】

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

10

20

30

40

50

**【 0 1 8 4 】**

投与後 0 . 2 5 、 0 . 5 、 1 、 2 、 4 、 8 、 1 2 及び 2 4 時間の時点で、 5  $\mu$  L のエチレンジアミン四酢酸 ( E D T A ) 溶液を含むエッペンドルフチューブに、およそ 5 0  $\mu$  L の血液試料を採取した。それぞれの試料を前述の時点から 5 分以内の時間幅で採取した。分析のために、それぞれの試料から、 2 0  $\mu$  L の血漿を得、ドライアイスの温度で保存した。化合物 ( 1 - 1 ) の各試料の濃度分析を、定量下限 0 . 5 n g / m L の有効な液体クロマトグラフ - タンデム型質量分析 ( L C - M S / M S ) 法を用いて行った。

**【 0 1 8 5 】**

薬物動態パラメーターを、標準的なノンコンパートメント法を用いて Phoenix WinNonlin software package ( version 6 . 2 . 1 , ファーサイト社, 米国カリフォルニア州) で計算した。排出相半減期 (  $t_{1/2}$  ) を、濃度時間対数曲線の末端の線形部の最小二乗回帰分析により計算した。血漿濃度時間曲線下面積 ( A U C ) を、最終測定可能濃度までの線形台形公式を用い、その後、無限に末端排出相の外挿を用いて決定した。化合物がコンパートメント又は全身に滞留している時間の平均量を示す平均滞留時間 ( M R T ) を、薬剤濃度プロファイルを無限に外挿することにより計算した。最大血漿濃度 (  $C_{max}$  ) 及び  $C_{max}$  に対する時間 (  $t_{max}$  ) を血漿濃度データから直接導いた。試験的な経口生物学的利用能 ( F ) を、経口投与後の用量標準化 A U C を静脈内投与後の用量標準化 A U C で割って計算し ( 即ち、  $F = ( A U C ( 経口 ) / D o s e ( 経口 ) ) / ( A U C ( 静脈内 ) / D o s e ( 静脈内 ) )$  ) 、百分率 ( % ) として報告する。  
10  
20

**【 0 1 8 6 】**

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

**【 0 1 8 7 】**

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

**【 0 1 8 8 】**

【表5】

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

10

20

30

40

## 【0189】

## 実施例5. 噴霧乾燥分散体の調製

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

## 【0190】

## 実施例6：湿度及び温度に対する安定性

## 【0191】

【表6】

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

## 【0192】

H P M C A S - M G における化合物（1-1）の噴霧乾燥分散体を、高温で水分に曝すことにより安定性を評価した。相対湿度に応じたガラス転移温度（T<sub>g</sub>）を、1、2及び3カ月間において75%相対湿度、40°で決定した。噴霧乾燥分散体は、量産品の包装を模してH D P E 製のボトルに入れたL D P E 製の袋の中で保管した。結果を表6にまとめる。ゼロ時間でT<sub>g</sub>は134°であり、1カ月でT<sub>g</sub>は134°であり、2カ月でT<sub>g</sub>は135°であり、3カ月でT<sub>g</sub>は134°であった。それぞれの測定で単一の変曲点のみが観察された。また、各試料でX線回析パターンを得た。図9は、安定性試験のゼロ時間でのH P M C A S - M G における化合物（1-1）の固体分散体の粉末X線回析プロファイルを説明する。図10、11及び12は、相対湿度75%、40°での1、2、3か月後それまでのH P M C A S - M G における化合物（1-1）の固体分散体の粉末X線回析プロファイルを説明する。そのパターンは、化合物（1-1）に関連するいかなる回折線も示さなかった。

## 【0193】

## 実施例7：三種陰性乳癌細胞株のin vitro処置

化合物（1-1）の増殖阻害濃度の50%（G I 5 0）値を、H C C 1 9 7、M D A - M B - 2 3 1 及びM D A - M B - 4 6 8ヒト由来T N B C 細胞株で測定した。細胞を、増加する用量の化合物（1-1）に72時間暴露し、細胞増殖を、M T T アッセイで評価した。増殖阻害50%（G I 5 0）濃度及び最大効果（E m a x）値を、W i n d o w s のP r i s m 5 . 0 0 を用いてS字状用量反応に対する方程式により計算した。化合物（1-1）は、図13に示されるように、81.7ないし448.3nMの範囲のG I 5 0 値を伴って、72時間後に3細胞株で抗増殖活性を示した。

## 【0194】

結果を細胞増殖の50%を阻害する濃度（G I 5 0）として表す。E m a x % は、細胞増殖の化合物（1-1）により誘導される最大阻害効果を示す（対照の未処理細胞に対する割合）。両方の値を、95%信頼区間の平均として示す。全ての場合において、n = 4である。

## 【0195】

細胞周期に対する化合物（1-1）の効果を、24、48及び72時間の曝露後に評価した。細胞を、ヨウ化プロピジウムで染色し、次いで、F A C S c a n フローサイトメーターを用いて解析した。H C C 1 9 3 7、M D A - M B - 2 3 1 及びM D A - M B - 4 6 8細胞株を、化合物（1-1）（M D A - M B - 2 3 1 細胞については75nM、2種のその他の細胞株については650nM）で24、48及び72時間同時に処理した。処理72時間後、対照及び処理細胞を、P B S で洗浄し、化合物（1-1）不含培地と再イン

10

20

30

40

50

キュベートした（薬剤ウォッシュアウト）。図14A～14Cで示されるように、未処理対照に対するG1、S及びG2/M期の化合物（1-1）処理細胞の割合の有意な差を、一方向ANOVA検定（ $p < 0.001$ ）続くSNK事後検定により測定した。ウォッシュアウト後、対照及び前処理された細胞の間の所定の細胞周期の期における細胞の割合の有意な差を、必要に応じて同等の分散又は異なる分散を有する独立したサンプルについての、スチュードントのt検定で測定した。<sup>\*</sup>、<sup>×</sup>及び#は、それぞれ、G1期（<sup>\*</sup> $p < 0.05$ 、<sup>\*\*</sup> $p < 0.01$ ）、G2/M期（<sup>×</sup> $p < 0.05$ 、<sup>\*\*</sup> $p < 0.01$ ）及びS期（ $p < 0.05$ 、# $p < 0.01$ ）における処理細胞関連と対照との間の有意な差を意味する。各バー及び垂直線は、それぞれ平均±SEM（n=3）を表す。3種のTNBC細胞株において、24時間の化合物（1-1）の曝露は、S期における細胞の減少と共に、G1における細胞の割合の有意（ $p < 0.05$ ）な増加をもたらした。しかしながら、HCC1937及びMDA-MB-231細胞においては、薬剤ウォッシュアウトの48時間後に対照の細胞周期パターンが回復するので、この阻害は一過性である。興味深いことに、薬剤ウォッシュアウト後、MDA-MB-468細胞株は、G1期における細胞の損失と共に、G2/M期において細胞の実質的（ $p < 0.05$ ）な蓄積を示した。

10

20

30

40

50

## 【0196】

BRD2/3/4並びにc-Mycの発現量を、3種のTNBC細胞株において、未処理の細胞において、及び24、48及び72時間の化合物（1-1）（MDA-MB231細胞については75nM及びHCC1937及びMDA-MB-468細胞株については650nM）の曝露後、市販の抗体及びRT-PCRを用いて、両方のウエスタンプロットにより解析した。RT-PCRを、24、48及び72時間StepOnePlusリアルタイムPCRシステムでFast SYBR Green Master Mixを用いて行った（Bパネル）。図14に示されるように、mRNA量の有意な差を、一方向ANOVA検定（ $p < 0.001$ ）続くSNK事後検定（<sup>\*</sup> $p < 0.05$ 、<sup>\*\*</sup> $p < 0.01$ ）により測定した。変数の対数変換を、必要に応じて、ANOVA検定前に適用した。HCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞のC-MYC、BRD2、BRD3及びBRD4の基本レベルを、図15A～15Eに示す。図16A～Cに示されるように、ウエスタンプロットは、3つの独立した実験の代表である。各バー及び垂直線は、それぞれ平均±SEMを表す（n=3）。図15D～15Gに示されるように、C-MYCタンパク質及びmRNA量は、3細胞株の全てで化合物（1-1）の処理により変化しなかった。化合物（1-1）は、MDA-MB-468細胞においてc-Myc発現（mRNA及びタンパク質）をダウンレギュレートした（ $p < 0.05$ ）。BRD2量が、MDA-MB231及びMDA-MB-468細胞において増加した（ $p < 0.05$ ）。また、化合物（1-1）は、HCC1937及びMDA-MB-468細胞におけるBRD3のmRNA量を減少させた（ $p < 0.05$ ）。

## 【0197】

化合物（1-1）をエベロリムスと組み合わせて、コンビネーションインデックス（CI）を、Chou-Talalay法により決定した（CI<1相乗作用；CI~1相加性；CI>1.1拮抗作用）。同時の化合物（1-1）とエベロリムスの抗増殖活性を、示された細胞株において72時間後にMTTアッセイにより評価した。エベロリムスは、HCC1937及びMDA-MB-231細胞において化合物（1-1）との同時の組み合わせの相加効果を有し（それぞれCI=1.02及び0.94）、MDA-MB-468細胞株においては、拮抗的であった（CI=1.60）（図17A及び17B）。BRD2/3/4及びC-MYCタンパク質及びmRNAの基準発現は、化合物（1-1）に対する感受性と相關せず、両方の薬剤の組み合わせ効果はなかった。

## 【0198】

## 実施例8：マウスのin vivo処置

in vivoアッセイを、8週齢の雌のMDA-MB-231ヌードマウス由来の異種移植片で行った。10×106の細胞を注射した。腫瘍容積が100mm<sup>3</sup>に到達したときに、マウスを4グループ（n=9）に無作為に割り当てた：1）ビヒクリル；2）50

$\text{mg} / \text{kg}$  化合物 (1 - 1) (BID、po) ; 3 )  $2 \text{ mg} / \text{kg}$  のエベロリムス (週に 3 回、ip) ; 4 ) 化合物 (1 - 1) とエベロリムスの組み合わせ ; 4 週処理。

#### 【0199】

図 18 A で説明されるように、次いで、腫瘍体積を、処置期間の間、双方向 ANOVA 検定 ( $p < 0.001$ ) 続くボンフェロー二事後検定を用いて、各時点で異なる薬剤レジメン間で比較した。記号 \* は、処置マウスとビヒクル処置マウスの有意な差を示す ( $p < 0.05$ )。\* は、組み合わせ処置動物グループと 2 つの単剤グループの間の腫瘍質量の有意な差を示す (\*  $p < 0.05$ 、\*\*  $p < 0.01$  及び \*\*\*  $p < 0.001$ )。結果は、平均 ± SEM (処置期間の間、 $n = 9$ ) を表す。処置の間の動物の体重変化が、図 18 B で説明される。in vivo で、化合物 1 - 1 処置異種移植片は、処置の 19 日後に、体重減少なく、ビヒクル処置マウス (最良 T / C % = 40.7) に対して、腫瘍質量の有意 ( $p < 0.05$ ) な減少を示した。エベロリムスは単独では活性がないが、化合物 (1 - 1) との組み合わせは、最も効果的な治療戦略であった (最良 T / C % = 20.7)。T / C 比は、併用療法の 10 日後に 39%、23 日目に最適な値の 21% であった。化合物 (1 - 1) は、単独でも、mTOR 阻害剤と組み合わせても、TNBC の治療に用いることができる。

10

#### 【0200】

##### 実施例 9

化合物 (1 - 1) 増殖阻害濃度 50% (GIC<sub>50</sub>) 値を、MTT アッセイ及び細胞計数を用いて、正常酸素圧及び低酸素 (0.1% 大気中 O<sub>2</sub>) において、48 及び 72 時間後に、HCC197、MDA-MB-231 及び MDA-MB-468 ヒト由来 TNBC 細胞株で測定した。RT-PCR を、500 nM の化合物 (1 - 1) での 24、48 及び 72 時間後に、ベースラインにて StepOnePlus リアルタイム PCR システムで Fast SYBR Green Master Mix を用いて行った。化合物 (1 - 1) を、ドセタキセル又は mTOR 阻害剤、エベロリムスと組み合わせて、コンビネーションインデックス (CI) を、Chou-Talalay 法により決定した (CI < 0.9 相乗作用; CI = 0.9 - 1.1 相加性; CI > 1.1 拮抗作用)。

20

#### 【0201】

化合物 (1 - 1) は、正常酸素圧及び低酸素での 48 及び 72 時間の処置後に、3 細胞株において、抗増殖活性を示した。MDA-MB-231 は、両条件で最も感受性があった。低酸素では、MDA-MB-468 細胞において、化合物 (1 - 1) の抗増殖活性が有意 ( $p < 0.05$ ) に增加了。さらに、化合物 (1 - 1) の抗腫瘍作用は、c-MYC 及び n-MYC の発現量の著しい ( $p < 0.05$ ) 減少を伴った (これらの細胞のみで)。3 細胞株は、化合物 (1 - 1) の曝露後に、G1 細胞周期停止と相關する p21 発現の実質的な増加を示した。エベロリムスは、HCC1937 及び MDA-MB-231 細胞において、化合物 (1 - 1) と同時に組み合わされた場合に相加効果を有し (CI = 1.02 及び 0.94、それぞれ)、MDA-MB-468 細胞においては拮抗的であった (CI = 1.60)。同様に、ドセタキセルも、HCC1937 及び MDA-MB-231 細胞において、化合物 (1 - 1) と同時に組み合わされた場合に相加効果を有し (それぞれ CI = 1.03 及び 0.95)、MDA-MB-468 細胞においては、わずかに相乗作用を示した (CI = 0.87)。

30

#### 【0202】

これらの前臨床データは、単独又は mTOR 阻害剤との組み合わせで、TNBC の臨床条件において化合物 (1 - 1) のさらなる開発をサポートする。TNBC を含む充実性腫瘍患者で単剤フェーズ I b 試験が進行中である。

40

#### 【0203】

##### 実施例 10

この研究の目的は、正常酸素圧及び低酸素環境両方での、mTOR 阻害剤のエベロリムス及びドセタキセルと組み合わせての化合物 (1 - 1) の in vitro 抗腫瘍活性を評価することであった。

50

## 【0204】

実験手順：化合物（1-1）の抗増殖活性を、3種のヒト由来TNBC細胞株（HCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468）で評価した。細胞を、正常酸素圧及び低酸素（0.1%大気中O<sub>2</sub>）において、48及び72時間、増加する濃度の化合物（1-1）に曝露した。MTTアッセイ及び細胞計数を、増殖の評価に用いた。細胞増殖の50%を阻害する濃度（GI<sub>50</sub>）及び6μMの化合物（1-1）により誘導される最大阻害効果（E<sub>max</sub>%）を、WindowsのPrism 5.00を用いてS字状用量反応の方程式で計算した。細胞周期における化合物（1-1）の効果を、24、48及び72時間の曝露後に正常酸素圧条件下で評価した。細胞を、ヨウ化プロピジウムを用いて染色し、次いで、FACScanフローサイトメーターを用いて解析した。化合物（1-1）の標的として、BRD2/3/4並びにc-Mycの基礎発現量を、正常酸素圧下、TNBC細胞株において、両方ウエスタンプロット及びRT-PCRにより測定した。BRD2/3/4、c-Myc、n-Myc及びCDKN1A（p21）のmRNA及びタンパク質量を、TNBC細胞株モデルにおいて、示された濃度の化合物（1-1）への曝露の24、48及び72時間後に評価した。正常酸素圧及び低酸素下、48及び72時間、RAD001又はドセタキセルと組み合わせた化合物（1-1）の抗増殖効果を、3種のTNBC細胞株で評価した。組み合わせ効果を、Chou-Talalay法により決定されたコンビネーションインデックス（CI）（CI < 0.90相乗作用；0.90 < CI < 1.10相加効果；CI > 1.10拮抗作用）を用いて評価した。

## 【0205】

表7に示されるように、HCC1937及びMDA-MB-231細胞株においては、化合物（1-1）の抗増殖効果が、正常酸素圧下及び低酸素状態下的両方で見出された。MDA-MB-468細胞は、低酸素下でのみ化合物（1-1）に対して感受性があった。

## 【0206】

表7. 化合物（1-1）48時間処理後のGI<sub>50</sub>及びE<sub>max</sub>値

## 【0207】

## 【表7】

		化合物(1-1)(48時間曝露)			
		正常酸素圧		低酸素	
細胞株	方法	GI <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub> %	GI <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub> %
	細胞数	>6000	31 (22-41)	>6000	27 (16-39)
HCC1937	MTT	109.8 (28.6-421.6)	41 (23-59)	23.1 (8.8-60.6)	60 (54-67)
		92.2	71	144.3	67
MDA-MB	MTT	(63.4-134.0)	(64-78)	(51.8-396.0)	(50-83)
		131.9 (80.2-217.0)	71 (62-79)	63.3 (35.3-113.3)	68 (60-76)
MDA-MB-468	細胞数	>6000	30 (21-40)	60.6* (31.3-117.3)	50 (44-56)
	MTT	>6000	<10	258.0* (80.2-830.1)	53 (31-74)

## 【0208】

表7の結果は、細胞増殖の50%を阻害する濃度（GI<sub>50</sub>）として表される。E<sub>max</sub>%は、6μMでの細胞増殖の化合物（1-1）により誘導される最大阻害効果を示す（対照の未処理の細胞に対する割合）。両方の値は、95%信頼区間の平均として示される。E<sub>max</sub>% 60%の場合、IG<sub>50</sub>値は、見かけであるとみなされる（\*）。全ての場合において、n = 4である。

## 【0209】

10

20

30

40

50

図19に示されるように、全ての細胞株において、24時間の化合物(1-1)の曝露は、G1における細胞の割合の有意( $p < 0.05$ )な増加を誘導し、同時にS期における細胞の減少を誘導した。HCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞株を、24、48及び72時間化合物(1-1)で同時に処理した(MDA-MB-231細胞については75nM、2種のその他の細胞株については650nM)。全ての場合において、細胞を、ヨウ化プロピジウムで染色し、フローサイトメトリーにより解析した。未処理対照細胞に対するG1、S及びG2/M期における化合物1-1処理細胞の割合の有意な差を、一方向ANOVA検定( $p < 0.01$ )続くSNK事後検定により測定した。<sup>\*</sup>、<sup>x</sup>、及び#は、G1細胞周期(<sup>\*</sup> $p < 0.05$ 、<sup>\*\*</sup> $p < 0.01$ )、G2/M期(<sup>x</sup> $p < 0.05$ 、<sup>xx</sup> $p < 0.01$ )及びS期(# $p < 0.05$ 、## $p < 0.01$ )それぞれにおける処理細胞と対照の有意な差を意味する。各バー及び垂直線は、それぞれ平均±SEM(n=3)を示す。

## 【0210】

図20A及び20Bに示されるように、化合物(1-1)は、MDA-MB-468細胞において、c-Myc発現(mRNA及びタンパク質)及びBRD4及びn-MycのmRNA量( $p < 0.05$ )をダウンレギュレート( $p < 0.01$ )した。BRD2量は、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞で増加した(それぞれ $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ )。CDKN1A(p21)のmRNA量は、全ての3細胞モデルで増加した( $p < 0.001$ )。mRNA及びタンパク質量について、BRD2/3/4、p21、n-Myc及びc-Mycの発現を、基本レベル(図19A)、及び24、48及び72時間の化合物(1-1)への曝露後(MDA-MB-231細胞については75nM、2つその他の細胞株については650nM)(図19B)両方で、RT-PCR及びウエスタンプロットによりHCC1937、MDA-MB-231及びMDA-MB-468細胞株各々において評価した。mRNA量の有意な差を、一方向ANOVA検定( $p < 0.01$ )続くSNK事後検定により測定した(<sup>\*</sup> $p < 0.05$ 、<sup>\*\*</sup> $p < 0.01$ 、<sup>\*\*\*</sup> $p < 0.01$ )。必要に応じて、変数の対数変換を、ANOVA検定前に適用した。各バー及び垂直線は、それぞれ平均±SEMを示す(n=3)。ウエスタンプロットは、3つの独立した実験の代表である。(a)n-MycのmRNAは、HCC1937及びMDA-MB-231細胞において検出されなかった。

## 【0211】

表8に示されるように、化合物(1-1)は、72時間の処理後に、全てのTNBC細胞株において $GI_{50}$ 値<500nMで増殖を阻害した。増殖に対する同様の効果が正常酸素圧の及び低酸素状態で見られた。

## 【0212】

表8：化合物(1-1)72時間処理後の $GI_{50}$ 及び $E_{max}$ 値

## 【0213】

10

20

30

【表8】

		化合物(1-1)(72時間暴露)			
		正常酸素圧		低酸素	
細胞株	方法	GI <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub> %	GI <sub>50</sub> (nM)	E <sub>max</sub> %
HCC1937	細胞数	261.5 (38.1-1796)	70 (17-100)	246.9 (58.1-1049)	54 (31-77)
	MTT	81.9* (47.0-140.5)	51 (44-58)	29.0 (2.7-308.6)	74 (54-86)
	細胞数	55.9 (45.3-69.0)	89 (84-93)	49.09 (24.8-96.9)	82 (72-92)
MDA-MB	MTT	81.7 (67.2-99.4)	83 (79-87)	48.2 (17.1-135.9)	83 (72-95)
	細胞数	303.8 (91.5-1008)	80 (50-100)	251.1 (33.4-1886)	71 (28-100)
	MTT	448.3* (269.2-746.5)	42 (34-51)	296.2 (174.2-503.7)	77 (63-91)

## 【0214】

表8の結果は、細胞増殖の50%を阻害する濃度(GI<sub>50</sub>)として表される。E<sub>max</sub>%は、6 μMでの細胞増殖の化合物(1-1)により誘導される最大阻害効果を示す(对照の未処理の細胞に対する割合)。両方の値は、95%信頼区間の平均として示される。E<sub>max</sub>% 60%の場合、IG<sub>50</sub>値は、見かけであるとみなされる(\*)。全ての場合において、n=4である。

10

20

## 【0215】

20

30

40

図22は、正常酸素圧下及び低酸素状態下でのTNBC細胞株における48及び72時間後の化合物(1-1)のエベロリムス(A)又はドセタキセル(B)との組み合わせ効果のin vitro評価の結果を示す。低酸素の及び正常酸素圧条件下での化合物(1-1)とエベロリムスの同時処理により、HCC1937及びMDA-MB-231細胞株においては、72時間後に相加効果を示したが、MDA-MB-468細胞においては、拮抗的であった。化合物(1-1)とドセタキセルの組み合わせは、TNBC細胞株において相加的又はわずかに相乗的であった。相乗作用はCI<0.9で定義される; 0.9と1.10の間のCI値は薬剤の相加効果を示す; CI>1.10は拮抗作用(n=3)を表す。

## 【0216】

結論：化合物(1-1)は、正常酸素圧及び低酸素下、GI<sub>50</sub>値<500nMで、3種のTNBC細胞株において抗増殖効果を示す。化合物(1-1)の増殖阻害活性は、G1期において細胞の有意な蓄積を伴い、同時に、S期において細胞の減少を伴い、CDKN1A(p21)のmRNA量を増加させた。処理は、MDA-MB-468細胞株におけるc-Myc及びn-Mycの発現でのみダウンレギュレーションをもたらしたので、化合物(1-1)の作用機序は、Myc非依存性であるようである。エベロリムスと組み合わされた場合、化合物(1-1)は、HCC1937及びMDA-MB-231細胞株において、相加的な抗増殖効果を示したが、MDA-MB-468細胞においては拮抗的であった(正常酸素圧下及び低酸素下両方)。化合物(1-1)及びドセタキセルは、正常酸素圧下及び低酸素下両方で、HCC1937及びMDA-MB-231細胞株においては、相加的な抗増殖効果を示し、MDA-MB-468細胞においては相乗効果を示した。

## 【0217】

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

50

理解される。例えば、代表的な実施形態の具体的な特徴は、特許請求の範囲に係る発明の一部であってもよいし、或いは一部でなくてもよく、開示された実施形態の特徴を組み合わせてもよい。具体的に本明細書に記載されていない限り、用語「a」、「an」及び「the」は、1つの要素に限定されるものではなく、その代わりに、「少なくとも1つ」を意味するものとして解釈されるべきである。

#### 【0218】

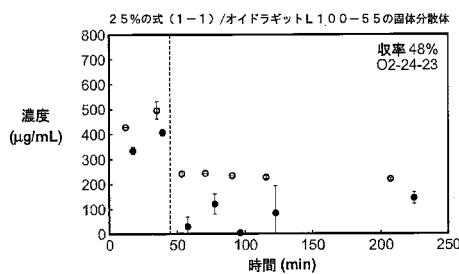
本発明の図及び詳細な説明の少なくとも一部は、本発明の明確な理解に関連する要素に焦点を合わせるために簡略化され、その一方で、明確にするため、当業者が発明の一部を含んでいてもよいと理解するであろう他の要素が除外されていると理解される。しかしながら、これらの要素が当技術分野でよく知られていること、そして、本発明をより理解することを必ずしも容易にしないことを理由として、そのような要素の説明は本明細書で提供されない。

#### 【0219】

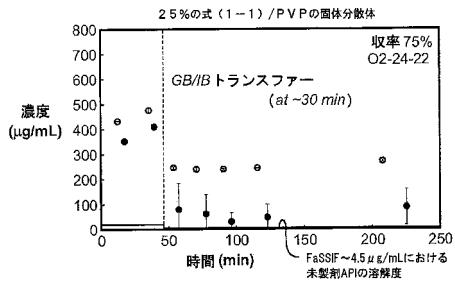
さらに、方法が本明細書に記載された工程の特定の順序に依存しないという範囲のために、工程の特定の順序が特許請求の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。本発明に方法に関する請求項は、記載の順序のこれらの工程の実施に限定するべきではなく、当業者は、工程を変えることができ、本発明の精神及び範囲に留まると容易に理解することができる。

10

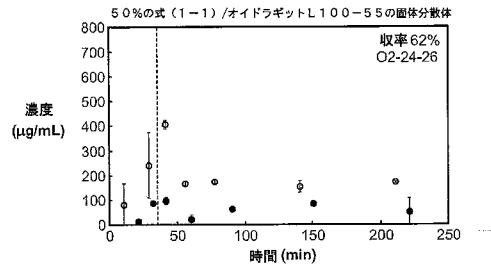
【図1A】



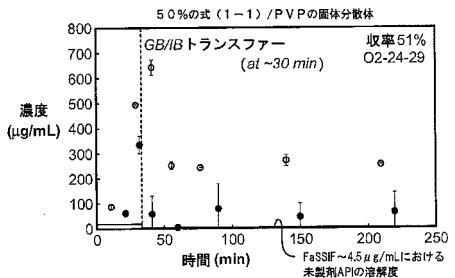
【図1C】



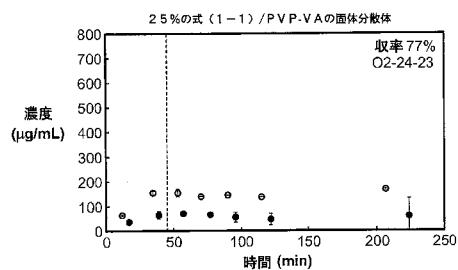
【図1B】



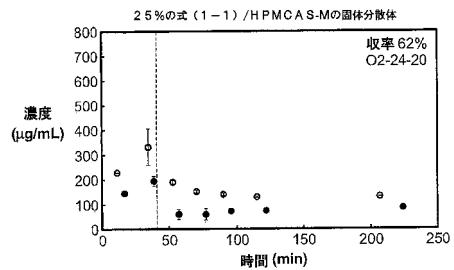
【図1D】



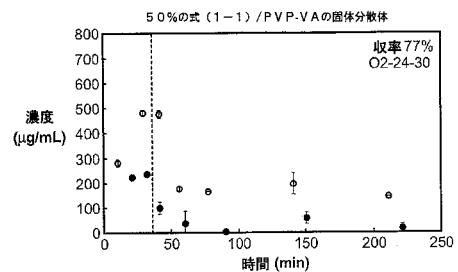
【図1E】



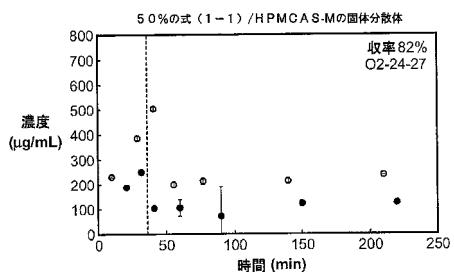
【図1G】



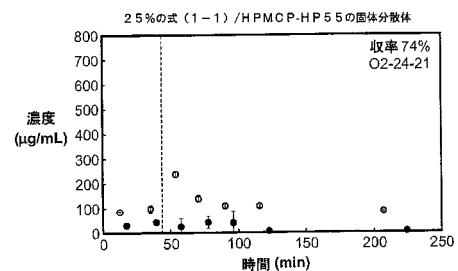
【図1F】



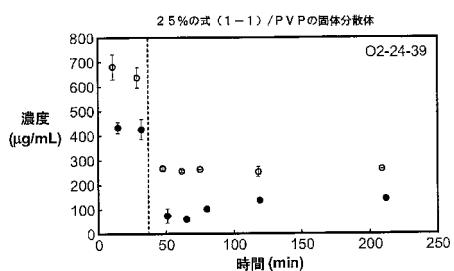
【図1H】



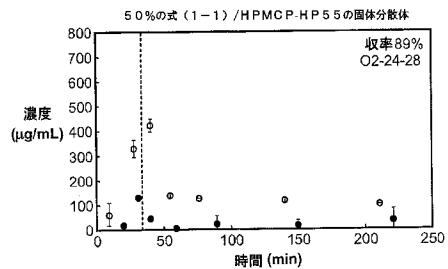
【図1I】



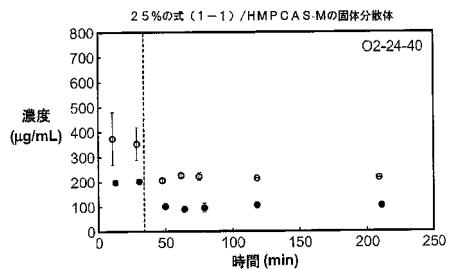
【図2A】



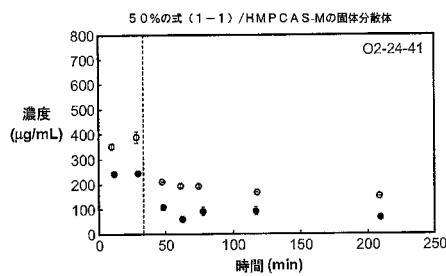
【図1J】



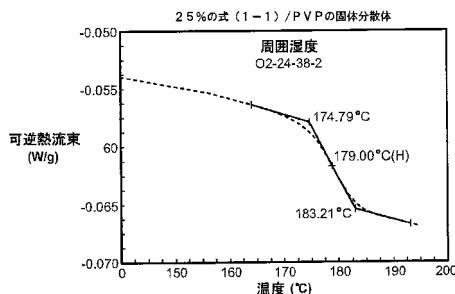
【図2B】



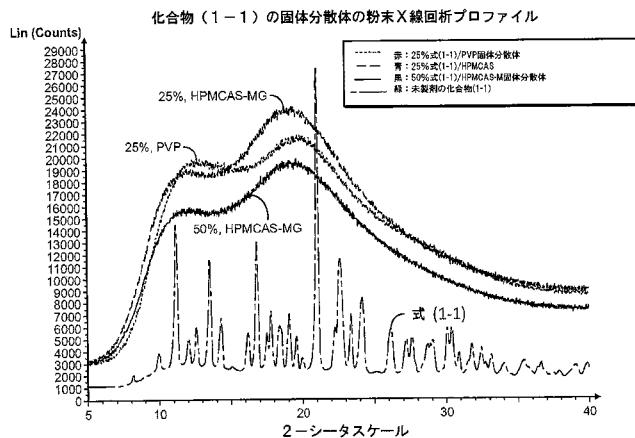
【図2 C】



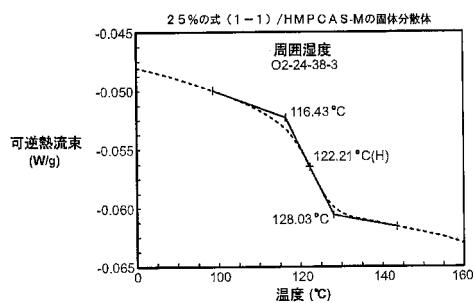
【図4 A】



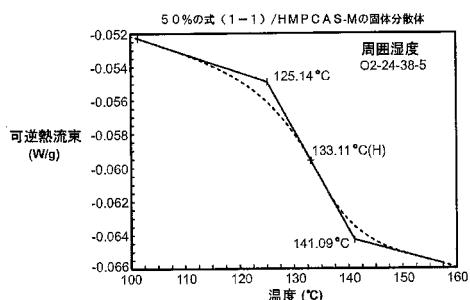
【図3】



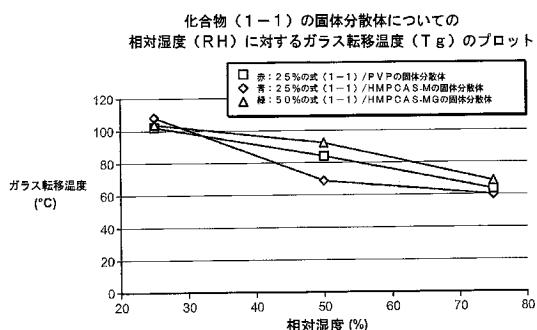
【図4 B】



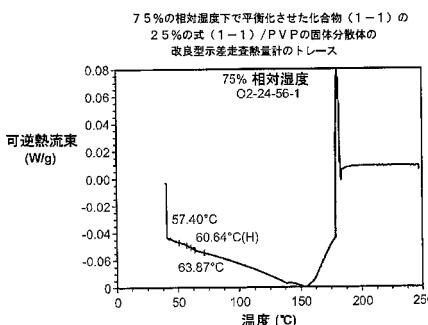
【図4 C】



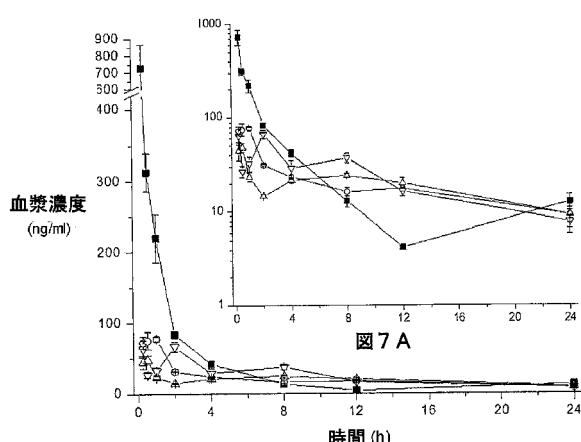
【図5】



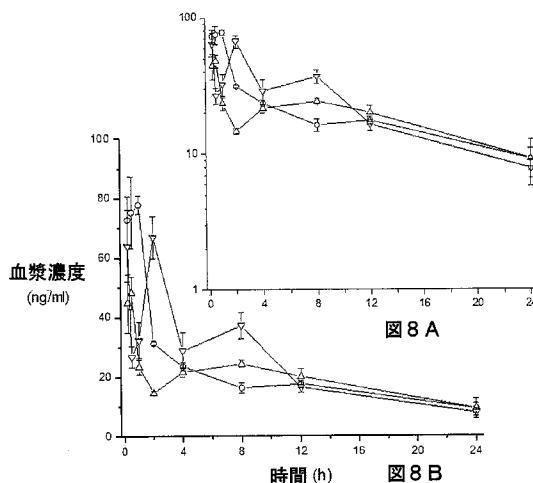
【図6】



【図7】

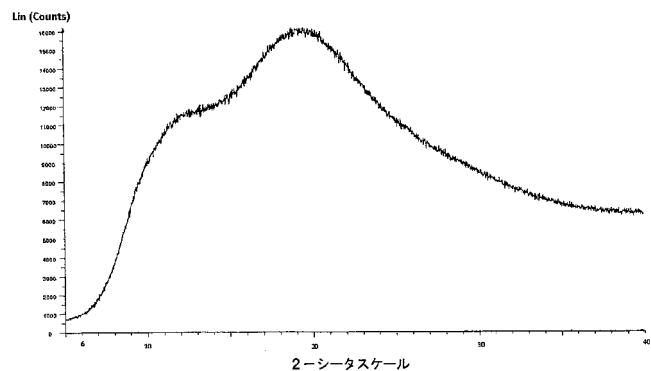


【図8】



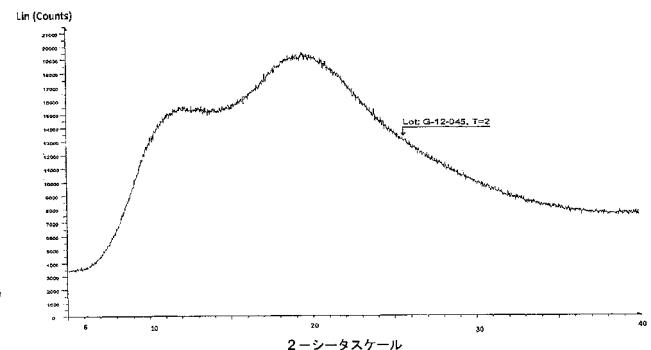
【図10】

1か月の安定性試料のPXRDの結果 (LNR 02-41-73)

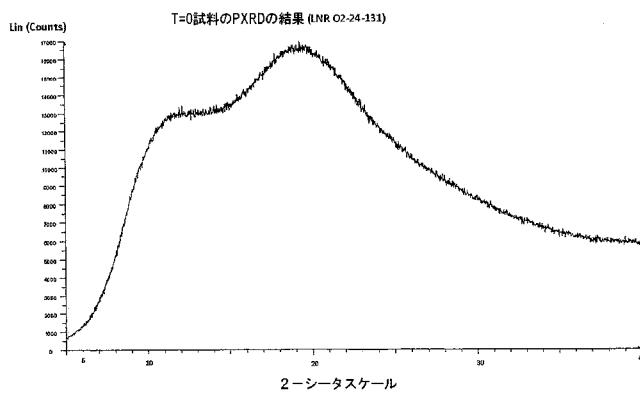


【図11】

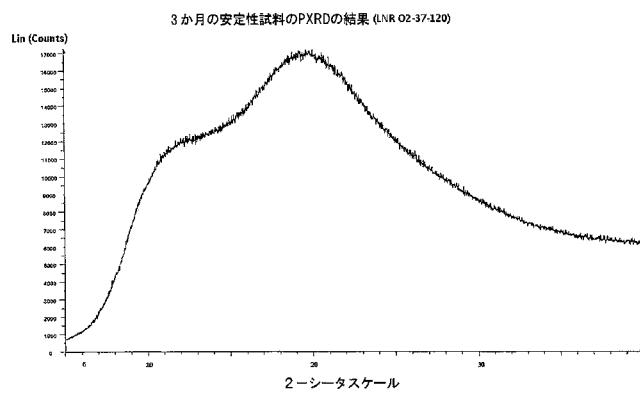
2か月の安定性試料のPXRDの結果 (LNR 02-37-107)



【図9】



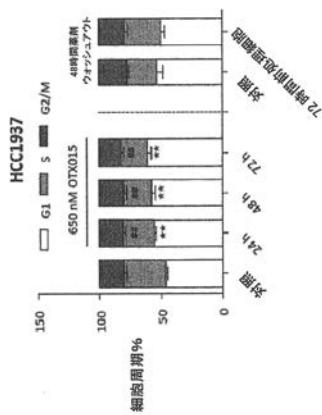
【図12】



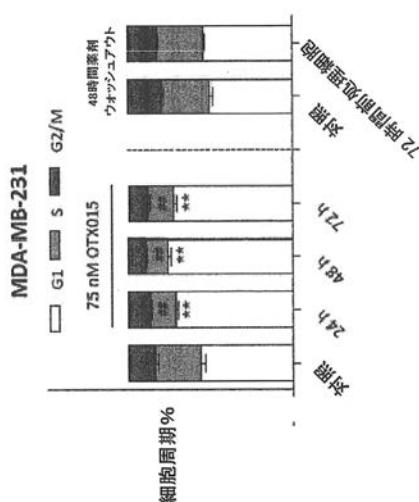
【図13】

TMBC細胞株における重要なタンパク質の 変異状態の特性評価。					
細胞株	O70015	E <sub>max</sub> IC <sub>50</sub> [nM] 95%CI	TP53 BRCA1	PTEN	
HCC1937	81.9 [47.0-140.5]	5.1	変異	WT	欠失
MDA-MB-231	81.7 [67.2-99.4]	87	変異	WT	WT
MDA-MB-468	448.3 [269.2-746.5]	42	変異	WT	欠失

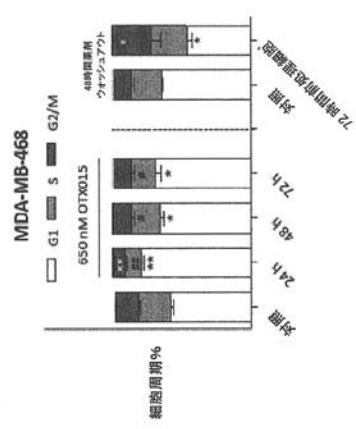
【図 14 A】



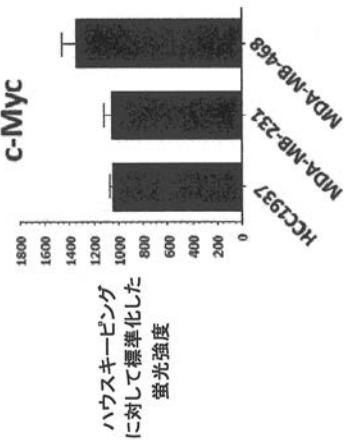
【図 14 B】



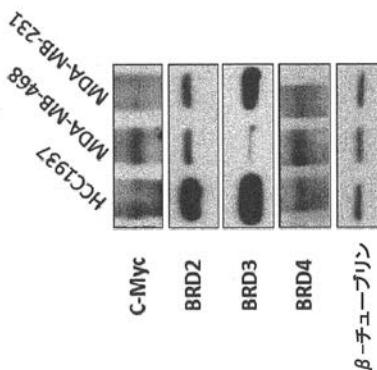
【図 14 C】



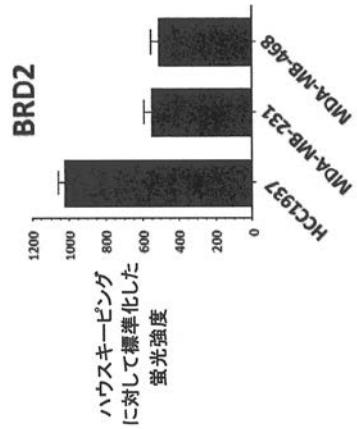
【図 15 B】



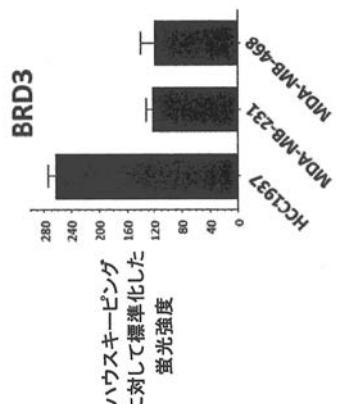
【図 15 A】



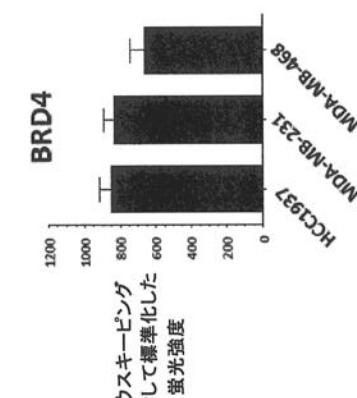
【図 15 C】



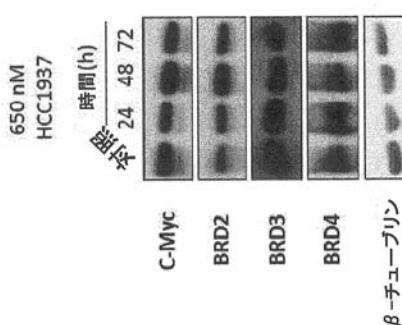
【図 15 D】



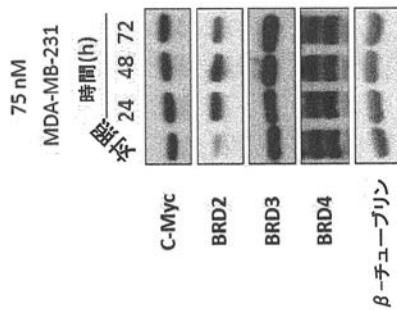
【図 15 E】



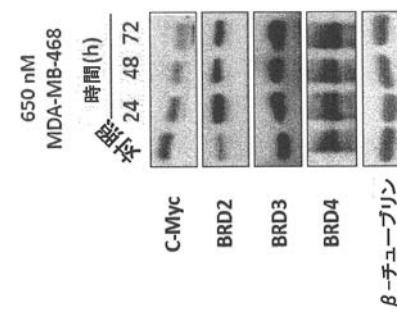
【図 16 A】



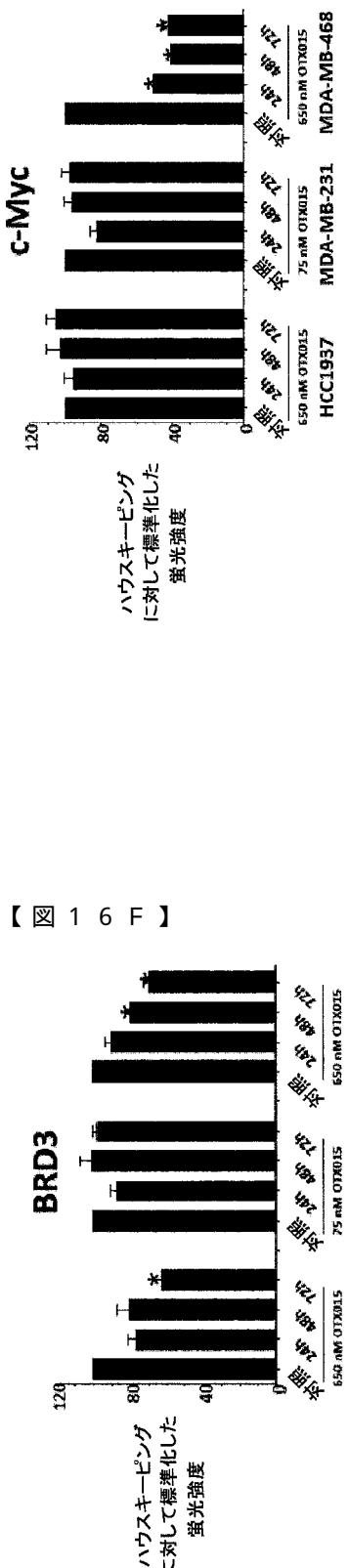
【図 16 B】



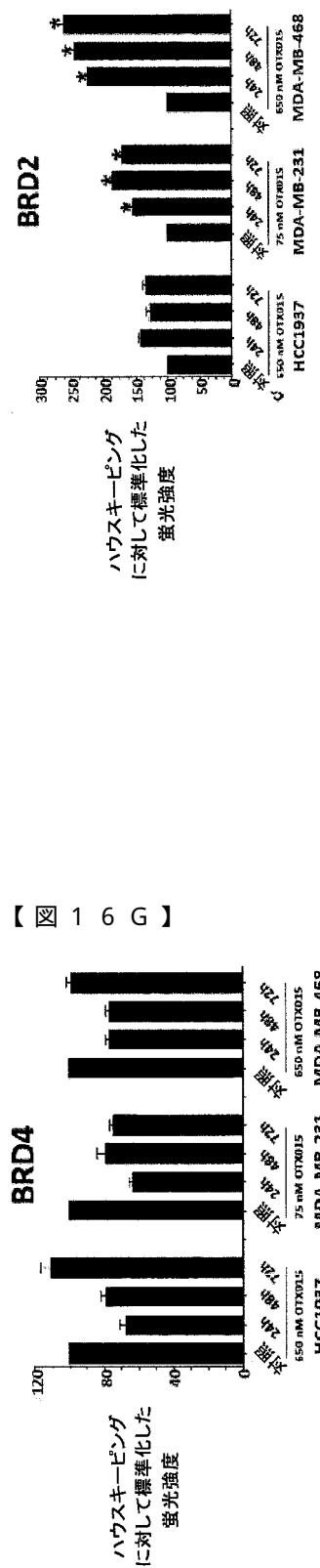
【図 16 C】



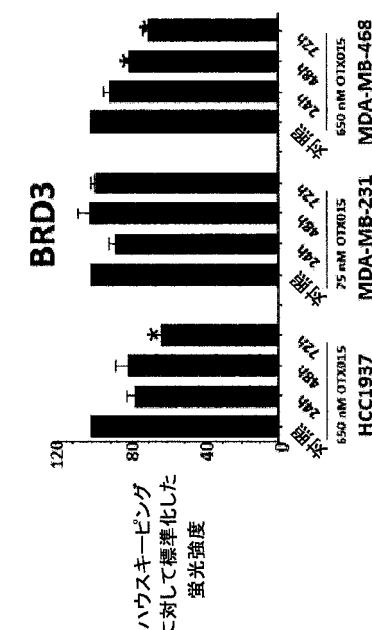
【図 16 D】



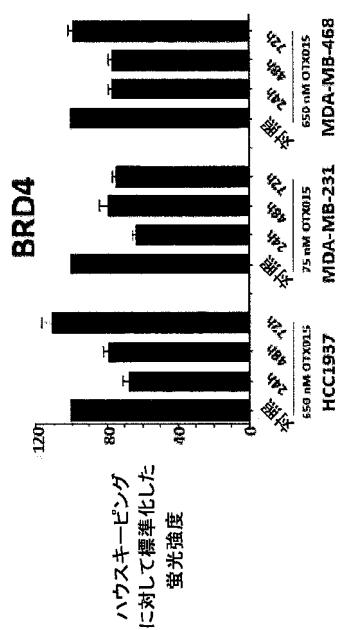
【図 16 E】



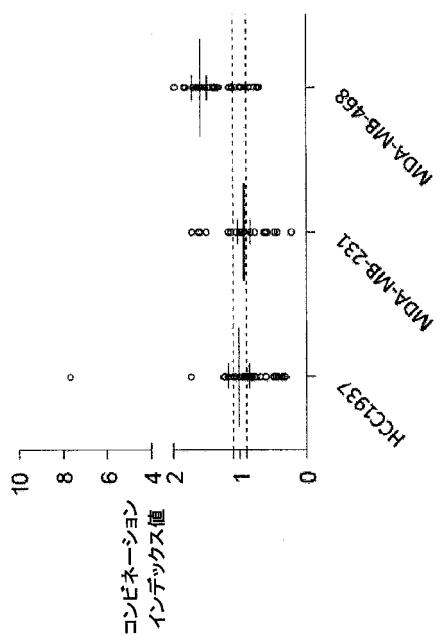
【図 16 F】



【図 16 G】



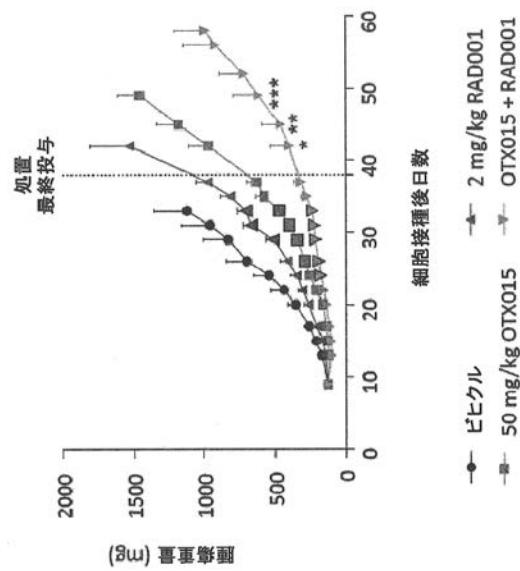
【図 17 A】



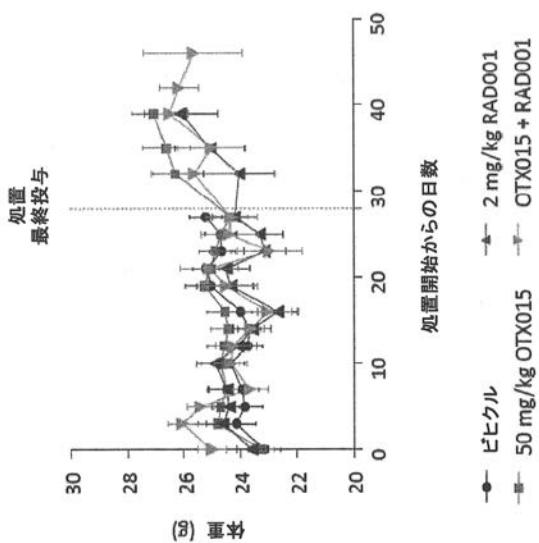
【図 17 B】

細胞株	CI 値	効果
HCC1937	1.02	相加的
MDA-MB-231	0.94	相加的
MDA-MB-468	1.60	拮抗的

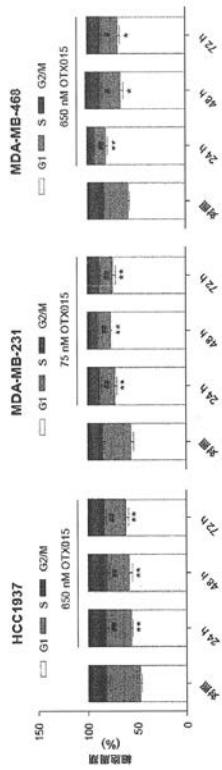
【図 18 A】



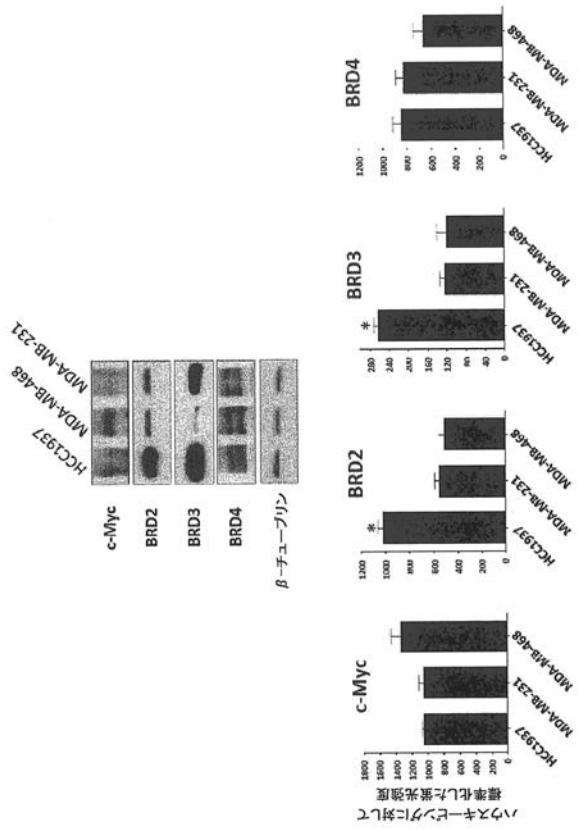
【図 18 B】



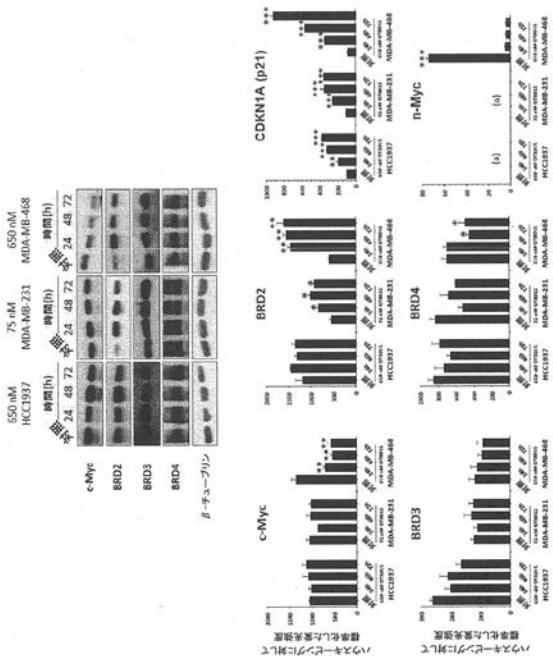
【図 19】



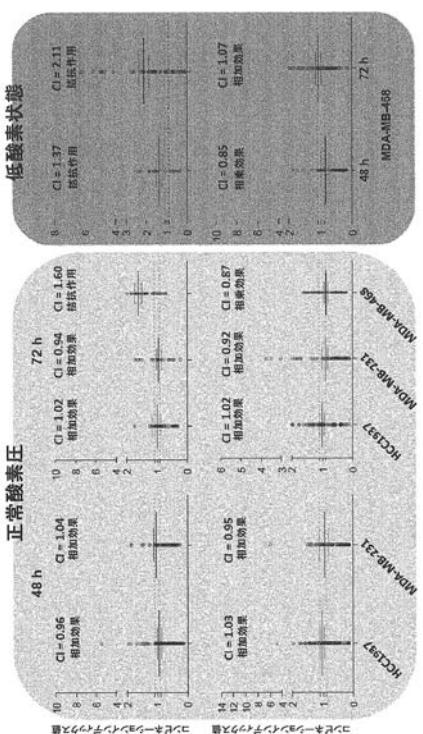
【図 20 A】



【図 20 B】



【図 21】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2015/060200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K45/06 A61K31/5517  
ADD.

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

## B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2015/018523 A1 (ONCOETHIX SA [CH]) 12 February 2015 (2015-02-12) page 1 - page 3 page 14 - page 16 page 9, paragraph 70 page 18, paragraph 96 ----- Y EP 2 239 264 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP [JP]) 13 October 2010 (2010-10-13) abstract page 2 - page 4 page 9, paragraph 44 page 10 - page 12 ----- -/-	1,10-21  1-21  -/-

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

14 August 2015

24/08/2015

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Damiani, Federica

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/060200
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	E. V. KALASHNIKOVA ET AL: "ANCCA/ATAD2 Overexpression Identifies Breast Cancer Patients with Poor Prognosis, Acting to Drive Proliferation and Survival of Triple-Negative Cells through Control of B-Myb and EZH2", CANCER RESEARCH, vol. 70, no. 22, 23 September 2010 (2010-09-23), pages 9402-9412, XP055207806, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1199 abstract page 9403 page 9410 -----	1-21
Y	US 2014/107107 A1 (GAUTSCHI JEFF [US] ET AL) 17 April 2014 (2014-04-17) page 1, paragraph 6 - paragraph 7 page 4, paragraph 55 - page 5, paragraph 61 page 7, paragraph 74 -----	1,10-19
Y,P	WO 2014/134232 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 4 September 2014 (2014-09-04) claims 14-21 -----	1-21

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2015/060200

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 2015018523	A1	12-02-2015	NONE		
EP 2239264	A1	13-10-2010	CA	2710740 A1	09-07-2009
			CN	101910182 A	08-12-2010
			EP	2239264 A1	13-10-2010
			JP	5478262 B2	23-04-2014
			KR	20100112596 A	19-10-2010
			US	2010286127 A1	11-11-2010
			US	2013261109 A1	03-10-2013
			WO	2009084693 A1	09-07-2009
US 2014107107	A1	17-04-2014	AU	2013340483 A1	23-04-2015
			CA	2885944 A1	08-05-2014
			EP	2900221 A2	05-08-2015
			US	2014107107 A1	17-04-2014
			WO	2014068402 A2	08-05-2014
WO 2014134232	A1	04-09-2014	US	2014256700 A1	11-09-2014
			WO	2014134232 A1	04-09-2014

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	

(31) 優先権主張番号 62/086,400  
 (32) 優先日 平成26年12月2日(2014.12.2)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 62/150,044  
 (32) 優先日 平成27年4月20日(2015.4.20)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. Prism

(74) 代理人 100174296  
 弁理士 當麻 博文  
 (74) 代理人 100137729  
 弁理士 赤井 厚子  
 (74) 代理人 100151301  
 弁理士 戸崎 富哉  
 (72) 発明者 ノエル、ケイ  
 アメリカ合衆国、94530 カリフォルニア州、エル セリート、テラス ドライブ 8371  
 (72) 発明者 ディンカルチ、マウリツィオ  
 イタリア国、アイ-20123 ミラノ、7、ピアッツァ サンタゴスティーノ

F ターム(参考) 4C076 AA30 AA31 AA54 BB01 CC27 DD27H DD28H DD29C DD41C DD47  
 EE10H EE11H EE16A EE16F EE31 EE32B EE33A EE33F EE48H FF04  
 FF05 FF06 FF09 FF33 GG09  
 4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262  
 4C086 AA01 AA02 BA02 CB22 CB30 GA16 MA01 MA02 MA04 NA14  
 ZB26 ZC41

### 【要約の続き】

[式中、R<sup>1</sup>は、1～4の炭素数を有するアルキルであり、R<sup>2</sup>は、水素原子；ハロゲン原子；又はハロゲン原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい1～4の炭素数を有するアルキルであり、R<sup>3</sup>は、ハロゲン原子；ハロゲン原子、1～4の炭素数を有するアルキル、1～4の炭素数を有するアルコキシ又はシアノで置換されていてもよいフェニル；-NR<sup>5</sup>-(-CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>6</sup>（式中、R<sup>5</sup>は、水素原子又は1～4の炭素数を有するアルキルであり、mは、0～4の整数であり、R<sup>6</sup>は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。）；又

は - N R <sup>7</sup> - C O - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> - R <sup>8</sup> (式中、R <sup>7</sup> は、水素原子又は1~4の炭素数を有するアルキルであり、nは、0~2の整数であり、R <sup>8</sup> は、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。) であり、R <sup>4</sup> は、- ( C H <sub>2</sub> ) <sub>a</sub> - C O - NH - R <sup>9</sup> (式中、aは、1~4の整数であり、R <sup>9</sup> は、1~4の炭素数を有するアルキル；1~4の炭素数を有するヒドロキシアルキル；1~4の炭素数を有するアルコキシ；又は1~4の炭素数を有するアルキル、1~4の炭素数を有するアルコキシ、アミノ又はヒドロキシル基で置換されていてもよいフェニル又はピリジルである。) 又は - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>b</sub> - COOR <sup>1~0</sup> (式中、bは、1~4の整数であり、R <sup>1~0</sup> は、1~4の炭素数を有するアルキルである。]。

【選択図】 図18A