

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6890097号
(P6890097)

(45) 発行日 令和3年6月18日 (2021.6.18)

(24) 登録日 令和3年5月26日 (2021.5.26)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 K 31/501

A 6 1 K 31/5517 (2006.01)

A 6 1 K 31/5517

請求項の数 14 (全 58 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-564058 (P2017-564058)
 (86) (22) 出願日 平成28年6月10日 (2016.6.10)
 (65) 公表番号 特表2018-524298 (P2018-524298A)
 (43) 公表日 平成30年8月30日 (2018.8.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/037024
 (87) 国際公開番号 W02016/201328
 (87) 国際公開日 平成28年12月15日 (2016.12.15)
 審査請求日 令和1年6月6日 (2019.6.6)
 (31) 優先権主張番号 62/173,685
 (32) 優先日 平成27年6月10日 (2015.6.10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 513137330
 エビザイム、インコーポレイティド
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02
 139、ケンブリッジ、テクノロジー ス
 クエア 400、フォース フロア
 (74) 代理人 100169904
 弁理士 村井 康司
 (74) 代理人 100117422
 弁理士 堀川 かおり
 (72) 発明者
 ハイク キールハック
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 0
 2478、ベルモント、ファルマス スト
 リート 3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リンパ腫を処置するための E Z H 2 阻害剤

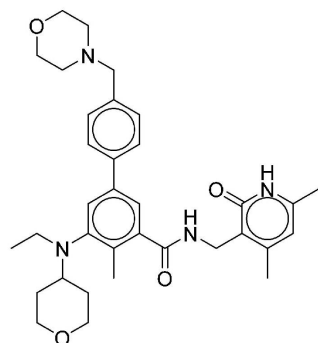
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

E Z H 2 阻害剤と標準治療薬とを別々に含む、胚中心由来のリンパ腫の治療用の医薬組成物であって、

前記 E Z H 2 阻害剤が、以下の式で表される (EPZ-6438) 又はその薬学的に許容される塩であり、

【化 1】



(EPZ-6438)

前記標準的な治療薬が、G D C 0 0 6 8、G S K 1 0 7 0 9 1 6、G S K 2 1 2 6 4 5
 8、G S K 6 9 0 6 9 3、J Q 1、ルキソリチニブ、エンザスタウリン及び G S K 1 0 7
 0 9 1 6 から選択される医薬組成物。

【請求項 2】

前記胚中心由来のリンパ腫が、E Z H 2 野生型又は E Z H 2 変異型の胚中心 B 細胞リンパ腫である請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記胚中心由来のリンパ腫が、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、または胚中心 B 細胞亜型の非ホジキンリンパ腫である請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

リンパ腫が、縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫 (P M B C L) である請求項 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 5】

前記 P M B C L が変異型 E Z H 2 である請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記 P M B C L が野生型 E Z H 2 である請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記 E Z H 2 阻害剤が、E P Z - 6 4 3 8 の薬学的に許容される塩である請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記 E Z H 2 阻害剤が、1 0 0 m g から 3 2 0 0 m g の用量で投与するためのものである請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 9】

前記 E Z H 2 阻害剤が、1 0 0 m g B I D から 1 6 0 0 m g B I D の用量で投与するためのものである請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記 E Z H 2 阻害剤が、1 0 0 m g B I D、2 0 0 m g B I D、4 0 0 m g B I D、8 0 0 m g B I D 又は 1 6 0 0 m g B I D の用量で投与するためのものである請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記 E Z H 2 阻害剤が、経口投与するためのものである請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 12】

ヒト用である請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記 E Z H 2 阻害剤と前記標準治療薬とを同時にまたは逐次的に投与するためのものである請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記 E Z H 2 阻害剤を前記標準治療薬の投与の前に投与するためのものである請求項 1 ~ 13 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

関連出願

本出願は、2015年6月10日に出願された米国仮特許出願第62/173,685号明細書の利益および優先権を主張し、その内容全体を参照により本明細書に援用する。

【背景技術】

【0002】

ヒストンメチルトランスフェラーゼである E Z H 2 は、様々な種類の癌に関連している。特に、E Z H 2 の変異および/または過活動が、リンパ腫、白血病および乳癌などの一連の癌に見られる。抗癌処置に使用するための E Z H 2 阻害剤としての新規な薬剤に対するニーズが継続的に存在する。

50

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明は、EZH2阻害剤には、インビトロおよびインビボの両方で、EZH2の変異状態にかかわらず、癌細胞を選択的に死滅させる能力があるという発見に基づいている。加えてEZH2阻害剤は、標準治療薬と一緒に投与されると、相加的にまたは相乗的に作用することができる。

【0004】

一態様において、本開示は、胚中心由来のリンパ腫を処置または予防する方法を必要とする被検体における、胚中心由来のリンパ腫を処置または予防する方法を特徴とする。本方法は、治療有効量のEZH2阻害剤を前記被検体に投与することを含む。

10

【0005】

本方法には、以下の特徴のうち1つまたは複数を含めることができる。

【0006】

一実施形態では、胚中心由来のリンパ腫は胚中心B細胞リンパ腫である。

【0007】

一実施形態では、胚中心B細胞リンパ腫はEZH2野生型の胚中心B細胞リンパ腫であり、たとえば、非変異の野生型EZH2タンパク質を有する胚中心B細胞リンパ腫細胞である。

【0008】

別の実施形態では、胚中心B細胞リンパ腫はEZH2変異型の胚中心B細胞リンパ腫であり、たとえば、変異型EZH2タンパク質を有する胚中心B細胞リンパ腫細胞である。

20

【0009】

一実施形態では、胚中心B細胞リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、または胚中心B細胞型の非ホジキンリンパ腫である。

【0010】

一実施形態では、EZH2阻害剤は経口投与される。

【0011】

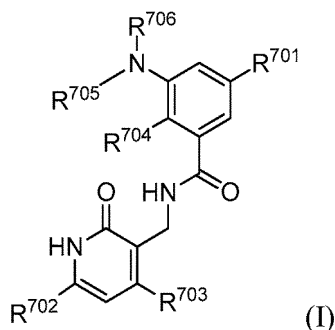
一実施形態では、被検体はヒトである。

30

【0012】

一実施形態では、EZH2阻害剤は、下記の式(I)のもの：

【化1】



40

、またはその薬学的に許容される塩である。

【0013】

式(I)において、R⁷⁰¹はH、F、OR⁷⁰⁷、NHR⁷⁰⁷、-(C-C)-(CH₂)_n-R⁷⁰⁸、フェニル、5員または6員のヘテロアリール、C₃-₈シクロアルキル、または1~3個のヘテロ原子を含む4~7員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、フェニル、5員または6員のヘテロアリール、C₃-₈シクロアルキルまたは4~7員のヘテロシクロアルキルは各々独立に、ハロ、C₁-₃アルキル、OH、O-C₁

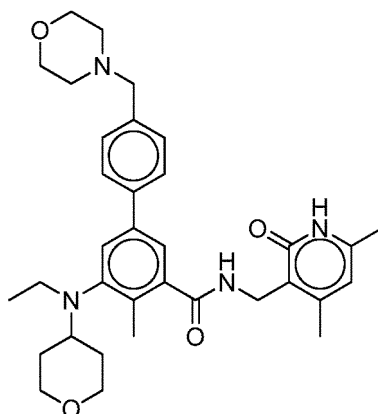
50

~ 6 アルキル、 $\text{NH} - \text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、および、 $\text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルキルまたは 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルで置換された、 $\text{C}_{1 \sim 3}$ アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されており、ここで、 $\text{O} - \text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルおよび $\text{NH} - \text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルの各々はヒドロキシル、 $\text{O} - \text{C}_{1 \sim 3}$ アルキルまたは $\text{NH} - \text{C}_{1 \sim 3}$ アルキルで任意選択的に置換されており、 $\text{O} - \text{C}_{1 \sim 3}$ アルキルおよび $\text{NH} - \text{C}_{1 \sim 3}$ アルキルの各々は $\text{O} - \text{C}_{1 \sim 3}$ アルキルまたは $\text{NH} - \text{C}_{1 \sim 3}$ アルキルで任意選択的にさらに置換されており； R^{702} および R^{703} は各々独立に H、ハロ、 $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルコキシルまたは $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリールオキシであり、各々が 1 つまたは複数のハロで任意選択的に置換されており； R^{704} および R^{705} は各々独立に $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキルであり； R^{706} は $\text{N}(\text{C}_{1 \sim 4} \text{ アルキル})_2$ で置換されたシクロヘキシルであり、ここで、 $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキルの一方または両方が $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルコキシで任意選択的に置換されており；または R^{706} はテトラヒドロピラニルであり； R^{707} はヒドロキシル、 $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルコキシ、アミノ、モノ - またはジ - $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキルアミノ、 $\text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、および 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルから選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキルであり、ここで、 $\text{C}_{3 \sim 8}$ シクロアルキルまたは 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルは各々独立に $\text{C}_{1 \sim 3}$ アルキルで任意選択的にさらに置換されており； R^{708} は OH、ハロ、および $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルコキシ、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキル、または $\text{O} - \text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $\text{C}_{1 \sim 4}$ アルキルであり、ここで、4 ~ 7 員のヘテロシクロアルキルは、OH または $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキルで任意選択的にさらに置換されていてもよく；および n_7 は 0、1 または 2 である。

【0014】

一実施形態では、EZH2 阻害剤は、次式：

【化 2】



を有する EPZ-6438 またはその薬学的に許容される塩である。

【0015】

一実施形態では、EZH2 阻害剤は被検体に 1 日当たりおよそ 100 mg ~ およそ 3200 mg の用量で投与される。

【0016】

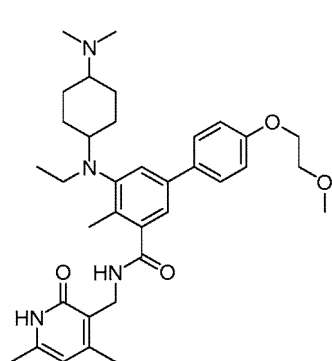
一実施形態では、EZH2 阻害剤は被検体におよそ 100 mg BID ~ およそ 1600 mg BID の用量で投与される。

【0017】

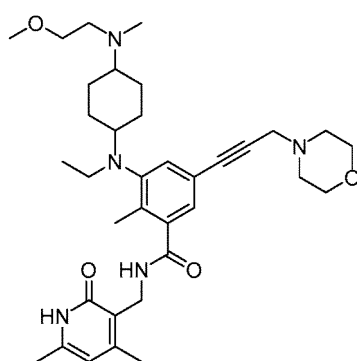
一実施形態では、EZH2 阻害剤は、被検体に、およそ 100 mg BID、200 mg BID、400 mg BID、800 mg BID または 1600 mg BID の用量で投与される。

【0018】

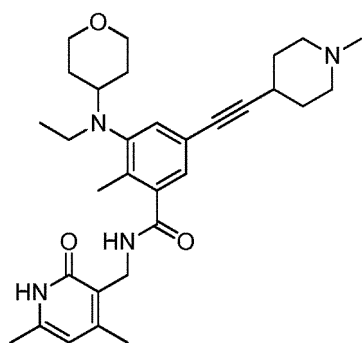
一実施形態では、EZH2阻害剤は、化合物(A)、(B)、(C)もしくは(D)：
【化3】



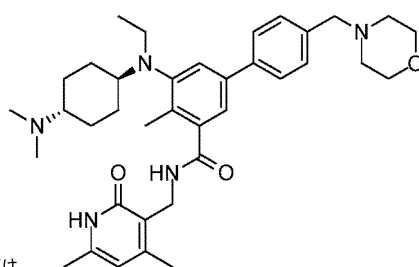
(A),



(B),



(C),もしくは



(D)

、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。

【0019】

一実施形態では、本方法は、R-CHOPの1つまたは複数の成分、BCL阻害剤、またはBCR阻害剤などの標準治療薬の治療有効量を投与することをさらに含む。

【0020】

一実施形態では、EZH2阻害剤は、標準治療薬と同時にまたは逐次的に投与される。

【0021】

一実施形態では、EZH2阻害剤は、標準治療薬の投与の前に投与される。

【0022】

一実施形態では、標準治療薬は、EZH2阻害剤の投与の前に投与される。

【0023】

別の態様において、本発明は、縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫(PMBCL)を処置または予防する方法を必要とする被検体における、縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫を処置または予防する方法を特徴とする。本方法は、治療有効量のEZH2阻害剤を前記被検体に投与することを含む。

【0024】

本方法には、以下の特徴のうち1つまたは複数を含めることができる。

【0025】

一実施形態では、PMBCLは変異型EZH2である。

【0026】

一実施形態では、PMBCLは野生型EZH2である。

【0027】

一実施形態では、EZH2阻害剤は経口投与される。

【0028】

一実施形態では、被検体はヒトである。

【0029】

一実施形態では、EZH2阻害剤は下記の式(I)のもの：

10

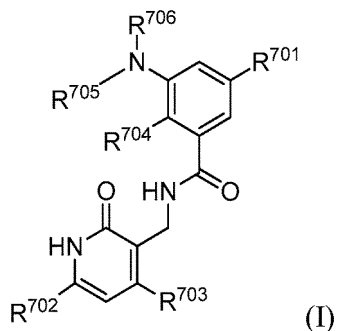
20

30

40

50

【化 4】



10

、またはその薬学的に許容される塩である。

【0030】

式 (I) において、 R^{701} は H、F、OR⁷⁰⁷、NHR⁷⁰⁷、 $-(C-C)-(CH_2)_n-R^{708}$ 、フェニル、5員または6員のヘテロアリール、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、または1～3個のヘテロ原子を含む4～7員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、フェニル、5員または6員のヘテロアリール、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは4～7員のヘテロシクロアルキルは各々独立に、ハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、OH、 $O-C_1 \sim 6$ アルキル、 $NH-C_1 \sim 6$ アルキル、および、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは1～3個のヘテロ原子を含む4～7員のヘテロシクロアルキルで置換された、 $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換されており、ここで、 $O-C_1 \sim 6$ アルキルおよび $NH-C_1 \sim 6$ アルキルの各々はヒドロキシル、 $O-C_1 \sim 3$ アルキルまたは $NH-C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されており、 $O-C_1 \sim 3$ アルキルおよび $NH-C_1 \sim 3$ アルキルの各々は $O-C_1 \sim 3$ アルキルまたは $NH-C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的にさらに置換されており； R^{702} および R^{703} は各々独立に H、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシであり、各々が1つまたは複数のハロで任意選択的に置換されており； R^{704} および R^{705} は各々独立に $C_1 \sim 4$ アルキルであり； R^{706} は $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ で置換されたシクロヘキシルであり、ここで、 $C_1 \sim 4$ アルキルの一方または両方が $C_1 \sim 6$ アルコキシで任意選択的に置換されており；または R^{706} はテトラヒドロピラニルであり； R^{707} はヒドロキシル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、アミノ、モノ-またはジ- $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、および1～3個のヘテロ原子を含む4～7員のヘテロシクロアルキルから選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルであり、ここで、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは4～7員のヘテロシクロアルキルは各々独立に $C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的にさらに置換されており； R^{708} は OH、ハロ、および $C_1 \sim 4$ アルコキシ、1～3個のヘテロ原子を含む4～7員のヘテロシクロアルキル、または $O-C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルであり、ここで、4～7員のヘテロシクロアルキルは、OH または $C_1 \sim 6$ アルキルで任意選択的にさらに置換されていてもよく；および n_7 は 0、1 または 2 である。

20

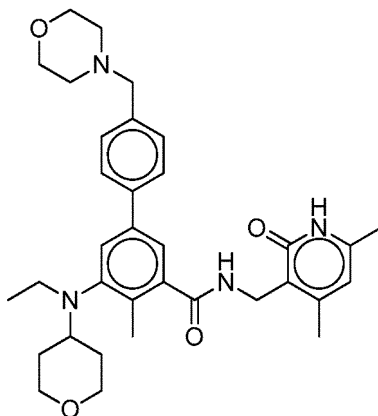
30

40

【0031】

—実施形態では、EZH2 阻害剤は、次式：

【化5】



10

を有するEPZ-6438またはその薬学的に許容される塩である。

【0032】

一実施形態では、EZH2阻害剤は被検体に1日当たりおよそ100mg～およそ3200mgの用量で投与される。

【0033】

一実施形態では、EZH2阻害剤は被検体におよそ100mg BID～およそ1600mg BIDの用量で投与される。 20

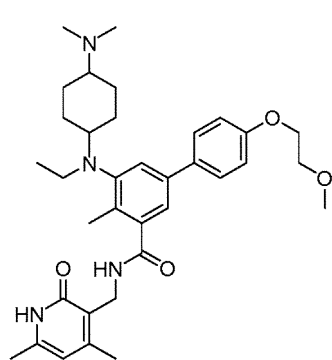
【0034】

一実施形態では、EZH2阻害剤は被検体におよそ100mg BID、200mg BID、400mg BID、800mg BIDまたは1600mg BIDの用量で投与される。

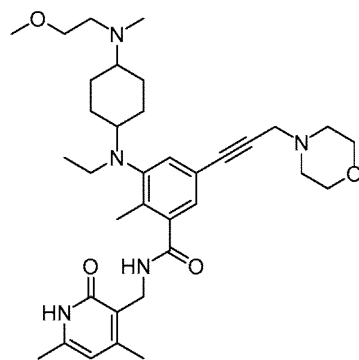
【0035】

一実施形態では、EZH2阻害剤は、化合物(A)、(B)もしくは(C)：

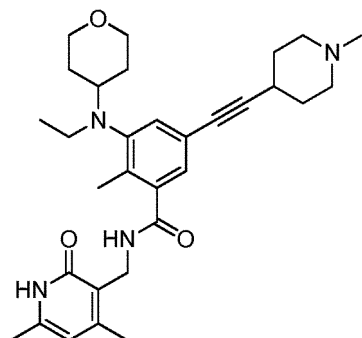
【化6】



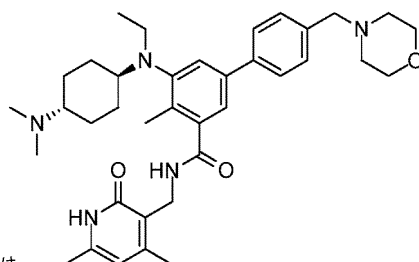
(A),



(B),



(C),もしくは



(D)

30

40

50

、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。

【0036】

一実施形態では、本方法は、R - C H O P の1つまたは複数の成分、B C L 阻害剤、またはB C R 阻害剤などの標準治療薬の治療有効量を投与することをさらに含む。

【0037】

一実施形態では、E Z H 2 阻害剤は、標準治療薬と同時にまたは逐次的に投与される。

【0038】

一実施形態では、E Z H 2 阻害剤は、標準治療薬の投与の前に投与される。

【0039】

一実施形態では、標準治療薬は、E Z H 2 阻害剤の投与の前に投与される。

10

【0040】

別の態様において、本発明はまた、E Z H 2、B C L 6 およびB C L 2 からなる群から選択される1種または複数種の遺伝子の発現プロファイルに基づいて患者を選択することによる、本明細書に記載の癌を処置する方法のための患者を選択する方法にも関する。

【0041】

上記の態様または実施形態のいずれかにおいて、本発明はまた、皮膚生検におけるヒストンメチル化（たとえば、H 3 K 2 7 のトリメチル化）のレベルを検出することにも関する。ヒストンメチル化は、処置開始前、被検体が処置を受けている間、および/または処置終了後に検出される。皮膚生検によってヒストンメチル化を検出すること。

【0042】

20

上記の態様および実施形態はいずれも、任意の他の態様または実施形態と組み合わせることができる。

【0043】

他に定義しない限り、本明細書で使用する技術用語および科学用語はすべて、本発明が属する技術分野の当業者が一般に理解しているのと同じ意味を持つ。本明細書では、単数形は、文脈上明らかに他の意味に解すべき場合を除き、複数形をさらに含む。本発明の実施または試験において、本明細書に記載されたものと類似または同等の方法および材料を使用してもよいが、好適な方法および材料を下記に記載する。本明細書に記載した刊行物、特許出願、特許および他の参考文献はすべて援用する。本明細書に引用する参考文献は、特許請求の範囲に記載されている発明に対する従来技術と認めるものではない。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が優先する。さらに、材料、方法および例は単に例示のためのものであり、限定的であることを意図するものではない。

30

【0044】

本発明の他の特徴と利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【0045】

上記のおよびさらなる特徴は、添付図面と併せると、以下の詳細な説明から一層明快地理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0046】

40

【図1A - 1B】E P Z - 6 4 3 8 をデキサメタゾンおよびプレドニゾロンとそれぞれ併用した際の相乗効果を示す。図1Aは、W S U - D L C L 2 (E Z H 2 Y 6 4 6 F) 細胞株におけるE P Z - 6 4 3 8 のI C ₅₀ をデキサメタゾン濃度の関数として示し、デキサメタゾンと併用したときのE P Z - 6 4 3 8 の効力のインシース (i n c e a s e d) を示している。図1Bでは、W S U - D L C L 2 E Z H 2 変異型、R L E Z H 2 変異型、およびO C I - L Y 1 9 E Z H 2 野生型の各細胞株において、単剤投与でのE P Z - 6 4 3 8 のI C ₅₀ を、プレドニゾロンと併用した際のE P Z - 6 4 3 8 のI C ₅₀ と比較している。併用すると、R L およびO C I - L Y 1 9 の各E Z H 2 変異型細胞株（その両方が単剤のE Z H 2 阻害剤に対して非感受性であった）に抗活性を有することが立証されている。

50

【図 2 A - 2 B】E P Z - 6 4 3 8 の単剤活性を示す。図 2 A は、K A R P A S 4 2 2 腫瘍における増殖阻害を示す。図 2 B は、K A R P A S 4 2 2 腫瘍の相関的な P K / P D (薬物動態学的 / 薬力学的) モデルを示す。

【図 3 A - 3 C】インピボでの E P Z - 6 4 3 8 と C H O P 化学療法との相乗作用を示す。図 3 A は、E P Z - 6 4 3 8、C H O P、および E P Z - 6 4 3 8 と C H O P との併用で処置した後の平均 W S U - D L C L 2 腫瘍体積を示す。図 3 B は、E P Z - 6 4 3 8、C H O P、および E P Z - 6 4 3 8 と C H O P との併用で処置した後の平均 S U D H L 6 腫瘍体積を示す。図 3 C は、E P Z - 6 4 3 8、C H O P、および E P Z - 6 4 3 8 と C H O P との併用で処置した後の S U D H L 6 腫瘍の生存率を示す。

【図 4】野生型 E Z H 2 の D L B C L を有する患者における P R (部分奏効) を示す。

【図 5】野生型 E Z H 2 の縦隔原発 B 細胞リンパ腫を有する患者における P R (部分奏効) を示す。

【図 6】野生型 E Z H 2 の縦隔原発 B 細胞リンパ腫を有する患者における F D G の取り込みの減少を示す。

【発明を実施するための形態】

【0047】

E Z H 2 は、ヒストン H 3 のリシン 27 (H 3 - K 27) のモノメチル化からトリメチル化を触媒する P R C 2 複合体の触媒サブユニットであるヒストンメチルトランスフェラーゼである。ヒストン H 3 - K 27 のトリメチル化は、ヒストン修飾部位の近位にある特定の遺伝子の転写を抑制するための機序である。このトリメチル化は、前立腺癌などの癌における発現変化の癌マーカーであることが知られている (たとえば、米国特許出願公開第 2003/0175736 号明細書を参照されたく、その内容全体を参照により本明細書に援用する)。他の研究が、調節異常を起こした E Z H 2 の発現と、転写抑制と、腫瘍性転化との間の機能関連の証拠を示した。Varambally et al. (2002) Nature 419 (6907): 624-9 Kleer et al. (2003) Proc Natl Acad Sci USA 100 (20): 11606-11。

【0048】

E Z H 2 のメチル化活性は、胚中心 B 細胞の制御および活性化に重要な役割を担う。E Z H 2 タンパク質レベルは B 細胞の活性化の後に増加する。B 細胞は活性化の後、リンパ器官の胚中心に滞留し、そこで、抗アポトーシス遺伝子およびチェックポイント制御因子の抑制に関連するプロセスである体細胞超変異が生じる。E Z H 2 のメチル化現象は、C D K N 1 A (細胞増殖における役割)、P R D M 1 (B 細胞の分化における役割) および I R F 4 (B 細胞の分化における役割) を含む、B 細胞の増殖、分化および成熟に関わる遺伝子を標的とする。

【0049】

胚中心由来の B 細胞の成熟および流出の後、B 細胞内の E Z H 2 のレベルは低下する。しかしながら、B 細胞成熟後の E Z H 2 の存在および活性は、とりわけ胚中心 B 細胞リンパ腫を含む数種のリンパ腫に關与する。E Z H 2 の異常な活性化は、胚細胞リンパ腫の共通する 3 種の亜型、すなわち、濾胞性リンパ腫 (F L)、胚中心 B 細胞様びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (G C B D L B C L)、およびバーキットリンパ腫に見られる。E Z H 2 の異常な活性化はまた、縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫 (P M B C L) にも見られる。

【0050】

E Z H 2 遺伝子内の遺伝的变化は、変化したヒストンメチル化のパターンに関連している。アミノ酸 Y 641 (触媒ドメイン Y 646 に等しい) の F、N、H、S または C への変換を導く E Z H 2 変異により、H 3 K 27 が過剰トリメチル化し、リンパ腫形成が促進される。H 3 K 27 のメチル化に影響を及ぼすさらなる遺伝的变化には、E Z H 2 S E T - ドメイン変異、E Z H 2 の過剰発現、他の P R C 2 サブユニットの過剰発現、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (H A T) の機能欠損型変異および M L L 2 の機能欠損が

10

20

30

40

50

挙げられる。E Z H 2 Y 6 4 6 変異にとってヘテロ接合である細胞では、E Z H 2 タンパク質にとってホモ接合である野生型 (W T) の細胞、または Y 6 4 6 変異にとってホモ接合である細胞と比べて、H 3 K 2 7 が過剰にトリメチル化する。

【 0 0 5 1 】

本発明は、(i) E Z H 2 変異型の胚の B 細胞株は、E Z H 2 阻害剤に対して一貫して感受性がある、(i i) E Z H 2 野生型 (W T) の胚の B 細胞リンパ腫細胞株は、E Z H 2 阻害剤に対して用量依存的に感受性がある、および (i i i) 活性化した B 細胞リンパ腫 (A B C - リンパ腫) 細胞株は E Z H 2 阻害剤に対して感受性がない、という発見に少なくとも一部基づいている。

【 0 0 5 2 】

10

本発明の一態様は、胚中心由来のリンパ腫の症状を処置または緩和する方法を必要とする被検体に治療有効量の E Z H 2 阻害剤を投与することによって、当該被検体の胚中心由来のリンパ腫の症状を処置または緩和する方法に関する。本明細書に記載の処置方法に好適な被検体は、変異型 E Z H 2 または野生型 E Z H 2 を発現していてもよく、E Z H 2 遺伝子に変異を有していても、野生型 E Z H 2 遺伝子を有していてもよい。

【 0 0 5 3 】

本明細書に記載しているように、E Z H 2 活性を阻害すると、悪性細胞の分裂が大いに抑止される。

【 0 0 5 4 】

一実施形態では、胚中心 B 細胞リンパ腫は E Z H 2 野生型の胚中心 B 細胞リンパ腫であり、たとえば、非変異の野生型 E Z H 2 タンパク質を有する胚中心 B 細胞リンパ腫細胞である。

20

【 0 0 5 5 】

別の実施形態では、胚中心 B 細胞リンパ腫は E Z H 2 変異型の胚中心 B 細胞リンパ腫であり、たとえば、変異型 E Z H 2 タンパク質を有する胚中心 B 細胞リンパ腫細胞である。

【 0 0 5 6 】

一実施形態では、胚中心 B 細胞リンパ腫は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、パーキットリンパ腫、または胚中心 B 細胞型の非ホジキンリンパ腫である。

【 0 0 5 7 】

一実施形態では、E Z H 2 阻害剤は経口投与される。

30

【 0 0 5 8 】

一実施形態では、被検体はヒトである。

【 0 0 5 9 】

一実施形態では、本方法は、R - C H O P の 1 つまたは複数の成分、B C L 阻害剤、または B C R 阻害剤などの標準治療薬の治療有効量を投与することをさらに含む。

【 0 0 6 0 】

一実施形態では、E Z H 2 阻害剤は、標準治療薬と同時にまたは逐次的に投与される。

【 0 0 6 1 】

一実施形態では、E Z H 2 阻害剤は、標準治療薬の投与の前に投与される。

【 0 0 6 2 】

40

一実施形態では、標準治療薬は、E Z H 2 阻害剤の投与の前に投与される。

【 0 0 6 3 】

本発明の別の態様は、縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫 (P M B C L) の症状を処置または緩和する方法を必要とする被検体に治療有効量の E Z H 2 阻害剤を投与することによって、当該被検体の縦隔原発大細胞型 B 細胞リンパ腫の症状を処置または緩和する方法に関する。本明細書に記載の処置方法に好適な被検体は、変異型 E Z H 2 を有していても、野生型 E Z H 2 を有していてもよい。本明細書に記載しているように、E Z H 2 活性を阻害すると、悪性細胞の分裂が大いに抑止される。

【 0 0 6 4 】

一実施形態では、P M B C L は変異型 E Z H 2 である。

50

【 0 0 6 5 】

－実施形態では、P M B C L は野生型 E Z H 2 である。

【 0 0 6 6 】

－実施形態では、E Z H 2 阻害剤は経口投与される。

【 0 0 6 7 】

－実施形態では、被検体はヒトである。

【 0 0 6 8 】

－実施形態では、本方法は、R - C H O P の 1 つまたは複数の成分、B C L 阻害剤、または B C R 阻害剤などの標準治療薬の治療有効量を投与することをさらに含む。

【 0 0 6 9 】

－実施形態では、E Z H 2 阻害剤は、標準治療薬と同時にまたは逐次的に投与される。

【 0 0 7 0 】

－実施形態では、E Z H 2 阻害剤は、標準治療薬の投与の前に投与される。

【 0 0 7 1 】

－実施形態では、標準治療薬は、E Z H 2 阻害剤の投与の前に投与される。

【 0 0 7 2 】

上記の態様または実施形態のいずれかにおいて、本開示はまた、皮膚生検におけるヒストンメチル化（たとえば、H 3 K 2 7 のトリメチル化）のレベルを検出する方法にも関する。ヒストンメチル化は、処置開始前、被検体が処置を受けている間、および／または処置終了後に検出される。

【 0 0 7 3 】

本明細書に記載の変異型 E Z H 2 とは、変異型 E Z H 2 ポリペプチド、または変異型 E Z H 2 ポリペプチドをコードする核酸配列をいう。ある種の実施形態では、変異型 E Z H 2 はその基質ポケットドメイン中に 1 つまたは複数の変異を含む。たとえば、その変異は置換、点変異、ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失、または挿入とすることができる。E Z H 2 変異を検出する方法は、国際出願 P C T / U S 1 1 / 0 5 1 2 5 8 号明細書、同 P C T / U S 1 3 / 0 3 0 5 6 5 号明細書、米国特許出願第 2 0 1 5 0 0 9 9 7 4 7 号明細書に記載されており、その各々の内容全体を参照により本明細書に援用する。

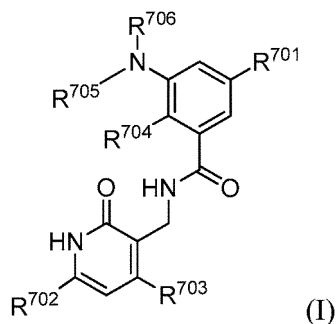
【 0 0 7 4 】

本出願の目的上、ヒト E Z H 2 の Y 6 4 1 変異型および同様の意味で E Z H 2 の Y 6 4 1 変異型は、野生型ヒト E Z H 2 の Y 6 4 1 に対応するアミノ酸残基がチロシン以外のアミノ酸残基で置換されているヒト E Z H 2 をいうものと理解されたい。

【 0 0 7 5 】

本明細書に記載の任意の方法に使用することができる化合物（すなわち、E Z H 2 阻害剤）は次式（I）：

【化 7】



またはその薬学的に許容される塩を有することができ、式中、

R⁷⁰¹ は H、F、OR⁷⁰⁷、NHR⁷⁰⁷、-(C-C)-(CH₂)_n-R⁷⁰⁸、フェニル、5 員または 6 員ヘテロアリアル、C₃₋₈ シクロアルキルまたは 1 ~ 3

10

20

30

40

50

個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、フェニル、5 員または 6 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは各々独立にハロ、 $C_1 \sim 3$ アルキル、OH、 $O - C_1 \sim 6$ アルキル、 $NH - C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルで置換された $C_1 \sim 3$ アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換されており、ここで、 $O - C_1 \sim 6$ アルキルおよび $NH - C_1 \sim 6$ アルキルの各々はヒドロキシル、 $O - C_1 \sim 3$ アルキルまたは $NH - C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されており、 $O - C_1 \sim 3$ アルキルおよび $NH - C_1 \sim 3$ アルキルの各々は $O - C_1 \sim 3$ アルキルまたは $NH - C_1 \sim 3$ アルキルでさらに任意選択的に置換されており；

10

R^{702} および R^{703} は各々独立に H、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシルまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシであり、各々が 1 つまたは複数のハロで任意選択的に置換されており；

R^{704} および R^{705} は各々独立に $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

R^{706} は $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ で置換されたシクロヘキシルであり、ここで、 $C_1 \sim 4$ アルキルのうち一方または両方が $C_1 \sim 6$ アルコキシで任意選択的に置換されており；または R^{706} はテトラヒドロピラニルであり；

R^{707} はヒドロキシル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、アミノ、モノ - またはジ - $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、および 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルであり、ここで、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは各々独立に $C_1 \sim 3$ アルキルでさらに任意選択的に置換されており；

20

R^{708} は OH、ハロ、および $C_1 \sim 4$ アルコキシ、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、または $O - C_1 \sim 6$ アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルであり、ここで、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは OH または $C_1 \sim 6$ アルキルで任意選択的にさらに置換されていることが可能であり；および

n_7 は 0、1 または 2 である。

【0076】

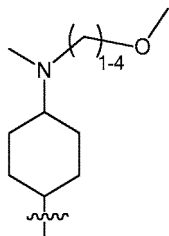
たとえば、 R^{706} は $N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ で置換されたシクロヘキシルであり、ここで、 $C_1 \sim 4$ アルキルのうち一方が非置換であり、他方がメトキシで置換されている。

30

【0077】

たとえば、 R^{706} は

【化 8】



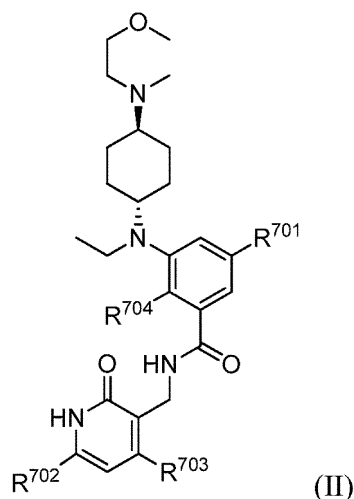
40

である。

【0078】

たとえば、化合物は式 II :

【化 9】



10

の化合物である。

【 0 0 7 9 】

たとえば、R⁷⁰² はメチルまたはイソプロピルであり、R⁷⁰³ はメチルまたはメトキシである。

20

【 0 0 8 0 】

たとえば、R⁷⁰⁴ はメチルである。

【 0 0 8 1 】

たとえば、R⁷⁰¹ はOR⁷⁰⁷であり、R⁷⁰⁷はOCH₃またはモルホリンで任意選択的に置換されたC₁ ~ 3 アルキルである。

【 0 0 8 2 】

たとえば、R⁷⁰¹ はHまたはFである。

【 0 0 8 3 】

たとえば、R⁷⁰¹ はテトラヒドロピラニル、フェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリルまたはピラゾリルであり、その各々がメチル、メトキシ、モルホリンで置換されたエチルまたは-OCH₂CH₂OCH₃で任意選択的に置換されている。

30

【 0 0 8 4 】

たとえば、R⁷⁰⁸ はモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ジアゼパンまたはアゼチジンであり、その各々がOHまたはC₁ ~ 6 アルキルで任意選択的に置換されている。

【 0 0 8 5 】

たとえば、R⁷⁰⁸ はモルホリンである。

【 0 0 8 6 】

たとえば、R⁷⁰⁸ はC₁ ~ 6 アルキルで置換されたピペラジンである。

【 0 0 8 7 】

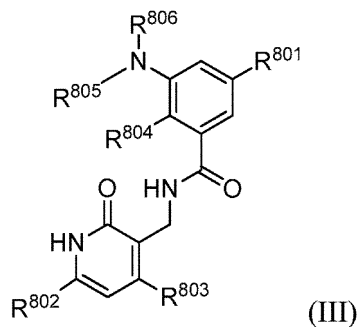
たとえば、R⁷⁰⁸ はメチル、t-ブチルまたはC(CH₃)₂OHである。

40

【 0 0 8 8 】

本明細書に記載の任意の方法に使用することができる化合物（すなわち、EZH2阻害剤）は、次式I I I：

【化 10】



10

またはその薬学的に許容される塩を有することができる。

【0089】

この式において：

R^{801} は $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、フェニルまたは 5 員または 6 員ヘテロアリールであり、その各々が $O - C_{1 \sim 6}$ アルキル - R_x または $NH - C_{1 \sim 6}$ アルキル - R_x で置換されており、ここで、 R_x はヒドロキシル、 $O - C_{1 \sim 3}$ アルキルまたは $NH - C_{1 \sim 3}$ アルキルであり、 R_x は、これがヒドロキシルである場合を除いて、 $O - C_{1 \sim 3}$ アルキルまたは $NH - C_{1 \sim 3}$ アルキルで任意選択的にさらに置換されており；あるいは R^{801} は $-Q_2 - T_2$ で置換されたフェニルであり、ここで、 Q_2 は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシルもしくは $C_{1 \sim 6}$ アルコキシで任意選択的に置換された $C_{1 \sim 3}$ アルキルリンカーであり、 T_2 は 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換されており；および R^{801} は任意選択的にさらに置換されており；

20

R^{802} および R^{803} は各々独立に H、ハロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシルまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールオキシであり、各々が 1 つまたは複数のハロで任意選択的に置換されており；

R^{804} および R^{805} は各々独立に $C_{1 \sim 4}$ アルキルであり；ならびに

30

R^{806} は $-Q_x - T_x$ であり、ここで、 Q_x は結合または $C_{1 \sim 4}$ アルキルリンカーであり、 T_x は H、任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキル、任意選択的に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは任意選択的に置換された 4 員 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルである。

【0090】

たとえば、 Q_x および Q_2 は各々独立に結合またはメチルリンカーであり、 T_x および T_2 は各々独立にテトラヒドロピラニル、1 つ、2 つまたは 3 つの $C_{1 \sim 4}$ アルキル基で置換されたピペリジニル、または $N(C_{1 \sim 4} \text{ アルキル})_2$ で置換されたシクロヘキシルであり、ここで、 $C_{1 \sim 4}$ アルキルのうち一方または両方が $C_{1 \sim 6}$ アルコキシで任意選択的に置換されている。

40

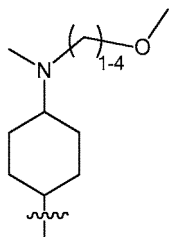
【0091】

たとえば、 R^{806} は $N(C_{1 \sim 4} \text{ アルキル})_2$ で置換されたシクロヘキシルであり、または R^{806} はテトラヒドロピラニルである。

【0092】

たとえば、 R^{806} は

【化 1 1】



10

である。

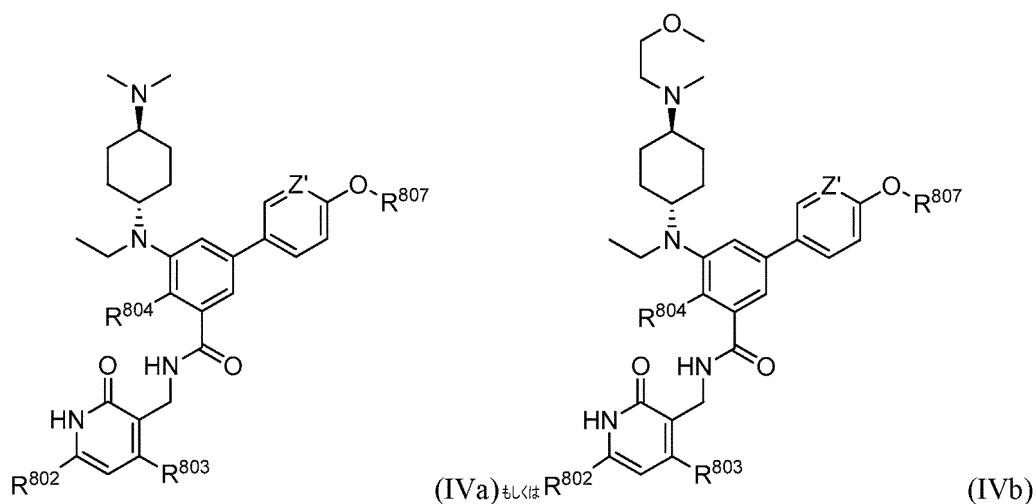
【0093】

たとえば、 R^{801} はフェニルまたは $O-C_{1-6}$ アルキル- R_x で置換された 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアルであり、または R^{801} は CH_2 -テトラヒドロピラニルで置換されたフェニルである。

【0094】

たとえば、本発明の化合物は式 IV a または IV b :

【化 1 2】



20

30

の化合物であり、式中、 Z' は CH または N であり、 R^{807} は C_{2-3} アルキル- R_x である。

【0095】

たとえば、 R^{807} は $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ または $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ である。

【0096】

たとえば、 R^{802} はメチルまたはイソプロピルであり、 R^{803} はメチルまたはメトキシルである。

40

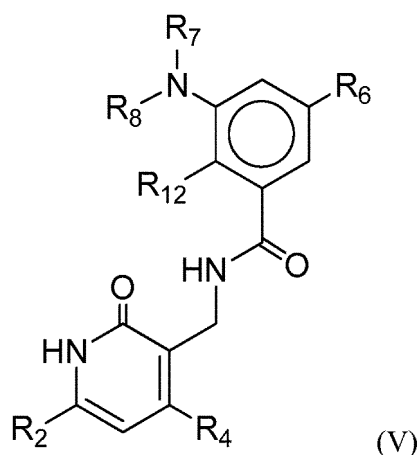
【0097】

たとえば、 R^{804} はメチルである。

【0098】

本発明の化合物は、次式 (V) :

【化 13】



10

、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを有することができる。

【0099】

この式において：

R_2 、 R_4 および R_{12} は各々独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_6 は $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、その各々が1つまたは複数の $-Q_2-T_2$ で任意選択的に置換されており、ここで、 Q_2 は結合、またはハロ、シアノ、ヒドロキシルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_2 はH、ハロ、シアノ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-NR_bC(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ または R_{S2} であり、ここで、 R_a 、 R_b および R_c は各々独立にHまたは R_{S3} であり、 A^- は薬学的に許容されるアニオンであり、 R_{S2} および R_{S3} は各々独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、あるいは R_a および R_b は、それらが結合しているN原子と一緒に0または1個の追加のヘテロ原子を有する4～12員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_{S2} と、 R_{S3} と、 R_a および R_b で形成される4～12員ヘテロシクロアルキル環との各々は、1つまたは複数の $-Q_3-T_3$ で任意選択的に置換されており、ここで、 Q_3 は結合、またはハロ、シアノ、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_3 はハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5員または6員ヘテロアリール、 OR_d 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 、 $-NR_dR_e$ および $-C(O)NR_dR_e$ からなる群から選択され、 R_d および R_e は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、または $-Q_3-T_3$ はオキソであり；あるいは任意の2つの隣接する $-Q_2-T_2$ は、それらが結合している原子と一緒に5員または6員環を形成し、当該5員または6員環は、N、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を任意選択的に含み、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキルおよび5員または6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；

R_7 は $-Q_4-T_4$ であり、ここで、 Q_4 は結合、 $C_1 \sim C_4$ アルキルリンカーまたは $C_2 \sim C_4$ アルケニルリンカーであり、各リンカーはハロ、シアノ、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシで任意選択的に置換されており、 T_4 はH、ハロ、シアノ、 NR_fR_g 、 $-OR_f$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_g$ 、 $-C(O)$

20

30

40

50

NR_fOR_g 、 $-\text{NR}_f\text{C}(\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_f$ または R_{S4} であり、ここで、 R_f および R_g は各々独立に H または R_{S5} であり、 R_{S4} および R_{S5} は各々独立に $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 R_{S4} および R_{S5} は各々1つまたは複数の $-\text{Q}_5 - \text{T}_5$ で任意選択的に置換されており、ここで、 Q_5 は結合、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_k$ 、 $\text{NR}_k\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルリンカーであり、 R_k は H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、 T_5 は H 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、ジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5員もしくは6員ヘテロアリールまたは $\text{S}(\text{O})_q\text{R}_q$ であり、ここで、 q は0、1または2であり、 R_q は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 T_5 は、これが H 、ハロ、ヒドロキシルまたはシアノである場合を除いて、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、ジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキルおよび5員または6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；あるいは $-\text{Q}_5 - \text{T}_5$ はオキソであり；ならびに

10

20

R_8 は H 、ハロ、ヒドロキシル、 COOH 、シアノ、 R_{S6} 、 OR_{S6} または COOR_{S6} であり、ここで、 R_{S6} は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、4～12員ヘテロシクロアルキル、アミノ、モノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノまたはジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノであり、 R_{S6} はハロ、ヒドロキシル、 COOH 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノおよびジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；あるいは R_7 および R_8 は、それらが結合している N 原子と一緒に、0～2個の追加のヘテロ原子を有する4～11員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 および R_8 で形成された4～11員ヘテロシクロアルキル環は1つまたは複数の $-\text{Q}_6 - \text{T}_6$ で任意選択的に置換されており、ここで、 Q_6 は結合、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_m$ 、 $\text{NR}_m\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルリンカーであり、 R_m は H または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、 T_6 は H 、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、ジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキル、5員もしくは6員ヘテロアリールまたは $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_p$ であり、ここで、 p は0、1または2であり、 R_p は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 T_6 は、これが H 、ハロ、ヒドロキシルまたはシアノである場合を除いて、ハロ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、ヒドロキシル、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル、アミノ、モノ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、ジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール、4～12員ヘテロシクロアルキルおよび5員または6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されており；あるいは $-\text{Q}_6 - \text{T}_6$ はオキソである。

30

40

【0100】

たとえば、 R_6 は $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリールまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり、その各々が独立に、1つまたは複数の $-\text{Q}_2 - \text{T}_2$ で任意選択的に置換されており、ここで、 Q_2 は結合または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルリンカーであり、 T_2 は H 、ハロ、シアノ、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-(\text{NR}_a\text{R}_b\text{R}_c)^+\text{A}^-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_b\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_a$ または R_{S2} であり、ここで、 R_a および R_b は各々

50

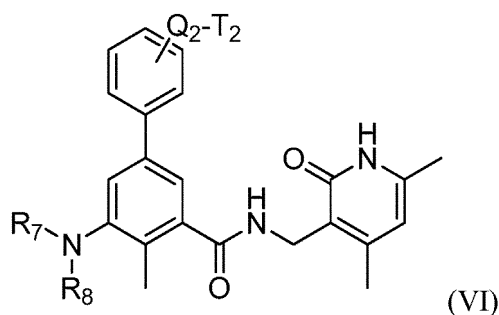
独立にHまたは R_{S3} であり、 R_{S2} および R_{S3} は各々独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、あるいは R_a および R_b は、それらが結合しているN原子と一緒に0または1個の追加のヘテロ原子を有する4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_{S2} と、 R_{S3} と、 R_a および R_b で形成された4～7員ヘテロシクロアルキル環との各々は独立に、1つまたは複数の $-Q_3-T_3$ で任意選択的に置換されており、ここで、 Q_3 は結合または $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーであり、 T_3 はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 OR_d 、 $-S(O)_2R_d$ および $-NR_dR_e$ からなる群から選択され、 R_d および R_e は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または $-Q_3-T_3$ はオキソであり；あるいは任意の2つの隣接する $-Q_2-T_2$ は、それらが結合している原子と一緒に、N、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を任意選択的に含む5員または6員環を形成する。

10

【0101】

たとえば、本発明の化合物は式(VI)：

【化14】



20

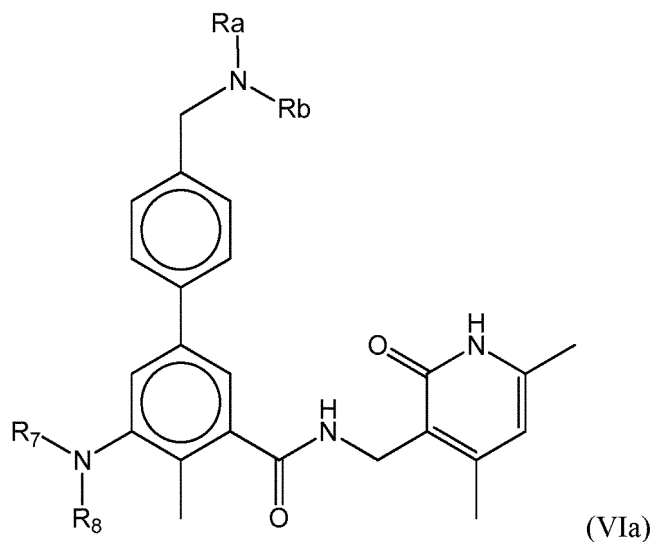
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 Q_2 は結合またはメチルリンカーであり、 T_2 はH、ハロ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ または $-S(O)_2NR_aR_b$ であり、 R_7 はピペリジニル、テトラヒドロピラン、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、各々が1つの $-Q_5-T_5$ で任意選択的に置換されており、 R_8 はエチルである。

【0102】

30

本発明は式(VIa)：

【化15】



40

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを提供し、式中、 R_7 、 R_8 、 R_a および R_b は本明細書に定義されている。

50

【 0 1 0 3 】

式 (V I a) の化合物には、以下の特徴のうち 1 つまたは複数を含めることができる。

【 0 1 0 4 】

たとえば、 R_a および R_b は各々独立に H、または 1 つもしくは複数の $-Q_3 - T_3$ で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 1 0 5 】

たとえば、 R_a および R_b のうち一方は H である。

【 0 1 0 6 】

たとえば、 R_a および R_b は、それらが結合している N 原子と一緒に、N 原子に加えて 0 または 1 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル環（たとえば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 4 - ジアゼパニル、1, 4 - オキサゼパニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、および同種のもの）を形成し、その環は 1 つまたは複数の $-Q_3 - T_3$ で任意選択的に置換されている。

10

【 0 1 0 7 】

たとえば、 R_a および R_b は、それらが結合している N 原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラン (t e t r a h y r o f u r a n y l) 、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニルを形成し、これらの環は 1 つまたは複数の $-Q_3 - T_3$ で任意選択的に置換されている。

20

【 0 1 0 8 】

たとえば、1 つまたは複数の $-Q_3 - T_3$ はオキソである。

【 0 1 0 9 】

たとえば、 Q_3 は結合または非置換もしくは置換の $C_1 \sim C_3$ アルキルリンカーである。

【 0 1 1 0 】

たとえば、 T_3 は H、ハロ、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、O R_d 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2 R_d$ または $-NR_d R_e$ である。

30

【 0 1 1 1 】

たとえば、各々独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである R_d および R_e 。

【 0 1 1 2 】

たとえば、 R_7 は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、各々が 1 つまたは複数の $-Q_5 - T_5$ で任意選択的に置換されている。

【 0 1 1 3 】

たとえば、 R_7 はピペリジニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロ - 2 H - チオピラニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニルまたはシクロヘプチルであり、各々が 1 つまたは複数の $-Q_5 - T_5$ で任意選択的に置換されている。

40

【 0 1 1 4 】

たとえば、 R_7 はシクロペンチル、シクロヘキシルまたはテトラヒドロ - 2 H - チオピラニルであり、その各々が 1 つまたは複数の $-Q_5 - T_5$ で任意選択的に置換されている。

【 0 1 1 5 】

たとえば、 Q_5 は $NHC(O)$ であり、 T_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、各々である。

【 0 1 1 6 】

たとえば、1 つまたは複数の $-Q_5 - T_5$ はオキソである。

【 0 1 1 7 】

50

たとえば、 R_7 は 1 - オキシド - テトラヒドロ - 2 H - チオピラニルまたは 1 , 1 - ジオキシド - テトラヒドロ - 2 H - チオピラニルである。

【 0 1 1 8 】

たとえば、 Q_5 は結合であり、 T_5 はアミノ、モノ - $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、ジ - $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノである。

【 0 1 1 9 】

たとえば、 Q_5 は CO 、 $S(O)_2$ または $NHC(O)$ であり、 T_5 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルである。

【 0 1 2 0 】

たとえば、 R_8 は H、またはハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O - C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、アミノ、モノ - $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノおよびジ - $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノからなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基で任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【 0 1 2 1 】

たとえば、 R_8 は H、メチルまたはエチルである。

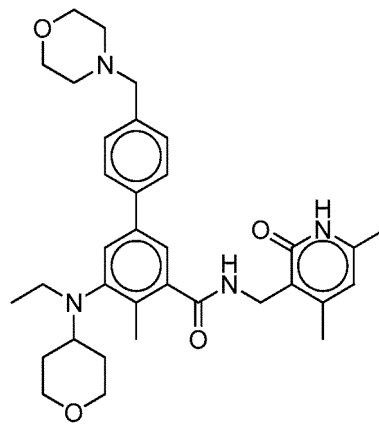
【 0 1 2 2 】

本開示の方法に好適な式 (I) ~ (V I a) の他の化合物は、米国特許出願公開第 2 0 1 2 0 2 6 4 7 3 4 号明細書および同第 2 0 1 4 0 1 0 7 1 2 2 号明細書に記載されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する。本開示の化合物は、一緒に、逐次的にまたは交互に投与されるのに好適な 1 つもしくは複数の他の治療剤または処置法との併用療法の一部としての投与に好適である。

【 0 1 2 3 】

一実施形態では、本明細書に開示の方法に好適な化合物は EPZ - 6 4 3 8 (タゼメトスタット) :

【 化 1 6 】



またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 2 4 】

本明細書に記載の EPZ - 6 4 3 8 またはその薬学的に許容される塩は、野生型および変異型の両方の EZH2 を標的するのに効力がある。EPZ - 6 4 3 8 は経口で生体利用可能であり、他のヒストンメチルトランスフェラーゼと比較して EZH2 に対する選択率が高い (すなわち、 K_i によると $> 20,000$ 倍の選択率)。重要なことであるが、EPZ - 6 4 3 8 は、標的とするメチル標識を阻害し、その結果、遺伝的であると定義された癌細胞をインビトロで死滅させる。動物モデルもまた、標的とするメチル標識を阻害することによる持続的なインビボでの有効性を示している。本明細書に記載の臨床試験結果はまた、EPZ - 6 4 3 8 の安全性および有効性も立証している。

【 0 1 2 5 】

一実施形態では、EPZ-6438またはその薬学的に許容される塩は、胚中心由来のリンパ腫を処置するために、被検体に、1日当たりおよそ100mg～およそ3200mg、たとえば、約100mg BID～約1600mg BID（たとえば、100mg BID、200mg BID、400mg BID、800mg BIDまたは1600mg BID）の用量で投与される。

【0126】

一実施形態では、EPZ-6438またはその薬学的に許容される塩は、R-CHOPの1つまたは複数の成分、BCL阻害剤、またはBCR阻害剤などの標準治療薬と併用して（同時にまたは逐次的に）投与される。併用療法のための治療剤は、たとえば、アリセルチブ、ダサチニブ、エンザスタウリン、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、トファシチニブ、JQ1、メトトレキサート、レナリドミド、OG-L002およびGSKJ4から選択され；好ましくはアリセルチブ、エンザスタウリン、ベムラフェニブ、ダサチニブ、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693およびJQ1から選択され、または好ましくはGDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693およびJQ1から選択され、または好ましくはアリセルチブ、エンザスタウリンおよびベムラフェニブから選択される。たとえば、EPZ-6438またはその薬学的に許容される塩（いずれも図1～6では「EPZ-6438」という）は、変異型EZH2または野生型EZH2の胚中心リンパ腫細胞株をもつ細胞株においてBCR/PI3K経路を標的する薬物と併用すると、相加効果または相乗効果を有する。たとえば、図1および3ならびに表2および3を参照されたい。ABCリンパ腫細胞株がEPZ-6438とBCR/PI3K経路を標的する薬物との併用に曝露されても、その細胞株において効果が観察されていない。重要なことであるが、EPZ-6438は、BCR/PI3K経路を標的する薬物と併用すると、胚中心B細胞リンパ腫（GCBリンパ腫）細胞株が野生型EZH2タンパク質を含むのか、変異型EZH2タンパク質を含むのかにかかわらず、GCBリンパ腫細胞株において相乗効果を示す。

【0127】

併用療法の他の実施形態または実施例は、同時係属出願、すなわち、国際出願PCT/US2014/069167号明細書、および国際公開第2013/155464号パンフレットとして公開されている国際出願PCT/US2013/036452号明細書に記載されており、その各々の内容全体を参照により本明細書に援用する。

【0128】

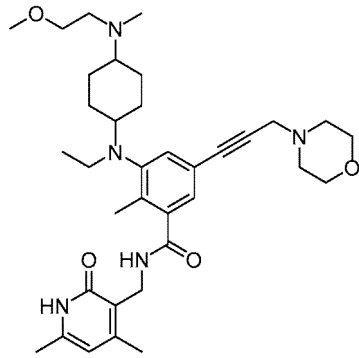
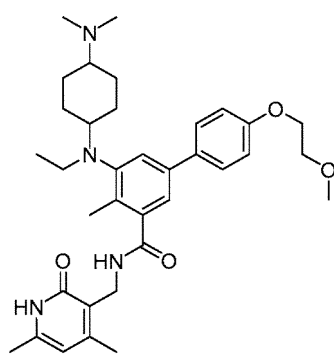
いくつかの実施形態では、本明細書で提起する任意の方法に使用することができる化合物（たとえば、EZH2阻害剤）は：

10

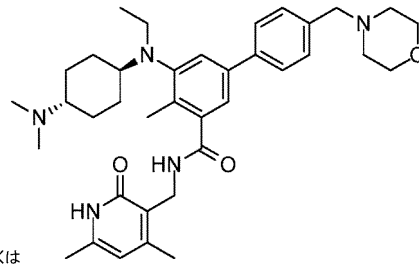
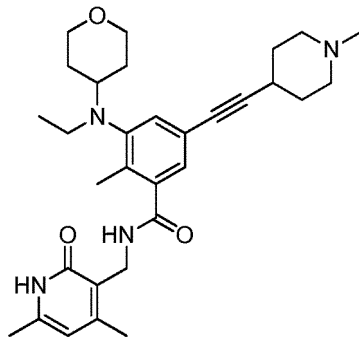
20

30

【化 1 7】



10



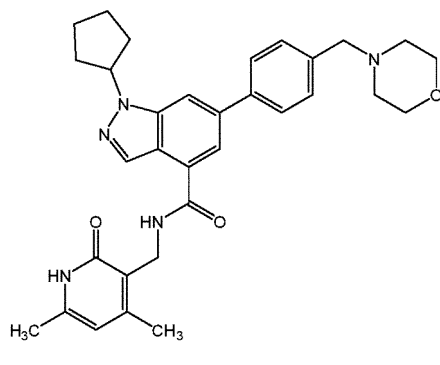
20

、もしくはそれらの立体異性体またはそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物である。

【 0 1 2 9】

ある種の実施形態では、本明細書で提起する任意の方法に使用することができる化合物は、化合物 E：

【化 1 8】



30

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 3 0】

いくつかの実施形態では、本明細書で提起する任意の方法に使用することができる化合物（たとえば、EZH2阻害剤）は、次式：

40

CC[C@H](C)N1C=C2C(=C1)C(=CC=C2C(=O)NC3C=C(C)C(=O)N3)C4=CC=C(N5CCNCC5)C=C4

10

【 0 1 3 1 】

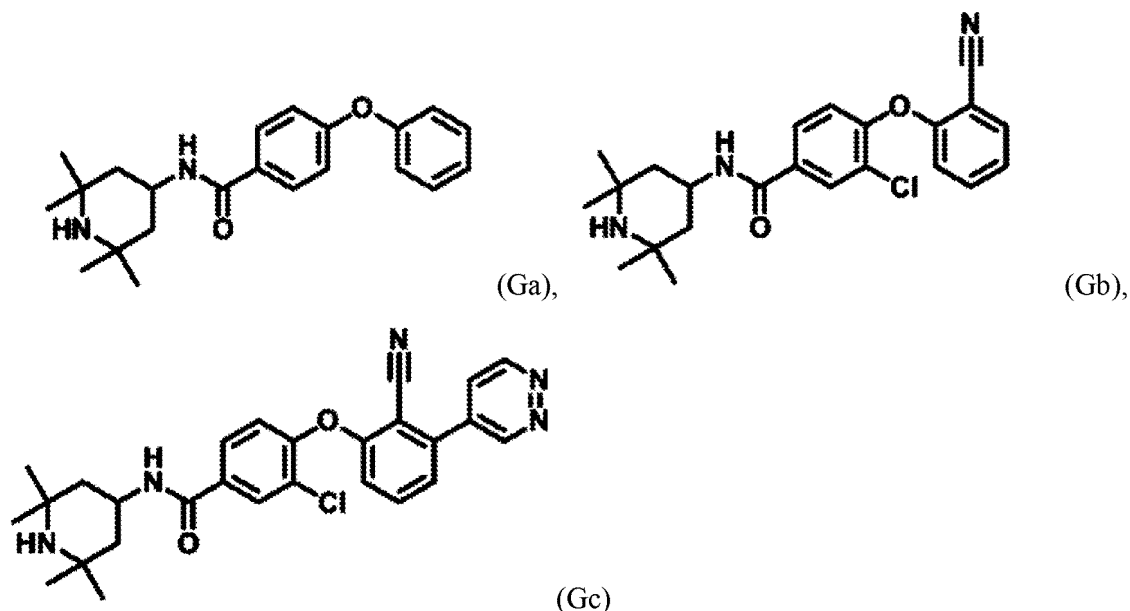
20

CCN(C)[C@H]1CCCC[C@@H]1N(C)C2=CC=C(C(=C2)C(=O)NC3=C(C)C(=O)N(C)C3)C4=CC=CC=C4 (F)

30

ある種の実施形態では、本明細書で提起する任意の方法に使用することができる化合物（たとえば、E Z H 2 阻害剤）は、化合物 G a ~ G c :

【化 2 1】



10

のうちいずれか、またはそれらの立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

20

【0133】

ある種の実施形態では、本明細書で提起する任意の方法に使用することができる化合物（たとえば、EZH2阻害剤）は、CPI-1205またはGSK343である。

【0134】

さらなる好適なEZH2阻害剤は、当業者には明らかであろう。本明細書で提供される戦略、処置法、方法、併用および組成物のいくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は米国特許第8,536,179号明細書（化合物の中でもとりわけGSK-126を記載しており、国際公開第2011/140324号パンフレットに相当し、これらの各々の内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているEZH2阻害剤である。

30

【0135】

本明細書で提供される戦略、処置法、方法、併用および組成物のいくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、国際公開第2014/124418号パンフレットとして公開されている国際出願PCT/US2014/015706号明細書、国際公開第2013/120104号パンフレットとして公開されている国際出願PCT/US2013/025639号明細書、および米国特許出願公開第2015/0368229号明細書として公開されている米国特許出願第14/839,273号明細書（これらの各々の内容全体を参照により本明細書に援用する）に記載されているEZH2阻害剤である。

【0136】

本明細書で使用する場合、「アルキル」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅またはC₆アルキル」または「C₁~C₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅またはC₆直鎖（線状）飽和脂肪族炭化水素基、およびC₃、C₄、C₅またはC₆分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。たとえば、C₁~C₆アルキルは、C₁アルキル基、C₂アルキル基、C₃アルキル基、C₄アルキル基、C₅アルキル基およびC₆アルキル基を含むことを意図している。アルキルの例として、以下に限定されるものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチルまたはn-ヘキシルなど1~6個の炭素原子を有する部分が挙げられる。

40

【0137】

ある種の実施形態では、直鎖または分岐アルキルは6個以下の炭素原子（たとえば、直

50

鎖の $C_1 \sim C_6$ 、分岐鎖の $C_3 \sim C_6$) を有し、別の実施形態では、直鎖または分岐アルキルは 4 個以下の炭素原子を有する。

【0138】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、3 ~ 30 個の炭素原子 (たとえば、 $C_3 \sim C_{10}$) を有する飽和または不飽和の、非芳香族炭化水素単環または多環 (たとえば、縮合環、架橋環またはスピロ環) 系をいう。シクロアルキルの例として、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、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびアダマンチルが挙げられるが、これに限定されるものではない。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、別段の指定のない限り、1 つまたは複数のヘテロ原子 (O、N、S または Se など) を有する、飽和または不飽和の非芳香族の、3 ~ 8 員単環系、7 ~ 12 員二環系 (縮合環、架橋環またはスピロ環) または 11 ~ 14 員三環系 (縮合環、架橋環またはスピロ環) をいう。ヘテロシクロアルキル基の例として、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル (tetrahyrofuranyl)、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、1, 4 - ジアゼパニル、1, 4 - オキサゼパニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタニル、2, 6 - ジアザスピロ [3.3] ヘプタニル、1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカニルおよび同種のもが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0139】

「任意選択的に置換されたアルキル」という用語は、非置換アルキル、または炭化水素骨格の 1 つまたは複数の炭素上の 1 つまたは複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルキルをいう。こうした置換基として、たとえば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ (アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ (アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

【0140】

「アリールアルキル」または「アラルキル」部分とは、アリールで置換されたアルキル (たとえば、フェニルメチル (ベンジル)) である。「アルキルアリール」部分は、アルキルで置換されたアリール (たとえば、メチルフェニル) である。

【0141】

本明細書で使用する場合、「アルキルリンカー」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 直鎖 (線状) 飽和二価脂肪族炭化水素基、および C_3 、 C_4 、 C_5 または C_6 分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。たとえば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーは、 C_1 アルキルリンカー基、 C_2 アルキルリンカー基、 C_3 アルキルリンカー基、 C_4 アルキルリンカー基、 C_5 アルキルリンカー基および C_6 アルキルリンカー基を含むことを意図している。アルキルリンカーの例として、以下に限定されるものではないが、

メチル (- CH₂ -)、エチル (- CH₂CH₂ -)、n - プロピル (- CH₂CH₂CH₂ -)、i - プロピル (- CHCH₃CH₂ -)、n - ブチル (- CH₂CH₂CH₂CH₂ -)、s - ブチル (- CHCH₃CH₂CH₂ -)、i - ブチル (- C(CH₃)₂CH₂ -)、n - ペンチル (- CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ -)、s - ペンチル (- CHCH₃CH₂CH₂CH₂ -) または n - ヘキシル (- CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ -) など 1 ~ 6 個の炭素原子を有する部分が挙げられる。

【 0 1 4 2 】

「アルケニル」は、上述のアルキルと長さが類似し、上述のアルキルへの置換が可能であるが、少なくとも 1 つの二重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。たとえば、「アルケニル」という用語は、直鎖アルケニル基 (たとえば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル)、および分岐アルケニル基を含む。ある種の実施形態では、直鎖または分岐アルケニル基はその骨格に 6 個以下の炭素原子 (たとえば、直鎖に対して C₂ ~ C₆、分岐鎖に対して C₃ ~ C₆) を有する。「C₂ ~ C₆」という用語は、2 ~ 6 個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。「C₃ ~ C₆」という用語は、3 ~ 6 個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。

【 0 1 4 3 】

「任意選択的に置換されたアルケニル」という用語は、非置換アルケニル、または 1 つまたは複数の炭化水素骨格の炭素原子上の 1 つまたは複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルケニルをいう。こうした置換基として、たとえば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ (アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ (アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

【 0 1 4 4 】

「アルキニル」は、上述のアルキルと長さが類似し、上述のアルキルへの置換が可能であるが、少なくとも 1 つの三重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。たとえば、「アルキニル」は、直鎖アルキニル基 (たとえば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル)、および分岐アルキニル基を含む。ある種の実施形態では、直鎖または分岐アルキニル基はその骨格に 6 個以下の炭素原子 (たとえば、直鎖に対して C₂ ~ C₆、分岐鎖に対して C₃ ~ C₆) を有する。「C₂ ~ C₆」という用語は、2 ~ 6 個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。「C₃ ~ C₆」という用語は、3 ~ 6 個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。

【 0 1 4 5 】

「任意選択的に置換されたアルキニル」という用語は、非置換アルキニル、または 1 つまたは複数の炭化水素骨格の炭素原子上の 1 つまたは複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルキニルをいう。こうした置換基として、たとえば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ (アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリ

10

20

30

40

50

ールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

【0146】

他の任意選択的に置換された部分(たとえば任意選択的に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール)は、非置換部分、および1つまたは複数の所定の置換基を有する部分の両方を含む。たとえば、置換されたヘテロシクロアルキルとして、1つまたは複数のアルキル基で置換されているもの、たとえば、2, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジニルおよび2, 2, 6, 6-テトラメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルが挙げられる。

10

【0147】

「アリール」は、少なくとも1つの芳香環を有するが、環構造に任意のヘテロ原子を有さない「結合された」環系、または多環系を含む、芳香族性を有する基を含む。例として、フェニル、ベンジル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

【0148】

「ヘテロアリール」基は、環構造に1~4個のヘテロ原子を有すること以外は上記で定義したようなアリール基であり、「複素環アリール」または「複素芳香族化合物」ということもある。本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される1つまたは複数のヘテロ原子、たとえば1個もしくは1~2個もしくは1~3個もしくは1~4個もしくは1~5個もしくは1~6個のヘテロ原子、または、たとえば1個、2個、3個、4個、5個もしくは6個のヘテロ原子とからなる安定な5員、6員もしくは7員単環式または7員、8員、9員、10員、11員もしくは12員二環式芳香族複素環式環を含むことを意図している。窒素原子は置換されていても、あるいは置換されていなくてもよい(すなわち、N、あるいは、RがHまたは定義された他の置換基であるNR)。窒素ヘテロ原子および硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化されていてもよい(すなわち、N=OおよびS(=O)_p、式中、p=1または2)。芳香族複素環のS原子およびO原子の総数は、1以下である点に留意されたい。

20

30

【0149】

ヘテロアリール基の例として、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンおよび同種のものが挙げられる。

【0150】

さらに、「アリール」および「ヘテロアリール」という用語は、多環式、たとえば、三環式、二環式アリール基およびヘテロアリール基、たとえば、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフトリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンを含む。

40

【0151】

多環式芳香環の場合、すべての環が芳香族(たとえば、キノリン)であってもよいが、環の1つのみが芳香族(たとえば、2, 3-ジヒドロインドール)であってもよい。また第2の環は縮合していても、あるいは架橋していてもよい。

【0152】

シクロアルキル、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は、1つまたは複数の環位置(例えば、環形成炭素またはNなどのヘテロ原子)において上記のような置換基、たとえば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、ア

50

ルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分で置換されていてもよい。アリールおよびヘテロアリール基はさらに、多環式系（たとえば、テトラリン、メチレンジオキシフェニル）を形成するように、芳香族でない脂環式環または複素環式環と縮合していても、あるいは架橋していてもよい。

【0153】

本明細書で使用する場合、「炭素環（carbocycle）」または「炭素環（carbocyclic ring）」は、そのいずれもが飽和でも、不飽和でも、あるいは芳香族でもよい、特定の数の炭素を有する任意の安定な単環式、二環式または三環式環を含むことを意図している。炭素環は、シクロアルキルおよびアリールを含む。たとえば、 $C_3 \sim C_{14}$ 炭素環は、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個または14個の炭素原子を有する単環式、二環式または三環式環を含むことを意図している。炭素環の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチルおよびテトラヒドロナフチルがあるが、これに限定されるものではない。炭素環の定義には、架橋環も含まれ、たとえば、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカンおよび[2.2.2]ビシクロオクタンがある。架橋環は、1個または複数個の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を連結すると生じる。一実施形態では、架橋環は、1個または2個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換する点に注意されたい。環が架橋されると、当該環について記載された置換基も架橋上に存在してもよい。さらに縮合環（たとえば、ナフチル、テトラヒドロナフチル）およびスピロ環も含まれる。

【0154】

本明細書で使用する場合、「複素環」または「複素環基」には、少なくとも1つの環ヘテロ原子（たとえば、N、OまたはS）を含む任意の環状構造（飽和、不飽和または芳香族）が含まれる。複素環にはヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールが含まれる。複素環の例として、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロチオフエン、ピペリジン、ピペラジン、オキセタン、ピラン、テトラヒドロピラン、アゼチジンおよびテトラヒドロフランが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0155】

複素環式基の例として、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H-, 6H-, 1-, 5-, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-

インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾール5 (4H) - オン、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシンドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H - 1, 2, 5 - チアジアジニル、1, 2, 3 - チアジアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 5 - トリアゾリル、1, 3, 4 - トリアゾリルおよびキサンテニルがあるが、これに限定されるものではない。

10

20

【0156】

「置換された」という用語は、本明細書で使用する場合、指定された原子上の任意の1つまたは複数の水素原子が、表記された基から選択された基で置き換えられていることを意味する。ただし、指定された原子の通常の原子価を超えず、かつ置換の結果、安定な化合物が得られるものとする。置換基がオキソまたはケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、原子上の2個の水素原子が置き換えられる。ケト置換基は芳香族部分には存在しない。環二重結合は、本明細書で使用する場合、隣接する2つの環原子間に形成される二重結合（たとえば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$ ）である。「安定な化合物」および「安定な構造」とは、ある化合物が、反応混合物から有用な程度の純度に単離されること、および有効な治療薬として製剤化することに耐えるのに十分に強いことを示すことを意図する。

30

【0157】

置換基との結合が、環内の2つの原子を連結する結合を横切るように示される場合、そうした置換基は、環内のどの原子に結合してもよい。ある置換基について、そうした置換基が所定の式の化合物の残部に結合している原子を示さずに記載される場合、そうした置換基は当該式のどの原子を介して結合してもよい。置換基および/または可変基の組み合わせも許容されるが、そうした組み合わせの結果、安定な化合物が得られる場合に限られる。

【0158】

任意の可変基（たとえば、 R_1 ）が、ある化合物の任意の構成要素または式に2回以上存在する場合、その各存在時の定義は、その他のすべての存在時の定義と無関係である。したがって、たとえば、ある基が0～2の R_1 部分で置換されているように示される場合、その基は、最大2つの R_1 部分で任意選択的に置換されていてもよく、各存在時の R_1 は、 R_1 の定義から独立に選択される。さらに、置換基および/または可変基の組み合わせも許容されるが、そうした組み合わせの結果、安定な化合物が得られる場合に限られる。

40

【0159】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、 $-OH$ または $-O^-$ を有する基を含む。

【0160】

本明細書で使用する場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ

50

およびヨードをいう。「過ハロゲン化」という用語は一般に、ある部分においてすべての水素原子がハロゲン原子で置き換えられていることをいう。「ハロアルキル」または「ハロアルコキシル」という用語は、1つまたは複数のハロゲン原子で置換されたアルキルまたはアルコキシルをいう。

【0161】

「カルボニル」という用語は、酸素原子に二重結合で連結された炭素を含む化合物および部分を含む。カルボニルを含む部分の例として、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、エステル、無水物などがあるが、これに限定されるものではない。

【0162】

「カルボキシル」という用語は、 $-COOH$ またはその $C_1 \sim C_6$ アルキルエステルをいう。

10

【0163】

「アシル」は、アシルラジカル ($R-C(O)-$) またはカルボニル基を含む部分を含む。「置換アシル」は、1つまたは複数の水素原子が、たとえば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ (アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ (アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分で置き換えられているアシル基を含む。

20

【0164】

「アロイル」は、カルボニル基に結合したアリールまたは芳香族複素環部分を有する部分を含む。アロイル基の例として、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシなどが挙げられる。

30

【0165】

「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」および「チオアルコキシアルキル」は、1つまたは複数の炭化水素骨格の炭素原子が酸素原子、窒素原子または硫黄原子で置き換えられている上記のようなアルキル基を含む。

【0166】

「アルコキシ」または「アルコキシル」という用語は、酸素原子に共有結合した置換および非置換アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基を含む。アルコキシ基またはアルコキシルラジカルの例として、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基およびペントキシ基があるが、これに限定されるものではない。置換アルコキシ基の例として、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ (アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ (アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シ

40

50

アノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族部分または芳香族複素環部分などの基で置換されていてもよい。ハロゲン置換アルコキシ基の例として、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシおよびトリクロロメトキシがあるが、これに限定されるものではない。

【0167】

「エーテル」または「アルコキシ」という用語は、2個の炭素原子またはヘテロ原子に結合した酸素を含む化合物または部分を含む。たとえば、この用語は、アルキル基に共有結合している酸素原子に共有結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基をいう「アルコキシアルキル」を含む。

【0168】

「エステル」という用語は、カルボニル基の炭素に結合している酸素原子に結合した炭素またはヘテロ原子を含む化合物または部分を含む。「エステル」という用語は、アルコキシカルボキシ基、たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニルなどを含む。

【0169】

「チオアルキル」という用語は、硫黄原子と連結したアルキル基を含む化合物または部分を含む。チオアルキル基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、カルボキシ酸、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノおよびアルキルアリアルアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族部分もしくは芳香族複素環部分などの基で置換されていてもよい。

【0170】

「チオカルボニル」または「チオカルボキシ」という用語は、硫黄原子に二重結合で連結された炭素を含む化合物および部分を含む。

【0171】

「チオエーテル」という用語は、2個の炭素原子またはヘテロ原子に結合した硫黄原子を含む部分を含む。チオエーテルの例として、アルクチオアルキル、アルクチオアルケニルおよびアルクチオアルキニルがあるが、これに限定されるものではない。「アルクチオアルキル」という用語は、アルキル基に結合している硫黄原子に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を有する部分を含む。同様に、「アルクチオアルケニル」という用語は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基が、アルケニル基に共有結合している硫黄原子に結合している部分をいう。アルクチオアルキニルは、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基が、アルキニル基に共有結合している硫黄原子に結合している部分をいう。

【0172】

本明細書で使用する場合、「アミン」または「アミノ」は、非置換または置換 NH_2 をいう。「アルキルアミノ」は、 $-\text{NH}_2$ の窒素が少なくとも1つのアルキル基に結合している化合物の基を含む。アルキルアミノ基の例として、ベンジルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、フェネチルアミノなどが挙げられる。「ジアルキルアミノ」は、 $-\text{NH}_2$ の窒素が少なくとも2つの別のアルキル基に結合している基を含む。ジアルキルアミノ基の例として、ジメチルアミノおよびジエチルアミノがあるが、これに限定されるものではない。「アリアルアミノ」および「ジアリアルアミノ」はそれぞれ、窒素が少なくとも1つまたは2つのアリアル基に結合している基を含む。「アミノアリアル」および「アミノ

10

20

30

40

50

「アリールオキシ」は、アミノで置換されたアリールおよびアリールオキシをいう。「アルキルアリールアミノ」、「アルキルアミノアリール」または「アリールアミノアルキル」は、少なくとも1つのアルキル基および少なくとも1つのアリール基に結合しているアミノ基をいう。「アルカミノアルキル」は、アルキル基にも結合している窒素原子に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基をいう。「アシルアミノ」は、窒素がアシル基に結合している基を含む。アシルアミノの例として、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、カルバモイル基およびウレイド基があるが、これに限定されるものではない。

【0173】

「アミド」または「アミノカルボキシ」という用語は、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合している窒素原子を含む化合物または部分を含む。この用語は、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合しているアミノ基に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を含む「アルカミノカルボキシ」基を含む。この用語はさらに、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合しているアミノ基に結合したアリール部分またはヘテロアリール部分を含む「アリールアミノカルボキシ」基を含む。「アルキルアミノカルボキシ」、「アルケニルアミノカルボキシ」、「アルキニルアミノカルボキシ」および「アリールアミノカルボキシ」という用語はそれぞれ、アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分およびアリール部分が窒素原子に結合し、その窒素原子がカルボニル基の炭素に結合している部分を含む。アミドは、直鎖アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環などの置換基で置換されていてもよい。アミド基上の置換基はさらに置換されていてもよい。

【0174】

窒素を含む本開示の化合物は、本明細書に開示されている方法に適した他の化合物を得るため、酸化剤（たとえば、3-クロロペルオキシ安息香酸（mCPBA）および/または過酸化水素）を用いた処理によりN-オキシドに変換してもよい。したがって、図示し特許請求の範囲に記載されているすべての窒素含有化合物は、原子価および構造が許容される場合、図示した化合物およびそのN-オキシド誘導体（N-OまたはN⁺-O⁻と表記することがある）の両方を含むものと見なされる。さらに、他の例では、本開示の化合物中の窒素は、N-ヒドロキシ化合物またはN-アルコキシ化合物に変換してもよい。たとえば、N-ヒドロキシ化合物は、酸化剤、たとえばm-CPBAによる親アミンの酸化により調製することができる。図示し特許請求の範囲に記載されているすべての窒素含有化合物はさらに、原子価および構造が許容される場合、図示した化合物とそのN-ヒドロキシ（すなわち、N-OH）誘導体およびN-アルコキシ（すなわち、N-OR（式中、Rは置換もしくは非置換C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルケニル、C₁~C₆アルキニル、3~14員炭素環または3~14員複素環である））誘導体との両方を包含する。

【0175】

「異性」は、化合物が同一の分子式を有するものの、その原子の結合順序またはその原子の空間配置が異なることを意味する。原子の空間配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれ、光学異性体と呼ばれることもある。逆のキラリティーの各エナンチオマー型を等量含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0176】

同一でない4つの置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。

【0177】

「キラル異性体」は、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして存在しても、あるいは「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物として存在してもよい。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置（RまたはS）により特徴付けてもよい。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間配置

をいう。検討対象のキラル中心に結合した置換基は、Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog に従いランク付けされる。(Cahn et al., Angew. Chem. Intern. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

【0178】

「幾何異性体」は、存在する原因が二重結合またはシクロアルキルリンカー（たとえば、1,3-シクロブチル）の周りの回転障壁であるジアステレオマーを意味する。これら配置は、接頭辞シスおよびトランス、またはカーン-インゴルド-プレログ順位則に従い各基が分子の二重結合に関して同じ側または反対側にあることを示すZおよびEにより、その名称により区別される。

10

【0179】

本開示の化合物は、異なるキラル異性体または幾何異性体として図示し得ることが理解されよう。さらに、化合物がキラル異性体型または幾何異性体型を有する場合、すべての異性体型が本開示の範囲に含まれることを意図しており、化合物の名称は任意の異性体型を除外するものではないことも理解されるべきである。

【0180】

さらに、こうした構造および本開示で考察された他の化合物は、そのすべてのアトロピック(atropic)異性体を含む。「アトロピック(atropic)異性体」は、2つの異性体の原子が空間で異なって配置されている立体異性体の1種である。アトロピック(atropic)異性体が存在する原因は、中心結合の周りの大きな基の回転障壁により引き起こされる回転の束縛である。こうしたアトロピック(atropic)異性体は典型的には混合物として存在するが、クロマトグラフィー技術の最近の進歩の結果、特定の場合、2つのアトロピック(atropic)異性体の混合物を分離することが可能になっている。

20

【0181】

「互変異性体」は、2つ以上の構造異性体が平衡状態で存在し、ある異性体型から別の異性体型に容易に変換される、それらの構造異性体の1つである。この変換の結果、水素原子が、隣接する共役二重結合の変化を伴って形式的に移動する。互変異性体は、溶液中で互変異性体のセットの混合物として存在する。互変異性が可能である溶液においては、互変異性体の化学平衡に達する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒およびpHを含むいくつかの要因によって異なる。互変異性化により相互変換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

30

【0182】

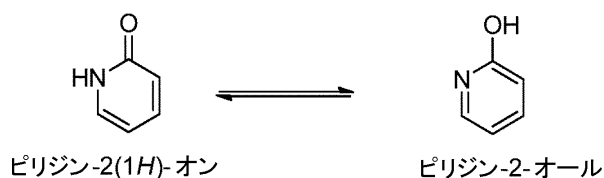
考えられる様々なタイプの互変異性のうち、2つが一般に観察される。ケト-エノール互変異性では、電子および水素原子の同時移動が起こる。環鎖互変異性は、糖鎖分子のアルデヒド基(-CHO)が同じ分子のヒドロキシ基(-OH)の1つと反応して、分子にグルコースに見られるような環式(環状)形態が生じた結果として起こる。

40

【0183】

一般的な互変異性のペアとして、ケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、複素環における(たとえば、グアニン、チミンおよびシトシンなどの核酸塩基における)アミド-イミド酸互変異性、イミン-エナミンおよびエナミン-エナミンがある。ケト-エノール平衡の例は、以下に示すように、ピリジン-2(1H)-オンと対応するピリジン-2-オールとの間の平衡である。

【化 2 2】



【0184】

本開示の化合物は異なる互変異性体として図示され得ることが理解されよう。さらに、化合物が互変異性型を有する場合、すべての互変異性型が本開示の範囲に含まれることを意図しており、化合物の名称は任意の互変異性体型を除外するものではないことも理解されるべきである。

10

【0185】

本開示の化合物には、化合物それ自体と、該当する場合、その塩およびその溶媒和物も含まれる。塩は、たとえば、アニオンと、アリール置換またはヘテロアリール置換されたベンゼン化合物上の正に荷電した基（たとえば、アミノ）との間で形成させることができる。好適なアニオンとして、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、重硫酸イオン、スルファミン酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、グルタミン酸イオン、グルクロン酸イオン、グルタル酸イオン、リンゴ酸イオン、マレイン酸イオン、コハク酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、トシル酸イオン、サリチル酸イオン、乳酸イオン、ナフタレンスルホン酸イオンおよび酢酸イオン（たとえば、トリフルオロ酢酸イオン）が挙げられる。「薬学的に許容されるアニオン」という用語は、薬学的に許容される塩を形成するのに好適なアニオンをいう。同様に、塩はまた、カチオンと、アリール置換またはヘテロアリール置換されたベンゼン化合物上の負に荷電した基（たとえば、カルボン酸イオン）との間で形成させることもできる。好適なカチオンとして、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。アリール置換またはヘテロアリール置換されたベンゼン化合物として、第四級窒素原子を含むその塩も含まれる。塩形態において、化合物対塩のカチオンまたはアニオンの比は、1：1でもよく、1：1以外の任意の割当量、たとえば、3：1、2：1、1：2または1：3でもよいことが理解されよう。加えて、本開示の化合物、たとえば、化合物の塩は、水和もしくは非水和（無水）形態で存在しても、あるいは他の溶媒分子との溶媒和物として存在してもよい。水和物の非限定的な例として、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例として、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

20

30

【0186】

「溶媒和物」は、化学量論量あるいは非化学量論量の溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。一部の化合物は、結晶性固体状態で一定のモル比の溶媒分子を捕捉する傾向があり、したがって溶媒和物を形成する。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコールートである。水和物は1つの物質分子と1つまたは複数の水分子の組み合わせにより形成され、水はその分子状態を H_2O として維持する。

40

【0187】

本明細書で使用する場合、「アナログ」という用語は、別の化学化合物と構造的に類似しているが、組成がやや異なる（異なる元素の原子による1つの原子の置き換え、または特定の官能基の存在、または別の官能基による1つの官能基の置き換えのように）化学化合物をいう。したがって、アナログは、参照化合物と機能および外観が類似または同様であるが、構造または起源が類似または同様でない化合物である。

【0188】

50

本明細書で定義した、「誘導体」という用語は、共通のコア構造を有するが、本明細書に記載するような様々な基で置換されている化合物をいう。たとえば、式(Ⅰ)で表される化合物はすべて、アリールまたはヘテロアリール置換ベンゼン化合物であり、共通のコアとして式(Ⅰ)を有する。

【0189】

「生物学的等価体」という用語は、ある原子または原子団と、別の概ね類似した原子または原子団との交換により生じる化合物をいう。生物学的等価性置換の目的は、親化合物に類似した生物学的特性を有する新しい化合物を作ることにある。生物学的等価性置換は、物理化学をベースにしても、あるいは位相幾何学をベースにしてもよい。カルボン酸の生物学的等価体の例として、アシルスルホンイミド、テトラゾール、スルホネートおよびホスホネートがあるが、これに限定されるものではない。たとえば、Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996を参照されたい。

【0190】

本開示は、本化合物に生じる原子の同位体をすべて含むことを意図している。同位体は、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例として、限定するものではないが、水素の同位体としてトリチウムおよびジウテリウムがあり、炭素の同位体としてC-13およびC-14がある。

【0191】

ある種の実施形態では、「併用療法」は、各治療剤が異なる時点で投与される、2つ以上の治療剤の逐次的な投与、ならびにこれらの治療剤またはこれらの治療剤の少なくとも2つの同時または実質的に同時の投与を包含することを意図する。同時投与は、たとえば、固定比率の各治療剤を含有する単一カプセル剤または治療剤の各々についての複数の単一カプセル剤を被検体に投与することによって達成することができる。各治療剤の逐次的または実質的に同時の投与は、以下に限定されるものではないが、経口経路、静注経路、筋肉内経路および粘膜組織による直接吸収を含む、任意の適切な経路により達成することができる。治療剤は、同じ経路によりまたは異なる経路により投与することができる。たとえば、選択された併用の最初の治療剤は静脈内注射により投与することができ、一方他の治療剤は経口投与することができる。あるいは、たとえば、治療剤をすべて経口投与することも、または静脈内注射により投与することもできる。治療剤はまた交互に投与してもよい。

【0192】

本開示のある種の態様では、本開示で注目する併用療法は、疾患または癌の処置において相乗効果をもたらすものである。「相乗効果」は、治療剤の併用の効力が単独投与されたいずれの薬剤の効果の合計よりも大きい場合として定義される。相乗効果はまた、化合物または他の治療剤のいずれについても単剤として投与することによって達成することができない効果でもあり得る。相乗効果には、以下に限定されるものではないが、腫瘍サイズの縮小、腫瘍増殖の阻害または被検体の生存期間の延長による癌処置の効果が含まれる。相乗効果にはまた、癌細胞生存率の低下、癌細胞死の誘導および癌細胞増殖の阻害または遅延も含まれ得る。

【0193】

ある種の態様では、「併用療法」はまた、他の生物学的に活性な成分および非薬物療法(たとえば、外科手術または放射線処置)とのさらなる併用における、上記の治療剤の投与も包含する。併用療法が非薬物処置をさらに含む場合、治療剤の併用と非薬物処置との共同作用からの有益な効果が達成される限り、非薬物処置は任意の好適な時期に行うことができる。たとえば、適合する症例では、非薬物処置が治療剤の投与のためにおそらく数日間または数週間も一時的に中断される場合でも依然として有益な効果が達成される。

【0194】

別の態様では、本開示の組成物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、アナログもしくは誘導体は、放射線療法と併用して投与することができる。放射線療法はまた、多

10

20

30

40

50

剤療法の一部として、本開示の組成物および本明細書に記載の別の化学療法剤と併用して適用することもできる。

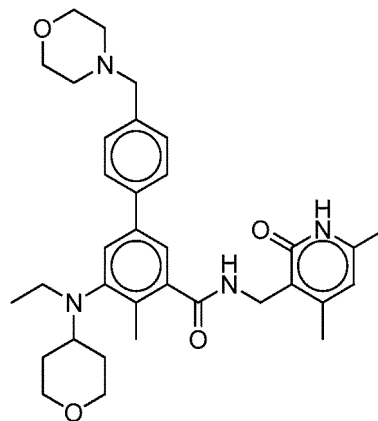
【0195】

併用療法は、たとえば、EPZ-6438と1つまたは複数の他の治療剤との各々が別個に製剤され、投与されるような2種以上の薬剤を投与することによって、または単一製剤にした2種以上の薬剤を投与することによって、達成され得る。他の併用もまた、併用療法に包含される。たとえば、2剤と一緒に製剤し、第3の薬剤を含む別個の製剤と併せて投与することができる。併用療法における2種以上の薬剤は同時に投与することができるが、そうである必要はない。たとえば、第1の薬剤（または薬剤の併用）の投与は、第2の薬剤（または薬剤の併用）の投与の数分前、数時間前、数日前または数週間前にすることができる。したがって、2種以上の薬剤は、互いに数分以内、もしくは互いに1、2、3、6、9、12、15、18もしくは24時間以内、もしくは互いに1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14日以内、または互いに2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10週間以内に投与することができる。場合によっては、間隔をさらに一層長くすることが可能である。多くの場合、併用療法に使用される2種以上の薬剤は患者の体内に同時に存在することが望ましいが、そうである必要はない。

【0196】

本発明はまた、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と、本明細書に開示している1つまたは複数の他の治療剤とを、薬学的に好適なキャリアまたは賦形剤と混合して、本明細書に記載の疾患または状態を処置または予防するための用量で含む医薬組成物も提供する。一態様では、本発明はまた、本開示の任意の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1つまたは複数の治療剤とを、薬学的に好適なキャリアまたは賦形剤と混合して、本明細書に記載の疾患または状態を処置または予防するための用量で含む医薬組成物も提供する。別の態様では、本発明はまた、EPZ-6438

【化23】



またはその薬学的に許容される塩と、1つまたは複数の治療剤とを、薬学的に好適なキャリアまたは賦形剤と混合して、本明細書に記載の疾患または状態を処置または予防するための用量で含む医薬組成物も提供する。本発明の医薬組成物はまた、他の治療剤または治療法と併用して、同時に、逐次的にまたは交互に投与することもできる。

【0197】

一実施形態では、EPZ-6438の医薬組成物は、アリセルチブ、ダサチニブ、エンザスタウリン、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、トファシチニブ、JQ1、メトトレキサート、レナリドミド、OG-L002およびGSKJ4から選択される（好ましくはダサチニブ、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693およびJQ1から選択される、または好ましくはGDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693

および J Q 1 から選択される) 別の治療剤の医薬組成物と同時に投与される。別の実施形態では、E P Z - 6 4 3 8 の医薬組成物は、E P Z - 6 4 3 8 と、アリセルチブ、ダサチニブ、エンザスタウリン、G D C 0 0 6 8、G S K 1 0 7 0 9 1 6、G S K 2 1 2 6 4 5 8、G S K 6 9 0 6 9 3、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、トファシチニブ、J Q 1、メトトレキサート、レナリドミド、O G - L 0 0 2 および G S K J 4 から選択される(好ましくはダサチニブ、G D C 0 0 6 8、G S K 1 0 7 0 9 1 6、G S K 2 1 2 6 4 5 8、G S K 6 9 0 6 9 3 および J Q 1 から選択される、または好ましくは G D C 0 0 6 8、G S K 1 0 7 0 9 1 6、G S K 2 1 2 6 4 5 8、G S K 6 9 0 6 9 3 および J Q 1 から選択される) 別の治療剤との併用投与の前に投与される。さらに別の実施形態では、E P Z - 6 4 3 8 の医薬組成物は、E P Z - 6 4 3 8 と、アリセルチブ、ダサチニブ、エンザスタウリン、G D C 0 0 6 8、G S K 1 0 7 0 9 1 6、G S K 2 1 2 6 4 5 8、G S K 6 9 0 6 9 3、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、トファシチニブ、J Q 1、メトトレキサート、レナリドミド、O G - L 0 0 2 および G S K J 4 から選択される(好ましくはダサチニブ、G D C 0 0 6 8、G S K 1 0 7 0 9 1 6、G S K 2 1 2 6 4 5 8、G S K 6 9 0 6 9 3 および J Q 1 から選択される、または好ましくは G D C 0 0 6 8、G S K 1 0 7 0 9 1 6、G S K 2 1 2 6 4 5 8、G S K 6 9 0 6 9 3 および J Q 1 から選択される) 別の治療剤との併用投与の後に投与される。

10

【0198】

「医薬組成物」とは、本開示の化合物を、被検体への投与に好適な形態で含む製剤のことである。本開示の化合物および本明細書に記載の1つまたは複数の他の治療剤は各々、個々に製剤化することもでき、活性成分を任意に組み合わせて複数の医薬組成物に製剤化することもできる。したがって、各医薬組成物の剤形に基づいて1つまたは複数の投与経路が適切に選択され得る。あるいは、本開示の化合物と本明細書に記載の1つまたは複数の他の治療剤とを1つの医薬組成物に製剤化することができる。

20

【0199】

一実施形態では、医薬組成物はバルクまたは単位剤形である。単位剤形は、たとえば、カプセル、I V バッグ、錠剤、エアロゾル吸入器の単一ポンプまたはバイアルなど種々の形態のいずれかである。単位用量の組成物における活性成分(たとえば、開示された化合物またはその塩、水和物、溶媒和物または異性体の製剤)の量は有効量であり、関連する個々の処置に応じて変化する。当業者であれば、患者の年齢および状態によって投薬量を日常的に変える必要があることもあることを理解するであろう。投薬量はまた投与経路によって異なる。経口、経肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、口腔内、舌下、胸膜内、髄腔内、鼻腔内および同種のものなど種々の経路を意図している。本開示の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形として、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチ剤および吸入薬が挙げられる。一実施形態では、活性化合物は、滅菌条件下で薬学的に許容されるキャリアと、必要とされる任意の防腐剤、バッファーまたは噴霧剤と混合される。

30

【0200】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」という語句とは、化合物、アニオン、カチオン、材料、組成物、キャリアおよび/または剤形が、適切な医学的判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を回避しつつ、合理的なベネフィット/リスク比に見合っヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに好適であることをいう。

40

【0201】

「薬学的に許容される賦形剤」は、医薬組成物の調製に有用であり、かつ一般に安全で無毒性であり、生物学的にもあるいは他の点でも望ましい賦形剤を意味し、動物用途のほか、ヒトの医薬用途に許容可能な賦形剤を含む。本明細書および特許請求の範囲に使用される「薬学的に許容される賦形剤」は、そうした賦形剤の1種および2種以上の両方を含む。

50

【 0 2 0 2 】

本開示の医薬組成物は、その目的の投与経路に適合するように製剤化される。投与経路の例として、非経口投与、たとえば、静脈内投与、皮内投与、皮下投与、経口投与（たとえば、吸入）、経皮投与（局所）、および経粘膜投与が挙げられる。非経口用途、皮内用途または皮下用途に使用される溶液または懸濁液として、以下の成分：無菌希釈液、たとえば食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒；抗菌薬、たとえばベンジルアルコールまたはメチルパラベン；酸化防止剤、たとえばアスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム；キレート化剤、たとえばエチレンジアミン四酢酸；バッファ、たとえばアセテート、シトレートまたはホスフェート、および張度調整剤、たとえば塩化ナトリウムまたはブドウ糖を挙げることができる。pHは、酸または塩基、たとえば塩酸または水酸化ナトリウムで調整することができる。非経口調製物は、ガラスもしくはプラスチック製のアンプル、ディスポーザブルシリンジまたはマルチドーズバイアルに封入してもよい。

10

【 0 2 0 3 】

本開示の化合物または医薬組成物は、化学療法処置に現在使用されるよく知られた方法の多くで被検体に投与することができる。たとえば、癌の処置では、本開示の化合物を腫瘍に直接注射しても、血流中もしくは体腔に注射しても、あるいは経口投与しても、あるいはパッチを用いて経皮適用してもよい。選択される用量は効果的な処置となるのに十分であるが、許容できない副作用を引き起こすほど高くないようにすべきである。病状の状況（たとえば、癌、前癌および同種のもの）および患者の健康については好ましくは、処置中および処置後相当期間、詳細にモニターすべきである。

20

【 0 2 0 4 】

「治療有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、特定された疾患または状態を処置、軽減または予防する、あるいは検出可能な治療効果または阻害効果を示す医薬剤の量をいう。効果は、当該技術分野において公知の任意のアッセイ方法により検出することができる。被検体の正確な有効量は、被検体の体重、大きさおよび健康；その状態の性質および程度；ならびに投与のために選択した治療法または併用療法によって異なる。たとえば、EZH2阻害剤の治療有効量は、EZH2野生型の胚中心B細胞リンパ腫の患者用とEZH2変異型の胚中心B細胞リンパ腫の患者用とで異なる場合がある。特定の状況に対する治療有効量は、臨床医の技能および判断の範囲内にある日常的な試行により決定することができる。

30

【 0 2 0 5 】

ある種の実施形態では、併用される各医薬剤の治療有効量は、各薬剤を単独で用いる単剤療法と比較して、併用した場合の方が少ない。このように治療有効量が少なければ、治療レジメンの毒性が低くなり得る。

【 0 2 0 6 】

いずれの化合物でも、治療有効量は、たとえば、腫瘍性細胞の細胞培養アッセイ、または動物モデル、通常ラット、マウス、ウサギ、イヌもしくはブタを用いて最初に推定することができる。動物モデルはさらに、適切な濃度範囲および投与経路を判定するのに使用してもよい。次いでこうした情報を使用して、ヒトの投与に有用な用量および経路を判定することができる。治療／予防有効性および毒性は、細胞培養または実験動物を対象とした標準的な薬学的手順、たとえば、ED₅₀（集団の50％で治療効果のある用量）およびLD₅₀（集団の50％致死用量）により判定することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比は治療係数であり、LD₅₀ / ED₅₀比で表すことができる。好ましいのは、大きな治療係数を示す医薬組成物である。投薬量は、利用する剤形、患者の感受性および投与経路によってこの範囲内で変わってもよい。

40

【 0 2 0 7 】

投薬量および投与は、十分なレベルの活性剤を与えるか、または所望の効果を維持するように調整される。考慮に入れてもよい因子として、病状の重症度、被検体の一般的な健康状態、被検体の年齢、体重および性別、食事、投与の時間および頻度、薬剤の組み合わせ

50

せ、反応感受性、ならびに治療に対する忍容性／反応が挙げられる。長時間作用性医薬組成物は、特定の製剤の半減期およびクリアランス速度によって3～4日毎、毎週あるいは2週に1回投与してもよい。

【0208】

本発明の活性化化合物を含む医薬組成物は、一般に知られた方法で、たとえば、従来の混合プロセス、溶解プロセス、造粒プロセス、糖衣錠製造プロセス、研和プロセス、乳化プロセス、カプセル化プロセス、封入プロセスまたは凍結乾燥プロセスによって製造することができる。医薬組成物は、活性化化合物を薬学的に使用することができる調製物に加工しやすくする賦形剤および／または助剤を含む、1種もしくは複数種の薬学的に許容されるキャリアを用いて従来の方法で製剤化してもよい。言うまでもなく、適切な製剤は選択された投与経路によって異なる。

10

【0209】

注射用途に好適な医薬組成物は、無菌水溶液（水溶性の場合）または分散液、および必要に応じて調製される無菌注射用溶液または分散液用の無菌粉末を含む。静脈内投与では、好適なキャリアとして、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF, Parsippany, N.J.）またはリン酸塩緩衝生理食塩水（PBS）が挙げられる。すべての場合において、組成物は無菌でなければならず、シリンジ操作が容易である程度の流動性があるべきである。組成物は、製造および保存条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの混入微生物の作用を防止しなければならない。キャリアは、たとえば、水、エタノール、ポリオール（たとえば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールならびに同種のもの）およびこれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒であってもよい。適切な流動性は、たとえば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合には、必要とされる粒度の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、たとえば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルおよび同種のものの使用により達成することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、たとえば、糖、多価アルコール、たとえばマニトールおよびソルビトール、ならびに塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の吸収の持続化は、組成物に吸収を遅らせる薬、たとえば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含ませることにより行うことができる。

20

30

【0210】

無菌注射溶液は、必要量の活性化化合物を、必要に応じて上記に列挙した1つの成分または成分の組み合わせと共に適切な溶媒に加え、続いて濾過滅菌を行うことにより調製することができる。一般に、分散液は、基本的な分散媒および上記に列挙したものから必要とされる他の成分を含む無菌ビヒクルに活性化化合物を加えることにより調製される。無菌注射溶液の調製用の無菌粉末の場合、調製方法は真空乾燥およびフリーズドライであり、これにより活性成分と任意の所望の追加成分との、前もって滅菌濾過した溶液から、活性成分と任意の所望の追加成分との粉末が得られる。

【0211】

経口組成物は一般に、不活性希釈剤または食用の薬学的に許容されるキャリアを含む。経口組成物はゼラチンカプセルに封入しても、あるいは錠剤に圧縮してもよい。経口治療投与の目的上、活性化化合物を賦形剤と混合し、錠剤、トローチ剤またはカプセル剤の形態で使用してもよい。経口組成物はさらに、洗口剤として使用される液体キャリアを用いて調製してもよく、液体キャリア中の化合物は経口適用し、すすいで吐き出すかまたは飲み込む。薬学的に適合する結合剤および／または補助剤を組成物の一部として含めてもよい。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤および同種のものは、性質の類似した以下の成分または化合物：バインダー、たとえば微結晶性セルロース、トラガントゴムまたはゼラチン；賦形剤、たとえばデンプンまたはラクトース、崩壊剤、たとえばアルギン酸、Primogelまたはコーンスターチ；滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウムまたはSterotes；流動促進剤、たとえばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、たとえばスク

40

50

ローズまたはサッカリン；または着香剤、たとえばペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香味料のいずれかを含んでもよい。

吸入による投与では、化合物は、好適な噴射剤、たとえば、二酸化炭素などのガスを含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で送達される。

【0212】

全身投与はまた、経粘膜または経皮手段によるものでもよい。経粘膜または経皮投与では、透過対象のバリアに適した浸透剤を製剤に使用する。こうした浸透剤は一般に当該技術分野において公知であり、たとえば、経粘膜投与の場合、界面活性剤、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、鼻スプレーまたは坐剤の使用により達成することができる。経皮投与では、活性化合物を一般に当該技術分野において公知の軟膏、膏薬、ゲルまたはクリームに製剤する。

10

【0213】

活性化合物は、化合物の身体からの急速な排除を防ぐ薬学的に許容されるキャリア、たとえばインプラントおよびマイクロカプセル化送達系などの放出制御製剤と共に調製してもよい。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの生分解性生体適合性ポリマーを使用してもよい。こうした製剤を調製するための方法は、当業者に明らかであろう。こうした材料はさらに、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. から市販品として入手することができる。リポソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いて感染細胞を標的としたリポソームを含む）も、薬学的に許容されるキャリアとして使用することができる。これらは、たとえば米国特許第4,522,811号明細書に記載されているような当業者に公知の方法に従い調製することができる。

20

【0214】

投与のしやすさおよび投薬量の均一性のため、経口または非経口組成物を投薬単位剤形で製剤化すると特に有利である。投薬単位剤形とは、本明細書で使用する場合、単位投薬量として処置対象の被検体に適した物理的に分離した単位をいい、各単位は、必要とされる薬学的キャリアと共に、所望の治療効果を発揮するように計算された所定量の活性化合物を含む。本開示の投薬単位剤形の規格は、活性化合物の特有の特徴および達成されるべき個々の治療効果により決定され、それらに直接左右される。

30

【0215】

治療用途では、本明細書に記載のEZH2阻害剤化合物、本明細書に記載の他の治療剤、本開示の化合物と1つまたは複数の他の治療剤とを含む組成物、または本開示に従い使用される医薬組成物の投薬量は、選択される投薬量に影響を与える数ある要因の中でも、薬剤、レシピエント患者の年齢、体重および臨床状態、ならびに療法を行う臨床医または開業医の経験および判断によって異なる。一般に、用量は、腫瘍の増殖を遅延させる、そして好ましくは退縮させる、さらに好ましくは癌を完全に退縮させるのに十分であるべきである。投薬量は、単回投与、分割投与または連続投与で約0.01mg/kg/日～約5000mg/kg/日の範囲であってもよい。好ましい態様では、投薬量は約1mg/kg/日～約1000mg/kg/日の範囲であってもよい。一態様では、用量は約0.1mg/日～約50g/日；約0.1mg/日～約25g/日；約0.1mg/日～約10g/日；約0.1mg～約3g/日；または約0.1mg～約1g/日の範囲であってもよい（投与はkg単位の患者の体重、m²単位の体表面積および年齢に応じて調整してもよい）。医薬剤の有効量は、臨床医または他の適格な観察者により認められる改善が客観的に特定できる量である。たとえば、患者の腫瘍の退縮は、腫瘍の直径を基準に測定してもよい。腫瘍の直径の減少は退縮を示す。退縮はさらに、処置を中止した後に再発する腫瘍がないことによっても示される。本明細書で使用する場合、「投薬量効果的方法」という用語は、活性化合物の量が被検体または細胞で所望の生物学的作用を発揮することをいう。

40

50

【0216】

医薬組成物は、投与説明書と共に容器、パックまたはディスペンサーに含めてもよい。

【0217】

本開示の組成物はさらに塩を形成することができる。本開示の組成物は、たとえば、モノ - 、ジ - 、トリ - など、分子につき1つを超す塩を形成することができる。こうした形態もすべて、特許請求の範囲に開示されている発明の範囲内にあることを意図している。

【0218】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸性塩または塩基性塩を作ることにより修飾された本開示の化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例として、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩、および同種のものがあるが、これに限定されるものではない。薬学的に許容される塩は、たとえば、無毒性無機酸または有機酸から形成された親化合物の従来の無毒性塩または第四級アンモニウム塩を含む。たとえば、そうした従来の無毒性塩として、2 - アセトキシ安息香酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、1, 2 - エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバム酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、サブ酢酸 (subacetic)、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸および一般に存在するアミン酸、たとえば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどから選択される無機酸および有機酸から得られるものがあるが、これに限定されるものではない。

【0219】

薬学的に許容される塩の他の例として、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルピン酸、マロン酸、3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、桂皮酸、4 - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4 - メチルピシクロ - [2.2.2] - オクト - 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、ムコン酸および同種のもものが挙げられる。本開示はさらに、親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、たとえば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンに置き換えられている場合、あるいは有機塩基、たとえばエタノールアミン、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 - メチルグルカミンおよび同種のものとの配位している場合に形成される塩を包含する。

【0220】

薬学的に許容される塩への言及にはすべて、同じ塩の溶媒付加体 (溶媒和物) が含まれることを理解すべきである。

【0221】

本開示の組成物はさらに、エステル、たとえば、薬学的に許容されるエステルとして調製してもよい。たとえば、化合物のカルボン酸官能基をその対応するエステル、たとえば、メチル、エチルまたは他のエステルに変換してもよい。さらに、化合物のアルコール基をその対応するエステル、たとえば、アセテート、プロピオネートまたは他のエステルに変換してもよい。

【0222】

本組成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、経口、経鼻、経皮、経肺、吸入、口腔内、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸内、胸膜内、髄腔内および非経口で投与される。一実施形態では、化合物は経口投与される。当業者であれば、特定の投与経路の利点を認識するであろう。

【0223】

化合物を利用する投与レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医学的狀態；処置対象の狀態の重症度；投与経路；患者の腎機能および肝機能；ならびに利用される個々の化合物またはその塩など種々の因子に従い選択される。通常の知識を有する医師または獣医師であれば、当該狀態の進行を予防、防止または停止するのに必要な薬剤の有効量を容易に判定し、処方することができる。

【0224】

開示した化合物の製剤および投与のための技術は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)で確認することができる。一実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容されるキャリアまたは希釈薬と組み合わせて医薬調製物に使用される。好適な薬学的に許容されるキャリアとして、不活性な固体充填剤または希釈薬、および無菌水溶液または有機溶液が挙げられる。本化合物は、本明細書に記載の範囲の所望の投薬量を与えるのに十分な量でそうした医薬組成物中に存在する。

【0225】

本明細書に使用されるパーセンテージおよび比率はすべて、他に記載がない限り、重量による。本発明の他の特徴と利点は様々な例から明らかである。提示した例は、本発明を実施する際に有用な様々な要素および方法を説明するものである。こうした例は、特許請求の範囲に記載されている発明を限定するものではない。本開示に基づき、当業者であれば、本発明を実施するのに有用な他の要素および方法を特定し、利用することができる。

【0226】

本明細書で使用する場合、「それを必要とする被検体」とは、胚中心由来のリンパ腫を有する被検体、または一般集団と比較してそうした障害を発症するリスクの高い被検体である。それを必要とする被検体は前癌性狀態を有していてもよい。「被検体」には哺乳動物が含まれる。哺乳動物は、たとえば、任意の哺乳動物、たとえば、ヒト、霊長類、トリ、マウス、ラット、家禽、イヌ、ネコ、雌ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジまたはブタであってもよい。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【0227】

本開示の被検体は、胚中心由来のリンパ腫と診断されている、その症状を有する、またはそれを発症するリスクのある任意のヒト被検体を含む。本発明の被検体は、変異型EZH2または野生型EZH2を発現している、またはEZH2遺伝子に変異を有する、もしくは野生型EZH2遺伝子を有する、任意のヒト被検体を含む。たとえば、変異型EZH2は1つまたは複数の変異を含み、その変異は置換、点変異、ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失もしくは挿入または本明細書に記載の他の任意のEZH2変異である。

【0228】

本発明の被検体はまた、PMBC Lと診断されている、その症状を有する、またはそれを発症するリスクのある任意のヒト被検体も含む。本発明の被検体は、変異型EZH2または野生型EZH2を発現している、またはEZH2遺伝子に変異を有する、もしくは野生型EZH2遺伝子を有する、任意のヒト被検体を含む。たとえば、変異型EZH2は1つまたは複数の変異を含み、その変異は置換、点変異、ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失もしくは挿入または本明細書に記載の他の任意のEZH2変異である。

【0229】

それを必要とする被検体は、難治性癌または耐性癌を有していてもよい。「難治性癌または耐性癌」とは、処置に反応しない癌を意味する。癌は処置の初期に耐性である場合もあり、処置中に耐性になる場合もある。いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は、直近の療法による寛解後に癌が再発している。いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は、癌処置に有効な既知の療法をすべて受けて無効であった。いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は少なくとも1つの従来療法を受けた。ある種の実施形態では、従来療法は単剤療法である。ある種の実施形態では、従来療法は併用療法

である。

【0230】

いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は、以前の療法の結果として二次癌を有してもよい。「二次癌」は、以前の発癌性療法、たとえば化学療法によって、またはその結果として発生する癌を意味する。

【0231】

被検体はまた、EZH2ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤または他の任意の治療剤に対して耐性を示すこともある。

【0232】

本開示はまた、胚中心由来のリンパ腫を有する、または縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫(PMBCL)を有する被検体のための療法を選択する方法も特徴とする。本方法は、本明細書に記載の1つまたは複数のEZH2変異の有無を被検体由来のサンプル中に検出するステップ、および1つまたは複数のEZH2変異の有無に基づいて、胚中心由来のリンパ腫を処置するための、またはPMBCLを処置するための療法を選択するステップを含む。一実施形態では、療法は、被検体に、本明細書に記載のEZH2阻害剤の治療有効量を投与することを含む。一実施形態では、本方法は、被検体に、治療有効量の標準治療薬を投与することをさらに含む。EZH2変異の有無は、当技術分野において公知の任意の好適な方法を使用して検出することができる。本明細書に記載の方法および使用は、本開示の組成物(たとえば、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、単独で、または1つもしくは複数の第2の治療剤と組み合わせて含む組成物)を、当該方法および使用を必要とする被検体に投与する前および/または後に、本明細書に記載の1つまたは複数のEZH2変異の有無を、当該被検体由来のサンプル中に検出するステップを含むことができる。

【0233】

本開示は、被検体における本明細書に記載の1つまたは複数のEZH2変異の遺伝子スクリーニングにより、胚中心由来のリンパ腫を有する、またはそれを有するリスクのある被検体に個別化した、医療、処置および/または癌の管理を提供する。たとえば、本開示は、療法に対する被検体の反応性を判定して、被検体が療法に反応性がある場合、被検体に本開示の組成物を投与することにより、それを必要とする被検体の胚中心由来のリンパ腫の症状を処置または緩和する方法を提供する。被検体の反応性が判定されたならば、治療有効量の組成物、たとえば、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、単独あるいは1つまたは複数の第2の治療剤と組み合わせて、を含む組成物を投与することができる。組成物の治療有効量は、当業者が判定することができる。

【0234】

本明細書で使用する場合、「反応性」という用語は、「反応性のある」、「感受性のある」および「感受性」と同義であり、本開示の組成物を投与されたときに被検体が治療反応を示す、たとえば、被検体の腫瘍細胞または腫瘍組織がアポトーシスおよび/もしくは壊死を起こし、かつ/または成長、分裂もしくは増殖の低下を示すことを意味する。この用語はまた、被検体が、本開示の組成物を投与されたときに一般集団と比較して、治療反応を示す、たとえば、被検体の腫瘍細胞または腫瘍組織がアポトーシスおよび/もしくは壊死を起こし、かつ/または成長、分裂もしくは増殖の低下を示す確率が高くなることまたは高いことを意味する。

【0235】

「サンプル」は、被検体から得られた任意の生物学的サンプルを意味し、以下に限定されるものではないが、細胞、組織サンプル、体液(粘液、血液、血漿、血清、尿、唾液および精液があるが、これに限定されるものではない)、腫瘍細胞および腫瘍組織がある。好ましくは、サンプルは、骨髓、末梢血細胞、血液、血漿および血清から選択される。サンプルは、処置または検査中の被検体から得てもよい。あるいはサンプルは、当該技術分野における通常の業務に従い医師が採取してもよい。

【0236】

本明細書で使用する場合、「候補化合物」とは、その化合物が細胞、組織、系、動物またはヒトにおいて研究者または臨床医が求めている所望の生物学的または医学的反応を惹起する可能性が高いかどうかを判定するため、1つまたは複数のインビトロまたはインビボでの生物学的アッセイで試験したことがあるあるいは試験する予定の本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物をいう。候補化合物は、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である。生物学的または医学的反応は、癌の処置であってもよい。生物学的または医学的反応は、細胞増殖性障害の処置または予防であってもよい。インビトロまたはインビボでの生物学的アッセイとして、以下に限定されるものではないが、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、インビトロ細胞生存率アッセイおよび本明細書に記載のアッセイを挙げることができる。

10

【0237】

本明細書で使用する場合、「処置すること」または「処置する」は、疾患、状態または障害の対処を目的とした患者の管理およびケアをいい、疾患、状態もしくは障害の症状または合併症を緩和するため、あるいは疾患、状態もしくは障害を除去するため本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む。

【0238】

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はまた、疾患、状態または障害を予防するために使用してもよい。本明細書で使用する場合、「予防すること」または「予防する」は、疾患、状態もしくは障害の症状または合併症の発症を減少または除去することをいう。

20

【0239】

本明細書で使用する場合、「緩和する」という用語は、障害の徴候または症状の重症度を低下させるプロセスを記載することを意図している。重要な点として、徴候または症状は、除去することなく緩和することができる。好ましい実施形態では、本開示の医薬組成物を投与すると徴候または症状が除去されるが、しかしながら、除去は必須ではない。効果的な投薬量は徴候または症状の重症度を低下させると予想される。たとえば、複数の部位で起こり得る癌などの障害の徴候または症状は、複数の部位の少なくとも1つで癌の重症度が低下すると緩和される。

【0240】

30

本明細書で使用する場合、「重症度」という用語は、癌が前癌性または良性状態から悪性状態に変化する可能性を記載することを意図している。あるいは、またはさらに、重症度は、たとえば、TNM方式(International Union Against Cancer(UICC))およびAmerican Joint Committee on Cancer(AJCC)により認められた)により、あるいは他の当該技術分野において承認されている方法により癌の病期を記載することを意図している。癌の病期とは、原発腫瘍の位置、腫瘍の大きさ、腫瘍数およびリンパ節転移(癌のリンパ節への広がり)などの因子に基づく癌の程度または重症度をいう。あるいは、またはさらに、重症度は、当該技術分野において承認されている方法により腫瘍グレードを記載することを意図している(米国国立癌研究所(National Cancer Institute)、www.cancer.govを参照されたい)。腫瘍グレードは、癌細胞が顕微鏡下でどのように異常に見えるか、そして腫瘍がいかに急速に増殖し広がる傾向があるかという観点から癌細胞を分類するのに使用するシステムである。腫瘍グレードを判定する際は、細胞の構造および増殖パターンなど多くの因子が考慮される。腫瘍グレードの判定に使用される具体的な因子は、各癌型によって異なる。重症度はまた、腫瘍細胞が同じ組織型の正常な細胞にどの程度類似しているかを示す、分化とも呼ばれる組織学的グレードもいう(米国国立癌研究所(National Cancer Institute)、www.cancer.govを参照されたい)。さらに、重症度は、腫瘍細胞の核の大きさおよび形状と、分裂している腫瘍細胞の割合とを示す核グレードについてもいう(米国国立癌研究所(National Cancer Institute)、www.can

40

50

cer.govを参照されたい)。

【0241】

本開示の別の態様では、重症度は、腫瘍が増殖因子をどの程度分泌したか、細胞外マトリックスをどの程度分解したか、どの程度血管新生化したか、隣接した組織への接着をどの程度失ったか、あるいはどの程度転移したかをいう。さらに重症度は、原発腫瘍が転移した部位の数も示す。最後に、重症度は、様々な型および部位の腫瘍の処置のしにくさを含む。たとえば、手術不能な腫瘍、複数の器官に到達しやすい癌（血液系および免疫系の腫瘍）、および伝統的な処置に最も抵抗性があるものが、最も重度と見なされる。これらの状況において、被検体の平均余命の延長および/または疼痛の低下、癌性細胞の比率の低下または細胞が1つの系に限定されること、ならびに癌の病期/腫瘍グレード/組織学的グレード/核グレードの改善は、癌の徴候または症状の緩和と見なされる。

10

【0242】

本明細書で使用する場合、「症状」という用語は、疾患、疾病、障害または体内に適切でないものがあることの兆しと定義される。症状は、症状を経験している個体を感じあるいは気付くものであるが、他人は容易に気付くことができない。他人は、非医療専門家と定義される。

【0243】

本明細書で使用する場合、「徴候」という用語も、体内に適切でないものがあることの兆しと定義される。ただし、徴候は、医師、看護師または他の医療専門家により確認することができるものと定義される。

20

【0244】

癌は、ほとんどすべての徴候または症状を引き起こし得る疾患群である。徴候および症状は、癌がどこにあるか、癌の大きさ、および癌が近くの器官または構造にどの程度影響を与えるかによって異なる。癌が広がる（転移する）場合、症状は体の様々な部分で現れることがある。

【0245】

癌を処置すると、腫瘍の大きさが小さくなることもある。腫瘍の大きさが小さくなることは、「腫瘍退縮」という場合もある。好ましくは、処置後、腫瘍の大きさは、処置前のその大きさと比較して5%以上縮小し；一層好ましくは、腫瘍の大きさは10%以上縮小し；一層好ましくは20%以上縮小し；一層好ましくは30%以上縮小し；一層好ましくは40%以上縮小し；なお一層好ましくは、50%以上縮小し；最も好ましくは、75%超縮小する。腫瘍の大きさは、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。腫瘍の大きさは、腫瘍の直径として測定してもよい。

30

【0246】

癌を処置すると、腫瘍容積が縮小することがある。好ましくは、処置後、腫瘍容積は、処置前のその大きさと比較して5%以上縮小し；一層好ましくは、腫瘍容積は10%以上縮小し；一層好ましくは20%以上縮小し；一層好ましくは30%以上縮小し；一層好ましくは40%以上縮小し；なお一層好ましくは50%以上縮小し；最も好ましくは75%超縮小する。腫瘍容積は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。

【0247】

40

癌を処置すると、腫瘍の数が減少する。好ましくは、処置後、腫瘍数は、処置前の数と比較して5%以上減少し；一層好ましくは、腫瘍数は10%以上減少し；一層好ましくは20%以上減少し；一層好ましくは30%以上減少し；一層好ましくは40%以上減少し；なお一層好ましくは50%以上減少し；最も好ましくは75%超減少する。腫瘍の数は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。腫瘍の数は、肉眼または特定の倍率で観察できる腫瘍をカウントすることにより測定することができる。好ましくは、特定の倍率は2倍、3倍、4倍、5倍、10倍または50倍である。

【0248】

癌を処置すると、原発腫瘍部位から離れた他の組織または器官における転移病変の数が減少することがある。好ましくは、処置後、転移病変の数は、処置前の数と比較して5%

50

以上減少し；一層好ましくは、転移病変の数は10%以上減少し；一層好ましくは20%以上減少し；一層好ましくは30%以上減少し；一層好ましくは40%以上減少し；なお一層好ましくは50%以上減少し；最も好ましくは75%超減少する。転移病変の数は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。転移病変の数は、肉眼または特定の倍率で観察できる転移病変をカウントすることにより測定することができる。好ましくは、特定の倍率は2倍、3倍、4倍、5倍、10倍または50倍である。

【0249】

癌を処置すると、処置した被検体の集団の平均生存期間が、キャリアを単独投与した集団と比較して延長されることがある。好ましくは、平均生存期間は30日を超えて；一層好ましくは60日を超えて；一層好ましくは90日を超えて；最も好ましくは120日を超えて延長される。集団の平均生存期間の延長は、任意の再現可能な手段により測定することができる。集団の平均生存期間の延長は、たとえば、集団について活性化化合物による処置の開始後の平均生存期間を計算することにより測定してもよい。集団の平均生存期間の延長はまた、たとえば、集団について活性化化合物による初回処置の終了後の平均生存期間を計算することにより測定してもよい。

10

【0250】

癌を処置すると、処置した被検体の集団の平均生存期間が、未処置被検体の集団と比較して延長されることがある。好ましくは、平均生存期間は30日を超えて；一層好ましくは60日を超えて；一層好ましくは90日を超えて；最も好ましくは120日を超えて延長される。集団の平均生存期間の延長は、任意の再現可能な手段により測定することができる。集団の平均生存期間の延長は、たとえば、集団について活性化化合物による処置の開始後の平均生存期間を計算することにより測定してもよい。集団の平均生存期間の延長はまた、たとえば、集団について活性化化合物による初回処置の終了後の平均生存期間を計算することにより測定してもよい。

20

【0251】

癌を処置すると、処置した被検体の集団の平均生存期間が、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、アナログもしくは誘導体ではない薬剤による単独療法を受けた集団と比較して延長されることがある。好ましくは、平均生存期間は30日を超えて；一層好ましくは60日を超えて；一層好ましくは90日を超えて；最も好ましくは120日を超えて延長される。集団の平均生存期間の延長は、任意の再現可能な手段により測定することができる。集団の平均生存期間の延長は、たとえば、集団について活性化化合物による処置の開始後の平均生存期間を計算することにより測定してもよい。集団の平均生存期間の延長はまた、たとえば、集団について活性化化合物による初回処置の終了後の平均生存期間を計算することにより測定してもよい。

30

【0252】

癌を処置すると、処置した被検体の集団の死亡率がキャリアを単独投与した集団と比較して低下することがある。癌を処置すると、処置した被検体の集団の死亡率が未処置集団と比較して低下することがある。癌を処置すると、処置した被検体の集団の死亡率が、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩溶媒和物、アナログもしくは誘導体ではない薬剤による単独療法を受けた集団と比較して低下することがある。好ましくは、死亡率は2%超；一層好ましくは5%超；一層好ましくは10%超；最も好ましくは25%超低下する。処置した被検体の集団の死亡率の低下は、任意の再現可能な手段により測定することができる。集団の死亡率の低下は、たとえば、集団について活性化化合物による処置の開始後の単位時間当たりの疾患関連死亡の平均数を計算することにより測定してもよい。集団の死亡率の低下はまた、たとえば、集団について活性化化合物による初回処置の終了後の単位時間当たりの疾患関連死亡の平均数を計算することにより測定してもよい。

40

【0253】

癌を処置すると、腫瘍の増殖率が低下することがある。好ましくは、処置後、腫瘍の増殖率は処置前の数と比較して少なくとも5%低下し；一層好ましくは、腫瘍の増殖率は少なくとも10%低下し；一層好ましくは少なくとも20%低下し；一層好ましくは少なく

50

とも30%低下し；一層好ましくは少なくとも40%低下し；一層好ましくは少なくとも50%低下し；なお一層好ましくは少なくとも50%低下し；最も好ましくは少なくとも75%低下する。腫瘍の増殖率は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。腫瘍の増殖率は、単位時間当たり腫瘍直径の変化により測定してもよい。

【0254】

癌を処置すると、腫瘍の再増殖が抑制されることがある。好ましくは、処置後、腫瘍の再増殖は5%未満であり；一層好ましくは、腫瘍の再増殖は10%未満であり；一層好ましくは20%未満であり；一層好ましくは30%未満であり；一層好ましくは40%未満であり；一層好ましくは50%未満であり；なお一層好ましくは50%未満であり；最も好ましくは75%未満である。腫瘍の再増殖は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。腫瘍の再増殖は、たとえば、以前の腫瘍縮小後に、処置後生じた腫瘍の直径の増加を測定することにより測定してもよい。腫瘍の再増殖の抑制は、処置を中止した後に腫瘍が再発しないことにより示される。

10

【0255】

細胞増殖性障害を処置または予防すると、細胞増殖率が低下することがある。好ましくは、処置後、細胞増殖率は少なくとも5%低下し；一層好ましくは少なくとも10%低下し；一層好ましくは少なくとも20%低下し；一層好ましくは少なくとも30%低下し；一層好ましくは少なくとも40%低下し；一層好ましくは少なくとも50%低下し；なお一層好ましくは少なくとも50%低下し；最も好ましくは少なくとも75%低下する。細胞増殖率は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。細胞増殖率は、たとえば、組織サンプルにおいて単位時間当たりに分裂している細胞数を測定することにより測定してもよい。

20

【0256】

細胞増殖性障害を処置または予防すると、増殖している細胞の比率が低下することがある。好ましくは、処置後、増殖している細胞の比率は少なくとも5%；一層好ましくは少なくとも10%；一層好ましくは少なくとも20%；一層好ましくは少なくとも30%；一層好ましくは少なくとも40%；一層好ましくは少なくとも50%；なお一層好ましくは少なくとも50%；最も好ましくは少なくとも75%低下する。増殖している細胞の比率は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。好ましくは、増殖している細胞の比率は、たとえば組織サンプルにおいて分裂している細胞数を非分裂細胞の数と比較して定量することにより測定される。増殖している細胞の比率は、分裂指数と等価であり得る。

30

【0257】

細胞増殖性障害を処置または予防すると、細胞の増殖部位または領域の大きさが小さくなることがある。好ましくは、処置後、細胞の増殖部位または領域の大きさは、処置前のその大きさと比較して少なくとも5%縮小し；一層好ましくは少なくとも10%縮小し；一層好ましくは少なくとも20%縮小し；一層好ましくは少なくとも30%縮小し；一層好ましくは少なくとも40%縮小し；一層好ましくは少なくとも50%縮小し；なお一層好ましくは少なくとも50%縮小し；最も好ましくは少なくとも75%縮小する。細胞の増殖部位または領域の大きさは、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。細胞の増殖部位または領域の大きさは、細胞の増殖部位または領域の直径または幅として測定してもよい。

40

【0258】

細胞増殖性障害を処置または予防すると、異常な外観もしくは形態を有する細胞の数または比率が低下することがある。好ましくは、処置後、異常な形態を有する細胞数は、処置前のその大きさと比較して少なくとも5%減少し；一層好ましくは少なくとも10%減少し；一層好ましくは少なくとも20%減少し；一層好ましくは少なくとも30%減少し；一層好ましくは少なくとも40%減少し；一層好ましくは少なくとも50%減少し；なお一層好ましくは少なくとも50%減少し；最も好ましくは少なくとも75%減少する。異常な細胞外観または形態は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。

50

異常な細胞形態は、たとえば倒立型培養顕微鏡を用いて顕微鏡観察により測定してもよい。異常な細胞形態は、核異型の形をとることがある。

【0259】

本明細書で使用する場合、「選択的に」という用語は、ある集団において別の集団より高頻度で起こる傾向があることを意味する。比較される集団は細胞集団であってもよい。好ましくは、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は、癌または前癌性細胞に選択的に作用するが、正常な細胞には作用しない。好ましくは、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は、ある分子標的（たとえば、標的タンパク質メチルトランスフェラーゼ）を調節するが、別の分子標的（たとえば、非標的タンパク質メチルトランスフェラーゼ）をあまり調節しないように選択的に作用する。本開示はまた、酵素、たとえばタンパク質メチルトランスフェラーゼの活性を選択的に阻害するための方法を提供する。好ましくは、あるイベントが集団Bと比較して集団Aで2倍を超える高い頻度で起こる場合、そのイベントは、集団Bに対して集団Aにおいて選択的に起こる。あるイベントが集団Aで5倍を超える高い頻度で起こる場合、そのイベントは選択的に起こる。あるイベントが集団Bと比較して集団Aで10倍を超える高い頻度で；一層好ましくは50倍を超える；なお一層好ましくは100倍を超える；最も好ましくは1000倍を超える高い頻度で、集団Aで起こる場合、そのイベントは選択的に起こる。たとえば、細胞死は、正常な細胞と比較して癌細胞で2倍を超える頻度で起こる場合、癌細胞で選択的に起こるといえると考えられる。

10

【0260】

本開示の組成物、たとえば、本開示の任意の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1つまたは複数の他の治療剤、たとえば、プレドニゾンとを含む組成物は、分子標的（たとえば、標的タンパク質メチルトランスフェラーゼ）の活性を調節することができる。調節とは、分子標的の活性を刺激または阻害することをいう。好ましくは、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が、前記化合物が存在しないこと以外は同じ条件下の分子標的の活性と比較して、分子標的の活性を少なくとも2倍刺激または阻害する場合、この組成物は分子標的の活性を調節する。一層好ましくは、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が、前記化合物が存在しないこと以外は同じ条件下の分子標的の活性と比較して、分子標的の活性を少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍刺激または阻害する場合、この組成物は分子標的の活性を調節する。分子標的の活性は、任意の再現可能な手段により測定することができる。分子標的の活性は、インビトロで測定してもインビボで測定してもよい。たとえば、分子標的の活性は、酵素活性アッセイまたはDNA結合アッセイによりインビトロで測定してもよいし、または分子標的の活性は、レポーター遺伝子の発現をアッセイすることによりインビボで測定してもよい。

20

30

【0261】

本開示の組成物は、化合物を添加しても、前記化合物が存在しないこと以外は同じ条件下の分子標的の活性と比較して、分子標的の活性を10%より多く刺激または阻害しない場合、分子標的の活性をあまり調節しない。

【0262】

本明細書で使用する場合、「アイソザイム選択的」という用語は、酵素の第2のアイソフォームと比較した際の酵素の第1のアイソフォームの優先的な阻害または刺激（たとえば、タンパク質メチルトランスフェラーゼアイソザイムと比較した際のタンパク質メチルトランスフェラーゼアイソザイムの優先的な阻害または刺激）を意味する。好ましくは、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は、生物学的作用を得るのに必要な投薬量で最低4倍の差、好ましくは10倍の差、一層好ましくは50倍の差を示す。好ましくは、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は、阻害の範囲全域にわたってこの差を示し、この差は、 IC_{50} 、すなわち、目的の分子標的の50%阻害で例示される。

40

【0263】

50

本開示の組成物を細胞またはそれを必要とする被検体に投与すると、目的のタンパク質メチルトランスフェラーゼの活性が調節（すなわち、刺激または阻害）され得る。

【0264】

本開示の化合物、たとえば、本開示の任意の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1つまたは複数の他の治療剤、たとえば、プレドニゾンとを含む組成物を、細胞またはそれを必要とする被検体に投与すると、細胞内の標的（たとえば、基質）の活性が調節（すなわち、刺激または阻害）される。本開示の化合物を用いて、以下に限定されるものではないが、タンパク質メチルトランスフェラーゼ（methyltransferase）など、いくつかの細胞内標的を調節することができる。

【0265】

活性化するとは、組成物（たとえば、タンパク質または核酸）を所望の生物学的機能を果たすのに好適な状態にすることをいう。活性化させることができる組成物はまた、不活性化状態も有する。活性化している組成物は、阻害性もしくは刺激性の生物学的機能、またはその両方を有し得る。

【0266】

上昇とは、組成物（たとえば、タンパク質または核酸）の所望の生物活性における増加をいう。上昇は組成物の濃度の増加によって起こり得る。

【0267】

癌または細胞増殖性障害を処置すると、細胞死が起こることがあり、好ましくは細胞死により、ある集団で細胞の数が少なくとも10%減少する。一層好ましくは、細胞死は、少なくとも20%の減少；一層好ましくは少なくとも30%の減少；一層好ましくは少なくとも40%の減少；一層好ましくは少なくとも50%の減少；最も好ましくは少なくとも75%の減少を意味する。集団における細胞数は、任意の再現可能な手段により測定することができる。集団における細胞数は、蛍光活性化セルソーター（FACS）、免疫蛍光顕微鏡および光学顕微鏡により測定してもよい。細胞死を測定する方法は、Liet al., Proc Natl Acad Sci U S A. 100(5): 2674-8, 2003に示される通りである。一態様では、細胞死はアポトーシスにより起こる。

【0268】

好ましくは、有効量の本開示の組成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、正常な細胞に対してあまり細胞毒性を示さない。治療有効量の化合物の投与により、正常な細胞に10%を超えて細胞死が誘導されない場合、治療有効量の化合物は正常な細胞に対してあまり細胞毒性を示さない。治療有効量の化合物の投与により、正常な細胞に10%を超えて細胞死が誘導されない場合、治療有効量の化合物は正常な細胞の生存率にあまり影響を与えない。一態様では、細胞死はアポトーシスにより起こる。

【0269】

本開示の組成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細胞を接触させると、癌細胞に選択的に細胞死を誘導または活性化することができる。本開示の組成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細胞を接触させると、細胞増殖性障害に冒された1つまたは複数の細胞に選択的に細胞死を誘導することができる。好ましくは、本開示の組成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、それを必要とする被験体に投与すると、細胞増殖性障害に冒された1つまたは複数の細胞に選択的に細胞死が誘導される。

【0270】

本開示は、本開示の組成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、それを必要とする被検体に投与することによって、癌を処置または予防する方法であって、本開示の組成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と、細胞周期（たとえばG1、G1/S、G2/M）のうち1つまたは複数の期における細胞の蓄積による癌細胞増殖の予防、または細胞老化の誘導、もしくは腫瘍細胞分化の促進；正常な細胞において相当量の細胞死を起こすことのない、細胞毒性、壊死もしくはアポトーシスに

10

20

30

40

50

よる癌細胞の細胞死の促進、治療係数が少なくとも2の動物における抗腫瘍活性のうち1つまたは複数が起こる方法に関する。本明細書で使用する場合、「治療係数」とは最大耐量を有効用量で除した値である。

【0271】

当業者は、本明細書で考察した公知の技術または等価な技術の詳細な説明に関する一般的な参考図書を参照してもよい。そうした図書として、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990) が挙げられる。さらにこれらの図書は、本開示の態様の製造または使用の際に参照してもよいことは、言うまでもない。

【実施例】

【0272】

実施例1:

EPZ-6438の臨床試験

第1相試験では、再発した/難治性の固形腫瘍およびB細胞リンパ腫の患者を登録した。この試験には、2つの計画的用量の拡大コホートによる標準的な3+3用量漸増デザインおよび臨床薬理学サブ試験を用いた。主要評価項目は、標準的な副次的評価項目を用いて第2相推奨用量またはMTDを決定することとした。試験の結果は国際公開第2015195848号パンフレットおよびその図面にも示されており、その内容全体を参照により本明細書に援用する。

【0273】

登録患者には非ホジキンリンパ腫(NHL)の患者19名が含まれていた。そのうち13名の患者がDLBCLを有している。起始細胞試験を全NHL患者に対して行う予定にしていた。しかしながら、3名のDLBCL患者は、胚中心対非胚中心状態の判定を可能にするには十分な組織が得られなかった。EZH2変異試験は、cobas(登録商標)試験(Roche)により、14名のNHL患者に対して集中的に行った。現在までに腫瘍が処置されている1名のリンパ腫患者がEZH2変異をもっている。固形腫瘍患者については、INI1欠失腫瘍(この腫瘍におけるEZH2の腫瘍形成の役割が原因)の患者を採用するように注意を払った。

【0274】

試験に参加したNHL患者は以前に処置が多くなされており、85%が3つ以上の先行全身療法を受け、ほぼ半数が4つ以上の先行レジメンを受けていた。37%が直近の先行レジメンに対して難治性であり、5名の患者が以前に移植を受けていた。

【0275】

EPZ-6438の薬物動態は、吸収が速く、終末相半減期が3~5時間であることを特徴とする。この薬物は、全用量範囲を通して定常状態で用量に比例した線形PKを示す。初回投与と15日目の間でAUCに低下が観察されたが、右のパネルにおける投与前C_トレベルが証明するように、その期間を超えると全身曝露におけるさらなる低下はなかった。

【0276】

投与前および投与後の皮膚生検組織を採取し、免疫組織化学によりトリメチルH 3 K 2 7レベルを測定して代用組織における薬力学を評価した。以前、皮膚層全体にわたるトリメチルH 3 K 2 7レベルの用量依存的な低下が示されていた。画像解析の使用によりさらに精密に定量して皮膚の異なる層におけるH 3 K 2 7シグナルを評価すると、あまり変化しない基底層に対して、有棘層ではトリメチルH 3 K 2 7シグナルのはるかに大きな低減が観察された。

【0277】

異なる皮膚層間の薬力学的反応におけるこれらの差違により、同じ組織の細胞においてさえ、トリメチルH 3 K 2 7の代謝回転のカイネティクスが変動し得る可能性があることが明快になる。

10

【0278】

E P Z - 6 4 3 8は耐容性が良好であり、最もよく見られる有害事象は、集団全体にわたって、無力症、食欲不振、貧血、呼吸困難および悪心である。

?グレード3以上の有害事象は患者の1 / 3未満に観察された。

?グレード3以上の処置関連有害事象は5名の患者のみに観察された。

?観察された唯一のDLTは、1600mgで発生した血小板減少症であった。

?1名の患者は、血小板減少症のため用量低減が必要であった。1名の患者は、グレード4の好中球減少症のため薬物を中止した。これらの患者は両者とも、800mgの拡大コホートで処置した。

?7名の患者には投与中止した。このうち6名は可逆的な毒性によるものであり、前の用量で試験薬剤を再開し、問題はそれ以上起きなかった。

20

【0279】

評価可能なNHL患者15名のうち9名が客観的反応を示した。

?DLBCLでは、患者9名のうち5名に客観的反応が見られた。このうち、1名の患者は18カ月を超えた時点で試験に残り、EZH2変異を有する別の患者は6カ月時点で試験に残っていた。

?濾胞性リンパ腫では、患者5名のうち3名が客観的反応を達成し、2名の患者が12カ月時点で試験中にあった。

?辺縁帯結節型リンパ腫の患者1名が、1年に近い療法の試験に残り、部分奏効が徐々に改善している。

30

【0280】

NHLにおけるE P Z - 6 4 3 8の抗腫瘍活性の1つの特徴は、徐々にではあるが長期にわたる腫瘍体積の減少である。その結果、10カ月の試験を通して生じ得る客観的反応の進展がある。患者は腫瘍の漸次縮小を伴う長期のSDを経てからPRになり得る。PRがCRになる前にも同様のことが見られ得る。この反応のパターンは、現在までに試験されたNHLのすべての亜型について観察された。

【0281】

縦隔原発B細胞リンパ腫の23歳の男性は、多剤集中リツキシマブ+化学療法レジメンに対して難治性であるにもかかわらず、40週目までにPET陰性のCRになった。この患者は78週目にCRのままであった。

40

【0282】

多剤難治性の濾胞性リンパ腫の男性は反応の進展を示した。この患者の眼窩周囲腫瘍は16週目にPRの基準に到達し、その後32週目までにCRに到達した。この患者は60週目にCRのままであった。

【0283】

高悪性度のDLBCLを有し、6つの先行レジメンで以前に極めて多く処置がなされたが、この3年間客観的反応がなかったEZH2変異担持腫瘍の患者をスキャンすると、タゼメトスタットに対して劇的な反応が明らかになり、16週目までに極めて大きな腹部腫瘍が52%減少した。この女性患者は24週の試験を通してPRのままであった。

【0284】

50

表 1 は、非ホジキンリンパ腫と診断された患者に対して行った第 I 相用量漸増試験の結果を示す。

【 0 2 8 5 】

【 表 1 】

表 1

用量 (mg BID)	疾病	EZH2 変異状態	最良の反応	処置週間
100	変換型 DLBCL	野生型	PR	<i>TBD</i>
200	DLBCL, 非 GC	野生型	PD	<i>TBD</i>
200	PMBCL, 非 GC	野生型	PR	<i>TBD</i>
400	濾胞性	Y646S	SD	<i>TBD</i>

10

【 0 2 8 6 】

20

実施例 2 :

E P Z - 6 4 3 8 と他の治療剤との併用試験

薬物併用試験を行い、E Z H 2 阻害剤に非感受性のモデル (E Z H 2 変異型および野生型) において E P Z - 6 4 3 8 の可能性を評価した。下記の表 2 および 3 に挙げた種々の E Z H 2 変異型または野生型の細胞株を E P Z - 6 4 3 8 で 4 日間前処置し、その後、E P Z - 6 4 3 8 と各治療剤とを組み合わせさらに 3 日間併用処置した (4 + 3 モデル) 。結果を表 2 および 3 に示す。

【 0 2 8 7 】

【表 2】

表2

	薬物名	変異型 EZH2 GCB				野生型 EZH2 GCB				野生型 EZH2 ABC			
		WSU-DLCL2	SU-DHL-10	SU-DHL-6	KARPAS-422	DOHH2	OCI-LY19	SUDHL5	Toledo	OCI-LY7	Farage	HT	TMD8
GRAG	ブレドニゾロン												
	デキサメタゾン												
BCL2	ナビトクラックス										N/T	N/T	N/T
	オパトクラックス										N/T	N/T	N/T
	ABT-199										N/T	N/T	N/T
	エベロリムス												
	トラメチニブ												
	ベルケイド									N/T	N/T	N/T	N/T
	MK-2206												
B細胞 受容体 経路	イブルチニブ												
	イデラシニブ												
	タマチニブ												
	アリセルチブ					N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
	ダサチニブ					N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
	エンザスタウリン					N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
	GDC0068 (イバタセルチブ)		N/T			N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
	GSK1070916					N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
	GSK2126458 (オミバシニブ)		N/T			N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
	GSK690693					N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
他	ソラフェニブ					N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
	ベムラフエニブ					N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
	ルカパリチニブ					N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
	フェドラチニブ					N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
	トファシチニブ					N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
	JQ1		N/T						N/T	N/T	N/T	N/T	N/T

【 表 3 】

	変異型 EZH2 GCB					野生型 EZH2 GCB					野生型 EZH2 ABC				
薬物名	WSU-DLCL2	SU-DHL-10	SU-DHL-6	KARPAS-422	DOHH2	OCI-LY19	SUDHL5	Toledo	OCI-LY7	Farage	HT	OCI-LY3	RC-K8	SUDHL2	TMD8
メトレキサート	ANTAG.	N/T		N/T	ANTAG.	ANTAG.	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	ANTAG.	ANTAG.	N/T
レナリドミド		N/T		N/T			N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T			N/T
OG-L002		N/T		N/T			N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T		ANTAG.	N/T
GSK J4		N/T		N/T			N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T			N/T
エトボシド		N/T	N/T		N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
リボシクリブ		N/T	N/T		N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
バルボシクリブ		N/T	N/T		N/T	N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
リツキシマブ		N/T		N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T

相乗	
相加効果	
無効果	
未検	N/T
拮抗効果	ANTAG.

表 3

	細胞株						
	WSU-DLCL2 (変異型 EZH2 GC)	SU-DHL-10 (変異型 EZH2 GC)	SU-DHL-6 (変異型 EZH2 GC)	DOHH2 (野生型 EZH2 GC)	SU-DHL-5 (野生型 EZH2 GC)	OCI-LY-19 (野生型 EZH2 GC)	Toledo (野生型 EZH2 ABC)
マホスファミド	相加	相加	相加	無効果	--	--	無効果
ドキシソルピシン	相乗	相加	相加	無効果	--	--	無効果
ピンクリスチン	相加	相加	相加	無効果	--	--	無効果
プレドニゾロン	相乗	相乗	相乗	相乗	相乗	相乗	無効果
デキサメタゾン	相乗	相乗	相乗	相乗	相乗	相乗	無効果

n/t=未検

本明細書に引用している刊行物および特許文献はすべて、そうした各刊行物または文献が具体的かつ個別に参照により本明細書に援用されるべきであるものとして、その内容を参照により本明細書に援用する。刊行物および特許文献の引用は、いずれかが該当する従来技術であると認めることを意図するものではなく、その内容または日付について何ら承認するものでもない。今般、本発明を書面によって説明してきたが、当業者は、本発明を種々の実施形態で実施することができること、および上記の記載および下記の実施例は説明を目的とし、以下の特許請求の範囲の限定を目的とするものではないことを理解するであらう。

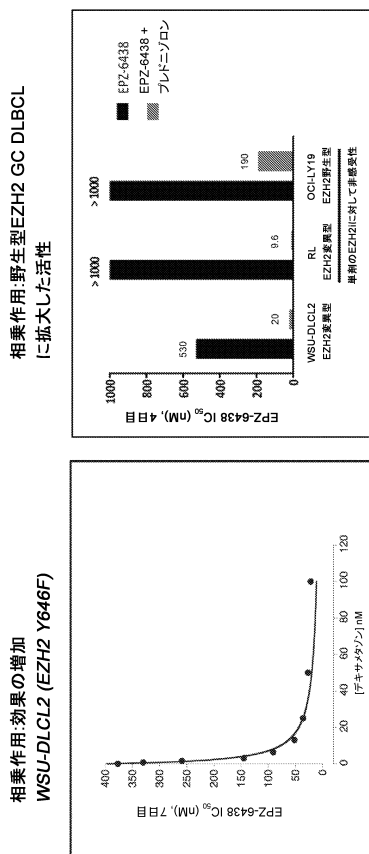
【0291】

本発明は、その趣旨または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で具現化することができる。したがって、上記の実施形態は、あらゆる点で、本明細書に記載の本発明についての限定ではなく例示であると考えられるべきである。したがって本発明の範囲は、上記の説明ではなく添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の意味およびその均等範囲に属するすべての変更は、特許請求の範囲に包含されるものとする。

10

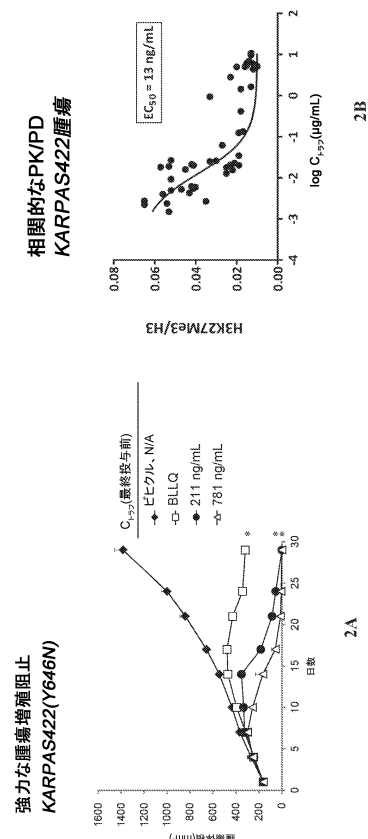
【図1A - B】

EPZ-6438とCHOP成分との相乗作用:GR7ゴニストにより促進され、野生型EZH2のGC DLBCLに拡大

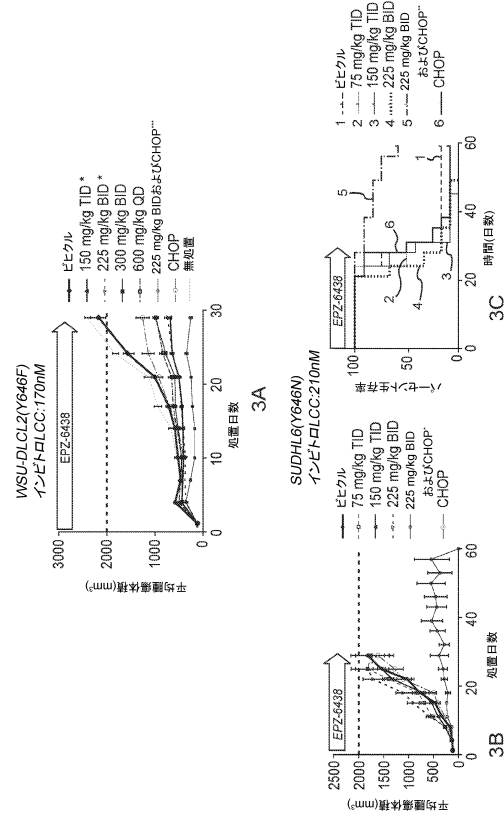


【図2A - B】

臨床候補の前臨床特性評価
EPZ-6438:強い単剤活性



【図 3 A - C】



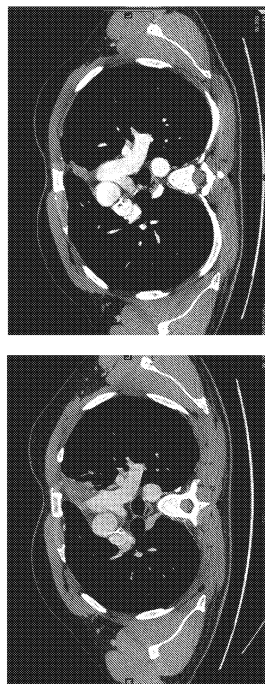
【図 4】



患者症例1、コホート1、100 mg: 病変サイズにおける66%の減少、CT

- ベースライン
- 家換型DLCLの58歳男性、ECOG 0
- 野生型EZH2
- 臨床歴:
 - CHOP(完全奏効)、リツキシマブ/カルボプラチン、DHAP、BEAM/ASCT(完全奏効)、臨床試験用AD、オキサリプラチン/ゲムタビン(進行性疾患)を含む6種の先行療法
- 処置: EPZ-6438(E7438)100mg PO BID、単剤
 - PD 皮膚生検におけるH3K27のトリメチル化: ベースラインから21%減少
- 最良の反応: PR

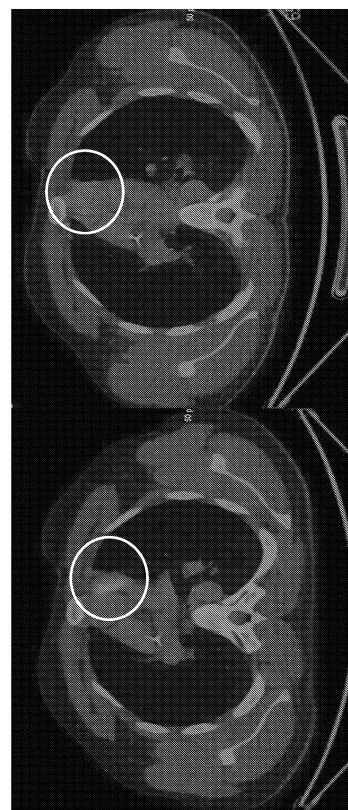
【図 5】



患者症例2、コホート2、200 mg: 病変サイズにおける73%の減少、CT

- 経原発変異細胞リンパ腫(臨床症例)の23歳男性、ECOG 0
- 起始細胞(IHC): 非GC
- 野生型EZH2
- 臨床歴:
 - R-ACVBP、メトトレキサート、R-DHAP、R-ICEを含む4種の先行療法、最後の3レジメンを通して進行中
- 処置: EPZ-6438(E7438)200mg PO BID、単剤
 - PD 皮膚生検におけるH3K27のトリメチル化: ベースラインから27%減少
- 最良の反応: PR

【図 6】



患者症例2、コホート2、200 mg: FDGの取り込みの減少

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 K 31/519 (2006.01) A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01) A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

(72)発明者 サラ ケー . ナットソン
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 3 8 , ケンブリッジ , ベイ ステート ロード 2
 4 , ユニット 2 2

(72)発明者 エル . ダニエル ジョンストン
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , テクノロジー スクエア 4
 0 0 , フォースフロア , エピザイム インコーポレイテッド内

審査官 吉田 知美

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 0 6 2 7 3 2 (WO , A 1)
 特表 2 0 1 4 - 5 3 4 1 7 8 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 4 / 0 6 2 7 2 0 (WO , A 1)
 国際公開第 2 0 1 3 / 1 5 5 4 6 4 (WO , A 1)
 特表 2 0 1 3 - 5 4 3 1 1 4 (J P , A)
 特表 2 0 1 7 - 5 1 8 3 3 4 (J P , A)
 PLoS ONE (2014), 9(12): e111840
 Phase 1 Dose Escalation Data for Epizyme EZH2 Inhibitor EPZ-6438 (E7438) Shows Single
 Agent Activity in B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas and Malignant Rhabdoid Tumor [online] E
 pizyme, Inc. 2014-11-19, URL<<https://epizyme.gcs-web.com/static-files/36ee188a-0072-4164-ade0-97a49b3e7ded>> [検索日:2020-5-18]

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S
 (S T N)