

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-509830

(P2025-509830A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/496(2006.01)

A 6 1 K 31/496

4 C 0 8 6

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全88頁)

(21)出願番号 特願2024-555344(P2024-555344)
(86)(22)出願日 令和5年3月10日(2023.3.10)
(85)翻訳文提出日 令和6年10月17日(2024.10.17)
(86)国際出願番号 PCT/US2023/015021
(87)国際公開番号 WO2023/177592
(87)国際公開日 令和5年9月21日(2023.9.21)
(31)優先権主張番号 63/319,589
(32)優先日 令和4年3月14日(2022.3.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人 512123949
フヤバイオ インターナショナル, エルエルシー
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92130、サン ディエゴ市、ハイ ブラフ ドライブ 12531、138号
(74)代理人 100114775
弁理士 高岡 亮一
(74)代理人 100121511
弁理士 小田 直
(74)代理人 100202751
弁理士 岩堀 明代
(74)代理人 100208580
弁理士 三好 玲奈
(74)代理人 100227329

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血液脳関門を通過するMLL1-WDR5タンパク質間相互作用阻害剤化合物及びそれらの使用

(57)【要約】

本明細書には、MLL1-WDR5タンパク質間相互作用阻害剤であるフェニルトリアゾール及びアニリン化合物が記載される。本明細書ではまた、フェニルトリアゾール及びアニリン化合物の医薬組成物及び使用方法も開示される。

【選択図】図1A

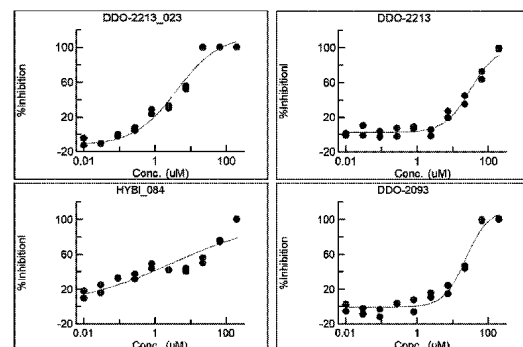


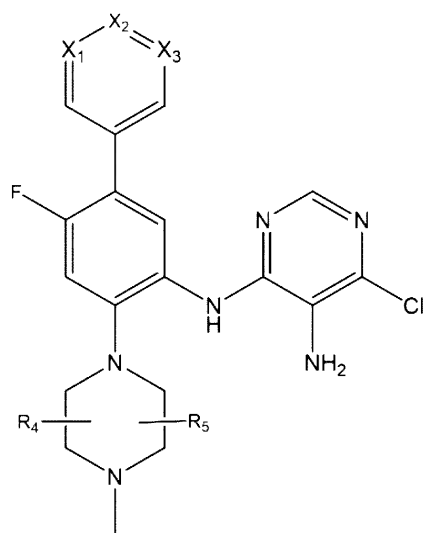
FIG. 1 A

【特許請求の範囲】

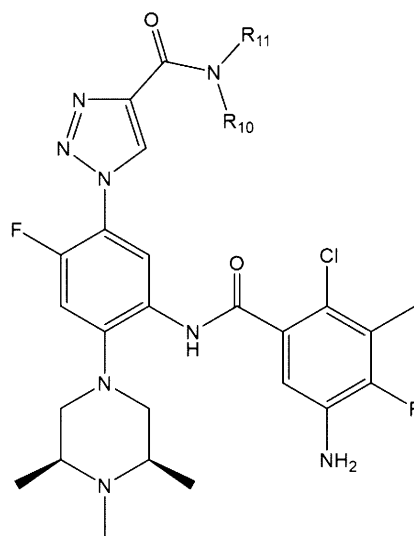
【請求項 1】

がんを治療するための方法であって、前記方法は、がんの治療を必要とする患者に、有効量の式 (I) または式 (III) の構造を有する化合物を含む組成物を投与することを含む、前記方法：

【化 1】



式 (I)



式 (III)

(式中、

X₁ は N または CH であり；

X₂ は N、C R₂ であり；

X₃ は N または CH であり；

R₂ は、N-モルホリノから選択され、ここで、前記モルホリノ基は、1つまたは2つのメチル基で置換されてもよく；

R₄ 及び R₅ のそれぞれは、水素またはアルキルであり、ここで、R₄ 及び R₅ の一方または両方はアルキルであってよく；R₁₀ 及び R₁₁ のそれぞれは、C₁-C₄ アルキルであるか、あるいは R₁₀ と R₁₁ が一緒に 4-アルキルピペラジニル基を形成する)。

【請求項 2】

前記化合物が、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIa)、及び式 (IIIb) からなる群から選択される構造を有するか、またはそれらの薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである、請求項 1 に記載の方法：

10

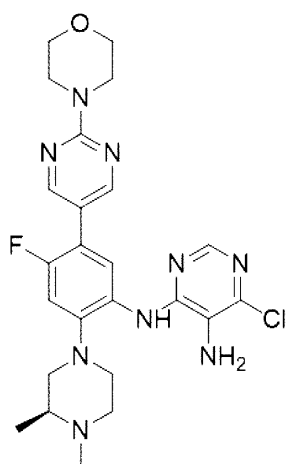
20

30

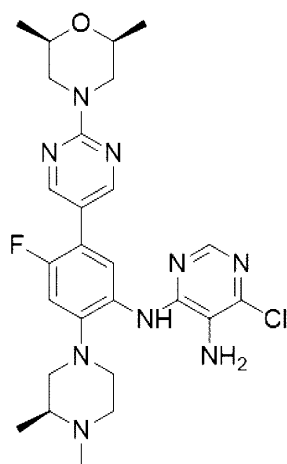
40

50

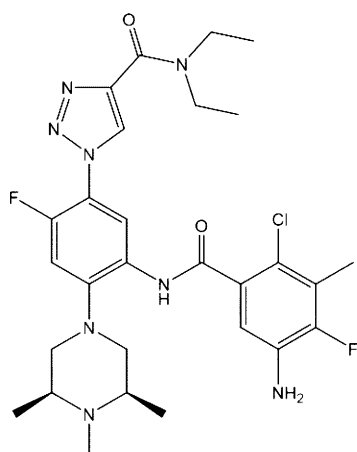
【化 2】



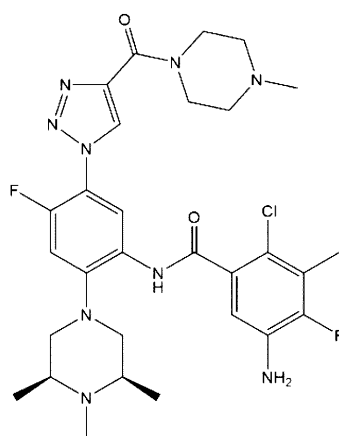
式 (I a)



式 (I b)



式 (III a)



式 (III b)。

【請求項 3】

前記化合物が、式 (I a) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記化合物が、式 (I b) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記化合物が、式 (III a) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記化合物が、式 (III b) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

前記化合物が、式 (II) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである、請求項 1 に

10

20

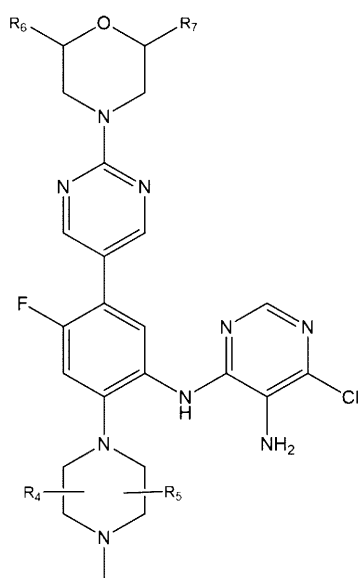
30

40

50

記載の方法：

【化 3】



式 (I I)

10

20

(式中、

R₄ 及び R₅ のそれぞれは水素またはメチルであり、R₅ 及び R₆ の少なくとも1つがメチルであり、R₆ 及び R₇ のそれぞれが水素またはメチルである)。

【請求項 8】

前記患者への有効量の前記化合物の経口投与を含む、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記化合物の前記有効量が、前記患者の体重 1 kg あたり約 0.1～約 1000 mg (mpk) である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記化合物の前記有効量が、前記患者の体重 1 kg あたり約 1～約 100 mg (mpk) である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記化合物の前記有効量が、前記患者の体重 1 kg あたり約 1～約 20 mg (mpk) である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記患者がヒトであり、前記化合物が、前記患者の体重 1 kg あたり約 1～約 20 mg の用量で投与される、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

前記化合物が、前記患者の体重 1 kg あたり約 1～約 20 mg の用量、前記患者の推定脳重量 1 グラムあたり約 10～約 310 ng の脳内濃度 C_{max} でヒトに投与される、請求項 12 に記載の化合物。

40

【請求項 14】

前記化合物を 1 日 1 回 (Q. D.)、1 日おきに 1 回 (Q. O. D.)、週に 1 回 (Q. W.)、週に 2 回 (B I W)、または週に 3 回 (T I W) 投与することを含む、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

投与スケジュールで前記化合物を投与することを含み、前記投与スケジュールが：

a. 約 1 週間に 1 回 (Q. W.) からの頻度での前記化合物の有効用量の投与の約 1 サ

50

イクルからを含む第 1 の投与期間と；

b. 第 1 の休薬期間と；

c. 約 1 週間に 1 回（Q. W.）からの頻度での前記化合物の有効用量の投与の約 1 サイクルからを含む第 2 の投与期間と；

を含む、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

それぞれのサイクルが、約 7 日から、または約 12 日からの長さである、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記休薬期間が、それぞれのサイクルとほぼ同じ長さからである、請求項 15 または 16 に記載の方法。

【請求項 18】

投与スケジュールで前記化合物を投与することを含み、前記投与スケジュールが：

a. 約 1 週間に 1 回（Q. W.）からの頻度での前記化合物の有効用量の投与の約 1 サイクルからを含む第 1 の投与期間と；

b. 第 1 の休薬期間と、

を含む請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記休薬期間が、約 1 サイクルとほぼ同じ長さからである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記休薬期間が、約 1 ヶ月、1～6 ヶ月、または 1～12 ヶ月である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記化合物が、イヌの体重 1 キログラムあたり 1.5 mg（mpk）の量で前記イヌに経口投与した場合、前記イヌにおいて約 150～約 235 nM の最大血漿中濃度（Cmax）をもたらす、請求項 1、2、4、または 7～20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記化合物が、イヌの体重 1 キログラムあたり 1.5 mg（mpk）の量で前記イヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積（AUC_{0-last}）が、約 4225 nM・h～約 6603 nM・h である、請求項 1、2、4、または 7～21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記化合物が、イヌの体重 1 キログラムあたり 4.5 mg（mpk）の量で前記イヌに経口投与した場合、前記イヌにおいて約 356 nM～約 556 nM の最大血漿中濃度（Cmax）をもたらす、請求項 1、2、4、または 7～20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記化合物が、イヌの体重 1 キログラムあたり 4.5 mg（mpk）の量で前記イヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積（AUC_{0-last}）が、約 10734 nM・h～約 16772 nM・h である、請求項 1、2、4、7～20、または 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 10 mg（mpk）の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウスにおいて約 1056～約 1651 nM の最大血漿中濃度（Cmax）をもたらす、請求項 1、2、4、または 7～20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 10 mg（mpk）の量で前記マウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積（AUC_{0-last}）が、約 13132 nM・h～約 20519 nM・h である、請求項 1、2、4、7～20、または 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 27】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 30 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウスにおいて約 2744 ~ 約 4288 nM の最大血漿中濃度 (Cmax) をもたらず、請求項 1、2、4、または 7 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 30 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) が、約 44791 nM・h ~ 約 69986 nM・h である、請求項 1、2、4、7 ~ 20、または 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 29】

前記化合物が、式 (Ib) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである、請求項 21 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 10 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウスにおいて約 1338 ~ 約 2091 nM の最大血漿中濃度 (Cmax) をもたらず、請求項 1 ~ 3、または 7 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 10 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) が、約 5681 nM・h ~ 約 8876 nM・h である、請求項 1 ~ 3、7 ~ 20、または 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 32】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 30 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウスにおいて約 4374 ~ 約 6834 nM の最大血漿中濃度 (Cmax) をもたらず、請求項 1 ~ 3、または 7 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 30 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) が、約 29637 nM・h ~ 約 46309 nM・h である、請求項 1 ~ 3、7 ~ 20、または 32 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 34】

前記化合物が、式 (Ia) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである、請求項 30 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 35】

前記化合物が、イヌの体重 1 キログラムあたり 1.5 mg (mpk) の量で前記イヌに経口投与した場合、前記イヌにおいて約 6.7 nM ~ 約 11 nM の最大血漿中濃度 (Cmax) をもたらず、請求項 1、2、6、または 8 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 36】

前記化合物が、イヌの体重 1 キログラムあたり 1.5 mg (mpk) の量で前記イヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) が、約 37 nM・h ~ 約 59 nM・h である、請求項 1、2、6、8 ~ 20、または 35 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 37】

前記化合物が、イヌの体重 1 キログラムあたり 4.5 mg (mpk) の量で前記イヌに経口投与した場合、前記イヌにおいて約 38 nM ~ 約 60 nM の最大血漿中濃度 (Cmax) をもたらず、請求項 1、2、6、または 8 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

50

前記化合物が、イヌの体重1キログラムあたり4.5mg (mpk)の量で前記イヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) が、約367nM・h～約574nM・hである、請求項1、2、6、8～20、または37のいずれか1項に記載の方法。

【請求項39】

前記化合物が、マウスの体重1キログラムあたり10mg (mpk)の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウスにおいて約287～約449nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす、請求項1、2、6、または8～20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項40】

前記化合物が、マウスの体重1キログラムあたり10mg (mpk)の量で前記マウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) が、約1050nM・h～約1641nM・hである、請求項1、2、6、8～20、または39のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項41】

前記化合物が、マウスの体重1キログラムあたり30mg (mpk)の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウスにおいて約1020～約1595nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす、請求項1、2、6、または8～20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項42】

前記化合物が、マウスの体重1キログラムあたり30mg (mpk)の量で前記マウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) が、約4515nM・h～約7055nM・hである、請求項1、2、6、8～20、または41のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項43】

前記化合物が、式 (IIIb) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである、請求項35～42のいずれか1項に記載の方法。

【請求項44】

前記化合物が、マウスの体重1キログラムあたり10mg (mpk)の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウスにおいて約1337～約2090nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす、請求項1、2、5、または8～20のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項45】

前記化合物が、マウスの体重1キログラムあたり10mg (mpk)の量で前記マウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) が、約1779nM・h～約2780nM・hである、請求項1、2、5、8～20、または44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項46】

前記化合物が、マウスの体重1キログラムあたり30mg (mpk)の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウスにおいて約3627～約5668nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす、請求項1、2、5、または8～20のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項47】

前記化合物が、マウスの体重1キログラムあたり30mg (mpk)の量で前記マウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) が、約6084nM・h～約9506nM・hである、請求項1、2、5、8～20、または45のいずれか1項に記載の方法。

【請求項48】

前記化合物が、式 (IIIa) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである、請求項

50

44～47のいずれか1項に記載の方法。

【請求項49】

前記化合物が血液脳関門を通過する、請求項1、2または7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項50】

前記患者が脳腫瘍を有する、請求項1～49のいずれか1項に記載の方法。

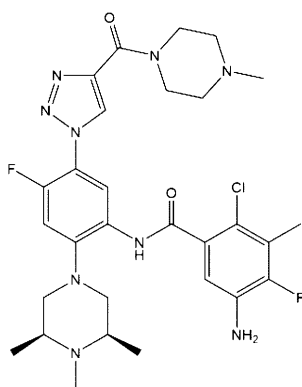
【請求項51】

前記脳腫瘍が、転移性脳腫瘍、髄膜腫、神経芽細胞腫、膠芽細胞腫、または星状細胞腫である、請求項50に記載の方法。

【請求項52】

がんを治療するための方法であって、前記方法は、がんの治療を必要とする患者に、有効量の式(IIIb)の構造を有する化合物を含む組成物を投与することを含む、前記方法：

【化4】



式(IIIb)／HBI-2375／HYBI-084。

【請求項53】

前記化合物が血液脳関門を通過する、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

前記癌が固形がん、血液がん、または脳腫瘍である、請求項52に記載の方法。

【請求項55】

前記化合物の前記有効量が、前記患者の体重1kgあたり約0.5～約20mg (mpk)である、請求項52に記載の方法。

【請求項56】

前記患者がヒトであり、前記化合物が、前記患者の体重1kgあたり約1～約20mgの用量で投与される、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項57】

前記化合物が、前記患者の体重1kgあたり約1～約20mgの用量、前記患者の推定脳重量1グラムあたり約10～約310ngの脳内濃度Cmaxでヒトに投与される、請求項56に記載の化合物。

【請求項58】

前記化合物が、マウスの体重1キログラムあたり40mg (mpk)の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウスにおいて約30分以内に約770ng/mL～約1505ng/mLの最大血漿中濃度(Cmax)をもたらす、請求項52～57のいずれか1項に記載の方法。

【請求項59】

前記化合物が、マウスの体重1キログラムあたり40mg (mpk)の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウス脳内において約30分以内に約58ng/mL～約15

10

20

30

40

50

6 ng/mL の平均濃度をもたらす、請求項 52～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 60】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウスにおいて約 30 分以内に約 2700 ng/mL～約 5200 ng/mL の最大血漿中濃度 (Cmax) をもたらす、請求項 52～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 61】

前記化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウス脳内において約 30 分以内に約 191 ng/mL～約 540 ng/mL の平均濃度をもたらす、請求項 52～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 62】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウス脳内において約 4 時間以内に約 126 ng/mL～約 234 ng/mL の最大濃度 (Cmax) をもたらす、請求項 52～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 63】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、前記マウス脳内において約 4 時間以内に約 360 ng/mL～約 700 ng/mL の最大濃度 (Cmax) をもたらす、請求項 52～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 64】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUClast) が、約 4600 hr・ng/mL～約 8600 hr・ng/mL である、請求項 52～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 65】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、脳内濃度曲線下面積 (AUClast) が、約 1400 hr・ng/mL～約 2640 hr・ng/mL である、請求項 52～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 66】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUClast) が、約 10900 hr・ng/mL～約 20200 hr・ng/mL である、請求項 52～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 67】

前記化合物が、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量で前記マウスに経口投与した場合、脳内濃度曲線下面積 (AUClast) が、約 4090 hr・ng/mL～約 7600 hr・ng/mL である、請求項 52～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 68】

前記化合物が、イヌの体重 1 キログラムあたり 1.5 mg (mpk) の量で前記イヌに経口投与した場合、前記イヌにおいて約 150～約 235 nM の最大血漿中濃度 (Cmax) をもたらす、請求項 52～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 69】

前記化合物が、イヌの体重 1 キログラムあたり 1.5 mg (mpk) の量で前記イヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC0-last) が、約 4225 nM・h～約 6603 nM・h である、請求項 52～57 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 70】

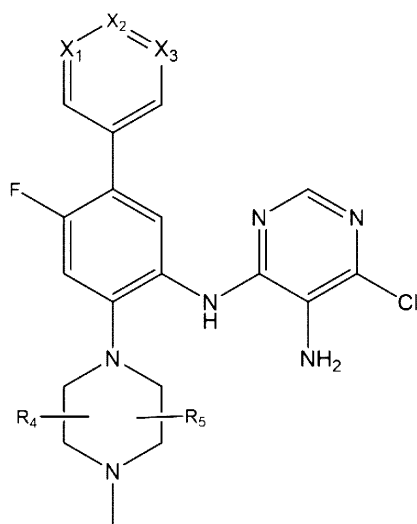
MLL1-WDR5 タンパク質間相互作用を阻害し、血液脳関門を通過する化合物。

50

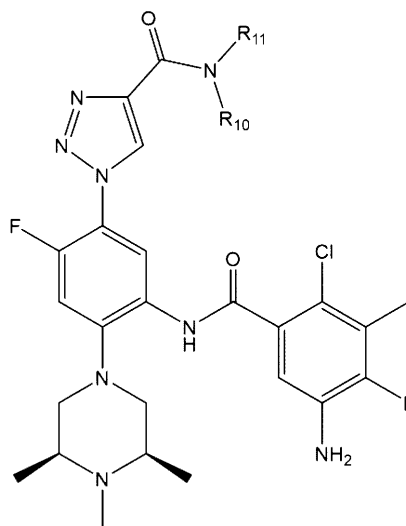
【請求項 7 1】

前記化合物の構造が、式 (I) または式 (III) である、請求項 7 0 に記載の化合物

【化 5】



式 (I)



式 (III)

10

20

(式中、

X₁ は N または CH であり；

X₂ は N、CR₂ であり；

X₃ は N または CH であり；

R₂ は、N-モルホリノから選択され、ここで、前記モルホリノ基は、1つまたは2つのメチル基で置換されてもよく；

R₄ 及び R₅ のそれぞれは、水素またはアルキルであり、ここで、R₄ 及び R₅ の一方または両方はアルキルであってよく；R₁₀ 及び R₁₁ のそれぞれは、C₁-C₄アルキルであるか、あるいはR₁₀とR₁₁と一緒に4-アルキルピペラジニル基を形成する)。

30

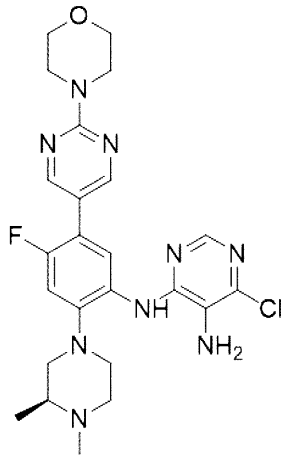
【請求項 7 2】

前記化合物が、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIa)、及び式 (IIIb) からなる群から選択される構造を有するか、またはそれらの薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである、請求項 7 0 に記載の化合物：

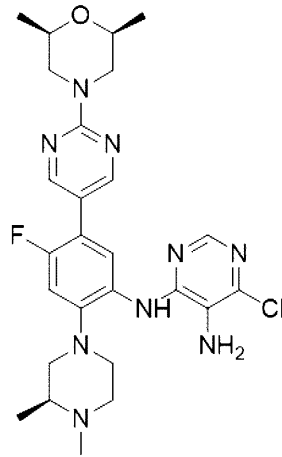
40

50

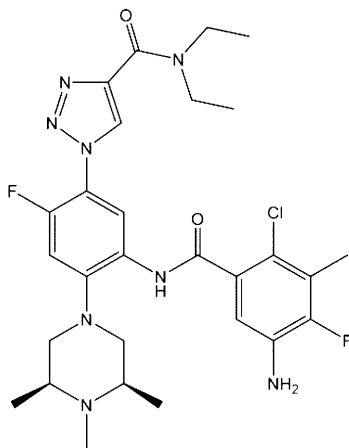
【化 6】



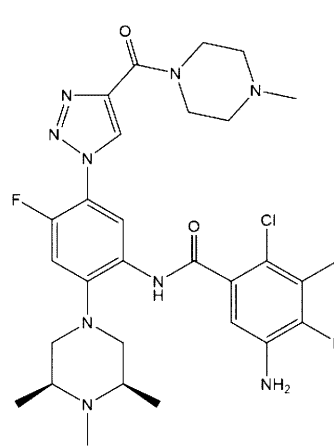
式 (I a)



式 (I b)



式 (I I I a)



式 (I I I b)。

【請求項 7 3】

式 (I I I b) の構造を有する、請求項 7 2 に記載の化合物。

【請求項 7 4】

がんの治療における使用のための、請求項 7 0 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7 5】

前記治療されるがんが、脳腫瘍である、請求項 7 4 に記載の化合物。

【請求項 7 6】

前記治療されるがんが、原発性脳腫瘍または続発性脳腫瘍である、請求項 7 5 に記載の化合物。

【請求項 7 7】

前記治療されるがんが、転移性腫瘍である、請求項 7 6 に記載の化合物。

【請求項 7 8】

前記治療されるがんが、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、または星状細胞腫である、請求項 7 7 に記載の化合物。

【請求項 7 9】

請求項 7 0 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の化合物と、任意選択で 1 つ以上の薬学的に許容される成分とを含む、医薬組成物。

【請求項 8 0】

医薬組成物の調製のための、請求項 7 0 ~ 7 8 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 8 1】

10

20

30

40

50

前記医薬組成物が、1つ以上の医薬的に許容される成分を含む、請求項80に記載の使用。

【請求項82】

前記化合物を1つ以上の薬学的に許容される成分と混合することを含む、請求項81に記載の医薬組成物を作製するプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本願は、2022年3月14日に出願された米国仮出願第63／319,589号の優先権の権益を主張するものであり、この内容全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、医薬化学の分野、より具体的には、MLL1-WDR5タンパク質間相互作用を阻害するフェニルトリアゾール及びアニリン化合物、ならびにそれらの調製及び医療用途に関する。

【背景技術】

【0003】

ヒストンH3K4のメチルトランスフェラーゼ混合系統白血病1 (MLL1) 遺伝子の転座及び再構成は、混合系統白血病 (急性骨髄性白血病及び急性リンパ性白血病を含む) にをもたらし得る。再構成後、MLL1遺伝子は他のシャペロン遺伝子と融合して融合遺伝子を形成し、発がん性MLL融合タンパク質が発現する。MLL融合タンパク質は、RNAポリメラーゼII (Pol II) 関連伸長因子と相互作用して、超伸長複合体 (SEC) を形成することができる。SEC複合体は、MLL1遺伝子によって調節されるHox遺伝子の異常な発現をもたらし得、それは、MLL1白血病の発症を含む一連の深刻な結果を引き起こす。

【0004】

MLLタンパク質のC末端のWINモチーフ部分は、WDR5、RbBP5、Ash2L、及びDPY30に結合して、複合体を形成することができる。MLL1は、C末端のWINモチーフ部分を介してWDR5と直接相互作用し、MLL1の触媒ドメインと他のタンパク質複合体との間の相互作用を媒介する。WDR5がロックアウトされると、H3K4me2/3のレベルが低下し、Hox遺伝子の発現が下方制御され、白血病細胞のアポトーシスが誘導される。したがって、野生型MLL1の酵素活性を特異的に阻害することで、白血病を治療する効果が達成され得る。

【0005】

したがって、MLL1-WDR5のタンパク質間相互作用を妨害するために低分子阻害剤を使用することは、MLL1酵素活性を阻害し、Hox及びMeis-1遺伝子の発現を下方制御して白血病の進行を阻止するための効果的な方法である。MLL1-WDR5タンパク質間相互作用阻害剤は、WO2019205687A1及びWO2020172932A1に記載されており、これらのそれぞれは参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。追加の特性及び／または追加の改善された特性を有する追加のMLL1-WDR5タンパク質間相互作用阻害剤が必要である。

【発明の概要】

【0006】

前述の必要性及び追加の必要性は、本明細書に記載の実施形態によって満たされる。本明細書では、MLL1-WDR5タンパク質間相互作用を調節することができる小分子化合物、ならびに組成物、ならびに当該化合物及び組成物を使用する方法が提供される。MLL1-WDR5タンパク質間相互作用の阻害は、MLL1の酵素触媒活性を阻害し、H3K4のメチル化レベルならびにHox及びMeis-1遺伝子の遺伝子発現レベルを下方制御して、白血病細胞のアポトーシスを誘導する。したがって、本明細書に記載の化合

10

20

30

40

50

物及び組成物は、がん、例えば、非限定的に、白血病を治療するために使用され得る。

【0007】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、フェニルトリアゾール及びアニリン化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。いくつかの実施形態では、化合物は、本明細書の下記の表1に記載されるものである。

【0008】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、1つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、及び賦形剤とを含む医薬組成物が本明細書に記載される。本明細書で提供されるいくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、任意選択で1つ以上の薬学的に許容される成分とを含む医薬組成物が記載される。本明細書に記載のいくつかの実施形態は、化合物または薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を作製し、化合物を1つ以上の医薬的に許容される成分と混合するプロセスを提供する。したがって、本明細書に記載のいくつかの実施形態は、医薬組成物の調製のための、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、任意選択で1つ以上の薬学的に許容される成分との使用を提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容される成分を含む。

【0009】

本明細書のいくつかの実施形態は、がんの治療または予防を必要とする患者におけるがんの治療または予防の方法であって、治療上許容される用量の本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を患者に投与することを含む、方法である。本明細書で提供されるいくつかの実施形態は、急性白血病の治療または予防を必要とする患者における急性白血病の治療または予防の方法であって、治療上許容される用量の本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を患者に投与することを含む、方法である。本明細書で提供されるいくつかの実施形態は、急性白血病の治療または予防を必要とする患者における急性白血病の治療または予防の方法であって、本明細書に記載の医薬組成物を患者に投与することを含む、方法である。いくつかの実施形態では、治療される急性白血病は、MLL1遺伝子再構成を伴う急性白血病である。

【0010】

いくつかの実施形態では、がんを治療するための方法であって、当該方法は、がんの治療を必要とする患者に、有効量の式(I)または式(III)の構造を有する化合物を含む組成物を投与することを含む、方法が本明細書で提供される：

10

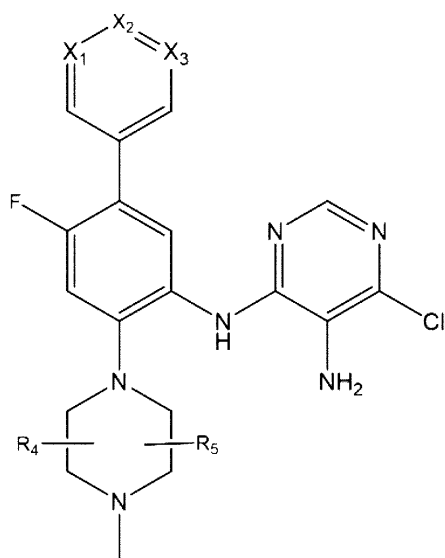
20

30

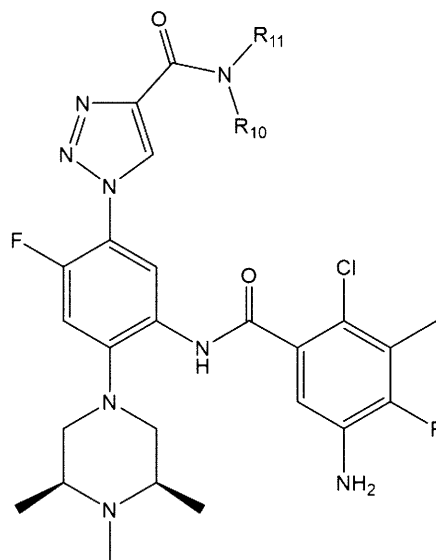
40

50

【化 1】



式 (I)



式 (III)

10

20

30

40

50

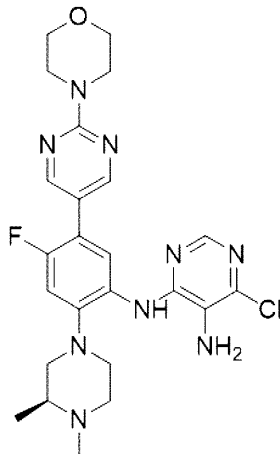
(式中、

X₁ は N または CH であり；X₂ は N、C R₂ であり；X₃ は N または CH であり；R₂ は、N-モルホリノから選択され、ここで、モルホリノ基は、1つまたは2つのメチル基で置換されてもよく；R₄ 及び R₅ のそれぞれは、水素またはアルキルであり、ここで、R₄ 及び R₅ の一方または両方はアルキルであってよく；R₁₀ 及び R₁₁ のそれぞれは、C₁ - C₄ アルキルであるか、あるいは R₁₀ と R₁₁ が一緒に 4-アルキルピペラジニル基を形成する)。

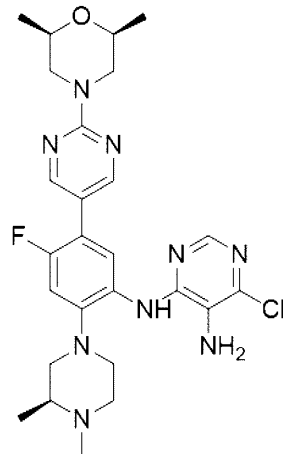
【0011】

本明細書で開示されているがんを治療するための方法のいくつかの実施形態では、化合物は、式 (I a)、式 (I b)、式 (III a)、及び式 (III b) からなる群から選択される構造を有するか、またはそれらの薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである：

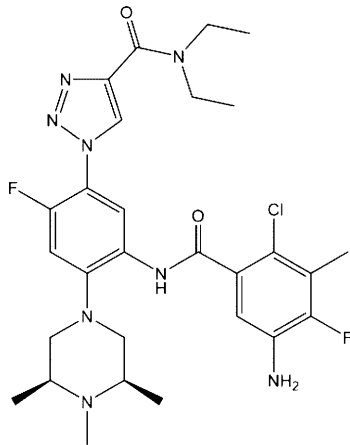
【化 2】



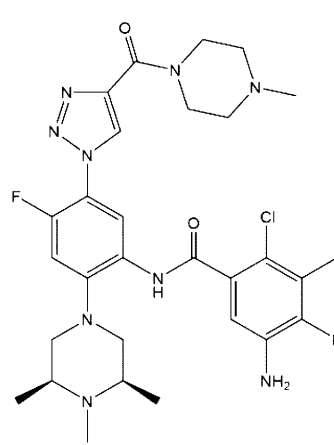
式 (I a)



式 (I b)



式 (I I I a)



式 (I I I b)。

【0012】

がんを治療する方法のいくつかの実施形態では、化合物は、式 (I a) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I b) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I I I a) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I I I b) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I I) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである：

10

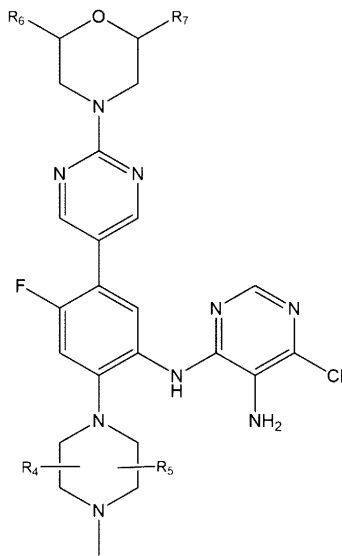
20

30

40

50

【化 3】



式 (II)

10

(式中、

20

R₄ 及び R₅ のそれぞれは水素またはメチルであり、R₅ 及び R₆ の少なくとも1つがメチルであり、R₆ 及び R₇ のそれぞれが水素またはメチルである)。

【0013】

本明細書でがんを治療する方法のいくつかの実施形態では、本方法は、患者への有効量の化合物の経口投与を含む。いくつかの実施形態では、有効量は、患者の体重1kgあたり約0.1～約1000mg (mpk) である。いくつかの実施形態では、有効量は、患者の体重1kgあたり約1～約100mg (mpk) である。いくつかの実施形態では、有効量は、患者の体重1kgあたり約1～約20mg (mpk) である。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトであり、化合物は、患者の体重1kgあたり約1～約20mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、患者の体重1kgあたり約1～約20mgの用量、患者の推定脳重量1グラムあたり約10～約310ngの脳内濃度C_{max}でヒトに投与される。いくつかの実施形態では、がんを治療する方法は、化合物を1日1回(Q.D.)、1日おきに1回(Q.O.D.)、週に1回(Q.W.)、週に2回(B.I.W.)、または週に3回(T.I.W.)投与することを含む。いくつかの実施形態では、がんを治療する方法は、投与スケジュールで化合物を投与することを含み、投与スケジュールは、(1)週に約1回(Q.W.)の頻度で有効量の化合物を投与する約1サイクルから構成される第1の投与期間；(2)第1の休薬期間；(3)週に約1回(Q.W.)の頻度で有効量の化合物を投与する約1サイクルから構成される第2の投与期間を含む。いくつかの実施形態では、それぞれのサイクルは、約7日からまたは約12日の長さである。いくつかの実施形態では、休薬期間は、それぞれのサイクルとほぼ同じ期間からである。いくつかの実施形態では、がんを治療する方法は、投与スケジュールで化合物を投与することを含み、投与スケジュールは、(1)週に約1回(Q.W.)の頻度で有効量の化合物を投与する約1サイクルから構成される第1の投与期間；(2)第1の休薬期間を含む。いくつかの実施形態では、休薬期間は、約1サイクルとほぼ同じ期間からである。休薬期間は、約1ヶ月、1～6ヶ月、または1～12ヶ月である。

30

40

【0014】

式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物でがんを治療する方法のいくつかの実施形態では、この化合物を、イヌの体重1キログラムあたり1.5mg (mpk)の量でイヌに経口投与した場合、イヌにおいて約150～約235nMの最大血漿中濃度(C_{max})をもたらす。い

50

くつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重1キログラムあたり1.5mg (mpk)の量でイヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は、約4225 nM・h～約6603 nM・hである。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重1キログラムあたり4.5mg (mpk)の量でイヌに経口投与した場合、イヌにおいて約356 nM～約556 nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重1キログラムあたり4.5mg (mpk)の量でイヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は、約10734 nM・h～約16772 nM・hである。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり10mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約1056 nM～約1651 nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり10mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は、約13132 nM・h～約20519 nM・hである。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり30mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約2744 nM～約4288 nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり30mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は、約44791 nM・h～約69986 nM・hである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (Ib) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり10mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約1338 nM～約2091 nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり10mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は、約5681 nM・h～約8876 nM・hである。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり30mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約4374 nM～約6834 nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり30mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は、約29637 nM・h～約46309 nM・hである。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (Ia) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重1キログラムあたり1.5mg (mpk)の量でイヌに経口投与した場合、イヌにおいて約6.7 nM～約11 nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重1キログラムあたり1.5mg (mpk)の量でイヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は、約37 nM・h～約59 nM・hである。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重1キログラムあたり4.5mg (mpk)の量でイヌに経口投与した場合、イヌにおいて約38 nM～約60 nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重1キログラムあたり4.5mg (mpk)の量でイヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は、約367 nM・h～約574 nM・hである。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり10mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約287 nM～約449 nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり10mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は、約1050 nM・h～約1641 nM・hである。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり30mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約1020 nM～約1595 nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり30

10

20

30

40

50

mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-l}_{ast}) は、約 4515 nM・h ~ 約 7055 nM・h である。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIIb) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 10 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約 1337 nM ~ 約 2090 nM の最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 10 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-l}_{ast}) は、約 1779 nM・h ~ 約 2780 nM・h である。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 30 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約 3627 nM ~ 約 5668 nM の最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 30 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-l}_{ast}) は、約 6084 nM・h ~ 約 9506 nM・h である。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IIIa) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、化合物は、血液脳関門を通過する。いくつかの実施形態では、患者は脳腫瘍を有する。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、転移性脳腫瘍、髄膜腫、神経芽細胞腫、膠芽細胞腫、または星状細胞腫である。

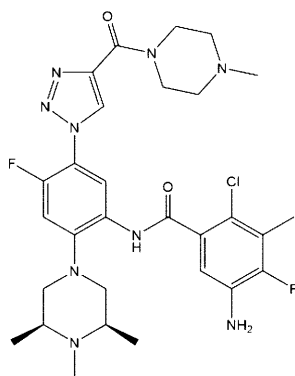
10

20

【0015】

本明細書で開示されるいくつかの実施形態は、がんを治療するための方法であって、当該方法は、がんの治療を必要とする患者に、有効量の式 (IIIb) の構造を有する化合物を含む組成物を投与することを含む、方法を提供する：

【化4】



30

式 (IIIb)。

【0016】

式 (IIIb) の化合物 (本明細書では HBI-2375 または HYBI-084 と呼ばれる) でがんを治療する方法のいくつかの実施形態では、化合物は血液脳関門を通過する。いくつかの実施形態では、がんは固形がん、血液がん、または脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、有効量は、患者の体重 1 kg あたり約 0.5 ~ 約 20 mg (mpk) である。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトであり、化合物は、患者の体重 1 kg あたり約 1 ~ 約 20 mg の用量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、患者の体重 1 kg あたり約 1 ~ 約 20 mg の用量、患者の推定脳重量 1 グラムあたり約 10 ~ 約 310 ng の脳内濃度 C_{max} でヒトに投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約 30 分以内に約 770 ng/mL ~ 約 1505 ng/mL の最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1

40

50

キログラムあたり40mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約30分以内に約58ng/mL～約156ng/mLの平均濃度をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり80mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約30分以内に約2700ng/mL～約5200ng/mLの最大血漿中濃度 (Cmax) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり80mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約30分以内に約191ng/mL～約540ng/mLの平均濃度をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり40mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約4時間以内に約126ng/mL～約234ng/mLの最大濃度 (Cmax) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり80mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約4時間以内に約360ng/mL～約700ng/mLの最大濃度 (Cmax) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり40mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUClast) は、約4600hr・ng/mL～約8600hr・ng/mLである。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり40mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、脳内濃度曲線下面積 (AUClast) は、約1400hr・ng/mL～約2640hr・ng/mLである。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり80mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUClast) は、約10900hr・ng/mL～約20200hr・ng/mLである。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり80mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、脳内濃度曲線下面積 (AUClast) は、約4090hr・ng/mL～約7600hr・ng/mLである。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重1キログラムあたり1.5mg (mpk) の量でイヌに経口投与した場合、イヌにおいて約150nM～約235nMの最大血漿中濃度 (Cmax) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重1キログラムあたり1.5mg (mpk) の量でイヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC0-last) は、約4225nM・h～約6603nM・hである。

【0017】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、MLL1-WDR5タンパク質間相互作用を阻害し、血液脳関門を通過する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、化合物の構造は式(I)または式(III)である：

10

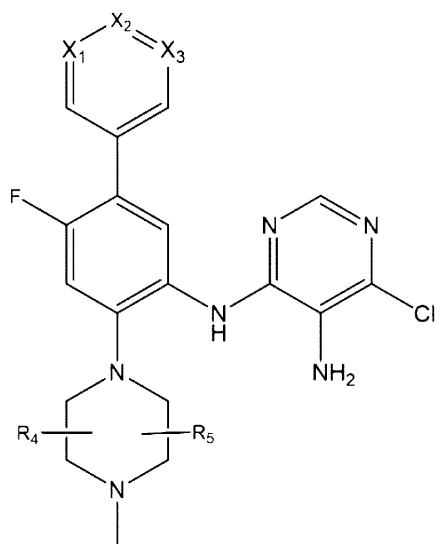
20

30

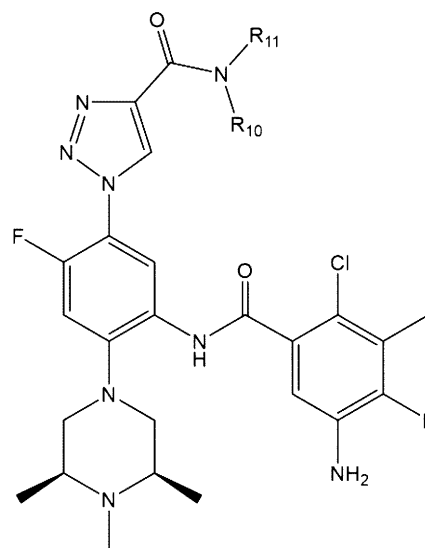
40

50

【化 5】



式 (I)



式 (III)

10

20

(式中、

X₁ は N または CH であり ;X₂ は N、C R₂ であり ;X₃ は N または CH であり ;R₂ は、N-モルホリノから選択され、ここで、モルホリノ基は、1つまたは2つのメチル基で置換されてもよく ;R₄ 及び R₅ のそれぞれは、水素またはアルキルであり、ここで、R₄ 及び R₅ の一方または両方はアルキルであってよく ; R₁₀ 及び R₁₁ のそれぞれは、C₁-C₄ アルキルであるか、あるいは R₁₀ と R₁₁ が一緒に 4-アルキルピペラジニル基を形成する)。

【0018】

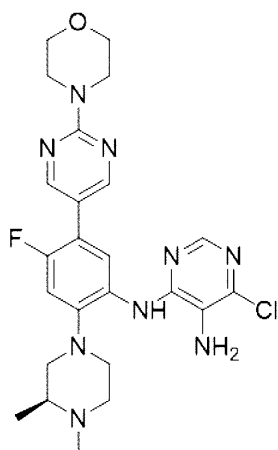
いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I a)、式 (I b)、式 (III a)、及び式 (III b) からなる群から選択される構造を有するか、またはそれらの薬学的に許容される塩、多形体、溶媒和物、エナンチオマー、立体異性体、もしくはプロドラッグである :

30

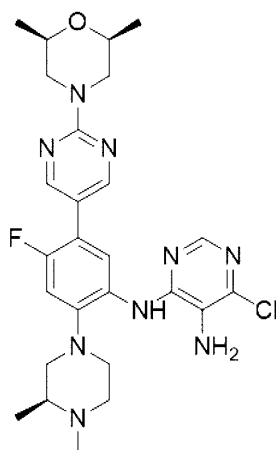
40

50

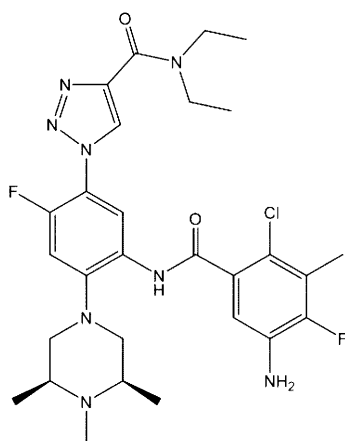
【化 6】



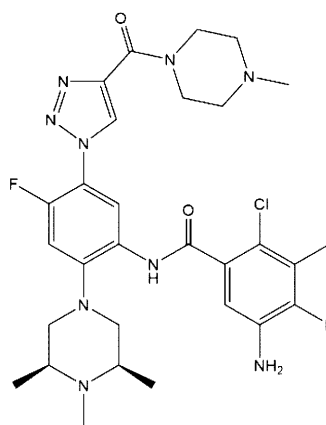
式 (I a)



式 (I b)



式 (III a)



式 (III b)。

【0019】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (III b) の構造を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、がんの治療での使用に好適である。いくつかの実施形態では、治療されるがんは、脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、治療されるがんは、原発性脳腫瘍または続発性脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、治療されるがんは、転移性腫瘍である。いくつかの実施形態では、治療されるがんは、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、または星状細胞腫である。

【0020】

本明細書に記載の方法及び組成物の他の目的、特徴、及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、本開示の趣旨及び範囲内のさまざまな変更及び修正は、この詳細な説明から当業者に明らかになるであろうから、詳細な説明及び具体的な実施例は、具体的な実施形態を示しているが、単に例示として与えられているにすぎないことは理解されるはずである。

【0021】

参照による組み込み

本明細書において言及されるすべての刊行物、特許及び特許出願は、各々個々の刊行物、特許または特許出願が、参照により本明細書に組み込まれるように具体的かつ個別に示されているかのように、それと同程度まで、参照により本明細書に組み込まれる。

【図面の簡単な説明】

【0022】

10

20

30

40

50

- 【図 1 A】 M V 4 1 1 細胞における本開示の試験化合物のインビトロ細胞生存率。
- 【図 1 B】 M V 4 1 1 細胞における本開示の試験化合物のインビトロ細胞生存率。
- 【図 2】 W D R 5 タンパク質に対する本開示の化合物のインビトロ 結合親和性、すなわち、本明細書で開示される代表的な化合物の M L L 1 - W D R 5 P P I 阻害活性。
- 【図 3 A】 本明細書に開示される代表的な化合物の忍容性研究。
- 【図 3 B】 本明細書に開示される代表的な化合物の忍容性研究。
- 【図 3 C】 本明細書に開示される代表的な化合物の忍容性研究。
- 【図 3 D】 本明細書に開示される代表的な化合物の忍容性研究。
- 【図 4 A】 M V 4 1 1 モデルにおける、本明細書に開示される代表的な化合物の有効性研究。
- 【図 4 B】 M V 4 1 1 モデルにおける、本明細書に開示される代表的な化合物の有効性研究。
- 【図 4 C】 M V 4 1 1 モデルにおける、本明細書に開示される代表的な化合物の有効性研究。
- 【図 4 D】 M V 4 1 1 モデルにおける、本明細書に開示される代表的な化合物の有効性研究。
- 【図 5 A】 M V 4 1 1 モデルにおける、本明細書に開示される代表的な化合物の忍容性研究。
- 【図 5 B】 M V 4 1 1 モデルにおける、本明細書に開示される代表的な化合物の忍容性研究。
- 【図 6 A】 インビボマウスモデルにおける、本明細書で開示される代表的な化合物の薬物動態研究。
- 【図 6 B】 インビボマウスモデルにおける、本明細書で開示される代表的な化合物の薬物動態研究。
- 【図 6 C】 インビボマウスモデルにおける、本明細書で開示される代表的な化合物の薬物動態研究。
- 【図 6 D】 インビボマウスモデルにおける、本明細書で開示される代表的な化合物の薬物動態研究。
- 【図 7】 M V 4 1 1 モデルにおける、本明細書に開示される代表的な化合物の薬物動態研究。
- 【図 8】 M V 4 1 1 モデルにおける、本明細書に開示される代表的な化合物の薬物動態研究。
- 【図 9 A】 インビボイヌモデルにおける、本明細書で開示される代表的な化合物の薬物動態研究。
- 【図 9 B】 インビボイヌモデルにおける、本明細書で開示される代表的な化合物の薬物動態研究。
- 【図 9 C】 インビボイヌモデルにおける、本明細書で開示される代表的な化合物の薬物動態研究。
- 【図 10 A】 インビボイヌモデルにおける、本明細書で開示される代表的な化合物の薬物動態研究。
- 【図 10 B】 インビボイヌモデルにおける、本明細書の開示で開示される代表的な化合物の薬物動態。
- 【図 10 C】 インビボイヌモデルにおける、本明細書で開示される代表的な化合物の薬物動態。
- 【図 10 D】 インビボイヌモデルにおける、本明細書で開示される代表的な化合物の薬物動態。
- 【図 11 A】 本明細書に開示される代表的な化合物による H M T 2 & 3 活性の阻害。
- 【図 11 B】 本明細書に開示される代表的な化合物による H M T 2 & 3 活性の阻害。
- 【図 11 C】 本明細書に開示される代表的な化合物による H M T 2 & 3 活性の阻害。
- 【図 12 A】 オスラットの血漿、C S F、及び脳組織中の H B E - 2 3 7 5 の平均濃度。

10

20

30

40

50

【図 1 2 B】メスラットの血漿、C S F、及び脳組織中の H B I - 2 3 7 5 の平均濃度。

【図 1 3 A】インビボマウスモデルにおいて測定した H B I - 2 3 7 5 の薬物動態プロファイル（マトリックス：血漿）。

【図 1 3 B】インビボマウスモデルにおいて測定した H B I - 2 3 7 5 の薬物動態プロファイル（マトリックス：脳）。

【0 0 2 3】

本開示のさまざまな実施形態は、添付の特許請求の範囲で詳細に説明されている。本開示の特徴及び利点のより良い理解は、本開示の原理が利用される以下の例示的な実行形態を説明する以下の詳細な説明、及びその添付の図面を参照することによって得られるであろう。

10

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 4】

本明細書に記載のフェニルトリアゾール化合物及びアニリン化合物は、M L L 1 - W D R 5 タンパク質間相互作用に対して強力な阻害活性を有する。これらの化合物は、細胞レベルで M L L 1 の M L L 1 触媒活性を低下させ、H o x 及び M e i s - 1 遺伝子の発現を下方制御し、白血病細胞のアポトーシスを誘導することができる。さらに、本明細書に記載の化合物は、良好な水溶解性、血液脳関門（B B B）透過性、及び薬学的安全性を示し、がん、例えば、非限定的に、白血病の治療に使用することができる。本明細書に記載のものなどの血液脳関門透過性を有する化合物は、脳の腫瘍、特に発がん性 M L L 融合タンパク質表現型を発現する腫瘍を治療するのに有用である。したがって、本明細書に記載の化合物は、優れたバイオアベイラビリティを有することに加えて、さらに、M L L 融合タンパク質表現型を発現する脳腫瘍（それが脳内で生じているか、または M L L 融合タンパク質を発現する原発腫瘍から転移しているかに関わらず）を治療するために使用され得る。

20

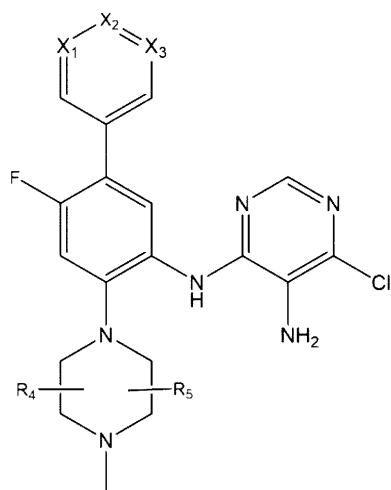
【0 0 2 5】

化合物

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、M L L 1 - W D R 5 タンパク質間相互作用に対して強力な阻害活性を有する化合物を提供する。いくつかのそのような実施形態は、血液脳関門を通過する。本明細書に記載のいくつかの実施形態は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する：

30

【化 7】



40

式（I）

（式中、

X₁ は N または C H であり；

X₂ は N または C R₂ であり；

50

X₃ は N または CH であり；

R₂ は、N-モルホリノから選択され、ここで、モルホリノ基は、1つまたは2つのメチル基で置換されてもよく；

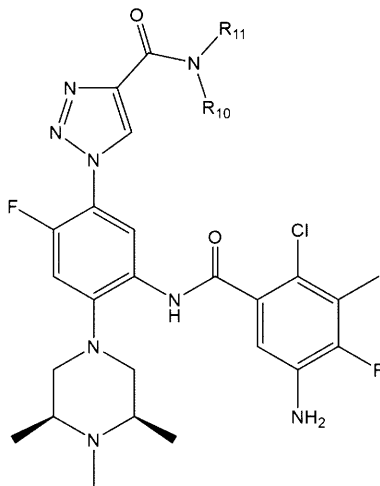
R₄ 及び R₅ のそれぞれは、水素またはアルキルであり、R₄ 及び R₅ の一方または両方はアルキルであってよい。いくつかの好ましい実施形態では、R₄ 及び R₅ の一方または両方はアルキルである。式 (I) の化合物のいくつかの実施形態では、このような化合物は、血液脳関門を通過する。

【0026】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (III) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である：

10

【化8】



20

式 III

(式中、

R₁₀ 及び R₁₁ のそれぞれは、水素または C₁ - C₄ アルキルであるか、または R₁₀ と R₁₁ が一緒に 4-アルキルピペラジニル基を形成する)。式 III の化合物のいくつかの実施形態では、本明細書に記載のいくつかの実施形態は、血液脳関門を通過する。

30

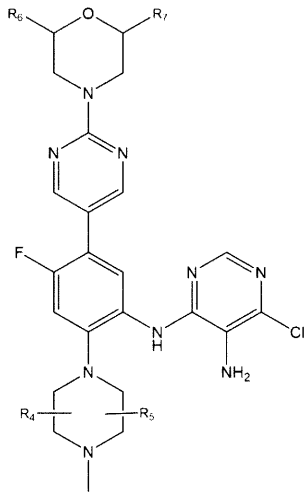
【0027】

いくつかの実施形態では、化合物は式 (II) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である：

40

50

【化 9】



式 (I I)

10

(式中、

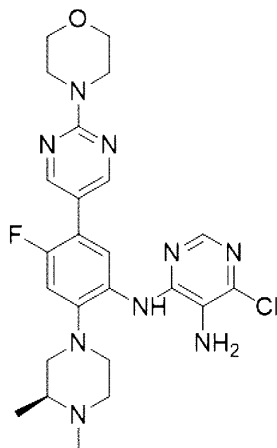
R₄ 及び R₅ のそれぞれは水素またはメチルであり、R₅ 及び R₆ の一方または両方がメチルであり、R₆ 及び R₇ のそれぞれが水素またはメチルである)。式 I I の化合物のいくつかの実施形態では、本明細書に記載のいくつかの実施形態は、血液脳関門を通過する。

20

【0028】

いくつかの実施形態では、式 (I) または式 (I I) の化合物は、式 (I a) (D D O - 2 2 1 3 - 2 0) によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である：

【化 1 0】



式 (I a)) (本明細書ではDDO-2213-20とも呼ばれる)。

30

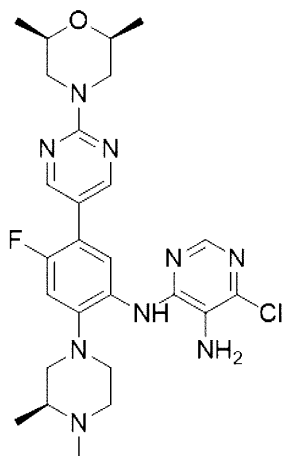
40

【0029】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I b) (D D O - 2 2 1 3 - 2 3) によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である：

50

【化 1 1】

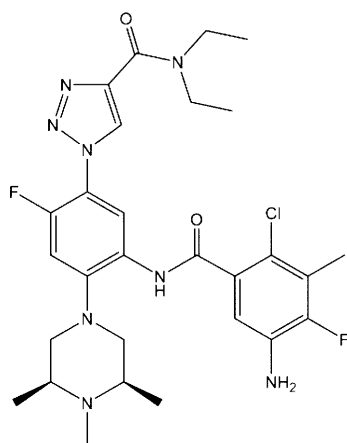


式 (I b) / DDO-2213-23。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物は、式 (I I I a) (HYBI-082) によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である：

【化 1 2】

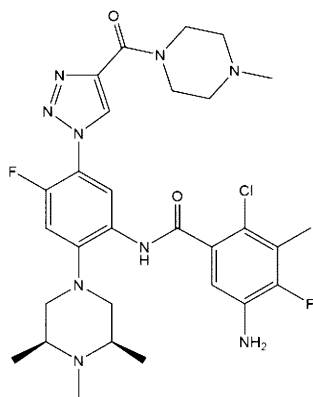


式 (I I I a) (本明細書では H Y B I - 0 8 2 と呼ばれる) 。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、式 (I I I) の化合物は、式 (I I I b) (HYBI-084) によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である：

【化 1 3】



式 (III b) (HYBI-084)。

10

【0032】

驚くべきことに、式 (III b) の化合物 (HYBI-084) は、血液脳関門を通過することができ、それによって、この化合物は、脳組織及び脳組織に関連する組織、例えば、髄膜中での MLL1-WDR5 タンパク質間相互作用を阻害することができる。このような MLL1-WDR5 タンパク質間相互作用阻害活性は、脳内及び関連組織内のがんを、本明細書に記載の化合物の抗がん活性に曝露する。式 III の化合物、特に式 (III b) の化合物のいくつかの実施形態では、血液脳関門を通過し、それにより、原発性及び続発性の脳腫瘍を含む 1 つ以上の脳腫瘍の治療を可能にする。

20

【0033】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、式 (I)、式 (II)、もしくは式 (III) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物を、1 つ以上の薬学的に許容される担体、希釈剤、及び賦形剤とともに含む。いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I a)、式 (I b)、式 (III a)、もしくは式 (III b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物である。

30

【0034】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、式 (I a)、式 (I b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含むが、これらに限定されない。

【0035】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、式 (III a) もしくは式 (III b) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含むが、これらに限定されない。

【0036】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、式 (II) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含むが、これらに限定されない。

40

【0037】

いくつかの実施形態では、本開示は、BBBを通過する式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物を提供する。いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物は、膜貫通拡散、可飽和トランスポーター、吸着性エンドサイトーシス、または細胞外経路により BBB を通過する。いくつかの実施形態では、式 (III b) の化合物は BBB を通過する。

【0038】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (I)、式 (II)、もしくは式 (III) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくはその溶媒和物と、1 つ以上の薬学的

50

に許容される担体、希釈剤、及び賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物は、血液脳関門を通過することができる。いくつかの実施形態では、対象または患者に投与された後、式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物は、対象または患者の脳脊髄液 (CSF) 中で検出され得る。いくつかの実施形態では、対象または患者に投与された後、式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物は、対象または患者の脳組織内で検出され得る。いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物は、本明細書に記載の方法または当該技術分野において認識されている方法論のうちの1つによって、対象または患者のCSFまたは脳組織内で検出され得る。いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物は、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIa)、または式 (IIIb) の化合物である。

10

【0039】

式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物は、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIa)、または式 (IIIb) の化合物であり、同じ薬物のクラスの他のメンバーと比較して優れた特性、例えば、改善されたバイオアベイラビリティ、優れた薬物動態、及び血液脳関門 (BBB) を通過する能力などを有する。いくつかの実施形態では、化合物は、マウス、ラット、またはイヌなどの動物モデルで示されるように、優れた薬物動態 (PK) を有する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物、例えば、式 (IIIb) の化合物 (本明細書では HBI-2375 または HYBI-084 と呼ばれる) は、血液脳関門を通過する。いくつかの実施形態では、化合物が患者の体重 1 kg あたり約 1 ~ 約 20 mg の用量でヒトに投与した場合、患者の推定脳重量 1 グラムあたり約 10 ~ 約 310 ng の脳内濃度 C_{max} が達成される。脳重量は、脳体積を測定または推定することによって、例えば、1 つ以上の標準的な頭蓋測定、例えば、頭蓋外測定 (例えば、キャリパーを使用する)、コンピュータ断層撮影 (CT) スキャン、磁気共鳴 (MR) スキャン、または脳体積を測定または推定し、推定または測定された脳体積を標準または集団平均脳密度で乗算する類似の方法によって推定され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約 30 分以内に約 770 ng/mL ~ 約 1505 ng/mL の最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約 30 分以内に約 58 ng/mL ~ 約 156 ng/mL の平均濃度をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約 30 分以内に約 2700 ng/mL ~ 約 5200 ng/mL の最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約 30 分以内に約 191 ng/mL ~ 約 540 ng/mL の平均濃度をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約 4 時間以内に約 126 ng/mL ~ 約 234 ng/mL の最大濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約 4 時間以内に約 360 ng/mL ~ 約 700 ng/mL の最大濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{last}) は、約 4600 hr · ng/mL ~ 約 8600 hr · ng/mL である。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、脳内濃度曲線下面積 (AUC_{last}) は、約 1400 hr · ng/mL ~ 約 2640 hr · ng/mL である。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{last}) は、約 10900 hr · ng/mL ~ 約 20200 hr · ng/mL である。いく

20

30

40

50

つかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり80mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、脳内濃度曲線下面積 (AUC_{last}) は、約4090 hr・ng/mL～約7600 hr・ng/mLである。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重1キログラムあたり1.5mg (mpk)の量でイヌに経口投与した場合、イヌにおいて約150nM～約235nMの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重1キログラムあたり1.5mg (mpk)の量でイヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は、約4225 nM・h～約6603 nM・hである。

【0040】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び医薬組成物は、疾患、障害を治療すること、または疾患及び障害、例えばがんなどの症状を緩和もしくは消失させるのに有用である。いくつかの実施形態では、がんは、脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、原発性腫瘍または別の腫瘍に続発する転移であってもよい。

【0041】

いくつかの実施形態では、本発明は、がんの治療のための医薬の製造のための、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIa)、もしくは式 (IIIb) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。いくつかの実施形態では、がんの治療のための医薬の製造のための、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIa)、もしくは式 (IIIb) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用のための方法が本明細書で提供される。本明細書に記載の化合物は、同じクラスの他の化合物と比較して優れたバイオアベイラビリティ及び薬物動態特性を有する。式 (IIIb) の化合物 (本明細書ではHBI-2375またはHYBI-084とも呼ばれる) でがんを治療する方法のいくつかの実施形態では、化合物は血液脳関門を通過する。いくつかの実施形態では、がんは固形がん、血液がん、または脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、有効量は、患者の体重1kgあたり約0.5～約20mg (mpk) である。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトであり、化合物は、患者の体重1kgあたり約1～約20mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、患者の体重1kgあたり約1～約20mgの用量、患者の推定脳重量1グラムあたり約10～約310ngの脳内濃度C_{max}でヒトに投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり40mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約30分以内に約770ng/mL～約1505ng/mLの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり40mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約30分以内に約58ng/mL～約156ng/mLの平均濃度をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり80mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約30分以内に約2700ng/mL～約5200ng/mLの最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり80mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約30分以内に約191ng/mL～約540ng/mLの平均濃度をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり40mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約4時間以内に約126ng/mL～約234ng/mLの最大濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり80mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約4時間以内に約360ng/mL～約700ng/mLの最大濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり40mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{last}) は、約4600 hr・ng/mL～約8600 hr・ng/mLである。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重1キログラムあたり40mg (mpk)の量でマウスに経口投与した場合、脳内濃度曲線下面積 (AUC_{last}) は、約4600 hr・ng/mL～約8600 hr・ng/mLである。

10

20

30

40

50

t) は、約 $1400 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ ～ 約 $2640 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ である。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 kg あたり 80 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{last}) は、約 $10900 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ ～ 約 $20200 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ である。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 kg あたり 80 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、脳内濃度曲線下面積 (AUC_{last}) は、約 $4090 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ ～ 約 $7600 \text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ である。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重 1 kg あたり 1.5 mg (mpk) の量でイヌに経口投与した場合、イヌにおいて約 150 nM ～ 約 235 nM の最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重 1 kg あたり 1.5 mg (mpk) の量でイヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は、約 $4225 \text{ nM} \cdot \text{h}$ ～ 約 $6603 \text{ nM} \cdot \text{h}$ である。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、本発明は、MLL1-WDR5タンパク質間相互作用を阻害することによって媒介される疾患の治療のための医薬の製造のための、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、もしくは式(IIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0043】

いくつかの実施形態では、本発明は、MLL遺伝子融合白血病の治療のための医薬の製造のための、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、もしくは式(IIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

20

【0044】

いくつかの実施形態では、本発明は、MLL遺伝子融合白血病の治療のための方法であって、MLL遺伝子融合白血病の治療のための医薬の製造のための、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、もしくは式(IIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む、方法を提供する。

【0045】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、もしくは式(IIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、患者の体重 1 kg あたり約 0.1 ～ 約 1000 mg (mpk) の有効量の式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物で投与される。好ましくは、有効量は、患者の体重 1 kg あたり約 0.5 ～ 約 500 mg (mpk) の化合物である。より好ましくは、有効量は、患者の体重 1 kg あたり約 1 ～ 約 100 mg (mpk) の化合物である。

30

【0046】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、もしくは式(IIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、患者の体重 1 kg あたり約 1.62 ～ 約 6.48 mg (mpk) の有効量の式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物で投与される。好ましくは、有効量は、患者の体重 1 kg あたり約 1.30 ～ 約 8.1 mg (mpk) である。より好ましくは、有効量は、患者の体重 1 kg あたり約 2.59 ～ 約 4.05 mg (mpk) である。

40

【0047】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、もしくは式(IIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、患者の体表面 1 m^2 あたり約 60 ～ 約 240 mg の有効量の式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物で投与される。好ましくは、有効量は、患者の体表面 1 m^2 あた

50

り約48～約300mgである。より好ましくは、有効量は、患者の体表面1m²あたり約96～約150mgである。

【0048】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、もしくは式(IIIb)の化合物、または医薬的に許容される塩もしくはその溶媒和物は、約1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、60mg、70mg、80mg、85mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、もしくは200mg超、またはこれらの量のうちのいずれか2つの一方から他方までの任意の範囲の量の有効量の式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物で投与される。

10

【0049】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、もしくは式(IIIb)の化合物、または医薬的に許容される塩もしくはその溶媒和物は、少なくとも約1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、60mg、70mg、80mg、85mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、もしくは200mg、またはこれらの量のうちのいずれか2つの一方から他方までの任意の範囲の量の有効量の式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物で投与される。

20

【0050】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、もしくは式(IIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、患者の体重1kgあたり約1～約80mg (mpk)の有効量の式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物で投与される。好ましくは、有効量は、患者の体重1kgあたり約1～約60mg (mpk)である。より好ましくは、有効量は、患者の体重1kgあたり約1～約40mg (mpk)である。

【0051】

30

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、もしくは式(IIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、患者の体重1kgあたり約1.5～約45mg (mpk)の有効量の式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物で投与される。好ましくは、有効量は、患者の体重1kgあたり約1.5～約40mg (mpk)である。より好ましくは、有効量は、患者の体重1kgあたり約1.5～約35mg (mpk)である。もっとも好ましくは、有効量は、患者の体重1kgあたり約1.5～約30mg (mpk)である。

【0052】

いくつかの実施形態では、式(Ia)、式(Ib)の化合物、またはそれらのいずれかの薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、患者の体重1kgあたり約1.5～約45mg (mpk)の有効量の式(Ia)または式(Ib)の化合物で投与される。好ましくは、有効量は、患者の体重1kgあたり約1.5～約40mg (mpk)である。より好ましくは、有効量は、患者の体重1kgあたり約1.5～約35mg (mpk)である。もっとも好ましくは、有効量は、患者の体重1kgあたり約1.5～約30mg (mpk)である。

40

【0053】

いくつかの実施形態では、式(IIIa)もしくは式(IIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、患者の体重1kgあたり約1.5～約45mg (mpk)の有効量の式(IIIa)または式(IIIb)の化合物で投与される。好

50

ましくは、有効量は、患者の体重 1 kg あたり約 1.5 ～約 40 mg (mpk) である。より好ましくは、有効量は、患者の体重 1 kg あたり約 1.5 ～約 35 mg (mpk) である。もっとも好ましくは、有効量は、患者の体重 1 kg あたり約 1.5 ～約 30 mg (mpk) である。

【0054】

いくつかの実施形態では、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIIa)、もしくは式 (IIIIb) の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の有効用量は、患者の体重 (mpk) 1 kg あたり、約 1 mg ～約 6 mg、約 1 mg ～約 5 mg、約 1.5 mg ～約 5 mg、約 1.5 mg ～約 4.5 mg、または約 15 mg ～約 50 mg、約 15 mg ～約 40 mg、約 10 mg ～約 35 mg、または約 10 mg ～約 30 mg (mpk) の式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIIa)、または式 (IIIIb) の化合物である。

10

【0055】

いくつかの実施形態では、式 (IIIIb) の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、患者の体重 1 kg あたり約 0.5 ～約 20 mg (mpk) の有効量の式 (IIIIb) の化合物で投与される。好ましくは、有効量は、患者の体重 1 kg あたり約 1 ～約 10 mg (mpk) である。より好ましくは、有効量は、患者の体重 1 kg あたり約 1.5 ～約 7 mg (mpk) である。いくつかの実施形態では、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、1 日あたり約 1.62 mg ～6.48 mg / kg の臨床用量で投与されてもよく、状態の重症度または剤形に応じてこの範囲から逸脱することができる。

20

【0056】

いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIIa)、または式 (IIIIb) の化合物によって達成されるピーク濃度は、287 ～約 450 nM、好ましくは約 300 ～約 370 nM、より好ましくは約 330 ～約 360 nM、または約 1020 ～1600 nM、好ましくは約 1150 ～1350、より好ましくは 1250 ～1290 nM である。

【0057】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物によって達成されるピーク濃度は、1056 ～約 1651 nM、好ましくは約 1200 ～約 1400 nM、より好ましくは約 1310 ～約 1350 nM、または約 2744 ～4288 nM、好ましくは約 3000 ～4000、より好ましくは、3200 ～3600 nM である。

30

【0058】

いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIIa)、または式 (IIIIb) の化合物によって達成されるピーク濃度は、6.7 ～約 11 nM、好ましくは約 7.5 ～約 9.5 nM、より好ましくは約 8.0 ～約 9 nM、または約 38 ～60 nM、好ましくは約 40 ～55 nM、より好ましくは 45 ～50 nM である。

【0059】

いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIIa)、または式 (IIIIb) の化合物によって達成されるピーク濃度は、約 150 ～約 235 nM、好ましくは約 160 ～約 220 nM、より好ましくは約 180 ～195 nM、または 356 ～約 556 nM、好ましくは約 400 ～約 500 nM、より好ましくは約 420 ～約 460 nM である。

40

【0060】

いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIIa)、または式 (IIIIb) の化合物によって達成される濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は、約 1050 ～1641 nM・h、好ましくは約 1200 ～1500 nMh、より好ましくは約 1300 ～約 1350 nMh、または約 4515 ～7055 nMh、好ましくは約 5000 ～6500 nMh、より好ましくは約 5300 ～5800 nMh である。

50

【0061】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、または式(IIIIb)の化合物によって達成される濃度曲線下面積(AUC_{0-last})は、約13132~20519 nM・h、好ましくは約15500~17000 nM・h、より好ましくは約16000~約16700 nM・h、または約44791~69886 nM・h、好ましくは約50000~60000 nM・h、より好ましくは約53000~58000 nM・hである。

【0062】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、または式(IIIIb)の化合物によって達成される濃度曲線下面積(AUC_{0-last})は、約37~59 nM・h、好ましくは約40~55 nM・h、より好ましくは約43~約48 nM・h、または約367~574 nM・h、好ましくは約400~500 nM・h、より好ましくは約430~480 nM・hである。

10

【0063】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、または式(IIIIb)の化合物によって達成される濃度曲線下面積(AUC_{0-last})は、約4225~6603 nM・h、好ましくは約4800~5800 nM・h、より好ましくは約5000~約5400 nM・h、または約10734~16772 nM・h、好ましくは約12000~15000 nM・h、より好ましくは約13200~13800 nM・hである。

20

【0064】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、または式(IIIIb)の化合物によって達成される血漿中のピーク濃度は、770 ng/mL~約1505 ng/mL、または約2750~約5200 ng/mL、または約1700~約3300である。

【0065】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、または式(IIIIb)の化合物によって達成される脳内のピーク濃度は、120 ng/mL~約240 ng/mL、または約360~約700 ng/mL、または約560~約1100 ng/mLである。

30

【0066】

いくつかの実施形態では、血漿中の式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、または式(IIIIb)の化合物によって達成される濃度曲線下面積(AUC_{last})は、約4600~8600時間・ng/mL、または約10900~20300時間・ng/mL、または約12300~23500時間・ng/mLである。

【0067】

いくつかの実施形態では、脳内の式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、または式(IIIIb)の化合物によって達成される濃度曲線下面積(AUC_{last})は、約1400~2700時間・ng/mL、または約4000~7600時間・ng/mL、または約6999~13100時間・ng/mLである。

40

【0068】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、または式(IIIIb)の化合物によって達成される血漿中のピーク濃度は、1時間以内で730 ng/mL~約1110 ng/mL、または約1240~約3100 ng/mL、または約2050~約3000 ng/mLである。

【0069】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、または式(IIIIb)の化合物によって達成される血漿中のピー

50

ク濃度は、4時間以内で580 ng/mL～約900 ng/mL、または約1360～約1740 ng/mL、または約1040～約2070 ng/mLである。

【0070】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、または式(IIIIb)の化合物によって達成される脳内のピーク濃度は、1時間以内で110 ng/mL～約200 ng/mL、または約290～約500 ng/mL、または約440～約765 ng/mLである。

【0071】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、または式(IIIIb)の化合物によって達成される脳内のピーク濃度は、4時間以内で150 ng/mL～約210 ng/mL、または約460～約600 ng/mL、または約410～約1210 ng/mLである。

10

【0072】

いくつかの実施形態では、がんを治療する方法は、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、もしくは式(IIIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、1日1回(Q.D.)、1日2回(BID)、1日おきに1回(Q.O.D.)、週に1回(Q.W.)、週に2回(BIW)、週に3回(TIW)、または月に1回(QM)、本明細書に提供する投与量のいずれかで投与することを含む。

【0073】

20

いくつかの実施形態では、がんを治療する方法は、投与スケジュールに従って、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、もしくは式(IIIIb)の化合物、またその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含み、投与スケジュールは、週に約1回(Q.W.)の頻度で有効用量の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与する約1サイクルから構成される第1の投与期間；第1の休薬期間；週に約1回(Q.W.)～1日に約3回(T.I.D.)の頻度で有効用量の化合物を投与する約1～10サイクルから構成される第2の投与期間を含む。

【0074】

特定の実施形態では、投与される式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、もしくは式(IIIIb)の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の用量は、許容できない毒性を軽減するために、一定の期間、一時的に低減させるか、または一時的に中断され得る(すなわち、「休薬期間」)。

30

【0075】

いくつかの実施形態では、がんを治療する方法は、それぞれの治療サイクルが約7日または約12日の長さからであるようなものである。いくつかの実施形態では、休薬期間は、それぞれのサイクルとほぼ同じ期間からである。いくつかの実施形態では、休薬期間は、約1ヶ月、1～6ヶ月、または1～12ヶ月である。

【0076】

いくつかの実施形態では、がんを治療する方法は、投与スケジュールで化合物を投与することを含み、投与スケジュールは、週に約1回(Q.W.)～週に約3回(T.I.W.)の頻度で有効用量の化合物を投与する約1サイクルから構成される第1の投与期間と、それに続く第1の休薬期間を含み、これは治療と休薬期間の1回以上の追加のサイクルが後に続いてよい。

40

【0077】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、もしくは式(IIIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の典型的な1日用量は、広い範囲内で変動し、関連する適応症、治療される疾病の重症度、投与経路、患者の年齢、体重、及び性別、ならびに使用される特定の化合物などのさまざまな因子に応じて異なり、医師によって決定され得る。

50

【0078】

いくつかの実施形態では、式（I）、式（II）、式（III）、式（Ia）、式（Ib）、式（IIIa）、もしくは式（IIIb）の化合物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、レジメンで投与され得る。レジメンは、所定の期間（例えば、投与時間）にわたって治療有効量の化合物を提供するように構成することができる。レジメンは、本明細書で開示される化合物の副作用または望ましくない合併症を制限するかまたは予防するように構成することができる。がんの治療に有用なレジメンは、必要に応じて反復することができる任意の数の投与日数を含むことができる。投与期間は、少なくとも1つの治療の投与を含まない休薬期間によって区切ることができる。例えば、レジメンは、2、3、5、7、10、15、21、28、またはそれ以上の日を含む投与期間を含むことができる。これらの期間を繰り返すことができる。例えば、レジメンは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、またはそれ以上の回数繰り返される、前述のように設定された日数を含むことができる。

10

【0079】

レジメンは、少なくとも1、2、3、5、7、10、またはそれ以上の休薬期間を含むことができる。休薬期間は、例えば、薬物に対する患者の反応をモニターすることによって、または治療の有効性を測定することによって決定することができる。休薬期間は、対象に投与される治療のすべてに適用され、これにより、対象は、休薬期間中の設定された期間、治療を受けない。

20

【0080】

本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を使用するがんの治療のための本明細書に記載のレジメンは、疾患の進行または許容できない毒性まで継続することができる。いくつかの実施形態では、治療は、疾患進行が減少するかまたは逆転するまで（すなわち、ステージIからステージIIのがんからの疾患進行が緩徐化または逆転するまで）継続される。いくつかの実施形態では、治療は、治療されている患者において許容できない毒性になるまで継続される。

【0081】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物中に製剤化される。

【0082】

いくつかの実施形態では、式（I）、式（II）、式（III）、式（Ia）、式（Ib）、式（IIIa）、または式（IIIb）の化合物の医薬製剤は、錠剤の形態で経口投与される。いくつかの実施形態では、医薬製剤は、カプセル剤、ゲルカプセル剤、カブレット剤、経口懸濁剤、経口剤、または静脈内（IV）溶液などの形態であり得る。

30

【0083】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含むが、これらに限定されない。

40

50

【表 1】

表 1. 本開示の化合物

化合物番号	構造
1 (式 I a)	
2 (式 I b)	
3 (式 I I I b)	
4 (式 I I I a)	

10

20

30

40

【0084】

いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIa)、または式 (IIIb) の化合物は、表 1 から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形体、もしくはプロドラッグである。

【0085】

さまざまな変数について上記に説明した群の任意の組み合わせが本明細書で企図される。本明細書全体を通して、基及びそれらの置換基は、安定した部分及び化合物を提供するために、当業者によって選択され得る。

【0086】

50

化合物のさらなる形態

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、1つ以上の立体中心を有し、それぞれの立体中心は独立して、RまたはSいずれかの立体配置中に存在する。本明細書に提供される化合物は、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマーの形態、ならびにそれらの適切な混合物を含む。本明細書で提供される化合物及び方法には、すべてのシス、トランス、シン、アンチ、エントゲン（E）、及びズサンメン（Z）の異性体、ならびにそれらの適切な混合物が含まれる。特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、個々の立体異性体のうちの1つが濃縮されている立体異性混合物として調製される。いくつかの実施形態では、濃縮立体異性体は、化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させてジアステレオ異性体化合物／塩の一对を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーが濃縮した部分を回収することによって調製され得る。いくつかの実施形態では、エナンチオマーの分割は、本明細書に記載の化合物の共有結合ジアステレオマー誘導体を使用して行われる。他の実施形態では、ジアステレオマーは、溶解度の差に基づく分離／分割技術によって分離される。他の実施形態では、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、またはジアステレオマー塩の形成によって行われ、分離は、再結晶、もしくはクロマトグラフィー、またはそれらの任意の組み合わせによって行われる。例えば、Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley And Sons, Inc., 1981を参照されたい。いくつかの実施形態では、立体異性体は、立体選択的合成によって得られてもよい。

10

20

【0087】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、プロドラッグとして調製され得る。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される薬剤を指す。プロドラッグは、状況によっては親薬物よりも投与が容易であり得るため、有用であることが多い。例えば、プロドラッグは、親薬物がそうではない場合であっても、経口投与によってバイオアベイラブルであり得る。プロドラッグはまた、医薬組成物中の溶解度が親薬物よりも向上している可能性がある。いくつかの実施形態では、プロドラッグの設計は、有効な水溶解度を増加させる。プロドラッグの非限定的な例は、本明細書に記載の化合物であり、これは、水溶解性が運動性に悪影響を及ぼす細胞膜を通過するエステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、水溶性が有益である細胞の内部に注入されると、活性な実体であるカルボン酸へと代謝的に加水分解される。プロドラッグのさらなる例は、酸性基に結合した短いペプチド（ポリアミノ酸）であり得、このペプチドが代謝されて活性部分を露呈する。特定の実施形態では、インビボ投与時に、プロドラッグは、生物学的に、薬剤的に、または治療的により活性な化合物の形態に化学変換される。特定の実施形態では、プロドラッグは、1つ以上のステップまたはプロセスによって、生物学的、薬学的、または治療的に活性な化合物の形態に酵素的に代謝される。

30

【0088】

いくつかの実施形態では、プロドラッグは、薬物の代謝安定性または輸送特性を変化させるように、副作用もしくは毒性をマスクし、薬物の風味を改善するように、または薬物の他の特徴もしくは特性を変化させるように設計され得る。インビボでの薬物動態、薬力学的プロセス、及び薬物代謝の知識のおかげで、薬学的活性化合物が一度判明すると、その化合物のプロドラッグの設計が可能になる。（例えば、Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56:53-102, 2004; Aesop Cho

40

50

，“Recent Advances in Oral Prodrug Discovery,” Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395–407, 2006; T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Seriesを参照されたい)。

【0089】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物のいくつかは、別の誘導体または活性化合物のプロドラッグであり得る。

【0090】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物上の芳香族環部分の部位は、種々の代謝反応に影響されやすい。芳香族環構造上の適切な置換基の組み込みは、この代謝経路を低減、最小化、または排除し得る。特定の実施形態では、代謝反応への芳香族環の感受性を減少させる、または排除するための適切な置換基は、例として、ハロゲン、重水素、またはアルキル基である。

【0091】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、同位体標識（例えば、放射性同位元素）、あるいは発色団もしくは蛍光団、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含むが、これらに限定されない、別の他の手段によって標識され得る。

【0092】

本明細書に記載の化合物は、本明細書に提示される種々の式及び構造中で列举されるものと同じであるが、実際は、1つ以上の原子が、自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている同位体的に標識された化合物を含む。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I が挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれているものは、薬物及び／または基質の組織分布アッセイに有用である。いくつかの実施形態では、重水素での置換は、例えば、増大したインビボでの半減期または低下した必要な投与量など、より大きな代謝安定性の結果として起こる特定の治療利益を与える。

【0093】

追加のまたはさらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物は、代謝産物を生成することを必要とする生物への投与時に代謝され、その後、その代謝産物を使用して、所望の治療効果を含む所望の効果がもたらされる。

【0094】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、化合物の生物学的活性または特性を無効化せず、かつ比較的非毒性である担体または希釈剤などの物質を指し、すなわち、物質は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことも、それが含有される組成物の構成成分のいずれとも有害な状態で相互作用することなく、個体に投与され得る。

【0095】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される生物に著しい刺激を生じせず、化合物の生物活性及び特性を無効化することのない化合物の製剤を指す。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、本開示の化合物を酸と反応させることによって得られる。薬学的に許容される塩はまた、本明細書で開示される化合物を塩基と反応させて塩を形成することによって得られる。

【0096】

式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物は、医薬的に許容される塩として形成及び／または使用する

10

20

30

40

50

ことができる。薬学的に許容される塩のタイプとしては、(1)化合物の遊離塩基形態を、薬学的に許容される：例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸などの無機酸と；または、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタリンスルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクター2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸などの有機酸と；反応させることによって形成される、酸付加塩、(2)親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類イオン(例えば、マグネシウムもしくはカルシウム)、またはアルミニウムイオンで置換されるときに、形成される塩、が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの場合において、本明細書に記載の化合物は、非限定的に、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどの有機塩基と配位結合し得る。他の場合において、本明細書に記載の化合物は、非限定的に、アルギニン、リジンなどのアミノ酸と塩を形成し得る。酸性プロトンを含む化合物と塩を形成するために使用される許容される無機塩基としては、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0097】

薬学的に許容される塩への言及には、溶媒付加形態、特に溶媒和物が含まれることを理解されたい。溶媒和物は、化学量論または非化学量論量いずれかの溶媒を含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒による結晶化のプロセス中に形成されてもよい。溶媒が水である場合は水和物を形成し、または溶媒がアルコールである場合はアルコール酸塩を形成する。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、好都合に調製されるか、または本明細書に記載のプロセスの間に形成される。加えて、本明細書で提供される化合物は、非溶媒和形態及び溶媒和形態で存在する。一般に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物及び方法の目的に関して、非溶媒和形態と同等であるとみなされる。薬学的に許容される塩及び溶媒和物は、1つ以上の薬学的に許容される多形を形成し得、これらは、より広いクラスの薬学的に許容される塩または溶媒和物によって包含されとも企図される。

30

【0098】

医薬組成物

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物は一般に、対象または患者に投与するための医薬組成物へと製剤化される。したがって、前述の化合物、またはその薬学的に許容される塩のうちのいずれか1つ以上と、任意選択で1種以上の追加の薬学的に許容される成分とを含む医薬組成物が、本明細書に記載される。本明細書ではまた、そのような薬学的に許容される組成物を製造する方法、及びヒトの治療のための医薬の製造における組成物の使用も記載する。式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、もしくは式(IIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物は、活性化合物の薬学的に使用できる調製物への加工を促進する、1つ以上の薬学的に許容される不活性成分を使用して従来の方法で製剤化され得る。適切な製剤は、選択された投与経路に応じて異なる。本明細書に記載の医薬組成物の概要は、例えば、Remington: The Science and Practice of

40

50

f Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; 及び Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) に見出すことができ、この開示について本明細書に参照により組み込まれる。

10

【0099】

本明細書で使用される場合、医薬組成物は、本明細書で開示される化合物、例えば、式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、もしくは式(IIIIb)の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、1つ以上の他の化学成分(すなわち、薬学的に許容される不活性成分)、例えば、担体、賦形剤、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、抗酸化剤、防腐剤、またはそれらの1つ以上の組み合わせとの混合物を指す。医薬組成物は、化合物の生物への投与を促進する。

20

【0100】

本明細書に記載の医薬製剤は、経口、非経口(例えば、静脈内、皮下、筋肉内、髄内注射、髄腔内、直接脳室内、腹腔内、リンパ内、鼻腔内注射)、鼻腔内、口腔内、局所、または経皮投与経路を含むがこれらに限定されない複数の投与経路によりさまざまな方法で対象に投与され得る。本明細書に記載の医薬製剤としては、水性分散液、自己乳化分散液、固溶体、リボソーム分散液、エアロゾル、固体剤形、粉末、即時放出製剤、制御放出製剤、速溶性製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出製剤、徐放性製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、ならびに、即時放出及び制御放出の混合製剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0101】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は経口投与される。

30

【0102】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は局所的に投与される。このような実施形態では、本明細書で開示される化合物は、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、シャンプー、スクラブ、ラブ、塗布、薬用スティック、薬用包帯、バーム、クリーム、または軟膏などの局所投与可能なさまざまな組成物に製剤化され得る。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は、皮膚に局所的に投与される。

【0103】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は吸入により投与される。

【0104】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は、鼻腔内投与用に製剤化される。このような製剤としては、経鼻スプレー、経鼻ミストなどが挙げられる。

40

【0105】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は、点眼薬として製剤化される。

【0106】

前述の態様のいずれかにおいて、本明細書で開示される化合物の有効量は、(a)哺乳動物に全身投与される、及び／または(b)哺乳動物に経口投与される、及び／または(c)哺乳動物に静脈内投与される、及び／または(d)哺乳動物に吸入によって投与される、及び／または(e)哺乳動物に経鼻投与によって投与される、及び／または(f)哺乳動物に注射によって投与される、及び／または(g)哺乳動物に局所的に投与される、

50

及び／または（h）眼投与によって投与される、及び／または（i）哺乳動物に直腸投与される、及び／または（j）哺乳動物に非全身的にまたは局所的に投与される、さらなる実施形態がある。

【0107】

前述の態様のいずれかにおいて、本明細書で開示される化合物の有効量の単回投与を含むさらなる実施形態であって、これには（i）化合物が1回投与される、（ii）化合物が、1日の間に複数回哺乳動物に投与される、（iii）化合物が連続的に投与される、または（iv）化合物が継続的に投与される、さらなる実施形態が含まれる。

【0108】

前述の態様のいずれかにおいて、有効量の本明細書で開示される化合物の複数回投与を含むさらなる実施形態であって、これには（i）化合物が、単回用量として継続的または断続的に投与される、（ii）複数回投与の間隔は6時間ごとである、（iii）化合物が、8時間ごとに哺乳動物に投与される、（iv）化合物が、12時間ごとに哺乳動物に投与される、（v）化合物が、24時間ごとに哺乳動物に投与される、さらなる実施形態が含まれる。さらなる、または代替的な実施形態では、方法は、休薬期間を含み、本明細書で開示される化合物の投与が一時的に中断されるか、または投与される化合物の用量が一時的に低減され、休薬期間の終わりに、化合物の投与を再開する。いくつかの実施形態では、休薬期間の長さは、2日～1年まで変動する。

【0109】

特定の実施形態では、本明細書で開示される化合物は、全身にではなく局所的に投与される。

【0110】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は局所的に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は全身に投与される。

【0111】

いくつかの実施形態では、医薬製剤は、錠剤の形態である。他の実施形態では、本明細書で開示される化合物の医薬製剤は、カプセルの形態である。

【0112】

いくつかの実施形態では、経口投与のための液体製剤の剤形は、水性経口分散液、エマルジョン、溶液、エリキシル剤、ゲル、及びシロップを含むがこれらに限定されない水性懸濁液または溶液の形態である。

【0113】

吸入による投与の場合、本明細書で開示される化合物は、エアロゾル、ミスト、または粉末として使用するために製剤化される。

【0114】

頬側または舌下投与のため、組成物は、従来の手法にて製剤化される錠剤、ロゼンジ、またはゲルの形状をとってもよい。

【0115】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は、経皮剤形として製剤化される。

【0116】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は、筋肉内注射、皮下注射、または静脈内注射に適した医薬組成物に製剤化される。

【0117】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は、局所的に投与されるものであり、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、香膏、クリーム、または軟膏などのさまざまな局所投与可能な組成物に製剤化することができる。

【0118】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は、浣腸、直腸ゲル、直腸発泡剤、直腸エアロゾル、坐剤、ゼリー坐剤、または停留浣腸剤などの直腸用組成物に製剤化

10

20

30

40

50

される。

投与法及び治療レジメン

【0119】

いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (IIIa)、または式 (IIIb) の化合物は、本明細書に記載の疾患または状態の治療のための医薬の製造に使用される。さらに、本明細書に記載の疾患または状態のいずれかを治療する方法は、そのような治療を必要とする対象において、本明細書で開示される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、活性代謝物、プロドラッグ、もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を、治療有効量で前記対象に投与することを含む。

10

【0120】

式 (IIIb) の化合物 (本明細書では HBI-2375 または HYBI-084 と呼ばれる) でがんを治療する方法のいくつかの実施形態では、化合物は血液脳関門を通過する。いくつかの実施形態では、がんは固形がん、血液がん、または脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、有効量は、患者の体重 1 kg あたり約 0.5 ~ 約 20 mg (mpk) である。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトであり、化合物は、患者の体重 1 kg あたり約 1 ~ 約 20 mg の用量で投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、患者の体重 1 kg あたり約 1 ~ 約 20 mg の用量、患者の推定脳重量 1 グラムあたり約 10 ~ 約 310 ng の脳内濃度 C_{max} でヒトに投与される。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約 30 分以内に約 770 ng/mL ~ 約 1505 ng/mL の最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約 30 分以内に約 58 ng/mL ~ 約 156 ng/mL の平均濃度をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウスにおいて約 30 分以内に約 2700 ng/mL ~ 約 5200 ng/mL の最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約 30 分以内に約 191 ng/mL ~ 約 540 ng/mL の平均濃度をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約 4 時間以内に約 126 ng/mL ~ 約 234 ng/mL の最大濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、マウス脳内において約 4 時間以内に約 360 ng/mL ~ 約 700 ng/mL の最大濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{last}) は、約 4600 hr · ng/mL ~ 約 8600 hr · ng/mL である。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 40 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、脳内濃度曲線下面積 (AUC_{last}) は、約 1400 hr · ng/mL ~ 約 2640 hr · ng/mL である。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{last}) は、約 10900 hr · ng/mL ~ 約 20200 hr · ng/mL である。いくつかの実施形態では、化合物は、マウスの体重 1 キログラムあたり 80 mg (mpk) の量でマウスに経口投与した場合、脳内濃度曲線下面積 (AUC_{last}) は、約 4090 hr · ng/mL ~ 約 7600 hr · ng/mL である。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重 1 キログラムあたり 1.5 mg (mpk) の量でイヌに経口投与した場合、イヌにおいて約 150 nM ~ 約 235 nM の最大血漿中濃度 (C_{max}) をもたらす。いくつかの実施形態では、化合物は、イヌの体重 1 キログラムあたり 1.5 mg (mpk) の量でイヌに経口投与した場合、血漿中濃度曲線下面積 (AUC_{0-last}) は

20

30

40

50

、約 4 2 2 5 n M ・ h ～ 約 6 6 0 3 n M ・ h である。

【 0 1 2 1 】

いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I a)、式 (I b)、式 (I I I a)、または式 (I I I b) の化合物を含む組成物は、予防及び／または治療的処置のために投与される。特定の治療的用途では、組成物は、疾患または状態の少なくとも 1 つの症状を治療するか、または少なくとも部分的に止めるのに十分な量で、すでに疾患または状態に罹患している患者に投与される。この使用に有効な量は、疾患または状態の重症度及び経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、薬物に対する応答、ならびに治療する医師の判断に応じて異なる。治療有効量は、用量漸増臨床試験を含むがこれに限定されない方法によって任意選択で決定される。

10

【 0 1 2 2 】

予防的用途において、本明細書で開示された化合物を含む組成物は、特定の疾患、障害、または状態にかかりやすいか、そうでなければそのリスクがある患者に投与される。

【 0 1 2 3 】

特定の実施形態では、投与される薬物の用量は、一定の期間、一時的に低減され得るかまたは一時的に停止され得る（すなわち、「休薬期間」）。

【 0 1 2 4 】

成人ヒトの治療に用いられる用量は、典型的には、式 (I)、式 (I I)、式 (I I I)、式 (I a)、式 (I b)、式 (I I I a)、または式 (I I I b) の化合物を 1 日あたり 9 7 . 2 m g ～ 3 8 8 . 8 m g の範囲または約 7 8 m g ～ 約 4 8 6 m g の範囲である。一実施形態では、所望の用量は、便宜上、単回用量または分割用量で提示される。

20

【 0 1 2 5 】

治療方法

本明細書では、M L L 1 - W D R 5 タンパク質間相互作用の阻害を介する M L L 1 によって媒介される疾患の治療方法が記載され、疾患、例えば、M L L 遺伝子融合型白血病または脳腫瘍などは、M L L 1 の酵素活性の阻害を介して治療され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるのは、疾患または状態を治療する方法であって、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法である。したがって、本明細書ではまた、M L L 1 - W D R 5 タンパク質間相互作用の阻害を介する M L L 1 によって媒介される疾患の治療における使用のための化合物及び医薬組成物が記載され、疾患、例えば、M L L 遺伝子融合型白血病または脳腫瘍などは、M L L 1 の酵素活性の阻害を介して治療され得る。

30

【 0 1 2 6 】

いくつかの実施形態では、治療されているまたは治療される疾患または状態は、がんである。いくつかの実施形態では、がんは固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は原発性脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、脳腫瘍は、続発性腫瘍、例えば、転移性脳腫瘍である。いくつかの実施形態では、腫瘍は、転移性脳腫瘍、髄膜腫、神経芽細胞腫、膠芽細胞腫、希突起神経膠、または星状細胞腫である。いくつかの実施形態では、がんは、膠芽細胞腫または神経芽細胞腫である。いくつかの実施形態では、がんは、脳転移、例えば、直後の段落のがんのうちの 1 つ以上に由来する転移である。

40

【 0 1 2 7 】

いくつかの態様では、治療されているかまたは治療されるがんは、前立腺癌、皮膚癌、卵巣癌のうちの 1 つ以上；心臓、胎盤、骨格筋及び肺を含む非リンパ実質臓器のがん；乳癌；マントル細胞リンパ腫、非ホジキン B 細胞リンパ腫、P T C L、腺腫、扁平上皮癌、喉頭癌、唾液腺癌、胸腺腫、及び胸腺癌などのさまざまなリンパ腫を含む頭頸部のがん；白血病；網膜のがん；食道のがん；多発性骨髄腫；黒色腫；結腸直腸癌；肺癌；子宮頸癌；子宮内膜癌；胆嚢癌；肝臓癌；甲状腺濾胞癌；胃癌；非小細胞肺癌；神経膠腫；尿路上皮癌；膀胱癌；前立腺癌；腎細胞癌；浸潤性乳管癌；及び多形膠芽腫である。いくつかの実施形態では、がんは血液がんまたは脳腫瘍である。

50

【0128】

いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（NHL）、ホジキンリンパ腫、リード・ステムバーク病、多発性骨髄腫（MM）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ性白血病（ALL）、または慢性リンパ性白血病（CLL）から選択される血液がんである。特定の実施形態では、がんは、ホジキンリンパ腫またはリード・ステムバーク病である。

【0129】

白血病

白血病は、血液または骨髄における白血球の異常な増加を特徴とする。すべてのタイプのがんの中で、白血病の罹患率は、35歳未満の患者で最も高い。小児白血病患者の70%超が、MLL1遺伝子が他の遺伝子と融合する11番染色体を含む転座を有する（Nat. Rev. Cancer., 2007, 7(11): 823-833）。MLL1転座は、他のタイプのがんに対してトポイソメラーゼII阻害剤で以前に治療された成人急性骨髄性白血病（AML）患者のおよそ10%にも見られる。

10

【0130】

MLL1酵素活性は、MLL1とWDR5のタンパク質間相互作用によって決定される。MLL1酵素活性は、H3K4のメチル化レベルに影響を及ぼす。H3K4のメチル化レベルはMLL融合型白血病において異常に上昇し、下流のHox及びMeis-1遺伝子の発現レベルは異常に上方制御される。MLL1-WDR5タンパク質間相互作用が、例えば、式（I）、式（II）、式（III）、式（Ia）、式（Ib）、式（IIIIa）、または式（IIIIb）の化合物によって阻害されると、MLL1触媒活性が減少し、H3K4メチル化レベルが減少し、Hox及びMeis-1遺伝子発現レベルが下方制御され、白血病細胞の増殖が阻害される。

20

【0131】

いくつかの実施形態では、治療されるがんは、白血病である。いくつかの実施形態では、白血病は、急性白血病である。いくつかの実施形態では、急性白血病は、MLL1遺伝子再構成を伴う急性白血病である。

【0132】

急性骨髄性白血病（AML）

CEBPA遺伝子は、急性骨髄性白血病（AML）患者の9%で変異している。p30と呼ばれる短い（30kDa）CCAATエンハンサー結合タンパク質a（C/EBPa）翻訳アイソフォームの選択的発現は、AMLにおけるCEBPA変異の最も一般的なタイプを表す。p30媒介性形質転換の根底にある分子メカニズムは完全に理解されていないままである。しかしながら、C/EBPa p30が、通常のp42アイソフォームではなく、SET/MLL（SETドメイン/混合系統白血病）ヒストンメチルトランスフェラーゼ複合体の重要な構成要素であるWDR5と優先的に相互作用することが、研究により示されている。したがって、p30結合ゲノム領域は、MLL依存性H3K4me3マークが濃縮している。p30依存性の自己新生の増加及び骨髄分化の阻害には、WDR5が必要であり、後者の下方制御は、p30依存性AMLモデルにおいて増殖を阻害し、分化を回復した。WDR5-MLL結合の小分子阻害剤は、p30を発現するヒトAML細胞における増殖を選択的に阻害し、分化を誘導し、これにより、p30依存性形質転換のメカニズムが明らかになり、p30補因子WDR5がCEBPA変異AMLにおける治療標的として確立される（Nat. Chem. Biol., 2015; 11(8): 571-8）。式（I）、式（II）、式（III）、式（Ia）、式（Ib）、式（IIIIa）、または式（IIIIb）の化合物によるWDR5-MLL結合の阻害は、それらの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のうちの1つ以上を用いるAMLの治療の根拠を提供する。したがって、いくつかの実施形態では、治療される白血病は、AML白血病である。

30

40

【0133】

MYCN増幅型神経芽細胞腫

50

神経芽細胞腫におけるMYCN遺伝子増幅は、侵襲性疾患と強く相関する遺伝子発現プログラムを駆動する。メカニズムとして、標的遺伝子プロモーターでのヒストンH3リジン4 (H3K4) のトリメチル化は、転写プログラムが定着するための必要条件である。WDR5は、H3K4トリメチル化に不可欠な役割を果たすことが見出されているヒストンH3K4の提供者である。神経芽細胞腫細胞におけるWDR5媒介性H3K4トリメチル化とN-Myc転写プログラムとの関係を調査した。N-Mycは、神経芽細胞腫細胞におけるWDR5発現を上方制御した。遺伝子発現解析により、WDR5標的遺伝子には、MDM2などのプロモーターにMYC結合エレメントを有するものが含まれることが明らかになった。WDR5は、MDM2プロモーターにてN-Mycとタンパク質複合体を形成することが示されているが、p53とは形成されず、ヒストンH3K4のトリメチル化及びMDM2転写の活性化をもたらす (Cancer Res 2015; 75 (23); 5143-54)。WDR5のRNAi媒介性の減弱は、増殖阻害及びアポトーシスに関連する効果である、野生型であるが変異型ではないp53の発現を上方制御した。同様に、WDR5の小分子アンタゴニストは、神経芽細胞腫細胞におけるN-Myc/WDR5複合体の形成、N-Myc標的遺伝子の発現、及び細胞増殖を減少させた。MYCNトランスジェニックマウスでは、WDR5は、正常な神経節細胞と比較して、前がん性神経節及び神経芽細胞腫細胞で過剰発現していた。臨床的には、神経芽細胞腫標本におけるWDR5のレベルの上昇は、全生存期間不良の独立した予測因子を有する。WDR5は、N-Myc調節転写活性化及び腫瘍形成に関連する補因子として、ならびにMYCN増幅型神経芽細胞腫の新規治療標的として、同定されている (Cancer Res. 2015; 75 (23); 5143-54, Mol. Cell. 2015; 58 (3): 440-52)。式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIa)、または式(IIIb)の化合物によるWDR5-MLL結合の阻害は、それらの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のうちの1つ以上を用いるMYCN増幅型神経芽細胞腫の治療の根拠を提供する。したがって、いくつかの実施形態では、治療されるがんは、固形腫瘍、例えば、脳腫瘍、例えば、神経芽細胞腫であり、これはMYCN増幅型神経芽細胞腫であり得る。

10

20

【0134】

定義

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるとき、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明らかに他を示していない限り、複数の言及対象を含む。また、「または」という用語は、内容上明らかに別段の指示がない限り、一般に、「及び／または」を含む意味で使用されることにも留意されたい。さらに、本明細書で提供される表題は、便宜上のものにすぎず、特許請求されている発明の範囲または意味を解釈するものではない。

30

【0135】

以下の用語は、本明細書で使用される場合、別途示されない限り、以下の意味を有する：

【0136】

「オキソ」とは、=O置換基を指す。

40

【0137】

「アルキル」とは、1～20個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に結合されている、直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す。最大10個の炭素原子を含むアルキルは、C₁-C₁₀アルキルと呼ばれ、同様に、例えば、最大6個の炭素原子を含むアルキルは、C₁-C₆アルキルである。代表的なアルキル基としては、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル (i-プロピル)、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル (t-ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、1-エチル-プロピルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキルはメチルまたはエチルである。本明細書において特に明記しない限り、アルキル基は、以下に記載されるように任意選択で置換され得

50

る。

【0138】

「アルキレン」とは、分子の残部をラジカル基に連結する、直鎖または分岐鎖の、二価炭化水素鎖を指す。いくつかの実施形態では、アルキレンは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。

【0139】

「アルコキシ」とは、式 $-\text{OR}$ のラジカルを指す（式中、Rは、定義されるアルキルラジカルである）。本明細書において特に明記しない限り、アルコキシ基は、以下に記載されるように任意選択で置換され得る。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルコキシは、メトキシである。いくつかの実施形態では、アルコキシは、エトキシである。

10

【0140】

「ヘテロアルキル」とは、アルキルの1つ以上の炭素原子が、O、N（すなわち、NH、N-アルキル）またはS原子で置き換えられている上記のアルキルラジカルを指す。「ヘテロアルキレン」とは、分子の残部をラジカル基に連結する、直鎖または分岐鎖の、二価ヘテロアルキル鎖を指す。本明細書において特に明記しない限り、ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンの基は、以下に記載されるように任意選択で置換され得る。代表的なヘテロアルキル基としては、 $-\text{OCH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、または $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。代表的なヘテロアルキレン基としては、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、または $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0141】

「アルキルアミノ」とは、式 $-\text{NHR}$ または $-\text{NRR}$ のラジカルを指し、式中、それぞれのRは独立して、上で定義されるアルキルラジカルである。本明細書において特に明記しない限り、アルキルアミノ基は、以下に記載されるように任意選択で置換され得る。

【0142】

「芳香族」という用語は、 $4n+2\pi$ 電子を含む非局在化 π -電子系を有する平面的環を指し、式中、nは整数である。芳香族化合物は、任意選択で置換され得る。「芳香族」という用語は、アリール基（例えば、フェニル、ナフタレニル）とヘテロアリール基（例えば、ピリジニル、キノリニル）の両方を含む。

30

【0143】

「アリール」とは、環を形成する原子のそれぞれが炭素原子である芳香族環を指す。アリール基は、任意選択で置換され得る。アリール基の例としては、フェニル、及びナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。構造に応じて、アリール基は、モノラジカルまたはジラジカル（すなわち、アリーレン基）であり得る。本明細書において特に明記しない限り、「アリール」という用語または接頭辞「ar-」（例えば「アラルキル」）は、任意に置換されたアリールラジカルを含むことを意味する。

40

【0144】

「カルボキシ」は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ を指す。いくつかの実施形態では、カルボキシ部分は、「カルボン酸の生物学的等価体」で置き換えられてもよく、これは、カルボン酸部分と同様の物理的及び／または化学的特性を示す官能基または部分を指す。カルボン酸の生物学的等価体は、カルボン酸基のものと類似した生物学的特性を有する。

【0145】

本明細書で使用されるとき、「シクロアルキル」とは、環を形成する原子のそれぞれ（すなわち、骨格原子）が炭素原子である、単環式または多環式、非芳香族ラジカルを指す。シクロアルキルは、飽和であっても、または部分的に不飽和であってもよい。シクロアルキルは、芳香族環と縮合されてもよい（その場合、シクロアルキルは、非芳香族環の炭

50

素原子を介して結合される)。シクロアルキル基には、3～10個の環原子を有する基が含まれる。代表的なシクロアルキルとしては、3～10個の炭素原子、3～8個の炭素原子、3～6個の炭素原子、または3～5個の炭素原子を有するシクロアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、単環式、二環式、または多環式である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、単環式である。単環式シクロアルキルラジカルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、二環式である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、多環式である。本明細書において特に明記されていない限り、シクロアルキル基は、任意選択的に置換されていてもよい。

10

【0146】

「縮合」とは、既存の環構造と縮合した、本明細書に記載の任意の環構造を指す。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環の一部となる既存の環構造上の任意の炭素原子が、窒素原子で置き換えられていてもよい。

【0147】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを指す。

20

【0148】

「ハロアルキル」とは、1つ以上の上で定義されるハロラジカルによって置換されている、上で定義されるアルキルラジカルを指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチルなどである。本明細書中に別段の定めがない限り、ハロアルキル基は任意選択で置換されていてもよい。

【0149】

「ハロアルコキシ」とは、1つ以上の上で定義されるハロラジカルによって置換されている、上で定義されるアルコキシラジカルを指し、例えば、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1, 2-ジフルオロエトキシ、3-ブロモ-2-フルオロプロポキシ、1, 2-ジブロモエトキシなどである。本明細書中に別段の定めがない限り、ハロアルコキシ基は任意選択で置換されていてもよい。

30

【0150】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」または「複素環式環」とは、2～10個の炭素原子と、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子とを含む、3～14員の非芳香族環ラジカルを指す。本明細書で特に明記されていない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、二環式の環（縮合二環式ヘテロシクロアルキル（アリールまたはヘテロアリール環と縮合している場合、ヘテロシクロアルキルは非芳香族環原子を介して結合している）、架橋ヘテロシクロアルキル、またはスピロヘテロシクロアルキルを含み得る）、または多環式であってよい。ヘテロシクロアルキルラジカルは、部分的または完全に飽和している。ヘテロシクリルラジカルの例としては、ジオキサニル、チエニル[1, 3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、1, 1-ジオキソチオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルという用語はまた、単

40

50

糖、二糖、及びオリゴ糖を含むがこれらに限定されない、炭水化物のすべての環形態を含む。別途注記のない限り、ヘテロシクロアルキルは、環内に2～10個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2～8個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2～8個の炭素と、1または2個のN原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に、環内に2～10個の炭素、0～2個のN原子、0～2個のO原子、及び0～1個のS原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2～10個の炭素、1～2個のN原子、0～1個のO原子、及び0～1個のS原子を有する。ヘテロシクロアルキルの炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキルの炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する原子（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）（ヘテロ原子を含む）の総数と同じではないことが理解されるを含む。本明細書中に別段の定めがない限り、ヘテロシクロアルキル基は任意選択で置換されていてもよい。

10

【0151】

「ヘテロアリアル」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含むアリアル基を指す。ヘテロアリアルは、単環式または二環式である。単環式ヘテロアリアルの具体例としては、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、及びプテリジンが挙げられる。単環式ヘテロアリアルの例としては、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、及びフラザニルが挙げられる。二環式ヘテロアリアルの具体例としては、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、及びプテリジンが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、チアゾリル、チエニル、チア

20

30

【0152】

「任意選択で置換されている」または「置換されている」という用語は、言及された基が、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、-OH、アルコキシ、アリアルオキシ、アルキルチオ、アリアルチオ、アルキルスルホキシド、アリアルスルホキシド、アルキルスルホン、アリアルスルホン、-CN、アルキン、 C_1-C_6 アルキルアルキン、ハロゲン、アシル、アシルオキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ アルキル、ニトロ、及びアミノ（モノ及び二置換アミノ基（例えば、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ ））及びそれらの保護された誘導体から個別にかつ独立して選択される1つ以上の追加の基（複数可）で置換され得ることを意味する。いくつかの実施形態では、任意選択の置換基は、独立して、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ハロゲン、 $-CN-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$

40

50

、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、及び $-\text{CO}_2$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、任意選択の置換基は、独立して、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{OCF}_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、置換基は、前述の基のうちの1個または2個で置換される。いくつかの実施形態では、脂肪族炭素原子（非環式または環式）上の任意選択の置換基としては、オキシ（ $=\text{O}$ ）が挙げられる。

【0153】

「互変異性体」とは、分子のある原子から同じ分子の別の原子へのプロトンシフトを指す。本明細書に提示される化合物は互変異性体として存在し得る。互変異性体は、単結合と隣接する二重結合との切り替えを伴う水素原子の移動によって相互変換可能な化合物である。互変異性化が可能である結合配置では、互変異性体の化学的平衡が存在する。本明細書で開示されるすべての互変異性型が企図されている。

10

【0154】

「共投与」などの用語は、本明細書で使用される場合、単独の患者への選択した治療剤の投与を包含することを意味し、薬剤を、同一のもしくは異なる投与経路によって、または同一のもしくは異なる時点で投与するという治療レジメンを含むものとする。

【0155】

本明細書で使用される場合、「有効量」または「治療有効量」という用語は、治療される疾患または状態の症状のうちの1つ以上をある程度緩和するのに十分な投与される薬剤または化合物の量を指す。その結果は、疾患の徴候、症状、または病因の減少及び／または軽減、あるいは生物系の任意の他の望ましい変化であり得る。例えば、治療的使用のための「有効量」は、疾患の症状の臨床的に有意な減少をもたらすのに必要とされる、本明細書に開示するような化合物を含む組成物の量である。任意の個々の場合における適切な「有効」量は、用量漸増研究などの技術を使用して決定され得る。「有効量」は、化合物の非存在と比較して述べられた目的を達成する（例えば、それが投与される効果を達成する、疾患を治療する、酵素活性を低減する、酵素活性を増加させる、疾患または状態の1つ以上の症状を低減する）のに十分な量である。「有効量」の例は、疾患の症状（複数可）の治療、予防、または低減に寄与するのに十分な量であり、それは、「治療有効量」と称されることもある。症状（複数可）の「軽減」（及びこの語句の文法的等価物）とは、症状（複数可）の重症度または頻度の減少、または症状（複数可）の排除を意味する。薬物の「予防有効量」は、対象に投与された場合に、例えば、傷害、疾患、病態、もしくは状態の発症（もしくは再発）の予防もしくは遅延、あるいは傷害、疾患、病態、もしくは状態の発症（もしくは再発）の可能性、またはそれらの症状の低減などの、意図される予防効果を有する薬物の量である。完全な予防効果は、1用量の投与によって必ずしも生じるとは限らず、一連の用量の投与後にのみ生じる場合もある。したがって、予防有効量は、1回以上の投与で投与することができる。「活性減少量」は、本明細書で使用される場合、アンタゴニストの非存在下と比較して、酵素の活性を減少させるのに必要とされるアンタゴニストの量を指す。「機能破壊量」は、本明細書で使用される場合、アンタゴニストの非存在下と比較して、酵素またはタンパク質の機能を破壊するのに必要とされるアンタゴニストの量を指す。正確な量は、治療の目的に依存し、当業者であれば公知の技術を使用して確認することができる（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 及び Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkinsを参照されたい）。

20

30

40

【0156】

本明細書で使用される場合、「医薬の組み合わせ」という用語は、2つ以上の活性成分

50

の混合または組み合わせから生じる生成物を意味し、活性成分の固定と非固定の両方の組み合わせを包含する。「固定された組み合わせ」という用語は、活性成分、例えば、式（I）、式（II）、式（III）、式（Ia）、式（Ib）、式（IIIa）、または式（IIIb）の化合物と共薬剤とが両方とも単一の実体または投与量の形で同時に患者に投与されることを意味する。「非固定の組み合わせ」という用語は、活性成分、例えば、式（I）、式（II）、式（III）、式（Ia）、式（Ib）、式（IIIa）、または式（IIIb）の化合物と共薬剤とが、特定の介入時間制限なしに、同時に、並行してまたは逐次的にのいずれかで別個の実体として患者に投与されることを意味し、そのような投与は、患者の体内で2つの薬剤の有効レベルをもたらす。後者はカクテル療法、例えば、3つ以上の活性成分の投与にも適用される。したがって、併用療法は個別療法とは異なり、個別療法は一方の薬剤の投与を停止し、続いて他方の薬剤の投与を開始する前に好適な休薬期間を含む。

10

【0157】

「対象」または「患者」という用語は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、ヒトを含むが、これらには限定されない。一実施形態では、哺乳動物はヒトである。別途明記されない限り、「対象」及び「患者」という用語は、前臨床試験もしくは臨床試験の一部として治療されるか、または承認後の臨床環境で治療されるかにかかわらず、同義であることが意図される。

【0158】

本明細書において使用される場合の「治療する」、「治療すること」、または「治療」という用語は、疾患もしくは状態の少なくとも1つの症状を緩和すること、弱めること、もしくは寛解させること、追加の症状を予防すること、疾患もしくは状態を阻害すること、例えば、疾患もしくは状態の発生を阻むこと、疾患もしくは状態を軽減すること、疾患もしくは状態の退縮を引き起こすこと、疾患もしくは状態によって引き起こされる状態を軽減すること、または予防的に及び／もしくは治療的に疾患もしくは状態の症状を停止させること、を含む。

20

合成方法

【0159】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の合成は、本明細書に記載の方法、化学文献に記載される手段（例えば、WO2019205687A1、WO2020172932A1、US11,479,545B2、及びUS2022/0152027A1、これらのいずれも参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる）、またはそれらの組み合わせを使用して達成される。加えて、本明細書に提示される溶媒、温度、及び他の反応条件は変動し得る。

30

【0160】

他の実施形態では、本明細書に記載の化合物の合成に使用される出発物質及び試薬は、合成されるか、または非限定的に、Sigma-Aldrich、Fischer Scientific（Fischer Chemicals）、及びAcrosOrganicsなどの商業的供給源から入手される。

【0161】

さらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物、及び異なる置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載の技法及び物質を使用して、ならびに例えば、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 19

40

50

89), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)、及び Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (それらの開示について、これらはすべて参照により組み込まれる)に記載されるように、当該分野で認識されるものを使用して、合成される。本明細書に開示される化合物の調製のための一般的な方法は、反応から得てもよく、この反応は、本明細書に提供されるような式において見られる種々の部分の導入のために、適切な試薬及び条件の使用によって変更されてもよい。ガイドとして、以下の合成方法を利用してもよい。

10

【0162】

記載される反応において、反応性官能基、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ、またはカルボキシ基を保護することが必要な場合があり、これらの基は、反応への望ましくない関与を回避するために、最終生成物において望ましい。保護基の作製及びそれらの除去に適用可能な技法の詳細な説明は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999、及び Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994に記載され、このような開示について、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0163】

他の類似の手順及び試薬を使用してもよいこと、及びこれらのスキームは非限定的な例としてのみ意図されることが理解される。

【実施例】

【0164】

医薬組成物

実施例 A-1: 非経口医薬組成物

注射(皮下、静脈内)による投与に適した非経口医薬組成物を調製するために、1~1000mgの本明細書に記載の化合物の水溶性塩、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を滅菌水に溶解させ、次いで10mLの0.9%滅菌生理食塩水と混合した。適切な緩衝液、及び任意選択の酸または塩基を任意選択で添加して、pHを調整する。混合物を、注射による投与に適した投与単位形態に導入する。

30

【0165】

実施例 A-2: 経口溶液

経口送達用の医薬組成物を調製するために、十分な量の本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、水(任意選択の可溶化剤(複数可)、任意選択の緩衝液(複数可)、及び矯味賦形剤とともに)に加えて、20mg/mL溶液を得た。

【0166】

実施例 A-3: 経口錠剤

錠剤は、20~50重量%の本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、20~50重量%の微結晶セルロースと、1~10重量%の低置換ヒドロキシプロピルセルロースと、1~10重量%のステアリン酸マグネシウムと、または他の適切な賦形剤とを混合することによって製剤化される。錠剤を直接圧縮によって製剤化する。圧縮錠剤の総重量を100~500mgに維持する。

40

【0167】

実施例 A-4: 経口カプセル

経口送達用の医薬組成物を調製するために、1~1000mgの本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、デンプンまたは他の好適な粉末ブレンドと混合する。混合物は、経口投与に適したハードゼラチンカプセルなどの経口投与単位に導入さ

50

れる。

【0168】

別の実施形態では、1～1000mgの本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、4号カプセル、または1号カプセル（ヒプロメロースまたはハードゼラチン）に入れ、カプセルを閉じる。

【0169】

実施例A-5：局所ゲル組成物

医薬用局所ゲル組成物を調製するために、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、及び精製アルコールUSPと混合する。次いで、得られたゲル混合物を、局所投与に適したチューブなどの容器に組み込む。

10

【0170】

化合物の合成

表2の化合物は、以下の段落に記載されているように合成してもよい。

【0171】

【表2】

表2：化合物名及びそれらの式

化合物番号／化合物名	式
DDO-2213_023	式(IIb)
HYBI-084/HBI-2375	式(IIIb)
HYBI-082	式(IIIa)
DDO-2213_020	式(IIa)

20

【0172】

HYBI-084（式(IIIb)）：5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-N-(4-フルオロ-5-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-メチルベンズアミドの合成

30

【0173】

DMF(5mL)中の1-(5-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンズアミド)-2-フルオロ-4-((3S,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(100mg、187.28μmol、1当量)及び1-メチルピペラジン(38mg、374.56μmol、41.55μL、2当量)の溶液に、HATU(107mg、280.92μmol、1.5当量)及びDIEA(73mg、561.84μmol、97.86μL、3当量)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を直接濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム：Phenomenex Gemini-NX C18 75×30mm×3μm、移動相A：精製水(0.04%NH₃H₂O+10mMのNH₄HCO₃)、移動相B：アセトニトリル、勾配：11分間で26～66%B)によって精製した。HYBI-084(13.2mg、20.57μmol、収率10.98%、純度96.02%)を黄色の固体として得た。

40

【0174】

¹H NMR：(DMSO-d₆, 400MHz) δH = 9.62 (s, 1H), 8.96 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.08 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.38 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.35 - 2.

50

2.9 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 9H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[0175]

HPLC: Rt = 8分のクロマトグラフィーで3.439分、XBridge Shield RP18、5 μm、2.1 × 50 mm、純度96.02%。

[0176]

LCMS: Rt = 4分のクロマトグラフィーで2.636分、XBridge Shield RP18、5 μm、2.1 × 50 mm、純度97.89%、MS ESI計算値615.26 [M+H] + 616.26、測定値616.3。

[0177]

HYBI-082: 1-(5-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンズアミド)-2-フルオロ-4-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジーン-1-イル)フェニル)-N, N-ジエチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミドの合成

[0178]

DMF (5 mL) 中の1-(5-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロ-3-メチルベンズアミド)-2-フルオロ-4-((3S, 5R)-3, 4, 5-トリメチルピペラジーン-1-イル)フェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (100 mg、187.28 μmol、1当量) 及びN-エチルエタンアミド (27 mg、374.56 μmol、38.58 μL、2当量) の溶液に、HATU (107 mg、280.92 μmol、1.5当量) 及びDIEA (73 mg、561.84 μmol、97.86 μL、3当量) を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を直接濃縮した。残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 mm × 3 μm、移動相A: 精製水 (0.04% NH₃H₂O + 10 mMのNH₄HCO₃)、移動相B: アセトニトリル、勾配: 11分間で29~69% B) によって精製した。HYBI-082 (10 mg、16.82 μmol、収率8.98%、純度99.101%) を赤色の固体として得た。

[0179]

¹H NMR: (DMSO-d₆, 400 MHz) δH = 9.61 (s, 1H), 8.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.75 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.58 – 2.51 (m, 2H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.24 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

[0180]

HPLC: Rt = 8分のクロマトグラフィーで2.973分、XBridge Shield RP18、5 μm、2.1 × 50 mm、純度99.10%。

[0181]

LCMS: Rt = 4分のクロマトグラフィーで2.368分、XBridge Shield RP18、5 μm、2.1 × 50 mm、純度98.77%、MS ESI計算値588.25 [M+H] + 589.25、測定値589.3。

[0182]

DDO-2213_023: (S)-6-クロロ-N4-(2-(3, 4-ジメチルピペラジーン-1-イル)-4-フルオロ-5-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)フェニル)ピリミジン-4, 5-ジアミン

[0183]

ステップ1: (S)-6-クロロ-N4-(2-(3, 4-ジメチルピペラジーン-1

10

20

30

40

50

－イル)－4－フルオロ－5－(2－モルホリノピリミジン－5－イル)フェニル)ピリミジン－4,5－ジアミン(DDO-2213__020)

【0184】

ジオキサン(4 mL)及びH₂O(0.8 mL)中のDDO-2213__001__5(150 mg、349.07 µmol、1当量)、4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル]モルホリン(122 mg、418.88 µmol、1.2当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(28 mg、34.91 µmol、0.1当量)、及びCs₂CO₃(227 mg、698.13 µmol、2当量)の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで、その混合物を、N₂雰囲気下、100℃で12時間攪拌した。反応混合物をDCM(100 mL)で希釈し、ブライン(50 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC(カラム:Phenomenex Gemini-NX C18 75×30 mm×3 µm、移動相A:精製水(0.05% NH₃H₂O+10 mMのNH₄HCO₃)、移動相B:アセトニトリル、勾配:11分間で30~60%B)によって精製した。DDO-2213__020(69.3 mg、133.60 µmol、収率38.27%、純度99.09%)を白色の固体として得た。

10

【0185】

¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δH = 8.55(s, 2H), 8.11(s, 1H), 7.90(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.11-7.01(m, 1H), 5.35(s, 2H), 3.77-3.63(m, 8H), 2.99-2.86(m, 2H), 2.80-2.69(m, 2H), 2.47-2.39(m, 1H), 2.31-2.23(m, 1H), 2.18(s, 4H), 0.95(d, J = 6.0 Hz, 3H)。

20

【0186】

HPLC: Rt = 8分のクロマトグラフィーで3.487分、XBridge Shield RP18、5 µm、2.1×50 mm、純度99.09%。

【0187】

LCMS: Rt = 4分のクロマトグラフィーで2.674分、XBridge Shield RP18、5 µm、2.1×50 mm、純度99.49%、MS ESI計算値513.22 [M+H]⁺ 514.22、測定値514.3。

30

【0188】

DDO-2213__023: クロロ-N4-(5-(2-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)-2-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)ピリミジン-4,5-ジアミン

【0189】

ステップ1: (2S,6R)-4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-2,6-ジメチルモルホリン(化合物2A)

【0190】

MeCN(15 mL)中の化合物1A(1 g、5.17 mmol、1当量)及び(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン(595 mg、5.17 mmol、1当量)の溶液に、DIEA(1.34 g、10.34 mmol、1.80 mL、2当量)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を、水(20 mL)で希釈し、DCM(100 mL)で抽出し、ブライン(20 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ISCO(登録商標); 12 g SepaFlash(登録商標)シリカフラッシュカラム、40 mL/分にて0~2%メタノール/ジクロロメタンの溶出液)によって精製した。化合物2A(1.4 g、5.02 mmol、収率97.02%)を白色の固体として得た。

40

50

【0191】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) $\delta\text{H} = 8.46$ (s, 2H), 4.41 (dd, $J = 1.6$, 13.2Hz , 2H), 3.54 (dd, $J = 2.4$, 4.4Hz , 2H), $2.58 - 2.51$ (m, 2H), 1.14 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 6H).

【0192】

ステップ2: (2S, 6R) - 2, 6-ジメチル-4-(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン (化合物3A)

【0193】

ジオキサン (17 mL) 中の化合物2A (1 g、3.67 mmol、1当量) の混合物に、AcOK (721 mg、7.35 mmol、2当量)、Pin2B2 (1.12 g、4.41 mmol、1.2当量)、及びPd(dppf)Cl₂ (269 mg、367.46 μmol 、0.1当量) をN₂下で添加した。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。混合物をH₂O (20 mL) で希釈し、DCM (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO (登録商標); 12 g SepaFlash (登録商標) シリカフラッシュカラム、30 mL / 分にて0~5% 酢酸エチル / DCMの溶出液) によって精製した。化合物3A (1.1 g、3.10 mmol、収率84.40%) を褐色の油状物として得た。

【0194】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) $\delta\text{H} = 8.51 - 8.48$ (m, 1H), 8.49 (s, 1H), $4.61 - 4.54$ (m, 2H), $3.56 - 3.49$ (m, 2H), $3.56 - 3.49$ (m, 1H), $2.60 - 2.53$ (m, 2H), 1.16 (s, 12H), 1.07 (s, 6H).

【0195】

ステップ3: 6-クロロ-N4-(5-(2-((2S, 6R) - 2, 6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン-5-イル)-2-((S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)ピリミジン-4, 5-ジアミン (DDO-2213_023)

【0196】

ジオキサン (4 mL) 及びH₂O (0.8 mL) 中の化合物5 (70 mg、162.90 μmol 、1当量)、化合物3A (63 mg、195.48 μmol 、1.2当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (13 mg、16.29 μmol 、0.1当量)、及びCs₂CO₃ (106 mg、325.80 μmol 、2当量) の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで、その混合物をN₂雰囲気下、100℃で12時間攪拌した。反応混合物を、H₂O (10 mL) で希釈し、DCM (50 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取HPLC (カラム: Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30 mm $\times$ 3 μm 、移動相A: 精製水 (0.04% NH₃H₂O + 10 mMのNH₄HCO₃)、移動相B: アセトニトリル、勾配: 11分間で40~70% B) によって精製した。化合物DDO-2213_023 (15.1 mg、27.77 μmol 、収率17.05%、純度99.7%) を白色の固体として得た。

【0197】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) $\delta\text{H} = 8.53$ (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 5.35 (s, 2H), $4.60 - 4.48$ (m, 2H), $3.63 - 3.50$ (m, 2H), $2.98 - 2.86$ (m, 2H), $2.81 - 2.70$ (m, 2H), $2.62 - 2.52$ (m, 2H), 2.43 (s, 1H), $2.31 - 2.22$ (m,

1 H), 2.18 (s, 3 H), 2.16 – 2.11 (m, 1 H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3 H).

【0198】

HPLC: Rt = 8 分のクロマトグラフィーで 2.997 分、X Bridge Shield RP18、5 μm、2.1 × 50 mm、純度 99.78%。

【0199】

LCMS: Rt = 4 分のクロマトグラフィーで 2.406 分、X Bridge Shield RP18、5 μm、2.1 × 50 mm、純度 99.78%、MS ESI 計算値 541.25 [M+H] + 542.25、測定値 542.4。

【0200】

生物学の実施例

細胞株及び維持: インビトロ及びインビボ試験に使用するすべての細胞株 (MV411) は、Wuxi AppTech 細胞バンクの一部として供給された。細胞株は、大気中、5% CO₂ 雰囲気下、37 °C で、10% の加熱不活性化ウシ胎仔血清を補充した培地で維持された。腫瘍細胞を週に 2 回定期的に継代培養した。指数増殖期に増殖する細胞を、インビトロ細胞効力及びインビボ有効性研究に使用した。

【0201】

実施例 1: 細胞生存率アッセイ: 細胞毒性アッセイ用に、2000 細胞/ウェルを 384 ウェルのプレートに播種した。播種の 24 時間後、細胞を示される化合物濃度の阻害剤で処理した。3 日目 (72 時間) に、細胞を CellTiter-Glo (登録商標) 発光細胞生存アッセイ試薬 (Promega) で溶解し、EnVision マルチプレートリーダーを使用して発光を読み取った。IC₅₀ を計算する目的で、非線形回帰モデルを用いて、用量反応曲線を用量反応シグモイド曲線に当てはめた。生存率の式を以下に示す。IC₅₀ 値は、GraphPad Prism 8.0 によって自動生成した。図 1 A 及び図 1 B、ならびに表 3 及び 4 を参照されたい。

【数 1】

$$\text{生存率}(\%) = \left(\frac{\text{LumTest}_{\text{試料}} - \text{LumMedium}_{\text{対照}}}{\text{LumNone}_{\text{処理}} - \text{LumMedium}_{\text{対照}}} \right) \times 100$$

【0202】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3：本明細書で開示される代表的な化合物によって示されるWDR5への選択的結合

番号	標的	HBI-2375 (HBI-084) IC ₅₀ (nM)
1	ATX	> 1000
2	BRD2-BD1	> 1000
3	BRD2-BD2	> 1000
4	BRD3-BD1	> 1000
5	BRD4-BD1	> 1000
6	BRD4-BD2	> 1000
7	BRDT-BD1	> 1000
8	CD39	> 1000
9	CD73	> 1000
10	GLS1	> 1000
11	HDAC1	> 1000
12	HDAC2	> 1000
13	HDAC3	> 1000
14	HDAC6	> 1000
15	HDAC8	> 1000
16	KRAS G12C	> 1000
17	KRAS G12D	> 1000
18	KRAS G12V	> 1000
19	KRAS WT	> 1000
20	LSD1	> 1000
21	MALTI	> 1000
22	PD-1/PD-L1	> 1000
23	POLQ ATPアーゼ	> 1000
24	POLQポリメラーゼ	> 1000
25	PRMT5	> 1000
26	PTP1B	> 1000
27	SHP2 D61G	> 1000
28	SHP2 E76K	> 1000
29	SHP2 WT	> 1000
30	TCPTP	> 1000
31	TEAD1	> 1000
32	TEAD2	> 1000
33	TEAD3	> 1000
34	TEAD4	> 1000
35	WDR5	0.683
36	WIP1	> 1000

【0203】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4：化合物のうちの一部の白血病細胞に対する抗増殖活性。

化合物番号	IC ₅₀ μM
DDO-2213__023	4.06
HYBI-084	3.17
HYBI-082	7.68
DDO-2213__020	5.81

10

【0204】

WDR5 TR-FRETアッセイ手順：ストック化合物をEcho Liquid Handlerでアッセイプレートに移した。反応は、384ウェル白色プレート（PerkinElmer）中の、最終体積20 μLの5 nMのWDR5タンパク質、10 nMのペプチド（Ac-ARTEVHLRKS-[Ahx-Ahx][C]-Alexa Fluor 488-NH₂）、及び0.25 nMのTb-抗His抗体（Tb-Ab）を含むアッセイ緩衝液（1X PBS、300 mMのNaCl、0.5 mMのTCEP、0.1%のCHAPS）で行った。化合物をWDR5タンパク質とともに室温で30分間インキュベートした。ペプチド及びTb-Abを添加した後、プレートを覆い、光から保護し、室温で60分間インキュベートした。EnVision Multimode Plateリーダー（PerkinElmer）を、励起波長340 nmならびに発光波長495及び520 nmでTR-FRETアッセイに使用した。520/495 nm波長の比を使用して、FRETシグナルの程度を評価した。XLFITソフトウェアを使用して阻害データをシグモイド用量反応モデルにフィッティングすることによりIC₅₀を算出した。図2を参照されたい。

20

【0205】

【表 5】

表 5：本明細書に開示される代表的な化合物のMLL1-WDR5 PPI阻害活性。

化合物番号	IC ₅₀ nM
DDO-2213__023	3.56
HYBI-084	4.48
HYBI-082	5.32
DDO-2213__020	7.66

30

【0206】

化合物製剤安定性アッセイ：試験試料を10% DMSO/10% HS 15/80%水中に製剤化して、4℃で保存した。製剤化した化合物を、製剤化後1日目、4日目、及び7日目に実際の濃度及び残存%についてHPLC-UV法によって分析して、製剤化した試験試料の安定性を決定した。HPLCシステムには、Shimadzu LC-20高速液体クロマトグラフ、SIL-20ACオートサンプラー、LC-20ABポンプ、及びSPD-M20A検出器が装備されていた。Waters XBridge C18（4.6×100 mm）カラムを分離に適用した。製剤化した化合物を、製剤化後1日目、4日目、及び7日目に分析して、製剤化した試験試料の安定性を決定した。結果を表6に要約する。

40

50

【表 6】

表 6：本明細書に開示されている代表的な化合物の製剤安定性の試験。

化合物 濃度	DDO-221 3-023 (10 mg / m L)	HYBI-08 4 (10 mg / m L)	DDO-221 3-020 (10 mg / m L)	HYBI-0 82 (10 mg / mL)
ビヒクル製剤	10 % DMSO / 10 % 溶質 HS 15 / 80 % 水			
手順	10 分間攪拌し た	5 分間攪拌した	10 分間攪拌し た	5 分間攪拌し た
製剤の保存条件	2 ~ 8 °C	2 ~ 8 °C	2 ~ 8 °C	2 ~ 8 °C
製剤の外観 (0 日 目)	透明な溶液	透明な溶液	透明な溶液	透明な溶液
精度 % (0 日目)	89.9	92.8	89.8	96.3
残存 % (0 日目)	100	100	100	100
製剤の外観 (1 日 目)	透明な溶液	透明な溶液	透明な溶液	透明な溶液
精度 % (1 日目)	81.3	93.4	91.6	96.0
残存 % (1 日目)	90.4	101	102	100
製剤の外観 (4 日 目)	透明な溶液	透明な溶液	透明な溶液	透明な溶液
精度 % (4 日目)	92.2	92.9	92.0	99.3
残存 % (4 日目)	100	100	100	103
製剤の外観 (7 日 目)	透明な溶液	透明な溶液	透明な溶液	透明な溶液
精度 % (7 日目)	91.5	91.5	95.5	98.6
残存 % (7 日目)	99.1	98.7	104	102

【0207】

実施例 2：動物モデル及びインビボ処置：本試験における動物の管理及び使用に関する手順は、本試験のインライフ部分の実行前に、Wuxi AppTech の動物実験委員会 (IACUC) により審査及び承認された。試験中、動物の管理及び使用は、Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC) の規則に従って行った。動物 (6 ~ 8 週齢) を Beiji Vital River Laboratory Animal Co., LTD から入手し、有効性試験のために腫瘍細胞を接種する前に、及び忍容性試験のために投与する前に馴化させた。

【0208】

インビボ安全性 (忍容性) 試験：ナイーブ BALB / c ヌードマウス (n = 3 / 群) において試験試料の安全性 (忍容性) を評価した。すべての動物の体重を測定し、体重に基づいてランダム化されたブロック設計を使用して群に割り当て、確実にすべての群がベースラインで同等であるようにした。試験試料を 10 % DMSO / 10 % 溶質 HS 15 / 80 % 水中に製剤化して、10 mL / kg で投与した。動物を、試験試料のそれぞれの用量で 7 日間処置し、毎日体重を測定した。任意の 1 日で 20 % の体重減少を示した動物はいずれも人道的に安楽死させ、対応する用量は耐容していないとみなした。7 日後、残りの試験期間用に低用量 (20 mg / kg 群) を 80 mg / kg に増加させ、この用量が許容されるかどうかを判定した。12 日目に動物を終了させた。図 3 A、3 B、3 C、及び

3 Dを参照されたい。また、図 5 A 及び 5 Bを参照されたい。

【0209】

腫瘍有効性試験：MV 4 1 1細胞を培養下で維持し、指数増殖期の細胞を回収し、腫瘍接種前にセルカウンターで定量した。腫瘍を発生させるために、それぞれのマウスの右側腹部にMV 4 1 1腫瘍細胞（50%マトリゲル中 10×10^6 ）を皮下接種した。動物をランダム化し、平均腫瘍体積が $136 \pm 15 \text{ mm}^3$ に達したときに処置を開始した。ランダム化及び処置開始の日を0日目と表した。化合物を10% DMSO / 10% 溶質HS 15 / 80% 水中に製剤化し、 $10 \text{ mL} / \text{kg}$ で投与した。それぞれの試験試料を、21日間毎日それぞれの用量で経口投与した。体重及び腫瘍体積は週に2回測定した。腫瘍体積は、式： $V = (L \times W \times W) / 2$ を使用して mm^3 で表し、式中、Vは腫瘍体積、Lは腫瘍長（最長の腫瘍寸法）、Wは腫瘍幅（Lに垂直である最長の腫瘍寸法）である。終了時に、さらなる分析のために腫瘍を回収した。図 4 A、4 B、4 C、及び 4 Dを参照された。

10

【0210】

マウスPK：ナイーブC57 / B16マウス（Beijing Vital River Laboratory Animal Co., LTD）に、単回静脈内ボラスまたは強制経口投与を動物に投与した。血液試料をそれぞれのサンプリング時点で収集した。マウスまたはラット血漿中の化合物濃度の定量化は、LC-MS / MS法を使用して定量化した。時間に対する血漿濃度のデータを、WinNonlinソフトウェアプログラム（バージョン6.3以上、Pharsight）を使用して非コンパートメントモードアプローチによって解析した。 C_0 （薬物投与後の初期濃度）、 CL （定常状態における血清薬物濃度）、 V_{dss} （分布容積）、 C_{max} （薬物の最大ピーク濃度）、 T_{max} （ C_{max} に達するまでの必要時間）、 $T_{1/2}$ （投与後、薬物濃度が50%減少するのに必要な時間）、 AUC_{0-last} （投与時間 $t=0$ から最後に測定された濃度の時間までの濃度-時間曲線下面積）、 AUC_{0-inf} （経時的な総薬物曝露量）、 MRT_{0-last} （投与時間 $t=0$ から最後に測定された濃度の時間までの平均滞留時間）、 MRT_{0-inf} （総薬物曝露量の平均滞留時間）、IV群及びPO群におけるバイオアベイラビリティ（%）（全身循環に達する投与した薬物用量のパーセンテージ（または画分F））を含む薬物動態パラメータを計算した。表7ならびに図 6 A、図 6 B、図 6 C、及び図 6 Dを参照されたい。

20

30

40

50

【表 7】

表 7：マウスにおける本開示の化合物の薬物動態特性。

化合物番号	マウス経口PK							
	C _{max} (nM)		T _{1/2} (時間)		AUC _{0-last} (nM・h)		F (%)	
	用量10mpk	用量30mpk	用量10mpk	用量30mpk	用量10mpk	用量30mpk	用量10mpk	用量30mpk
DDO-2213-023	1321	3430	11.1	13.3	16415	55989	82.5	93.8
HYBI-084	359	1276	3.1	3.5	1313	5644	26.3	37.7
DDO-2213-020	1673	5467	3.3	2.7	7101	37047	61.5	107.0
HYBI-082	1672	4534	0.8	2.0	2224	7605	23.3	27.5

【0211】

腫瘍担持動物からのPK：22日間の連続投与後、最後の用量投与後のそれぞれの時点で腫瘍担持動物から血液を採取し、血漿を単離した。最後の用量投与の4時間後に腫瘍を採取した。試料を、PhoenixWinNonlin6.3を用いるLC-MS/MS分析によって分析して、血漿または腫瘍試料中の化合物濃度を決定した。線形／対数台形法則を使用して濃度を計算した。図7及び図8を参照されたい。

【0212】

イヌのPK：絶食または給餌した非ナイーブビーグルイヌ(Marshall Bioresources, Beijing, China)に、それぞれの用量で試験化合物を単回静脈内ボラスまたは強制経口投与した。血漿単離用の血液試料を、それぞれのサンプリング時点で拘束された鎮静化していない動物から、末梢血管から収集した。イヌ血漿中の化合物濃度の定量化は、LC-MS/MS法を使用して定量化した。時間に対する血漿濃度のデータを、WinNonlinソフトウェアプログラム(バージョン6.3以上、Pharsight)を使用して非コンパートメントモードアプローチによって解析した。C₀、C_L、V_{dss}、C_{max}、T_{max}、T_{1/2}、AUC_{0-last}、AUC_{0-inf}、MRT_{0-last}、MRT_{0-inf}、IV群及びPO群のバイオアベイラビリティ(%)を含む薬物動態パラメータ(%)を計算した。結果を表8に要約する。図9A、9B、9Cならびに図10A、10B、10C、及び10Dを参照されたい。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8：イヌにおける代表的な本開示の化合物の薬物動態特性。

化合物番号	イヌ経口 PK							
	C_{max} (nM)		$T_{1/2}$ (時間)		AUC_{0-last} (nM・h)		F (%)	
	用量 1.5 mpk	用量4. 5mpk	用量1. 5mpk	用量4. 5mpk	用量1.5 mpk	用量 4.5 mpk	用量 1.5 mpk	用量4. 5mpk
DDO-22 13-023	188	445	63.6	48.2	5282	134 18	10 5.0	88.8
HYBI-0 84	8.4	47.6	7.5	6.3	46.6	459	11. 4	37.7

10

20

【0213】

肝臓 S9 安定性アッセイ：試験化合物（1 μ M）及び陽性対照を、5 mM GSH ならびに複数の種（ヒト、サル、イヌ、ラット、及びマウスを含む）由来の肝臓 S9（1 mg タンパク質 / ml）とともに 37℃ で、0、10、30、及び 60 分間 2 重でインキュベートした。停止溶液を添加した後、上清 100 μ L を LC-MS/MS によって分析した。試験化合物の残存%、 $T_{1/2}$ （分）、及び CL_{int} （ μ L / 分 / mg）を計算し、報告した。肝臓の安定性データを表 9 A、9 B、及び 10 に要約する。

【0214】

【表 9 A】

30

表 9 A：複数の種における本開示の化合物の肝臓 S9 安定性。

化合物番号	60 分間のインキュベーション 後の残存%				$T_{1/2}$ (分)			
	ヒト	ラット	イヌ	マウス	ヒト	ラット	イヌ	マウス
DDO-22 13-023	81. 8	10 1	11 2	71. 5	>14 5	>1 45	>145	126
DDO-22 13-020	92. 1	8 8. 8	78	93. 4	>14 5	>1 45	>145	>145
HYBI-0 82	107	9 8. 3	8 7. 3	87. 7	>14 5	>1 45	>145	>145
HYBI-0 84	85. 1	8 0. 1	9 2. 5	110	>14 5	>1 45	>145	>145

40

【0215】

50

【表 9 B】

表 9 B： 複数の種における本開示の化合物の肝臓 S 9 安定性。

化合物番号	6 0 分間のインキュベーション 後の残存%				C L i n t (μ L / 分 / m g)			
	ヒト	ラッ ト	イヌ	マウス	ヒト	ラッ ト	イヌ	マウス
DDO-22 13-023	81. 8	10 1	11 2	71. 5	<4. 8	< 4. 8	<4. 8	5. 5
DDO-22 13-020	92. 1	8 8. 8	78	93. 4	<4. 8	< 4. 8	<4. 8	<4. 8
HYBI-0 82	107	9 8. 3	8 7. 3	87. 7	<4. 8	< 4. 8	<4. 8	<4. 8
HYBI-0 84	85. 1	8 0. 1	9 2. 5	110	<4. 8	< 4. 8	<4. 8	<4. 8

10

20

【 0 2 1 6 】

30

40

50

【表 10】

表 10：代表的な本開示の化合物の肝臓 S 9 及び血漿中の代謝産物 I D、血漿タンパク質結合、ならびに h E R G I C₅₀ (μ M)。

S 9 中の 代謝産物 コード	[M+ H] ⁺ m/z	保持時 間 (分)	相対存在量 (U V 総ピーク面積%)					代謝 経路 キー I D
			マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト	
M1	61 8.2 503	7.3 5	ND	ND	ND	2.2 4	ND	A
M2	63 2.2 666	7.5 5	14.5 1	4.8 5	1.8 3	22. 16	ND	B
M4	58 8.2 394	10. 38	1.12	0.6 0	3.3 5	6.3 7	0.6 7	C
M5	60 2.2 573	10. 51	2.62	2.2 9	11. 31	4.5 6	2.8 7	D
M6	60 2.2 565	10. 62	14.9	17. 21	8.0 4	17. 49	13. 48	D
HB I - 2375	61 6.2 720	10. 75	63.0 2	71. 86	70. 71	34. 68	78. 70	NA
M7	63 2.2 655	11. 77	1.53	1.5 3	2.9 0	6.6 3	3.1 1	B
M8	60 4.2 363	13. 06	ND	ND	0.1 8	1.1	ND	E
M9	61 8.2 495	13. 23	0.26	0.4 0	0.3 6	2.2 1	+	A
M10	53 4.1 817	13. 49	2.03	1.2 6	1.3 2	1.3 0	1.1 8	F
M11	61 6.2 366	14. 10	+	ND	ND	1.2 7	+	G
血漿中の 代謝産物 コード	[M+ H] ⁺ m/z	保持時 間 (分)	相対存在量 (U V 総ピーク面積%)					代謝 経路 キー I D
			マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト	
M3	77	9.2	5.4	4.7	2.0	1.3	1.5	H

10

20

30

40

50

	8. 3 2 3 9	3	2	6	5	0	8	
HB I – 2 3 7 5	6 1 6. 2 7 3 4	1 0. 7 2	9 2. 7 8	9 3. 4 7	9 7. 3 1	9 7. 5 8	9 7. 2 0	NA
M 1 0	5 3 4. 1 8 2 9	1 3. 4 6	1. 8 0	1. 7 7	0. 6 4	1. 1 1	1. 2 3	F
h E R G I C ₅₀ (μ M)					2 2. 2 4			
血漿タンパク質結合 (H、R、D、CM、M)					高 (> 9 3 % H、R、M) 中程度 (> 7 6 % D、CM)			

10

表 1 0 のキー：

キー I D	経路	キー I D	経路
A	N-脱アルキル化及びアセチル化 ($P - C_3H_4 + C_2H_2O$)	F	加水分解 ($P + H_2O - C_5H_{12}N_2$)
B	一酸素化 ($P + O$)	G	N-脱メチル化、一酸素化、及び脱水素化 ($P - CH_2 + O - 2H$)
C	ジ-N-脱メチル化 ($P - 2CH_2$)	H	グルコースコンジュゲーション ($P + C_6H_{10}O_5$)
D	N-脱メチル化 ($P - CH_2$)	NA	非適用
E	ジ脱メチル化及び一酸素化 ($P - 2CH_2 + O$)		

20

【 0 2 1 7 】

WBS (全血安定性) アッセイ：血液試料を、ヒト、サル、イヌ、ラット、及びマウスを含む複数の種から新たに収集した。2 μ M の試験化合物及び陽性対照を、3 7 °C にて、0、1 0、3 0、6 0、及び 1 2 0 分で、2 重で全血とインキュベートした。停止溶液を添加した後、上清 2 0 0 μ L を LC-MS / MS によって分析した。試験化合物の残存 % 及び $T_{1/2}$ (分) を計算し、報告した。これらの結果を表 1 1 に要約する。

30

【 0 2 1 8 】

40

50

【表 1 1】

表 1 1：複数の種に由来する本開示の全血安定性。

化合物番号	60分間のインキュベーション後の 残存%				T _{1/2} (分)			
	ヒト	ラット	イヌ	マウス	ヒト	ラット	イヌ	マウス
DDO-22 13-023	103	103	97. 3	10 3	525	>14 4.5	>14 4.5	>1 4 4. 5
DDO-22 13-020	103	1	101	10 4	300	>14 4.5	>14 4.5	>1 4 4. 5
HYBI-0 82	100	99. 6	90. 6	8 2. 4	71 6. 0 0	>14 4.5	>14 4.5	>1 4 4. 5
HYBI-0 84	110	109	94. 6	10 8	61 6. 0 0	>14 4.5	>14 4.5	>1 4 4. 5

10

20

【0219】

MV411腫瘍におけるHMT2&3の阻害：MV4-11腫瘍におけるMesoscale Discovery (MSD) ELISA法によるヒストンメチル化分析：捕捉抗体、抗ヒストン抗体クローンH11-4 (MAB3422)をEMD-Milliporeから購入した。検出抗体、H3 (D1H2) XP (登録商標) ウサギmAb (4499)をCSTから購入した。メチル-ヒストンH3 (Lys4) 組み換えポリクローナル抗体 (710795)、ジ-メチル-ヒストンH3 (Lys4) 組み換えポリクローナル抗体 (710796)、及びトリ-メチル-ヒストンH3 (Lys4) ポリクローナル抗体 (PA5-27029)をThermo Scientificから購入した。抗ウサギ抗体ヤギSULFO-TAG標識 (R32AB-1)をMSDから購入した。MV4-11腫瘍細胞溶解物を、MSDの使用説明書に従って、プロテアーゼ阻害剤及びPMSFを含むRIPA緩衝液で抽出した。MSDの使用説明書に従って、プレートにコーティングし、腫瘍溶解物をELISA用の抗体とインキュベートした。それぞれのウェルのシグナルをMESO SECTOR S600で読み取り、モノ、ジ、またはトリメチルヒストンH3の総H3に対する比を分析した。図11A~Cを参照されたい。

30

【0220】

実施例3：SDラットにおける血漿、脳、及び脳脊髄液 (CSF) 中のHBI-2375 (式 (IIIb) の化合物 (HYBI-084)) のPKプロファイル：この試験は、すべての規制プロトコルに従い、研究プロトコル及びPharmaron (Ningbo) TSPの標準操作手順 (SOP) に従って実施された。本試験は非GLP環境下で実施した。

40

【0221】

SDラットに40mg/kgのHBI-2375/HYBI-084を単回強制経口投与した後、オス及びメスの血漿中HBI-2375の最大濃度は、投与後15分で観察された。オス及びメスのCSF中のHBI-2375の最大濃度は、投与後1時間時点のものであった。脳内のHBI-2375の最大濃度は、オスでは投与15分後、メスでは投与後1時間であった。HBI-2375のAUC_{last}の平均値は、高いものから低

50

いもの順で、オスでは脳＞血漿＞CSF、及びメスでは血漿＞脳＞CSFであった。図12A～Bを参照されたい。

【0222】

HBI-2375のAUC_{last}の血漿に対する組織の比率を以下の表12に要約する。CSF中のHBI-2375の曝露量は、血漿中のものよりも低く、その比は、オスで0.011、メスで0.0338であった。脳内の曝露量は血漿中の曝露量に近く、その比はオスで1.31、メスで0.928であった。

【0223】

【表12】

表12：最後AUC_{last}のオスに対するメスの比率の概要

マトリックス	AUC _{last} 比率			C _{24hr} /C _{max} 比率 (%)	
	組織／血漿*		メス／オス		
	オス	メス		オス	メス
CSF	0.0111	0.0338	6.66	NC	11.6
血漿	—	—	2.18	0.697	1.17
脳	1.31	0.928	1.54	4.18	3.24

*：血漿密度を1 g/mLで計算した。

NC：計算されず。

「—」：適用なし

【0224】

表13に示すように、40 mg/kgでHBI-2375を単回強制経口投与した後、T_{max}はオス及びメスのSDラット血漿中で15分であった。SDラット血漿中のHBI-2375の最大濃度（C_{max}）の平均値は、オスで544 ng/mL、メスで934 ng/mLであった。オス及びメスのCSF中のHBI-2375の最大濃度は、投与後1時間時点でのものであった。脳内のHBI-2375の最大濃度は、オスでは投与15分後、メスでは投与後1時間であった。CSF中のHBI-2375のC_{max}の平均値は、オスで7.48 ng/mL、メスで24.0 ng/mLであった。脳内のHBI-2375のC_{max}の平均値は、それぞれ、オスで413 ng/g、メスで833 ng/gであった。

【0225】

表13に示すように、40 mg/kgでHBI-2375を単回強制経口投与した後、SDラット血漿中のHBI-2375のMRT_{last}のMRTは、オスで4.50時間、メスで5.11時間であった。MRT_{last} CSFは、オスで2.00時間、メスで8.41時間であった。脳内でのMRT_{last}の平均値は、オスで7.00時間、メスで5.81時間であった。

【0226】

表13に示すように、40 mg/kgでHBI-2375を単回強制経口投与した後、SDラット血漿中のHBI-2375の平均曝露量（AUC_{last}）は、オスで1679 hr*ng/mL、及びメスで3659 hr*ng/mLであった。CSF中AUC_{last}の平均値は、オスで18.6 hr*ng/mL、メスで124時間*ng/mLであった。脳内AUC_{last}の平均値は、オスで2199 hr*ng/mL、メスで3394時間*ng/mLであった。HBI-2375のAUC_{last}の値は、高いものから低いもの順で、オスでは脳＞血漿＞CSF、及びメスでは血漿＞脳＞CSFであった。

【0227】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 1 3 : 40 mg / k g で単回用量経口投与した後の S D ラットの血漿、C S F、及び脳組織における H B I - 2 3 7 5 の P K パラメータ

マトリックス	性別	T _{max} (時間)	C _{max} (ng / mL または ng / g)	AUC _{last} (hr * ng / mL または hr * ng / g)	MRT _{last} (時間)
C S F	オス	1	7. 4 8	1 8. 6	2. 0 0
	メス	1	2 4. 0	1 2 4	8. 4 1
血漿	オス	0. 2 5	5 4 4	1 6 7 9	4. 5 0
	メス	0. 2 5	9 3 4	3 6 5 9	5. 1 1
平均		—	7 3 9	2 6 6 9	4. 8 0
脳	オス	0. 2 5	4 1 3	2 1 9 9	7. 0 0
	メス	1	8 3 3	3 3 9 4	5. 8 1
平均		—	6 2 3	2 7 9 6	6. 4 0

10

【0 2 2 8】

20

AUC_{last} の血漿に対する組織の比率を以下の表 1 3 に要約する。C S F 中の H B I - 2 3 7 5 の曝露量は、血漿中のものよりも低く、その比は、オスで 0. 0 1 1、メスで 0. 0 3 3 8 であった。脳内の曝露量は血漿中の曝露量に近く、その比はオスで 1. 3 1、メスで 0. 9 2 8 であった。

【0 2 2 9】

AUC_{last} のオスに対するメスの比率を以下の表 1 4 に要約する。C S F、血漿、及び脳における H B I - 2 3 7 5 の曝露量は、メスの方がオスよりも高く、その比はそれぞれ 6. 6 6、2. 1 8、1. 5 4 であった。

【0 2 3 0】

【表 1 4】

30

表 1 4 : S D ラットにおける、40 mg / k g での H B I - 2 3 7 5 の単回用量経口投与後の H B I - 2 3 7 5 の AUC_{last} の比率

マトリックス	AUC _{last} 比率			C _{24hr} /C _{max} 比率 (%)	
	組織 / 血漿*		メス / オス	オス	メス
	オス	メス			
CSF	0.0111	0.0338	6.66	NC	11.6
血漿	-	-	2.18	0.697	1.17
脳	1.31	0.928	1.54	4.18	3.24

40

* : 血漿密度を 1 g / mL で計算した。

NC : 計算されず。

「—」 : 適用なし

【0 2 3 1】

S D ラットに 40 mg / k g の H B I - 2 3 7 5 を単回強制経口投与した後、血漿、脳、及び C S F 中の H B I - 2 3 7 5 の濃度を L C - M S / M S 法により決定した。インライフ期間中、すべての動物で異常は観察されなかった。オス及びメスの血漿中の H B I - 2 3 7 5 の最大濃度は、投与後 1 5 分で観察された。オス及びメスの C S F 中の H B I - 2 3 7 5 の最大濃度は、投与後 1 時間時点でのものであった。脳内の H B I - 2 3 7 5 の

50

最大濃度は、オスでは投与15分後、メスでは投与後1時間であった。

【0232】

C S F中のH B I-2375の曝露量は、血漿中のものよりも低く、その比は、オスで0.011、メスで0.0338であった。脳内の曝露量は血漿中の曝露量に近く、その比はオスで1.31、メスで0.928であった。C S F、血漿、及び脳におけるH B I-2375の曝露量は、メスの方がオスよりも高く、その比はそれぞれ6.66、2.18、及び1.54であった。H B I-2375のA U C l a s tの値は、高いものから低いもの順で、オスSDラットでは脳>血漿>C S F、及びメスSDラットでは血漿>脳>C S Fであった。

【0233】

結論として、SDラットに40mg/kgのH B I-2375を単回経口投与した後、H B I-2375をC S F及び脳に分布させ、曝露を24時間継続させた。脳内の曝露量は血漿中の曝露量に近かったが、C S F中の曝露量は血漿中の曝露量よりも低かった。

【0234】

実施例4：C57BL/6Jマウスにおける血漿及び脳における式（I I I b）の化合物（H B I-2375、H Y B I-84）のPKプロファイル：この試験は、すべての規制プロトコルに従い、研究プロトコル及びPharmaron（Ningbo）TSPの標準操作手順（SOP）に従って実施された。本試験は非GLP環境下で実施した。

【0235】

C57BL/6Jマウスに、40mg/kgのH B I-2375を単回強制経口投与した後、血漿中のH B I-2375のT_{max}は30分であり、C_{max}は1139ng/mLであり、A U C l a s tは6598hr*ng/mLであり、M R T l a s tは5.26時間であった。脳内では、T_{max}は4時間、C_{max}は180ng/gであり、A U C l a s tは2029hr*ng/gであり、M R T l a s tは8.15時間であった。詳細を表15に示す。図16A～Bも参照されたい。

【0236】

C57BL/6Jマウスに、80mg/kgのH B I-2375を単回強制経口投与した後、血漿中のH B I-2375のT_{max}は30分であり、C_{max}は3973ng/mLであり、A U C l a s tは15604hr*ng/mLであり、M R T l a s tは5.16時間であった。脳内では、T_{max}は4時間、C_{max}は528ng/gであり、A U C l a s tは5844hr*ng/gであり、M R T l a s tは8.21時間であった。詳細を表15に示す。図16A～Bも参照されたい。

【0237】

C57BL/6Jマウスに、80mg/kgのH B I-2375を7日間反復して強制経口投与した後、血漿中のH B I-2375のT_{max}は1時間であり、C_{max}は2533ng/mLであり、A U C l a s tは17709hr*ng/mLであった。脳内では、T_{max}は4時間、C_{max}は807ng/g、A U C l a s tは10001hr*ng/gであった。詳細を表15に示す。図13A～Bも参照されたい。

【0238】

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表 1 5 : C 5 7 B L / 6 J マウスにおける H B I - 2 3 7 5 の経口投与後の血漿中及び脳内の H B I - 2 3 7 5 の P K パラメータ

群	用量レベ ル (m g ／k g)	投 与 経路	マト リッ クス	性別	T _{max}	C _{max}	AUC _{last}	MRT _{last}
					(時 間)	(n g／ m L また は n g／ g)	(h r * n g／m L ま たは h r * n g／g)	(時 間)
1	4 0	P O	血漿	オス	0. 5	1 1 5 3	6 6 3 6	5. 2 2
				メス	0. 5	1 1 2 5	6 5 6 0	5. 3 0
				平均	—	1 1 3 9	6 5 9 8	5. 2 6
			脳	オス	4	1 6 7	1 8 7 9	8. 0 5
				メス	4	1 9 2	2 1 7 9	8. 2 5
				平均	—	1 8 0	2 0 2 9	8. 1 5
			2	8 0	P O	血漿	オス	0. 5
メス	0. 5	3 9 0 7					1 5 8 0 7	4. 8 6
平均	—	3 9 7 3					1 5 6 0 4	5. 1 6
脳	オス	4				5 0 0	5 5 5 9	8. 4 0
	メス	4				5 5 6	6 1 2 9	8. 0 1
	平均	—				5 2 8	5 8 4 4	8. 2 1
3	8 0	繰り返 し P O				血漿	オス	1
			メス	1	2 8 3 7		1 9 4 5 9	N C
			平均	—	2 5 3 3	1 7 7 0 9	—	
			脳	オス	4	7 2 2	8 5 5 5	N C
				メス	4	8 9 2	1 1 4 4 6	N C
			平均	—	8 0 7	1 0 0 0 1	—	

N C : 計算されず。

「—」 : 適用なし

【 0 2 3 9】

C 5 7 B L / 6 J マウスにおける、4 0 m g / k g、8 0 m g / k g の H B I - 2 3 7 5 の単回強制経口投与、及び 8 0 m g / k g の 7 日間の反復経口投与後、投与 2 4 時間後の H B I - 2 3 7 5 の平均濃度血漿は、それぞれ、C_{max} の 0 . 7 4 8 ~ 1 . 1 0 %、0 . 6 7 1 ~ 0 . 7 5 7 %、2 . 6 8 ~ 3 . 9 4 % であった。投与 2 4 時間後における H B I - 2 3 7 5 の平均脳内濃度は、それぞれ、C_{max} の 1 0 . 4 ~ 1 1 . 1 %、9 . 7 1 ~ 1 1 . 2 %、1 4 . 4 ~ 1 8 . 9 % であった。詳細を表 1 6 に示す。

【 0 2 4 0】

C 5 7 B L / 6 J マウスにおける、4 0 m g / k g、8 0 m g / k g の H B I - 2 3 7

10

20

30

40

50

5の単回強制経口投与、及び80mg/kgでの7日間の反復経口投与の後、脳内のHBI-2375の曝露量は血漿中よりも低く、その比は、オスでそれぞれ0.283、0.361、0.536、メスでそれぞれ0.332、0.388、0.588であった。詳細を表16に示す。

【0241】

【表16】

表16：C57BL/6JマウスにおけるHBI-2375の経口投与後の血漿及び脳におけるHBI-2375のAUC_{last}とC_{24hr}/C_{max}の比率

群 番号	用量 レベル (mg/kg)	投与 経路	マトリ ックス	AUC _{last} 比率		C _{24hr} /C _{max} 比率 (%)		
				脳/血漿*		メス/オ ス	オス	メス
				オス	メス			
140	PO		血漿	—	—	0.989	0.748	1.10
			脳	0.283	0.332	1.16	10.4	11.1
280	PO		血漿	—	—	1.03	0.757	0.671
			脳	0.361	0.388	1.10	11.2	9.71
380	繰り返し PO		血漿	—	—	1.22	2.68	3.94
			脳	0.536	0.588	1.34	14.4	18.9

*：血漿密度を1g/mLで計算した。

「—」：適用なし

【0242】

表17に示すように、C57BL/6Jマウスにおいて、40mg/kg、80mg/kgのHBI-2375の単回強制経口投与、及び80mg/kgで7日間反復経口投与の後、メスの血漿中のHBI-2375の曝露量はオスのものに近く（C_{max}比率は0.967～1.27、AUC_{last}比率は0.989～1.22であった）、C57BL/6Jマウスにおける血漿中のHBI-2375の曝露量に性差がなかったことを示した。

【0243】

表17に示すように、C57BL/6Jマウスに40mg/kg及び80mg/kgのHBI-2375を単回用量経口投与した後、血漿中のHBI-2375AUC_{last}の増加は、用量比例増加に近く、比率は2.32～2.41であった。

【0244】

表17に示すように、C57BL/6Jマウスに80mg/kgのHBI-2375を7日間反復経口投与した後、血漿中のHBI-2375のAUC_{last}は、80mg/kgでの単回用量由来のものに近く、比率は1.04～1.23であった。この結果は、80mg/kgでHBI-2375を7日間連続投与した後、C57BL/6Jマウスの血漿中に明らかな薬物蓄積がなかったことを示している。

【0245】

【表 17】

表 17 : C57BL/6J マウスにおける HBI-2375 の経口投与後の血漿中の HBI-2375 の C_{max} と AUC_{last} の比率

群	用量レベル (mg/kg)	投与経路	マトリックス	性別	用量比率	C_{max} 比率	AUC_{last} 比率
1	40	PO		メス/オス		0.976	0.989
2	80	PO		メス/オス	1	0.967	1.03
3	80	繰り返し PO		メス/オス		1.27	1.22
2 対 1	80 対 40	PO 対 PO	血漿	オス	2	3.50	2.32
				メス		3.47	2.41
3 対 2	80 対 80	繰り返し PO 対 PO		オス	1	0.552	1.04
				メス		0.726	1.23

10

20

【0246】

表 18 に示すように、C57BL/6J マウスにおいて、40 mg/kg、80 mg/kg の HBI-2375 の単回強制経口投与、及び 80 mg/kg で 7 日間反復経口投与の後、メスの脳内の HBI-2375 の曝露量はオスのものに近く (C_{max} 比率は 1.11~1.24、 AUC_{last} 比率は 1.10~1.34 であった)、C57BL/6J マウスにおける脳内の HBI-2375 の曝露量に性差がなかったことを示した。

【0247】

表 18 に示すように、C57BL/6J マウスに 40 mg/kg 及び 80 mg/kg の HBI-2375 を単回用量経口投与した後、脳内の HBI-2375 AUC_{last} の増加は、用量比例増加に近く、比率は 2.81~2.96 であった。

【0248】

表 18 に示すように、C57BL/6J マウスに 80 mg/kg の HBI-2375 を 7 日間反復経口投与した後、脳内の HBI-2375 の曝露量は、80 mg/kg の単回用量のものに近くなり、 C_{max} 比率は 1.44~1.60 であり、 AUC_{last} 比率は 1.54~1.87 であった。この結果は、80 mg/kg で HBI-2375 を 7 日間連続投与した後、C57BL/6J マウスの脳内に明らかな薬物蓄積がなかったことを示している。

【0249】

30

40

50

【表 18】

表 18：C57BL/6J マウスにおける HBI-2375 の経口投与後の脳内の HBI-2375 の C_{max} と AUC_{last} の比率

群	用量レ ベル (mg /kg g)	投与経路	マト リッ クス	性別	用量比 率	C_{max} 比 率	AUC_{last} 比率	
1	40	PO		メス/オス		1.15	1.16	10
2	80	PO		メス/オス	1	1.11	1.10	
3	80	繰り返しPO		メス/オス		1.24	1.34	
2対 1	80対 40	PO対PO	脳	オス	2	3.00	2.96	
				メス		2.89	2.81	
3対 2	80対 80	繰り返しPO 対PO		オス	1	1.44	1.54	20
				メス		1.60	1.87	

【0250】

C57BL/6J マウスにおける、40mg/kg、80mg/kg の HBI-2375 の単回強制経口投与、及び 80mg/kg での 7 日間の反復経口投与後、血漿中及び脳内の HBI-2375 の濃度を LC-MS/MS 法により決定した。インライフ期間中、すべての動物で異常は観察されなかった。血漿中及び脳内における HBI-2375 の曝露量の性差は認められなかった。血漿中の HBI-2375 の最大濃度は、それぞれ、投与後 30 分、30 分、及び 1 時間で観察された。脳内の HBI-2375 の最大濃度は、すべて投与後 4 時間で観察された。投与 24 時間後における血漿中の HBI-2375 の平均濃度は、 C_{max} の 0.671%~3.94% であった。投与 24 時間後における脳内の HBI-2375 の平均濃度は、 C_{max} の 9.71%~18.9% であった。脳内の HBI-2375 の AUC 曝露量は、血漿中のものよりも低く、40 及び 80mg/kg の単回投与で血漿中のその 28.3~33.2% 及び 36.1~38.8%、ならびに 80mg/kg/日の反復投与で 53.6~58.8% と計算された。メスの血漿中及び脳内における HBI-2375 の曝露量はオスのそれに近く、その比は、血漿で 0.989~1.22、脳で 1.10~1.34 であった。

【0251】

C57BL/6J マウスにおける 40mg/kg 及び 80mg/kg の HBI-2375 の単回用量経口投与後、血漿中及び脳内の HBI-2375 は、経口投与後に AUC_{last} と C_{max} の曝露量の比例的な増加を示した。

【0252】

C57BL/6J マウスに 80mg/kg の HBI-2375 を 7 日間反復経口投与した後、血漿中及び脳内の HBI-2375 の AUC_{last} 及び C_{max} は、80mg/kg での単回用量由来のものに近かった。この結果は、80mg/kg で HBI-2375 を 7 日間連続投与した後、C57BL/6J マウスの血漿中及び脳内に明らかな薬物蓄積がなかったことを示している。

【0253】

結論として、C57BL/6J マウスにおいて、40mg/kg 及び 80mg/kg で HBI-2375 を単回経口投与し、ならびに 80mg/kg で 7 日間反復経口投与した

後、HBI-2375は4時間の T_{max} で脳に分布し、脳への曝露は24時間続き、血漿中のAUCの28.3～58.8%として計数した。血漿中及び脳内のHBI-2375は、曝露量の比例的な増加を示し、性別による差はなく、明らかな薬物の蓄積は観察されなかった。

【0254】

実施例5：ヒトにおける薬物動態

【0255】

式(I)、式(II)、式(III)、式(Ia)、式(Ib)、式(IIIIa)、または式(IIIIb)の化合物を含む医薬組成物についての薬物動態プロファイルは、前述の実施例で述べたものと同様の手段によって決定される。化合物、またはその薬学的に許容される塩と、任意選択で1つ以上の薬学的に許容される成分とが提供される。医薬組成物は、静脈内(IV)、経口(PO)、またはその両方で投与してもよい。医薬組成物は、対象の体重1kgあたり約1～約100mg、例えば、対象の体重1kgあたり約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、約65、約70、約75、約80、約85、約90、約95、または約100mg、または前述の用量のうちの2つによって形成される任意の範囲内の任意の補助的な重量のうちの1つ以上の用量で1人以上のヒト対象に投与される。対象の採血は、薬物投与の直前に行われ、投与後12、24、36、または48時間、所定の間隔で行われる。化合物濃度の定量化は、マウスまたはラット血漿について上記したものに従って、例えば、LC-MS/MS法を使用した定量化によって行ってもよい。時間に対する血漿濃度のデータは、類似の方法によって解析され得る。 C_0 (薬物投与後の初期濃度)、 CL (定常状態における血清薬物濃度)、 V_{dss} (分布容積)、 C_{max} (薬物の最大ピーク濃度)、 T_{max} (C_{max} に達するまでの必要時間)、 $T_{1/2}$ (投与後、薬物濃度が50%減少するのに必要な時間)、 AUC_{0-last} (投与時間 $t=0$ から最後に測定された濃度の時間までの濃度-時間曲線下面積)、 AUC_{0-inf} (経時的な総薬物曝露量)、 MRT_{0-last} (投与時間 $t=0$ から最後に測定された濃度の時間までの平均滞留時間)、 MRT_{0-inf} (総薬物曝露量の平均滞留時間)、対象の1つ以上の群におけるバイオアベイラビリティ(%) (全身循環に達する投与した薬物用量のパーセンテージ (または画分F))を含む薬物動態パラメータを同様の様式で計算できる。

【0256】

実施例6：ヒトにおける血液脳関門の通過

【0257】

式(IIIIb) (HBI-084 (HBI-2375))の化合物のBBBを通過する能力は、1人以上のヒト対象を含む集団において、式(IIIIb)の化合物を含む医薬組成物を、実施例5に記載の1つ以上の用量でヒト対象の集団の個別のメンバーに経口(PO)または静脈内(IV)投与することによって決定される。血液試料及びCSFを対象から採血し、化合物濃度を、実施例4に記載されているように対象の血漿及びCSF中で決定する。薬物動態パラメータを、実施例1～4に記載のものと類似した手段によって決定する。HBI-2375の用量は、以下の表を使用して予測される被験者の脳内の目標濃度に基づき得る。

【0258】

10

20

30

40

50

【表 19】

表 19：マウス／ラットの PK／BBB データに基づく予測脳内濃度

	HB 1-2375 平均脳濃度 (ng/g)	
有効用量 (mg/kg)	C _{min} = 2 4 時間	C _{max} (マウスは 4 時間、ラットは 0.25～1 時間)
80 での単回の PO マウス	55	528
80 で PO を繰り返したマウス	136	807
40 での単回の PO ラット	22.1	623
ヒト当量 6.5 (単回 PO マウスからの推定値)	4.5	42.9
ヒト当量 6.5 (繰り返し PO マウスからの推定値)	11.1	65.6
ヒト当量 6.5 (単回 PO ラットからの推定値)	3.6	100.5

10

20

【0259】

本明細書で開示される化合物は、MLL1-WDR5 タンパク質間相互作用に対する強力な阻害活性を有し、細胞レベルで MLL1 の MLL1 触媒活性を低下させ、Hox 及び Meis-1 遺伝子の発現を下方制御し、白血病細胞のアポトーシスを誘導することができる。また、本発明の化合物は、良好な水溶解性、優れたバイオアベイラビリティ、血液脳関門の透過性、及び薬学的安全性を示し、白血病及び脳腫瘍を含むさまざまながんの治療に使用することができる。

【0260】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は例示のみを目的とするものであり、それを考慮したさまざまな修正または変更が当業者に示唆され、それらは本出願及び添付の特許請求の範囲の趣旨及び範囲内に含まれる。本明細書に引用されるすべての刊行物、特許、及び特許出願は、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

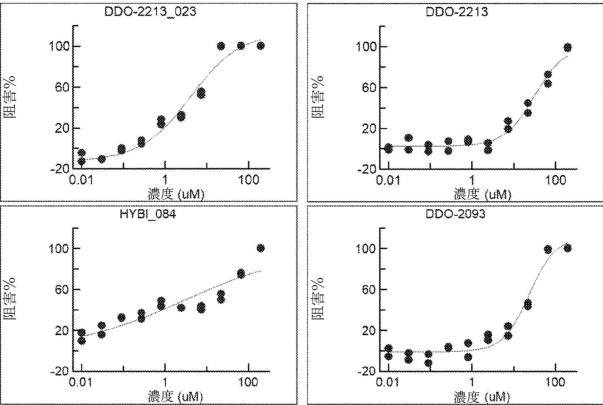
30

40

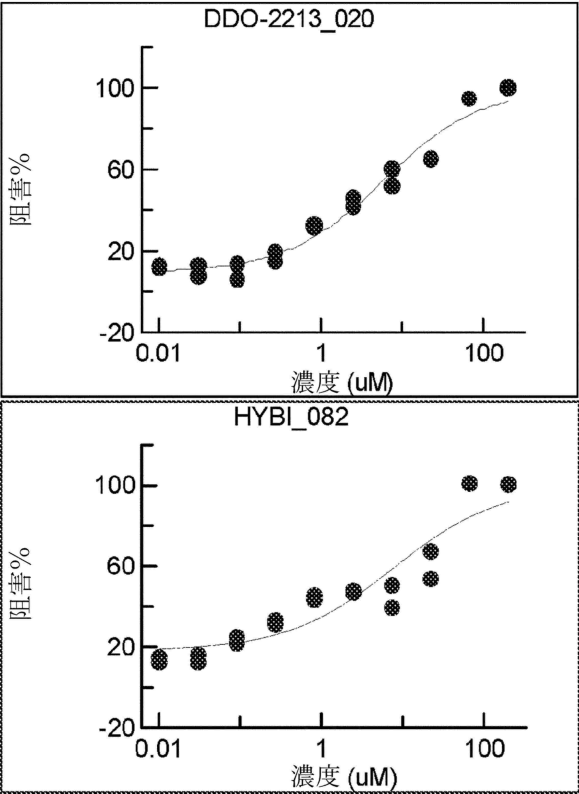
50

【図面】

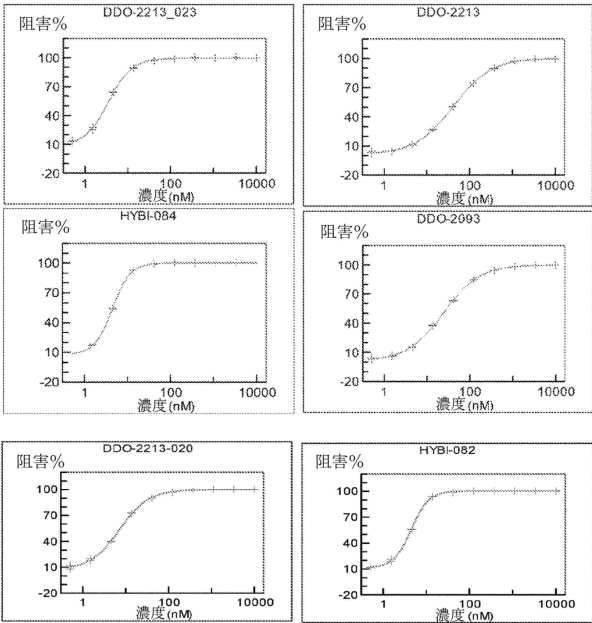
【図 1 A】



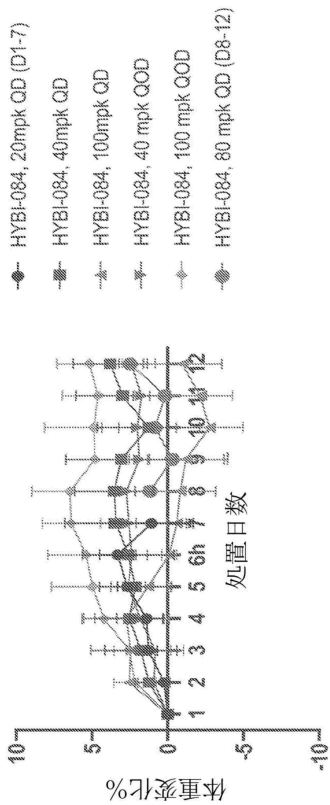
【図 1 B】



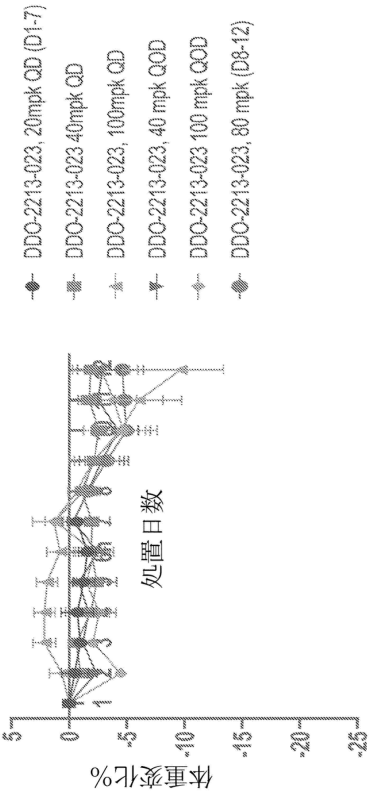
【図 2】



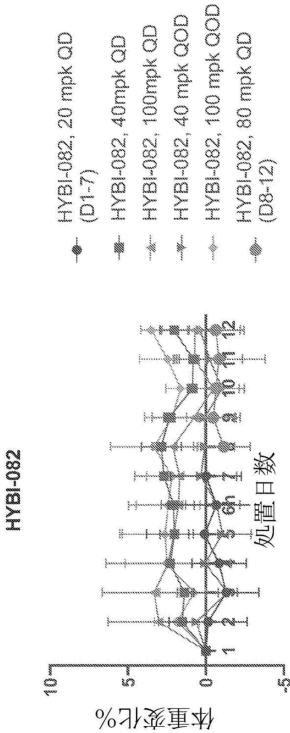
【図 3 A】



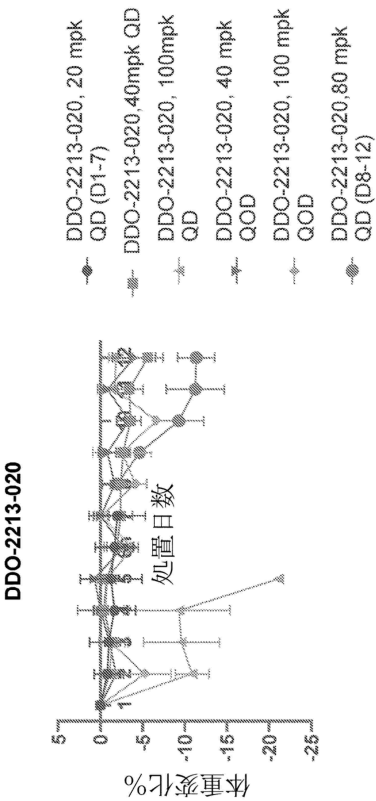
【図 3 B】



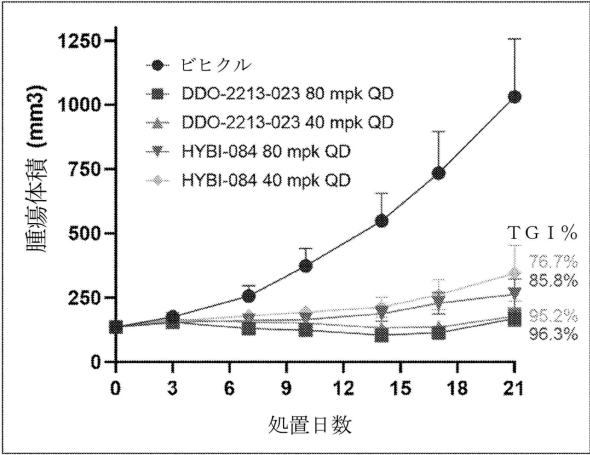
【図 3 C】



【図 3 D】



【図 4 A】



10

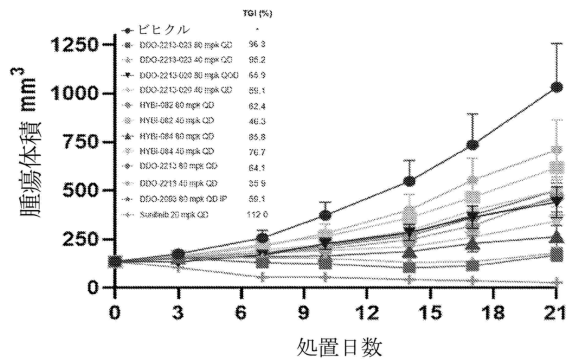
20

30

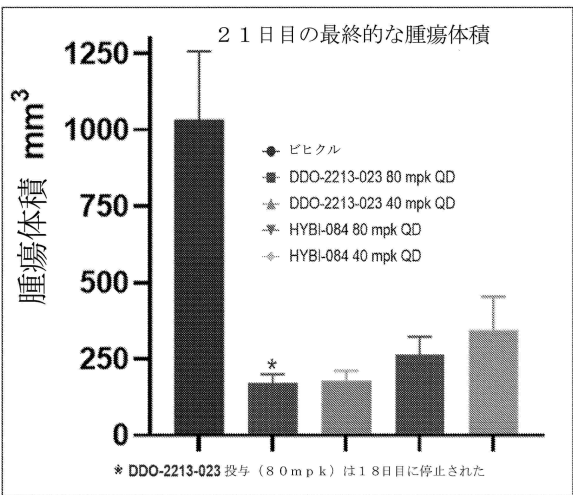
40

50

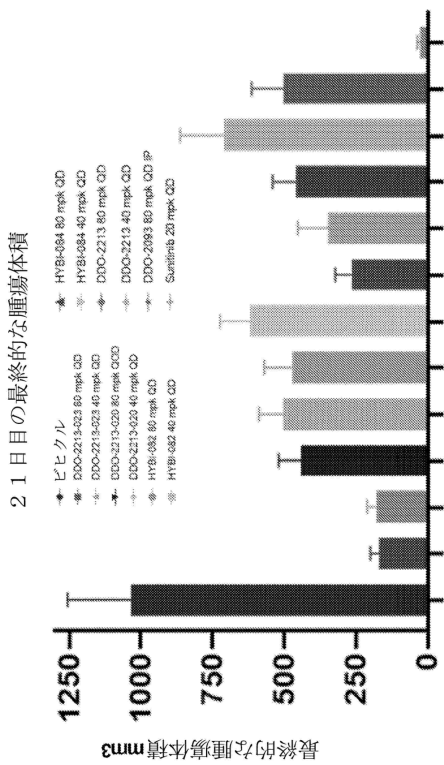
【図 4 B】



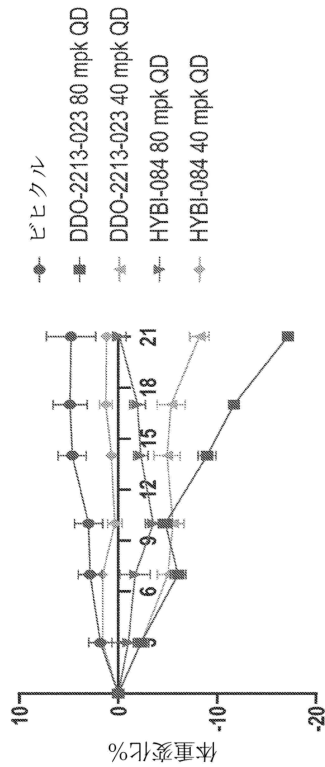
【図 4 C】



【図 4 D】



【図 5 A】



10

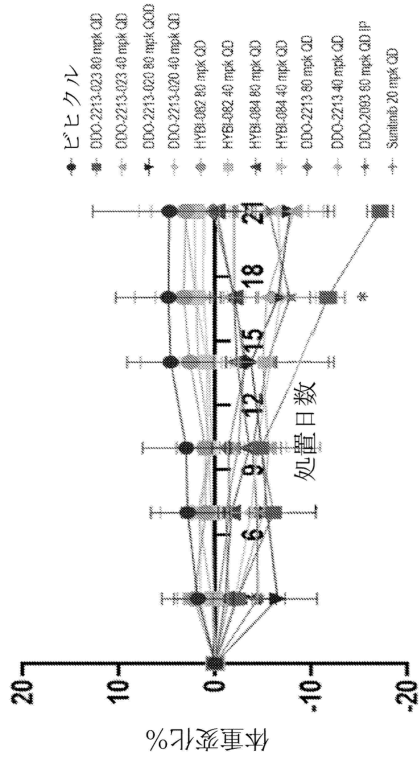
20

30

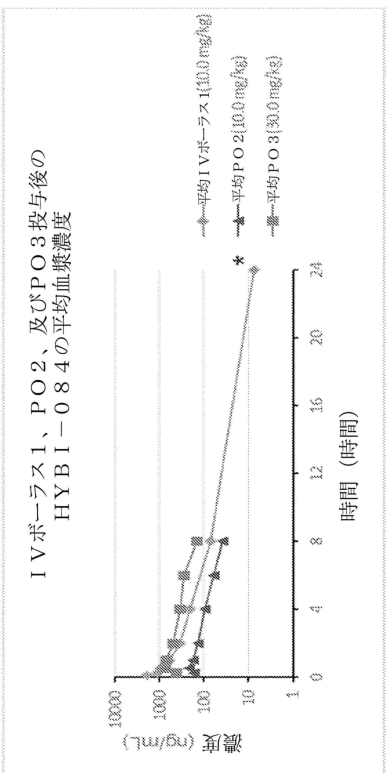
40

50

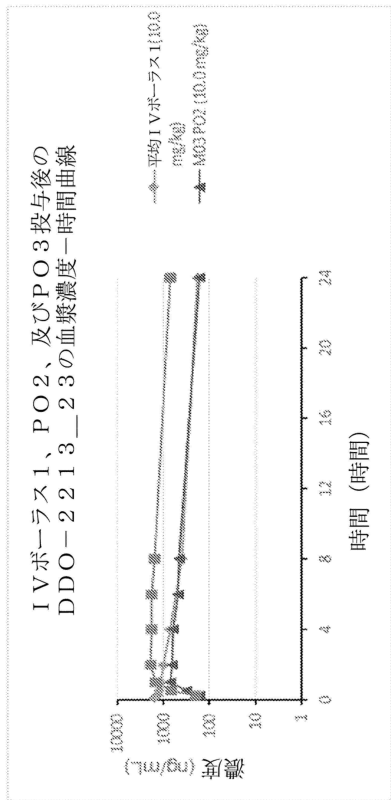
【図 5 B】



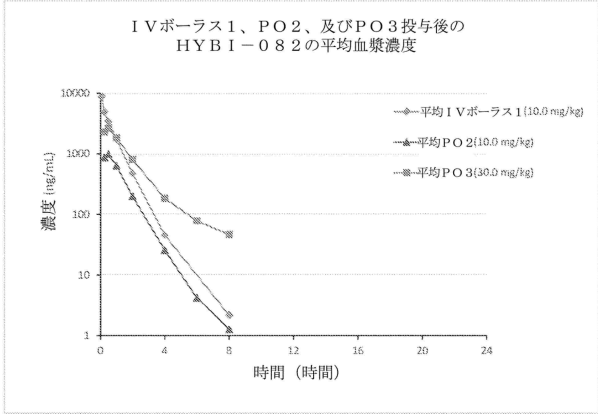
【図 6 A】



【図 6 B】



【図 6 C】



10

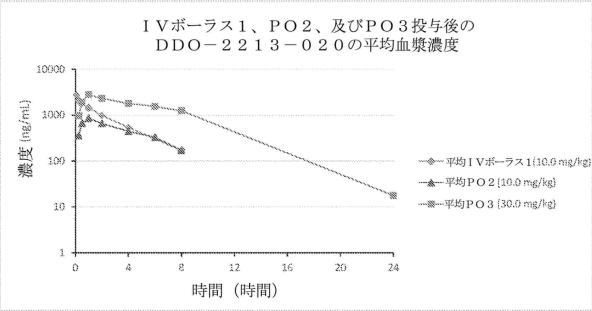
20

30

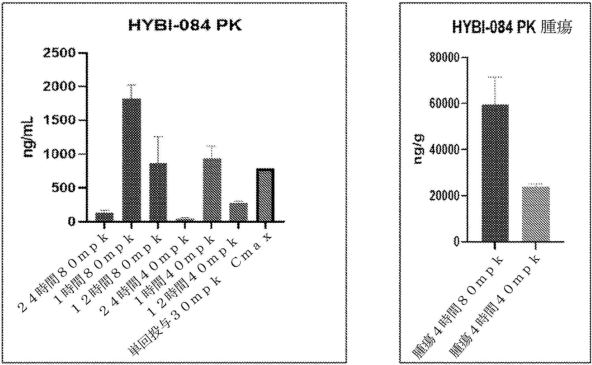
40

50

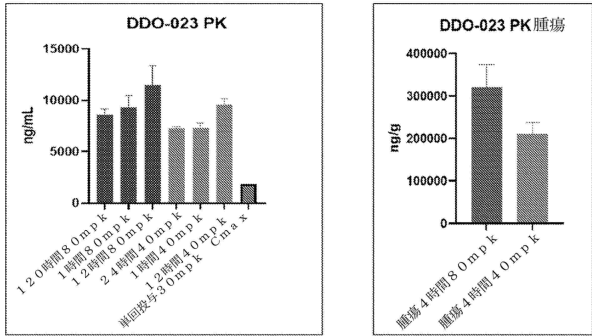
【図 6 D】



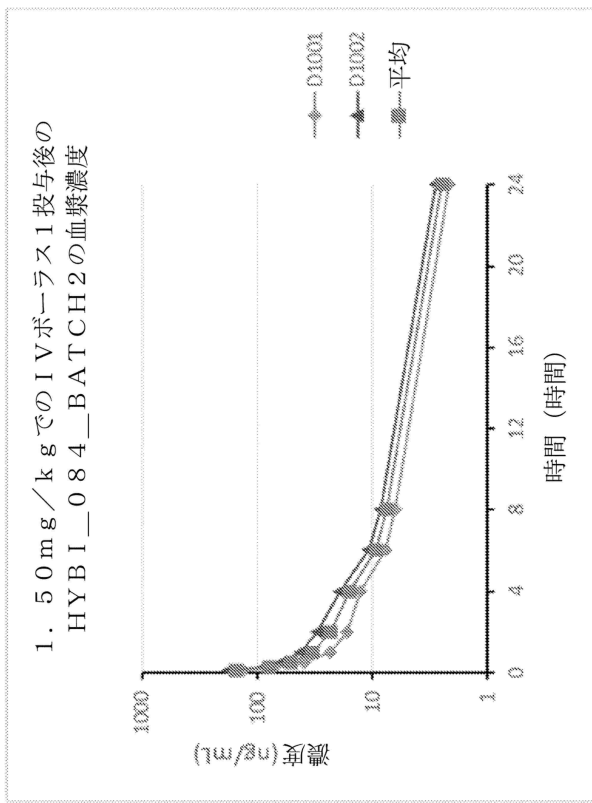
【図 7】



【図 8】



【図 9 A】



10

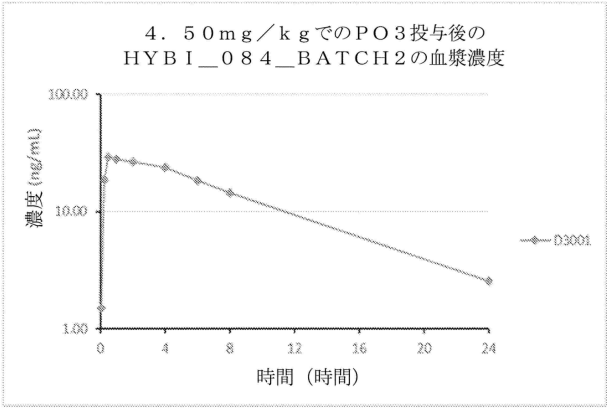
20

30

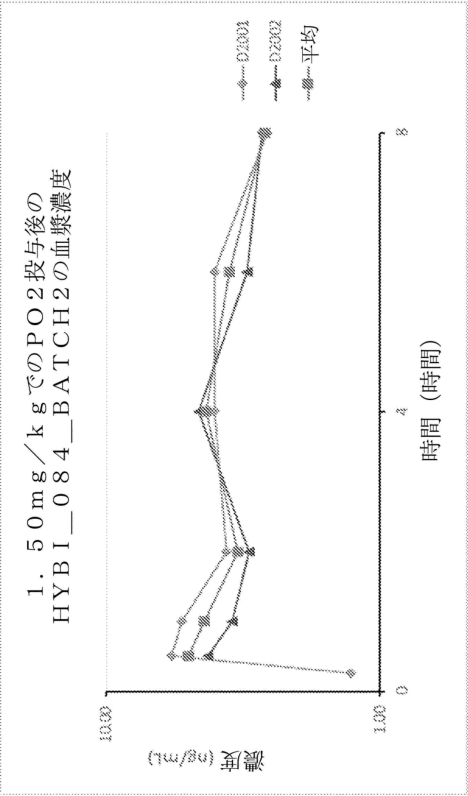
40

50

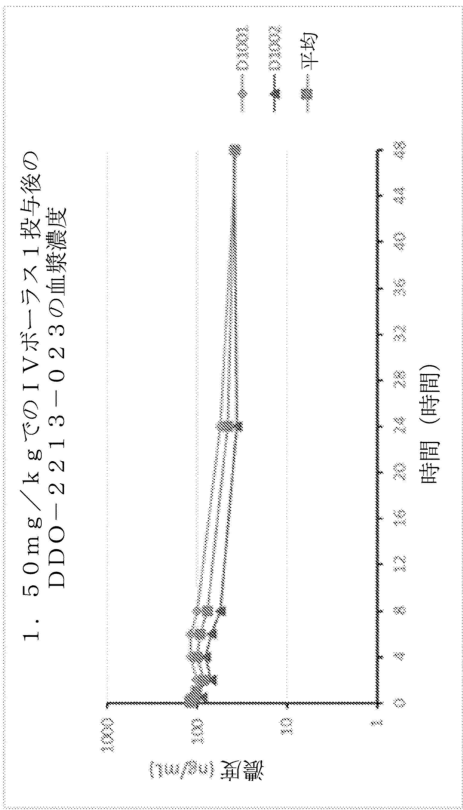
【図 9 B】



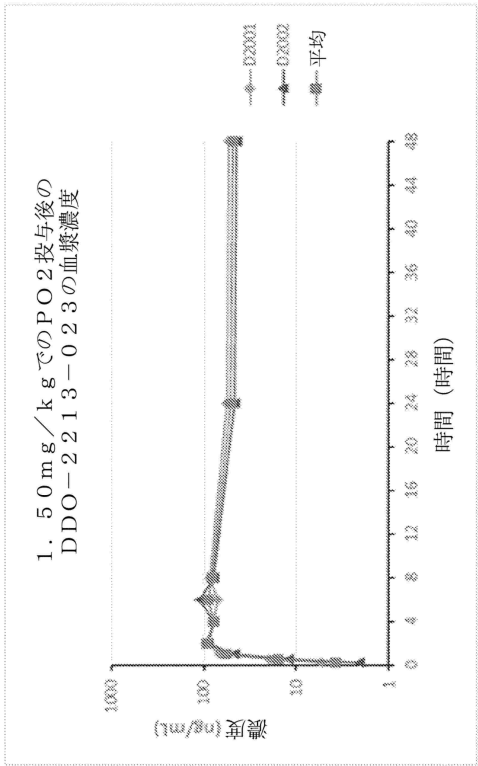
【図 9 C】



【図 10 A】



【図 10 B】



10

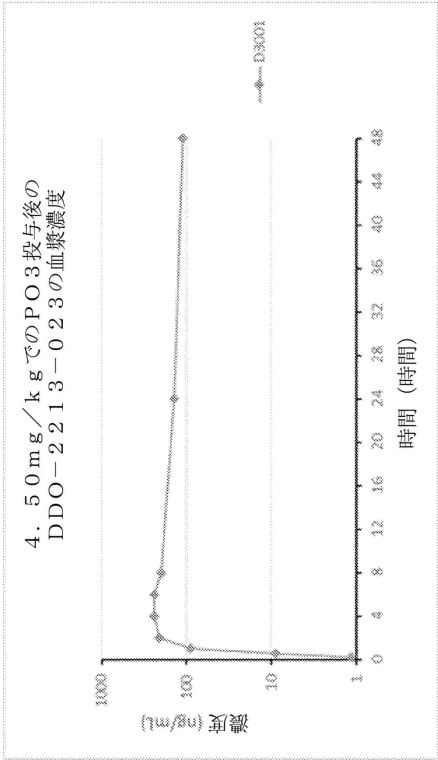
20

30

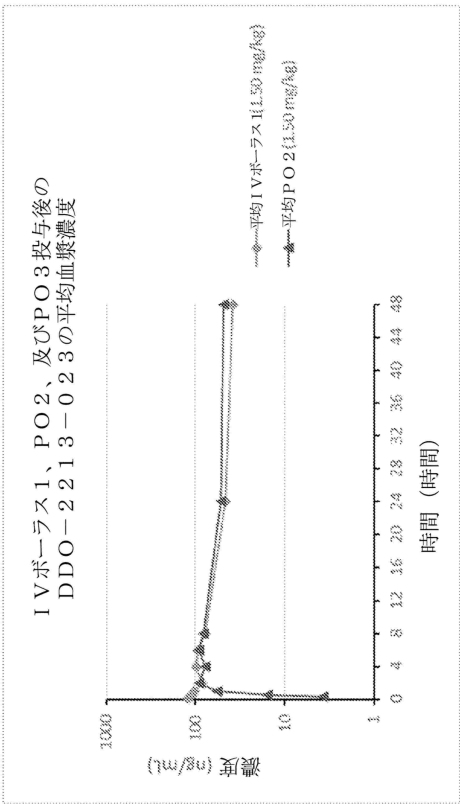
40

50

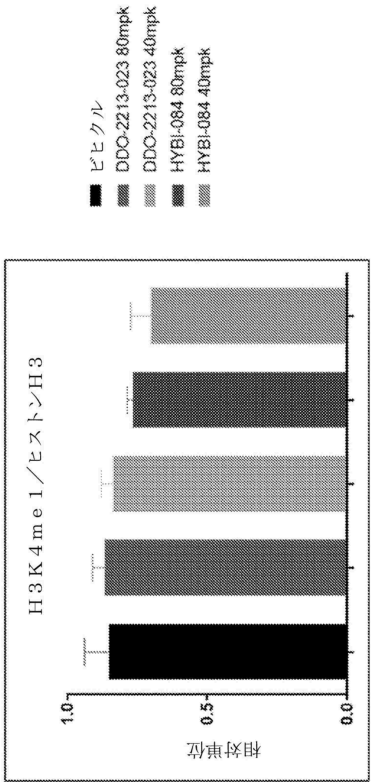
【図 1 0 C】



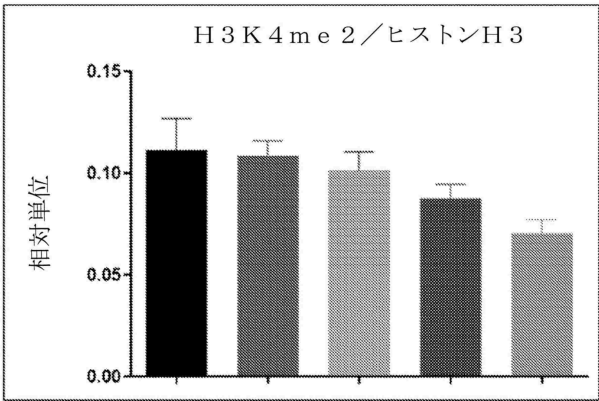
【図 1 0 D】



【図 1 1 A】



【図 1 1 B】



10

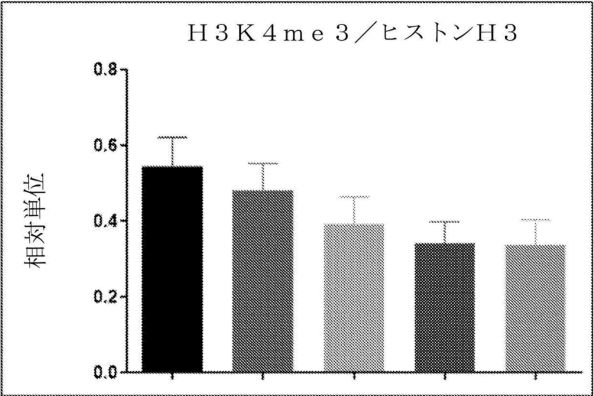
20

30

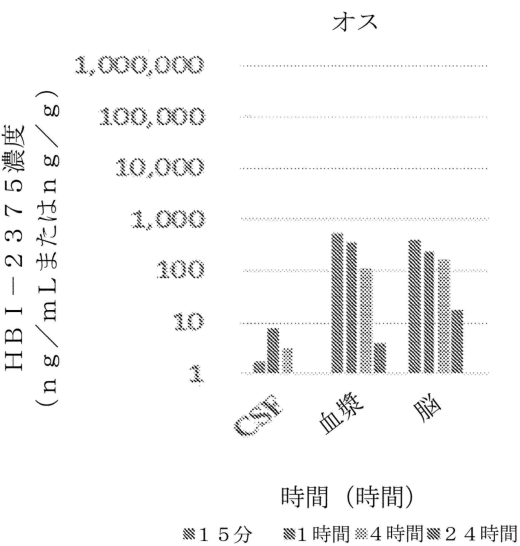
40

50

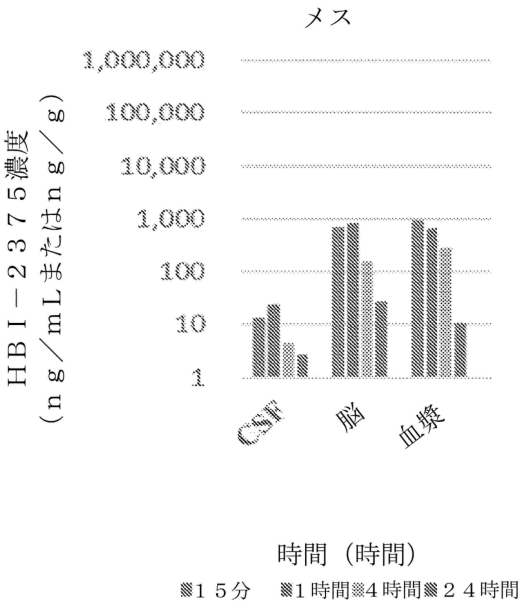
【図 1 1 C】



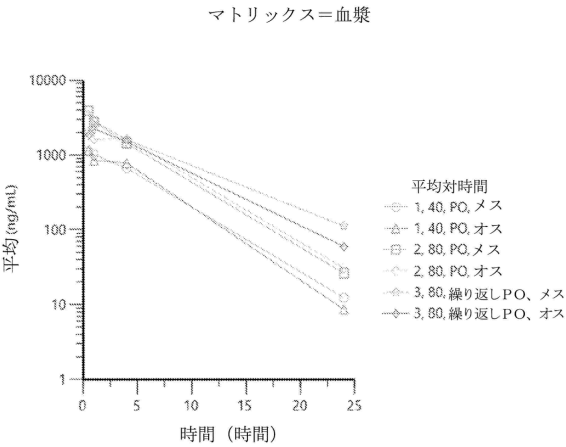
【図 1 2 A】



【図 1 2 B】



【図 1 3 A】



10

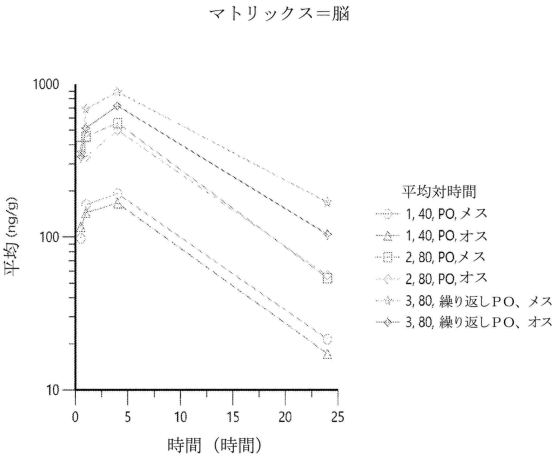
20

30

40

50

【図 1 3 B】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/15021

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 31/395, A61K 31/4025, A61K 31/4155 (2023.01) ADD. A61K 31/33 (2023.01) CPC - INV. A61K 31/395, A61K 31/4025, A61K 31/4155 ADD. A61K 31/33 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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/172932 A1 (China Pharmaceutical University), 03 September 2020 (03.09.2020), entire document, especially page 4, para 2; page 5, para 1, 4, 6; page 42, para 4	1 — 49
Y	US 2020/0385371 A1 (Propellon Therapeutics Inc.), 10 December 2020 (10.12.2020), entire document, especially para[0002], [0017]-[0019], [0332]	49
A	US 2010/0048567 A1 (Jia et al.), 25 February 2010 (25.02.2010), entire document, especially para[0002], [0022], [0212]-[0237]; Figure 4A	1, 49
A	CN 107382840 A (Sichuan University), 24 November 2017 (24.11.2017), entire document, especially translated document, page 4, para 4-9; page 6, para 5, 13; original document, para[0057]-[0059]	1, 49
A	WO 2020/238900 A1 (Dizal (Jiangsu) Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 December 2020 (03.12.2020), entire document, especially page 1, para 1; page 2, para 2-3; page 5, para 4; page 6	1, 49
A	US 2021/0386742 A1 (Suzhou Zanrong Pharma Limited), 16 December 2021 (16.12.2021), entire document, especially para[0001], [0008]-[0027]	1, 49
☐ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 01 May 2023		Date of mailing of the international search report JUL 28 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Karl Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/15021

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 8-48, 50-51, 56-89, 79-82
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
—see supplemental box—

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos. 1, 49

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/15021

Box III: lack of unity

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-7, 49, and 52-55 are directed to a method for treating cancer, the method comprising administering to a patient in need thereof a composition comprising an effective amount of a compound having a structure of Formula (I) or Formula (II) as seen in instant claim 1. Claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a compound of Formula (I) wherein X1 is N; X2 is N; X3 is N; each of R4 and R5 is hydrogen. It is believed that claims 1 and 49 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a method for treating cancer, the method comprising administering to a patient in need thereof a composition comprising an effective amount of a compound having a structure of Formula (I) as seen in instant claim 1 wherein X1 is CH; X2 is N; X3 is N; each of R4 and R5 is hydrogen (i.e., claims 1, 49).

Group II: Claims 70-78 are directed to a compound that inhibits MLL1-WDR5 protein-protein interactions and crosses the blood-brain barrier.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Each invention in Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

Group I+ requires a method for treating cancer, the method comprising administering to a patient in need thereof a composition comprising an effective amount of a compound having a structure of Formula (I) or Formula (II) as seen in instant claim 1 not required by Group II.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound of Formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art as being obvious over WO 2020/172932 A1 to China Pharmaceutical University (hereinafter 'China'). China teaches a compound having a structure of Formula (I) as seen in instant claim 1 wherein X1 is CH; X2 is N; X3 is CH; R4 is H; R5 is H (page 5, para 7, 'The present invention discloses a small molecule compound that can interfere with WDR5 protein-protein interaction, which inhibits the methyl transfer catalytic activity of MLL1...The structure of the compound of the present invention is as follows:'); page 6, para 1-7, 'Where X represents N...Y stands for C...R1 is hydrogen; R2 is halogen...R3 is -NR7R8 wherein R7 and R8 are each independently hydrogen...R4 represents 4-substituted piperazinyl and the substituent is C1-C4 alkyl...R5 represents a 5-6 membered aromatic heterocyclic ring containing nitrogen...R6 represents halogen...'; see structure listed) but does not teach a specific example or embodiment comprising a compound of formula (I) listed in instant claim 1. However, based on China's teaching, it would have been obvious to a person of ordinary skill in the art to isolate the specific compound by routine experimentation because China teaches a broad compound of the formula including a compound of formula I listed instant claim 1 (see page 6, structure listed).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+-II. The inventions of Group I+-II thus lack unity under PCT Rule 13.

Item 4 continued:

Claims 8-48, 50-51, 58-69, and 79-82 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,
ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C
O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,ST,
SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 延原 愛

(72)発明者 ショジャエイ, ファーボッド

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 3 0, サンディエゴ, スイート 1 3 8, 1 2 5 3 1
ハイ ブラフ ドライブ

(72)発明者 ファング, チェ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 3 0, サンディエゴ, スイート 1 3 8, 1 2 5 3 1
ハイ ブラフ ドライブ

(72)発明者 センブレ, ジェイ. エドワード

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 3 0, サンディエゴ, スイート 1 3 8, 1 2 5 3 1
ハイ ブラフ ドライブ

(72)発明者 ギリングス, ミレイユ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 3 0, サンディエゴ, スイート 1 3 8, 1 2 5 3 1
ハイ ブラフ ドライブ

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC60 BC73 GA07 GA09 GA12 MA01 MA04 MA17
MA27 MA35 MA37 MA52 MA55 MA66 NA14