

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-536282

(P2016-536282A)

(43) 公表日 平成28年11月24日(2016.11.24)

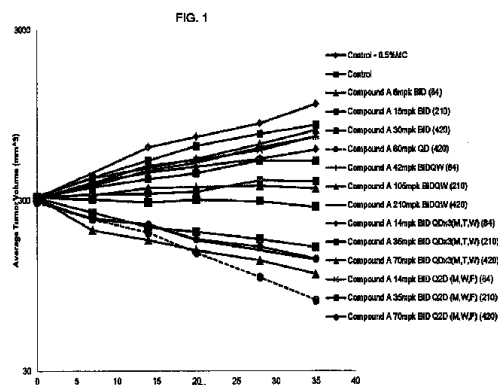
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 15/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 15/00	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
<b>A 6 1 K 31/565 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 85 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-519762 (P2016-519762)	(71) 出願人	500287639
(86) (22) 出願日	平成26年10月2日 (2014.10.2)		ミレニアム ファーマシューティカルズ、 インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成28年5月2日 (2016.5.2)		MILLENNIUM PHARMACE UTICALS, INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/058926		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 139, ケンブリッジ, ランズダウン ストリート 40
(87) 国際公開番号	W02015/051193	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成27年4月9日 (2015.4.9)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/886, 623	(74) 代理人	100181674
(32) 優先日	平成25年10月3日 (2013.10.3)		弁理士 飯田 貴敏
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100181641
(31) 優先権主張番号	62/054, 879		弁理士 石川 大輔
(32) 優先日	平成26年9月24日 (2014.9.24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 P I 3 K  $\alpha$ 阻害剤を使用する強化された治療レジメン

## (57) 【要約】

本発明は、方法及びホスファチジルイノシトール3 - キナーゼ ( P I 3 K ) の阻害剤を含む薬学的組成物を提供する。幾つかの態様において、本発明は、増強された治療効力及びより良好な耐容性をもたらす治療レジメンを提供する。他の態様において、本発明は、ホスファチジルイノシトール3 - キナーゼ ( P I 3 K ) 阻害剤とエストロゲン受容体拮抗剤との組み合わせを含む、治療方法及び治療レジメンを提供する。本発明は、P I 3 K 阻害剤を、それを必要とするヒト対象に少なくとも1週間断続的に投与することを含む、P I 3 キナーゼ ( P I 3 K ) により媒介される障害を治療する薬学的レジメンを提供する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

P I 3 キナーゼ ( P I 3 K ) により媒介される障害の治療のための薬学的レジメンであって、P I 3 K 阻害剤を、それを必要とするヒト対象に、少なくとも 1 週間にわたって断続的に投与することを含み、前記 P I 3 K 阻害剤が、( 6 - ( 2 - アミノベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) ( モルホリノ ) メタノンであり、約 6 0 0 m g よりも高い前記 P I 3 K 阻害剤の毎週最大耐用量 ( M T D ) を可能にする、前記レジメン。

## 【請求項 2】

前記レジメンが、1 0 5 0 m g より高い前記 P I 3 K 阻害剤の毎週最大耐用量 ( M T D ) を可能にする、請求項 1 に記載の薬学的レジメン。

10

## 【請求項 3】

前記レジメンが、約 6 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g の前記 P I 3 K 阻害剤の毎週最大耐用量 ( M T D ) を可能にする、請求項 1 に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 4】

前記レジメンが、約 9 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g の前記 P I 3 K 阻害剤の毎週最大耐用量 ( M T D ) を可能にする、請求項 1 に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 5】

前記レジメンが、約 1 2 0 0 m g ~ 約 3 0 0 0 m g の前記 P I 3 K 阻害剤の毎週最大耐用量 ( M T D ) を可能にする、請求項 1 に記載の薬学的レジメン。

20

## 【請求項 6】

前記レジメンが、約 1 2 0 0 m g ~ 約 2 7 0 0 m g の前記 P I 3 K 阻害剤の毎週最大耐用量 ( M T D ) を可能にする、請求項 1 に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 7】

前記レジメンが、約 1 8 0 0 m g ~ 約 2 7 0 0 m g の前記 P I 3 K 阻害剤の毎週最大耐用量 ( M T D ) を可能にする、請求項 1 に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 8】

前記レジメンが、約 2 7 0 0 m g の前記 P I 3 K 阻害剤の毎週最大耐用量 ( M T D ) を可能にする、請求項 1 に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 9】

前記レジメンが、約 3 0 0 0 m g の前記 P I 3 K 阻害剤の毎週最大耐用量 ( M T D ) を可能にする、請求項 1 に記載の薬学的レジメン。

30

## 【請求項 10】

障害を治療するための薬学的レジメンであって、P I 3 キナーゼ ( P I 3 K ) 阻害剤を含む薬学的組成物を、それを必要とするヒト対象に、少なくとも 1 週間にわたって断続的に投与することを含み、前記 P I 3 K 阻害剤が、( 6 - ( 2 - アミノベンゾ [ d ] オキサゾール - 5 - イル ) イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピリジン - 3 - イル ) ( モルホリノ ) メタノンであり、前記断続的レジメンが、前記レジメンに従って投与された毎週合計投与量が 3 0 0 m g の毎日投与に匹敵する、またはそれよりも少ないとき、1 日 1 回の薬学的組成物の投与により得られるものに少なくとも匹敵する曲線下面積 ( A U C ) を生じる、前記レジメン。

40

## 【請求項 11】

前記断続的レジメンが、前記レジメンに従って投与された毎週合計投与量が 2 0 0 m g の前記毎日投与に匹敵する、またはそれよりも少ないとき、1 日 1 回の薬学的組成物の投与により得られるものに少なくとも匹敵する曲線下面積 ( A U C ) を生じる、請求項 10 に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 12】

前記断続的レジメンが、前記レジメンに従って投与された毎週合計投与量が 1 5 0 m g の前記毎日投与に匹敵する、またはそれよりも少ないとき、1 日 1 回の薬学的組成物の投与により得られるものに少なくとも匹敵する曲線下面積 ( A U C ) を生じる、請求項 11

50

に記載の薬学的レジメン。

【請求項 13】

前記断続的レジメンが、前記 P I 3 K 阻害剤が少なくとも 1 日 1 回投与され、その後に前記 P I 3 K 阻害剤が少なくとも 1 日投与されない中断が続く、少なくとも 1 つのサイクルを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 14】

前記 P I 3 K 阻害剤が、2、3、4、5、6 または 7 連続日で投与され、その後に前記 P I 3 K 阻害剤が少なくとも 1、2、3、4、5 または 6 日投与されない中断が続く、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 15】

前記 P I 3 K 阻害剤が、1 週間に 3 日、ヒト対象に投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 16】

前記 P I 3 K 阻害剤が、1 週間にわたって連続日で前記ヒト対象に投与され、その後に中断が続く、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 17】

前記レジメンが、前記 P I 3 K 阻害剤が 3 連続日で投与され、その後に 4 連続日の中断が続く、少なくとも 1 つの 7 日サイクルを含む、請求項 16 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 18】

前記 P I 3 K 阻害剤が、1 週間にわたって隔日で前記ヒト対象に投与され、その後に中断が続く、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 19】

前記レジメンが、前記 P I 3 K 阻害剤を 7 日サイクルの範囲内において隔日で少なくとも 3 回投与することを含む、請求項 18 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 20】

前記 P I 3 K 阻害剤が、前記 P I 3 K 阻害剤が前記ヒト対象に投与されるそれぞれの日において、1 日 1 回 ( Q D ) 投与される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 21】

前記 P I 3 K 阻害剤が、前記 P I 3 K 阻害剤が前記ヒト対象に投与されるそれぞれの日において、1 日 2 回 ( B I D ) 投与される、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 22】

前記レジメンが、1 投与日にわたって前記対象において  $45 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  を超える曲線下面積 ( A U C ) を達成する、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 23】

前記レジメンが、1 投与日にわたって前記対象において  $48.5 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  を超える曲線下面積 ( A U C ) を達成する、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 24】

前記レジメンが、1 投与日にわたって前記対象において  $50 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  を超える曲線下面積 ( A U C ) を達成する、請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 25】

前記レジメンが、1 投与日にわたって前記対象において  $100 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  を超える曲線下面積 ( A U C ) を達成する、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 26】

前記レジメンが、1 投与日にわたって前記対象において  $150 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  を超える

10

20

30

40

50

曲線下面積 (AUC) を達成する、請求項 22 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 27】

前記レジメンが、1 投与日にわたって前記対象において  $200 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$  を超える曲線下面積 (AUC) を達成する、請求項 23 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 28】

前記レジメンが、前記ヒト対象において有意な肝臓酵素の上昇をもたらさず、前記肝臓酵素のレベルが、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) または血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) のレベルを測定することによって決定される、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 29】

前記肝臓酵素レベルが、1 週間後に正常な上限 (ULN) の 2.5 倍を超えない、請求項 28 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 30】

前記肝臓酵素レベルが、1 週間後に正常な上限 (ULN) の 5.0 倍を超えない、請求項 28 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 31】

追加の治療剤が前記対象に投与される、請求項 1 または 10 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 32】

前記追加の治療剤が抗癌剤である、請求項 31 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 33】

前記追加の治療剤が、パクリタキセル、フルベストラント、エキセメスタン、ゲムシタビン、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ニンテダニブ、ダコミチニブ (dacomitinib)、ペバシズマブ、ペメトレキセド、モテサニブ、クリゾチニブ、イピリムマブ、ラムシルマブ、クスチルセン (custirsen) 及びオナルツズマブ (onartuzumab) の 1 つ以上から選択される、請求項 31 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 34】

前記追加の治療剤がフルベストラントである、請求項 33 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 35】

前記障害が、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌及び子宮内膜癌からなる群から選択される癌である、請求項 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

【請求項 36】

前記障害が乳癌である、請求項 35 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 37】

前記乳癌が、ホルモン受容体アッセイにより決定すると、エストロゲン受容体発現に対して陽性である、請求項 36 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 38】

前記乳癌が、ホルモン受容体アッセイにより決定すると、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体及びヒト上皮増殖因子受容体 2 の発現に対して陽性である、請求項 36 に記載の薬学的レジメン。

【請求項 39】

新生物状態の治療を、その必要性のある対象において行う方法であって、PI3 キナーゼ 阻害剤とエストロゲン受容体拮抗剤との組み合わせの治療有効量を前記対象に投与することを含み、前記 PI3 K 阻害剤が断続的に投与され、前記 PI3 K 阻害剤が、以下の式、

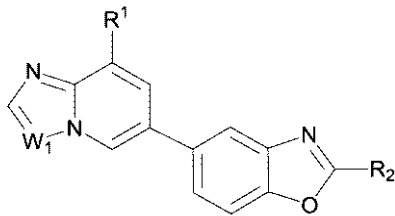
10

20

30

40

## 【化 8】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

$W^1$  は、 $CR^3$  であり、

$R^1$  は、水素であり、

$R^2$  は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、ホスフェート、尿素、カルボネートまたは  $NR'R''$  であり、ここで  $R'$  及び  $R''$  は、窒素と一緒にあって、環状部分を形成し、

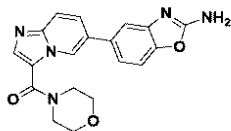
$R^3$  は、式： $-C(O)N(R)_2$  または  $-NHC(O)R$  のアミドであり、ここで  $R$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ脂環式からなる群から選択されるか、または  $(R)_2$  基は、それが結合している窒素と一緒にあって、4員、5員、6員もしくは7員環を形成する、

前記方法。

## 【請求項 40】

前記 P I 3 K 阻害剤が、

## 【化 9】



である、請求項 39 に記載の方法。

## 【請求項 41】

前記エストロゲン受容体拮抗剤がフルベストラントである、請求項 39 に記載の方法。

## 【請求項 42】

前記新生物状態が、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌及び子宮内膜癌からなる群から選択される癌である、請求項 39 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 43】

前記新生物状態が乳癌である、請求項 42 に記載の方法。

## 【請求項 44】

前記乳癌が、ホルモン受容体アッセイにより決定すると、エストロゲン受容体発現に対して陽性である、請求項 43 に記載の方法。

## 【請求項 45】

前記乳癌が、ホルモン受容体アッセイにより決定すると、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体及びヒト上皮増殖因子受容体 2 の発現に対して陽性である、請求項 43 に記載の方法。

## 【請求項 46】

前記 P I 3 K 阻害剤が、2、3、4、5、6または7連続日で投与され、その後に少なくとも1、2、3、4、5または6連続日の中断が続く、請求項 39 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 47】

前記 P I 3 K 阻害剤が、7日サイクルにおいて3非連続日で投与される、請求項 39 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 48】

前記 P I 3 K 阻害剤が、7日サイクルにおいて3連続日で投与され、その後に少なくとも1日の中断が続く、請求項 39 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 49】

前記 P I 3 K 阻害剤が、7日サイクル毎に3連続日で投与され、その後に4連続日の中断が続く、請求項 39 ~ 45 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 50】

P I 3 K 阻害剤の用量が、単回投与あたり約 100 mg ~ 約 1200 mg である、請求項 39 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。

10

## 【請求項 51】

前記 P I 3 K 阻害剤の用量が、単回投与あたり約 100 mg、約 300 mg、約 600 mg または約 900 mg である、請求項 39 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 52】

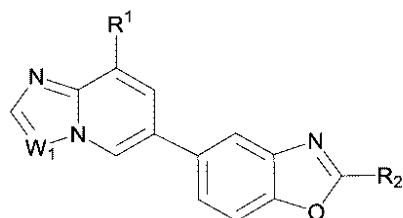
前記投与される P I 3 K 阻害剤の量が、7日サイクルにおいて約 300 mg ~ 約 3600 mg である、請求項 39 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 53】

P I 3 キナーゼ ( P I 3 K ) により媒介される障害を治療する薬学的レジメンであって、少なくとも1つのエストロゲン受容体拮抗剤及び少なくとも1つの P I 3 K 阻害剤を、それらを必要とするヒト対象に投与することを含み、前記 P I 3 K 阻害剤が断続的に投与され、前記 P I 3 K 阻害剤が、以下の式：

20

## 【化 10】



30

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

$W^1$  は、 $CR^3$  であり、

$R^1$  は、水素であり、

$R^2$  は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、ホスフェート、尿素、カルボネートまたは  $NR'R''$  であり、ここで  $R'$  及び  $R''$  は、窒素と一緒に、環状部分を形成し、

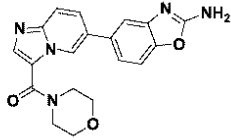
40

$R^3$  は、式： $-C(O)N(R)_2$  または  $-NHC(O)R$  のアミドであり、ここで  $R$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ脂環式からなる群から選択されるか、または  $(R)_2$  基は、それが結合している窒素と一緒に、4員、5員、6員もしくは7員環を形成する、前記レジメン。

## 【請求項 54】

前記 P I 3 K 阻害剤が、

## 【化 1 1】



である、請求項 5 3 に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 5 5】

前記エストロゲン受容体拮抗剤がフルベストラントである、請求項 5 3 に記載の薬学的レジメン。

10

## 【請求項 5 6】

前記障害が、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌及び子宮内膜癌からなる群から選択される癌である、請求項 5 3 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 5 7】

前記障害が乳癌である、請求項 5 6 に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 5 8】

前記乳癌が、ホルモン受容体アッセイにより決定すると、エストロゲン受容体発現に対して陽性である、請求項 5 7 に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 5 9】

前記乳癌が、ホルモン受容体アッセイにより決定すると、エストロゲン受容体、プログステロン受容体及びヒト上皮増殖因子受容体 2 の発現に対して陽性である、請求項 5 7 に記載の薬学的レジメン。

20

## 【請求項 6 0】

前記 P I 3 K 阻害剤が、7日サイクルにおいて3非連続日で投与される、請求項 5 3 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 6 1】

前記 P I 3 K 阻害剤が、7日サイクルにおいて3連続日で投与され、その後に少なくとも1日の中断が続く、請求項 5 3 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 6 2】

前記 P I 3 K 阻害剤が、7日サイクル毎に3連続日で投与され、その後に4連続日の中断が続く、請求項 5 3 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

30

## 【請求項 6 3】

投与される P I 3 K 阻害剤の用量が、単回投与あたり約 1 0 0 m g ~ 約 1 2 0 0 m g である、請求項 5 3 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 6 4】

前記 P I 3 K 阻害剤の用量が、単回投与あたり約 1 0 0 m g、約 3 0 0 m g、約 6 0 0 m g または約 9 0 0 m g である、請求項 5 3 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

## 【請求項 6 5】

前記投与される P I 3 K 阻害剤の量が、7日サイクルにおいて約 3 0 0 m g ~ 約 3 6 0 0 m g である、請求項 5 3 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の薬学的レジメン。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年10月3日出願の米国特許仮出願第 6 1 / 8 8 6 , 6 2 3 号及び2014年9月24日出願の米国仮特許出願第 6 2 / 0 5 4 , 8 7 9 号の優先権を主張し、これらは、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【背景技術】

50

## 【 0 0 0 2 】

細胞の活性は、細胞内事象を刺激または阻害する外部シグナルにより調節されうる。刺激または阻害シグナルが細胞内に伝達されて、細胞内応答を誘発するプロセスは、シグナル伝達と呼ばれる。過去数十年間にわたって、シグナル伝達事象のカスケードが解明されており、様々な生物学的応答に中心的な役割を果たしていることが見出されている。シグナル伝達経路における様々な構成要素の欠損は、多数の形態の癌、炎症障害、代謝障害、血管及び神経疾患を含む大多数の疾患の原因であることが見出されている ( G a e s t e l e t a l . C u r r e n t M e d i c i n a l C h e m i s t r y ( 2 0 0 7 ) 1 4 : 2 2 1 4 - 2 2 3 4 ) 。

## 【 0 0 0 3 】

ホスホイノシチド3 - キナーゼ ( P I 3 K ) シグナル伝達経路は、ヒト癌において最も高度に突然変異された系の1つである。P I 3 K シグナル伝達は、ヒトにおける他の多くの疾患における主要な因子でもある。P I 3 K シグナル伝達は、アレルギー性接触皮膚炎、関節リウマチ、変形性関節症、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺障害、乾癬、多発性硬化症、喘息、糖尿病合併症に関連する障害及び急性冠動脈症候群のような心血管系の炎症性合併症を含む多くの疾患状態を伴う。

## 【 0 0 0 4 】

ホスホイノシチド3 - キナーゼ ( P I 3 K ) は、ホスファチジルイノシトールまたはホスホイノシチドの3' - O H 基をリン酸化する細胞内脂質キナーゼの独特で保存されたファミリーのメンバーである。P I 3 K ファミリーは、特有の基質特異性、発現パターン及び調節様式を有する15個のキナーゼを含む ( K a t s o e t a l . , 2 0 0 1 ) 。クラスIのP I 3 K ( p 1 1 0 、 p 1 1 0 、 p 1 1 0 及びp 1 1 0 ) は、チロシンキナーゼまたはGタンパク質共役受容体により活性化されて、ホスファチジルイノシトール - 3 , 4 , 5 - 三リン酸 ( P I P <sub>3</sub> ) を生成し、これは、A k t / P D K 1 経路のもの、m T O R 、 T e c ファミリーキナーゼ及びR h o ファミリーG T P アーゼのような下流エフェクターと会合する。クラスII及びIIIのP I 3 K は、P I ( 3 ) P 及びP I ( 3 , 4 ) P 2 の合成を介して細胞内輸送に主要な役割を果たす。P I K K は、細胞増殖を制御する ( m T O R C 1 ) またはゲノムの完全性をモニターする ( A T M 、 A T R 、 D N A - P K 及びh S m g - 1 ) 、タンパク質キナーゼである。P I P <sub>3</sub> の産生は、強力な増殖及び生存シグナルを開始する。幾つかの上皮癌において、P I 3 K 経路は、直接的な遺伝子突然変異によって活性化される。P I 3 K シグナル伝達経路は、細胞繁殖及び分化に中枢的な役割を果たすので、この経路の障害は、過剰繁殖性疾患にとって有益であることが示されている。

## 【 0 0 0 5 】

P I 3 K のアルファ ( ) アイソフォームは、例えば、様々なヒト癌に関連づけられている。血管新生は、内皮細胞遊走の制御においてP I 3 K の アイソフォームを選択的に必要とすることが示されている。 ( G r a u p e r a e t a l , N a t u r e 2 0 0 8 ; 4 5 3 ; 6 6 2 - 6 ) 。 P I 3 K をコードする遺伝子における突然変異またはP I 3 K の上方制御をもたらす突然変異は、肺、胃、子宮内膜、卵巣、膀胱、乳房、結腸、脳及び皮膚の癌のような多くのヒト癌において生じると考えられている。多くの場合、P I 3 K をコードする遺伝子の突然変異は、E 5 4 2 K 、 E 5 4 5 K 及びH 1 0 4 7 R のような、ヘリカル及びキナーゼドメインにおける幾つかのホットスポット内にクラスター化されている点突然変異である。これらの突然変異の多くは、腫瘍形成性機能獲得型突然変異であることが示されている。高率のP I 3 K 突然変異のため、この経路を標的にすることは、重要な治療機会を提供し得る。P I 3 K またはP I 3 K のような他のP I 3 K アイソフォームは、主に造血細胞に発現するが、P I 3 K は、P I 3 K と共に、構成的に発現する

## 【 0 0 0 6 】

P I 3 K シグナル伝達経路の下流媒介物質には、A k t 及びラパマイシンの哺乳類標的 ( m T O R ) が含まれる。A k t は、P I P 3 に結合してA k t キナーゼの活性化をもた

10

20

30

40

50

らす、プレクストリン相同 (PH) ドメインを有する。Akt は、多くの基質をリン酸化し、多様な細胞応答における PI3K の中心的な下流エフェクターである。Akt の完全な活性化は、典型的には、活性化ループ内の T308 及び疎水性モチーフ内の S473 のリン酸化を必要とする。Akt の 1 つの重要な機能は、TSC2 のリン酸化及び他の機構を介した mTOR 活性の増大である。

#### 【0007】

他の多くのキナーゼにより媒介されるシグナル伝達経路の調節不全は、ヒト疾患の発生における主要因子である。異常または過剰なタンパク質キナーゼ活性または発現が、アレルギー性接触皮膚炎、関節リウマチ、変形性関節症、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺障害、乾癬、多発性硬化症、喘息、糖尿病合併症に関連する障害及び急性冠動脈症候群のような心血管系の炎症性合併症のような、良性及び悪性の繁殖性疾患、障害を含む多くの疾患状態において観察されている。

10

#### 【0008】

このように、キナーゼ、特に mTor 及び Akt のようなタンパク質キナーゼ、並びに PI3K のような脂質キナーゼは、薬剤開発の第一の標的である。

#### 【0009】

同時に、耐容性及び安全性が、多くの疾患の治療過程を構築するに際して考慮すべき重要な事項である。例えば、重篤な有害事象をもたらす治療剤を使用する治療は、患者の不十分な服薬遵守に起因して、または有効な治療用量が患者に安全に投与できないので、臨床的に有効でなくなることがある。

20

エストロゲン受容体拮抗剤は、エストロゲンが細胞繁殖に関与する癌の治療に使用される、抗癌剤である。そのような癌には、乳癌及び子宮癌が含まれる。しかし、多くのエストロゲン受容体拮抗剤は、特に再発後、または進行した癌にとって特に有効というわけではない。したがって、多種多様な癌のための代替的レジメン及び/または治療への大きな必要性が、依然として存在する。

#### 【先行技術文献】

#### 【非特許文献】

#### 【0010】

【非特許文献 1】Gaestel et al. Current Medicinal Chemistry (2007) 14: 2214 - 2234

30

【非特許文献 2】Graupera et al, Nature 2008; 453; 662 - 6

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0011】

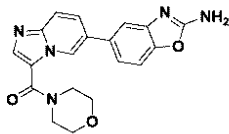
本発明は、下記に記載される PI3K 阻害剤の方法及び組成物を利用する治療レジメンを提供することによって、PI3K 阻害の許容される安全性及び効力の範囲 (window) の必要性に対処する。長期間にわたって血流に存在する薬剤のより高い有効濃度をもたらす治療は、良好な治療効力を提供することができる。加えて、PI3K 及びエストロゲン受容体拮抗剤を伴う併用治療は、様々な癌に対して治療効力を改善することができる。

40

#### 【0012】

したがって 1 つの態様において、本発明は、PI3K 阻害剤を、それを必要とするヒト対象に少なくとも 1 週間断続的に投与することを含む、PI3K キナーゼ (PI3K) により媒介される障害を治療する薬学的レジメンを提供する。下記に記載される実施形態の幾つか及びそれぞれにおいて、PI3K 阻害剤は、(6 - (2 - アミノベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) (モルホリノ) メタノン (すなわち、下記に記載される図における化合物 A) であることができ、以下の構造を有する。

## 【化 1】



## 【0013】

幾つかの実施形態において、レジメンは、600mgより高いPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。幾つかの実施形態において、レジメンは、1050mgより高いPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。他の実施形態において、レジメンは、1400mgより高いPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。幾つかの実施形態において、レジメンは、300mgより高い、900mgより高い、1800mgより高い、2700mgより高い、または3600mgより高いPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。

10

## 【0014】

幾つかの実施形態において、レジメンは、約600mg～約3000mgのPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。幾つかの実施形態において、レジメンは、約300mg～約3600mgのPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。他の実施形態において、レジメンは、約900mg～約3000mgのPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。なお他の実施形態において、レジメンは、約1200mg～約3000mgのPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。なお他の実施形態において、レジメンは、約1200mg～約2700mgのPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。更なる実施形態において、レジメンは、約1800mg～約2700mgのPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。

20

## 【0015】

幾つかの実施形態において、レジメンは、約2700mgの当該PI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。他の実施形態において、レジメンは、約3000mgの当該PI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。幾つかの実施形態において、レジメンは、約2700mgの当該PI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。他の実施形態において、レジメンは、約3600mgの当該PI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量（MTD）を可能にする。

30

## 【0016】

別の態様において、本発明は、PI3キナーゼ（PI3K）阻害剤を含む薬学的組成物を、それを必要とするヒト対象に少なくとも1週間断続的に投与することを含む、障害を治療する薬学的レジメンを提供する。幾つかの実施形態において、PI3K 阻害剤は、（6-（2-アミノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル）イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）（モルホリノ）メタノンである。

## 【0017】

幾つかの実施形態において、断続的レジメンは、当該レジメンに従って投与される毎週合計投与量が300mgの毎日投与（すなわち、2100mg/週）に匹敵する、またはそれよりも少ないとき、1日1回の薬学的組成物の投与により得られるものに少なくとも匹敵する曲線下面積（AUC）を生じる。他の実施形態において、断続的レジメンは、当該レジメンに従って投与された毎週合計投与量が200mgの当該毎日投与（すなわち、1400mg/週）に匹敵する、またはそれよりも少ないとき、1日1回の薬学的組成物の投与により得られるものに少なくとも匹敵するAUCを生じる。なお他の実施形態において、断続的レジメンは、当該レジメンに従って投与された毎週合計投与量が150mgの当該毎日投与（すなわち、1050mg/週）に匹敵する、またはそれよりも少ないとき、1日1回の薬学的組成物の投与により得られるものに少なくとも匹敵するAUCを生じる。

40

50

## 【0018】

幾つかの実施形態において、本発明は、P I 3 K 阻害剤が少なくとも1日1回投与され、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも1日投与されない中断が続く、少なくとも1つのサイクルを含む薬学的レジメンを提供する。換言すると、サイクルは、少なくとも1回の無薬剤または非投与の日を含む。幾つかの実施形態において、薬学的レジメンは、2、3、4、5、6または7連続日でP I 3 K 阻害剤を投与し、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも1、2、3、4、5または6日投与されない中断が続くことを含む。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、ヒト対象に、1週間に3日投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、ヒト対象に、1日置きに投与される。

## 【0019】

幾つかの実施形態において、薬学的レジメンは、P I 3 K 阻害剤を、1週間にわたって連続日でヒト対象に投与し、その後に少なくとも1、2、3、4、5または6日の中断が続くことを含む。更なる実施形態において、レジメンは、P I 3 K 阻害剤が3連続日で投与され、その後に4連続日の中断が続く、少なくとも1つの7日サイクルを含む。

## 【0020】

幾つかの実施形態において、薬学的レジメンは、P I 3 K 阻害剤を、1週間にわたって隔日でヒト対象に投与し、P I 3 K 阻害剤が投与される日の間に中断を伴うことを含む。更なる実施形態において、レジメンは、P I 3 K 阻害剤を7日サイクルの範囲内において隔日で少なくとも3回投与することを含む。

## 【0021】

幾つかの実施形態において、薬学的レジメンは、P I 3 K 阻害剤がヒト対象に投与されるそれぞれの日において、P I 3 K 阻害剤を1日1回(QD)投与することを含む。他の実施形態において、薬学的レジメンは、P I 3 K 阻害剤がヒト対象に投与されるそれぞれの日において、P I 3 K 阻害剤を1日2回(BID)投与することを含む。そのような投与を、本明細書に開示される任意の形態の断続的レジメン適用することができる。例えば、断続的レジメンは、P I 3 K 阻害剤を、QDで、300～3600mg/週、または1800～3600mg/週(約1800mg/週、または約2700mg/週、または約3600mg/週)の範囲の投与量により、7日サイクルの範囲内において3投与日で対象に投与することを伴う。別の例として、断続的レジメンは、P I 3 K 阻害剤を、BIDで、1800～3600mg/週(約1800mg/週、または約2700mg/週、または約3600mg/週)の範囲の投与量により、7日サイクルの範囲内において3投与日で対象に投与することを伴う。

## 【0022】

幾つかの実施形態において、薬学的レジメンは、1投与日より対象において $45 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ を超える(例えば、 $48.5 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ を超える、または $50 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ を超える、または $60 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ を超える、または $75 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ を超える)曲線下面積(AUC)を達成する。幾つかの実施形態において、薬学的レジメンは、1週間かけて対象において $100 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ を超える曲線下面積(AUC)を達成する。他の実施形態において、レジメンは、1週間かけて対象において $150 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ を超える曲線下面積(AUC)を達成する。なお他の実施形態において、レジメンは、1週間かけて対象において $200 \mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ を超える曲線下面積(AUC)を達成する。

## 【0023】

幾つかの実施形態において、断続的投与レジメンは、匹敵する対象及びP I 3 K 阻害剤の投与量(例えば、600～3600mg/週、例えば、約1800mg/週または約2700mg/週または約3600mg/週)を使用する1日投与レジメンと比較して、より長い治療持続期間(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10週間またはそれ以上)を可能にする。

## 【0024】

幾つかの実施形態において、薬学的レジメンは、ヒト対象において肝臓酵素の有意な上

10

20

30

40

50

昇をもたらさない。肝臓酵素の上昇は、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）または血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のレベルを測定することによって決定できる。幾つかの実施形態において、薬学的レジメンは、1週間後に正常な上限（ULN）の2.5倍を超えた肝臓酵素レベルの増加をもたらさない。幾つかの実施形態において、薬学的レジメンは、1週間後に正常な上限（ULN）の5.0倍を超えた肝臓酵素レベルの増加をもたらさない。

#### 【0025】

幾つかの実施形態において、薬学的レジメンは、追加の治療剤を患者に投与することを含む。幾つかの実施形態において、追加の治療剤は抗癌剤である。更なる実施形態において、追加の治療剤は、パクリタキセル、フルベストラント、エキセメスタン、ゲムシタビン、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ニンテダニブ、ダコミチニブ（dacomitinib）、ペバシズマブ、ペメトレキセド、モテサニブ、クリゾチニブ、イピリムマブ、ラムシルマブ、クスチルセン（custirsen）及びオナルツズマブ（onartuzumab）の1つ以上から選択される。他の実施形態において、追加の治療剤はフルベストラントである。追加の治療剤を、PI3Kα阻害剤と随伴的または独立的に投与することができる。

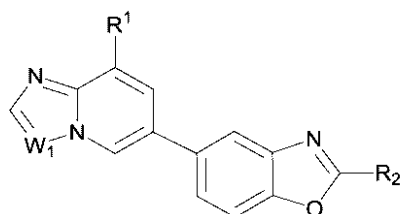
10

#### 【0026】

1つの態様において、本発明は、必要性のある対象において新生物状態を治療する方法であって、PI3Kキナーゼ（PI3K）阻害剤とエストロゲン受容体拮抗剤の組み合わせの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。望ましい場合、PI3K阻害剤は、エストロゲン受容体拮抗剤と同時に投与される。幾つかの実施形態において、PI3K阻害剤は断続的に投与される。幾つかの実施形態において、PI3K阻害剤は断続的に投与され、以下の式：

20

#### 【化2】



30

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

W<sup>1</sup> は、CR<sup>3</sup>であり、

R<sup>1</sup> は、水素であり、

R<sup>2</sup> は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、ホスフェート、尿素、カルボネートまたはNR'R''であり、ここでR'及びR''は、窒素と一緒にあって、環状部分を形成し、

40

R<sup>3</sup> は、式：-C(O)N(R)<sub>2</sub>または-NHC(O)Rのアミドであり、ここでRは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ脂環式からなる群から選択されるか、または(R)<sub>2</sub>基は、それが結合している窒素と一緒にあって、4員、5員、6員もしくは7員環を形成する。

#### 【0027】

幾つかの実施形態において、新生物状態は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌及び子宮内膜癌からなる群から選択される癌である。幾つかの実施形態において、新生物状態は乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、ホルモン受容体アッセイにより

50

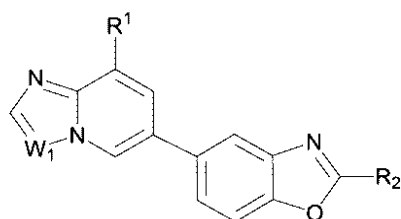
決定すると、エストロゲン受容体発現に対して陽性である。幾つかの実施形態において、乳癌は、ホルモン受容体アッセイにより決定すると、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体及びヒト上皮増殖因子受容体 2 の発現に対して陽性である。

#### 【0028】

別であるが、関連する態様において、本発明は、PI3キナーゼ (PI3K) により媒介される障害を治療する薬学的レジメンを提供し、ここでレジメンは、少なくとも1つのエストロゲン受容体拮抗剤及び少なくとも1つのPI3K 阻害剤を、それらを必要とするヒト対象に投与することを含む。望ましい場合、PI3K 阻害剤は、エストロゲン受容体拮抗剤と同時に投与される。幾つかの実施形態において、PI3K 阻害剤は断続的に投与される。別の態様において、本発明は、PI3キナーゼ (PI3K) により媒介される障害を治療する薬学的レジメンを提供し、ここでレジメンは、少なくとも1つのエストロゲン受容体拮抗剤及び少なくとも1つのPI3K 阻害剤を、それらを必要とするヒト対象に投与することを含み、PI3K 阻害剤は断続的に投与され、PI3K 阻害剤は、以下の式：

10

#### 【化3】



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、

W<sup>1</sup> は、CR<sup>3</sup>であり、

R<sup>1</sup> は、水素であり、

R<sup>2</sup> は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、ホスフェート、尿素、カルボネートまたはNR'R''であり、ここでR'及びR''は、窒素と一緒に、環状部分を形成し、

30

R<sup>3</sup> は、式：-C(O)N(R)<sub>2</sub>または-NHC(O)Rのアミドであり、ここでRは、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ脂環式からなる群から選択されるか、または(R)<sub>2</sub>基は、それが結合している窒素と一緒に、4員、5員、6員もしくは7員環を形成する。

#### 【0029】

幾つかの実施形態において、障害は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌及び子宮内膜癌からなる群から選択される癌である。幾つかの実施形態において、障害は乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、ホルモン受容体アッセイにより決定すると、エストロゲン受容体発現に対して陽性である。幾つかの実施形態において、乳癌は、ホルモン受容体アッセイにより決定すると、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体及びヒト上皮増殖因子受容体 2 の発現に対して陽性である。

40

#### 【0030】

幾つかの実施形態において、PI3K 阻害剤は、7日サイクルにおいて連続日で投与され、その後に中断が続く。幾つかの実施形態において、PI3K 阻害剤は、7日サイクルにおいて隔日で投与され、その後に中断が続く。

#### 【0031】

幾つかの実施形態において、PI3K 阻害剤は、少なくとも1日投与され、その後に

50

P I 3 K 阻害剤が少なくとも1サイクルにおいて少なくとも1日投与されない中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、1、2、3、4、5、6または7連続日で投与され、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも1日投与されない中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、1、2、3、4、5、6または7連続日で投与され、その後に少なくとも1、2、3、4、5または6連続日の中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、2、3、4、5、6または7連続日で投与され、その後に少なくとも1、2、3、4、5または6連続日の中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7、8、9、10、11、12、13または14連続日で投与され、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも1、2、3、4、5、6または7日投与されない中断が続く。他の実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、2、3、4、5、6または7連続日で投与され、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも3、4または5連続日で投与されない中断が続く。

10

20

30

40

50

#### 【0032】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて連続日で投与され、その後に中断が続く。他の実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、3連続日で投与され、その後に少なくとも1つの7日サイクルにおいて4連続日の中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて3連続日で投与され、その後に少なくとも1日の中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、3連続日で投与され、その後に7日サイクル毎に4連続日の中断が続く。なお他の実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、4連続日で投与され、その後に少なくとも1つの7日サイクルにおいて3連続日の中断が続く。なお他の実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、5連続日で投与され、その後に少なくとも1つの7日サイクルにおいて2連続日の中断が続く。なお他の実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、6連続日で投与され、その後に少なくとも1つの7日サイクルにおいて1日の中断が続く。

#### 【0033】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1つの7日サイクルにおいて少なくとも1日投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1つの7日サイクルにおいて少なくとも2日投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1つの7日サイクルにおいて少なくとも3日投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1つの7日サイクルにおいて少なくとも4日投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1つの7日サイクルにおいて少なくとも5日投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1つの7日サイクルにおいて少なくとも6日投与される。

#### 【0034】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、1日置きに投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて3非連続日で投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて隔日で投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて隔日で投与され、その後に中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルの範囲内において隔日で少なくとも3回投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルの範囲内において隔日で少なくとも4回投与される。

#### 【0035】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて約300mg～約3600mgの量の範囲内のP I 3 K 阻害剤が対象に投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて約900mg～約3600mgの量の範囲内のP I 3 K 阻害剤が対象に投与される。幾つかの実施形態において、7日サイクルで投与されるP I 3 K 阻害剤の量は、約300mgである。幾つかの実施形態において、7日サイクルで投与されるP I 3 K 阻害剤の量は、約900mgである。幾つかの実施形態において、7日サイクルで投与されるP I 3 K 阻害剤の量は、約180

0 mg である。幾つかの実施形態において、7日サイクルで投与される P I 3 K 阻害剤の量は、約 2 7 0 0 mg である。幾つかの実施形態において、7日サイクルで投与される P I 3 K 阻害剤の量は、約 3 6 0 0 mg である。

#### 【0036】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤の用量は、単回投与あたり約 1 0 0 ~ 約 1 2 0 0 mg である。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤の用量は、単回投与あたり約 3 0 0 ~ 約 1 2 0 0 mg である。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤の用量は、単回投与あたり約 1 0 0 mg、約 3 0 0 mg、約 6 0 0 mg または約 9 0 0 mg である。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤の用量は、単回投与あたり約 3 0 0 mg、約 6 0 0 mg または約 9 0 0 mg である。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤の用量は、単回投与あたり約 1 0 0 mg、約 3 0 0 mg、約 6 0 0 mg、約 9 0 0 mg または約 1 2 0 0 mg である。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤の用量は、単回投与あたり約 3 0 0 mg、約 6 0 0 mg、約 9 0 0 mg または 1 2 0 0 mg である。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤の用量は、単回投与あたり約 1 0 0 mg である。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤の用量は、単回投与あたり約 3 0 0 mg である。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤の用量は、単回投与あたり約 6 0 0 mg である。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤の用量は、単回投与あたり約 9 0 0 mg である。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤の用量は、単回投与あたり約 1 2 0 0 mg である。

10

#### 【0037】

幾つかの実施形態において、エストロゲン受容体拮抗剤は、選択的エストロゲン受容体調節因子である。幾つかの実施形態において、エストロゲン受容体拮抗剤は、選択的エストロゲン受容体下方制御因子である。幾つかの実施形態において、エストロゲン受容体拮抗剤は、ラロキシフェン、タモキシフェン、トレミフェン、ドロロキシフェン (droloxifen)、イドキシフェン、アルゾキシフェンまたはフルベストラントである。幾つかの実施形態において、エストロゲン受容体拮抗剤はフルベストラントである。

20

#### 【0038】

幾つかの実施形態において、 $R^3$  は、式： $-C(O)N(R)_2$  のアミドであり、ここで  $(R)_2$  基は、これらが結合している窒素と一緒にあって、4員、5員、6員または7員環を形成する。更なる実施形態において、 $R^3$  は、式： $-C(O)N(R)_2$  のアミドであり、ここで  $(R)_2$  基は、これらが結合している窒素と一緒にあって、6員環を形成する。更なる実施形態において、 $R^3$  は、式： $-C(O)N(R)_2$  のアミドであり、ここで  $(R)_2$  基は、これらが結合している窒素と一緒にあって、モルホリニル環を形成する。幾つかの実施形態において、 $R^2$  はアミノである。更なる実施形態において、 $R^2$  は  $NH_2$  である。

30

#### 【0039】

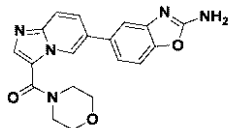
幾つかの実施形態において、 $R^3$  は、式： $-C(O)N(R)_2$  のアミドであり、ここで  $(R)_2$  基は、これらが結合している窒素と一緒にあって、4員、5員、6員または7員環を形成し、 $R^2$  はアミノである。更なる実施形態において、 $R^3$  は、式： $-C(O)N(R)_2$  のアミドであり、ここで  $(R)_2$  基は、これらが結合している窒素と一緒にあって、6員環を形成し、 $R^2$  はアミノである。更なる実施形態において、 $R^3$  は、式： $-C(O)N(R)_2$  のアミドであり、ここで  $(R)_2$  基は、これらが結合している窒素と一緒にあって、モルホリニル環を形成し、 $R^2$  は  $NH_2$  である。

40

#### 【0040】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、以下の構造：

## 【化 4】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0041】

本開示の追加の態様及び利点は、本開示の例示的な実施形態のみが示され、記載される、以下の実施するための形態によって当業者に容易に明白となる。理解されるように、本開示は、全て本開示から逸脱することなく、他の及び異なる実施形態が可能であり、その幾つかの詳細は、様々な明白な点において変更が可能である。したがって、図面及び記載は、本質的に例示的であり、限定的ではないとみなされるべきである。

10

## 【0042】

参照による組み込み

本明細書に記述される全ての出版物、特許及び特許出願は、それぞれ個別の出版物、特許または特許出願が、特定の及び個別に参照として組み込まれるように示されるのと同じ程度で、参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0043】

本発明の新規特長は、添付の特許請求の範囲に特定的に記載される。本発明の特長及び利点のより良好な理解は、本発明の原理が利用される例示的な実施形態を記載する、以下の実施するための形態及び添付図面を参照することによって得られる。

20

## 【図面の簡単な説明】

## 【0044】

【図 1】様々なレジメンに従った化合物 A の投与により観察された腫瘍低減効力を示す。

【図 2】1 週間毎に同じ量の化合物 A を送達する様々なレジメンに従った化合物 A の投与により観察された、腫瘍低減効力を示す。

【図 3】曝露 (AUC) と効力 (腫瘍増殖阻害、TGI) の直線関係を示す。

【図 4】様々な用量レベルで投与された化合物 A の薬物動態データ (すなわち、 $C_{max}$  / 用量、 $MRT_{inf}$  及び  $AUC_{inf}$  / 用量) を示す。

30

【図 5】PK パラメーターと効力の相関関係を示す。

【図 6】は、21 日の治療期間にわたる単一作用物質としての化合物 A の効力、単一作用物質としてのフルベストラントの効力及び併用投与された両方の薬剤の組み合わせ効力を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0045】

本発明の幾つかの態様が、例示のために実例的用途を参照しながら下記に記載される。多数の特定の詳細、関係及び方法は、本発明の完全な理解を提供するために記載されていることが理解されるべきである。しかし、関連技術に通常の技能を有する者は、本発明を 1 つ以上の特定の詳細を用いることなく、または他の方法を用いて実施できることを容易に認識する。特に記述されない限り、本発明は、一部の作用が他の作用または事象と異なる順序及び / または同時発生的に生じうるので、例示された作用または事象の順序に限定されない。更に、全ての例示された作用または事象が、本発明の方法を実施するために必要であるとは限らない。

40

## 【0046】

本明細書に使用される用語は、特定の実施形態を記載する目的のためだけであり、本発明を限定することを意図しない。本明細書で使用されるとき、単数形「a」、[an] 及び「the」は、特に文脈により明確に指示されない限り、複数対象も含むことが意図される。更に、「含まれる (including)」、「含む (includes)」、「有している (having)」、「有する (has)」、「持つ (with)」またはこ

50

れらの変形が実施するための形態及び／または特許請求の範囲のいずれかに使用される程度に、そのような用語は、「含む ( c o m p r i s i n g ) 」という用語と同様に包括的であることが意図される。

#### 【 0 0 4 7 】

「約」または「およそ」という用語は、当業者により決定される特定の値の許容される誤差範囲内を意味し、値がどのように測定または決定されたか、すなわち、測定系の限界に部分的に依存する。例えば、「約」は、技術分野の慣行に従い 1 以上の標準偏差以内を意味し得る。あるいは、「約」は、所定の値の 2 0 % まで、1 0 % まで、5 % まで、または 1 % までの範囲を意味し得る。あるいは、特に生物系またはプロセスに関して、当該用語は、大きさの倍数の範囲内、好ましくは値の 5 倍以内、より好ましくは 2 倍以内を意味

10

#### 【 0 0 4 8 】

「治療」、「治療する」、「軽減する」及び「寛解する」は、本明細書で使用される時、交換可能に使用される。これらの用語は、治療利益及び／または予防利益が含まれるが、これらに限定されない、有益な、または望まれる結果を得る手法を指す。治療利益とは、治療される基礎にある障害の根絶または寛解を意味する。また、治療利益は、患者が依然として基礎にある障害に罹患していることがあっても、改善が患者において観察されるような、基礎にある障害に関連する生理学的症状の 1 つ以上の根絶または寛解により

20

#### 【 0 0 4 9 】

本明細書で使用されるとき、「新生物状態」または「新生物障害」という用語は、制御されない繁殖、不死、転移能、急速な増殖及び繁殖速度、攪乱性腫瘍形成シグナル伝達、並びにある特定の特徴的な形態学的状態のような、異常な増殖的特徴を有する細胞の存在を指す。これには、( 1 ) チロシンまたはセリン／トレオニンキナーゼの過剰発現と相関する良性または悪性細胞 ( 例えば、腫瘍細胞 ) の増殖、( 2 ) 異常に高レベルのチロシンもしくはセリン／トレオニンキナーゼ活性、または脂質キナーゼ活性と相関する良性または悪性細胞 ( 例えば、腫瘍細胞 ) の増殖が含まれるが、これらに限定されない。新生物状態に関与するとされる例示的なチロシンキナーゼには、上皮増殖因子受容体 ( E G F 受容体 ) 、血小板由来増殖因子 ( P D G F ) 受容体、並びに s r c 及び a b l キナーゼのような細胞質チロシンキナーゼのような受容体チロシンキナーゼが含まれるが、これらに限定されない。新生物状態に関与する非限定的なセリン／トレオニンキナーゼには、r a f 、 m e k 、 m T o r 及び a k t が含まれるが、これらに限定されない。例示的な脂質キナーゼには、P I 3 K 、 P I 3 K 、 P I 3 K 及び P I 3 K のような P I 3 キナーゼが含まれるが、これらに限定されない。

30

#### 【 0 0 5 0 】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、下に定義される疾患の治療が含まれるが、これらに限定されない意図される用途に効果を発揮するのに十分な、本明細書に記載されている阻害剤の量を指す。治療有効量は、意図される用途 ( インビトロもしくはインビボ ) 、または治療される対象及び疾患状態、例えば対象の体重及び年齢、疾患状態の重篤度、投与様式などによって変わることがあり、当業者が容易に決定することができる。当該用語は、標的細胞に特定の応答、例えば、繁殖の低減または標的タンパク質の活性の下方制御を誘発する用量にも当てはまる。特定の用量は、選択される特定の化合物、後に続く投与レジメン、他の化合物との組み合わせで投与されるか、投与時期、投与される組織及び担持する物理的送達系によって変わる。

40

#### 【 0 0 5 1 】

作用物質または療法の「治療量未満」は、その作用物質または療法の有効量より少ない

50

量であるが、有効量または治療量未満の別の作用物質または療法と組み合わせたとき、例えば、効果的な作用または低減された副作用をもたらす相乗作用に起因して、医師にとって望ましい結果を生じることができる。

#### 【0052】

作用物質または療法の「相乗的に有効な」治療量または「相乗的に有効な」量は、有効量または治療量未満の別の作用物質または療法と組み合わせたとき、2つの作用物質のいずれかが単独で使用されるときよりも大きな効果を生じる量である。幾つかの実施形態において、作用物質または療法の相乗的に有効な治療量は、2つの作用物質または療法が単独で使用されたときのそれぞれの追加的な効果よりも、組み合わせで使用されたときに大きな効果を生じる。「より大きな効果」は、治療される障害の症状の低減のみならず、改善された副作用プロファイル、改善された耐容性、患者の改善された服薬遵守、改善された効力、または他の任意の改善された臨床結果も包含する。

10

#### 【0053】

本明細書で使用されるとき、「作用物質」または「生物学的活性剤」は、生物学的、薬学的または化学的な化合物または他の部分を指す。非限定例には、単純もしくは複雑な有機もしくは無機の分子、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体誘導体、抗体フラグメント、ビタミン誘導体、炭水化物、毒素、または化学療法化合物が含まれる。様々な化合物、例えば、小型分子及びオリゴマー（例えば、オリゴペプチド及びオリゴヌクレオチド）、並びに様々なコア構造に基づいた合成有機化合物を合成することができる。加えて、植物または動物抽出物などのような様々な天然源が、スクリーニングのために化合物を提供することができる。当業者は、本発明の作用物質の構造的性質に関して制限がないことを容易に認識することができる。

20

#### 【0054】

「作動薬」または「活性化因子」という用語は、本明細書で使用されるとき、標的タンパク質の生物学的機能を、標的タンパク質の活性または発現を阻害するかどうかにかかわらず、開始または強化する能力を有する化合物を指す。したがって、「作動薬」という用語は、標的ポリペプチドの生物学的役割の文脈によって定義される。本明細書の好ましい作動薬は、標的と特異的に相互作用（例えば、結合）するが、標的ポリペプチドがメンバーであるシグナル伝達経路の他のメンバーと相互作用することにより標的ポリペプチドの生物学的活性を開始または強化する化合物も、この定義内に特定の含まれる。

30

#### 【0055】

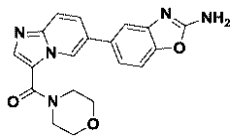
「拮抗剤」または「阻害剤」という用語は、交換可能に使用され、標的タンパク質の生物学的機能を、標的タンパク質の活性または発現を阻害するかどうかにかかわらず、阻害する能力を有する化合物を指す。したがって、「拮抗剤」及び「阻害剤」という用語は、標的タンパク質の生物学的役割の文脈によって定義される。本明細書の好ましい拮抗剤は、標的と特異的に相互作用（例えば、結合）するが、標的タンパク質がメンバーであるシグナル伝達経路の他のメンバーと相互作用することにより標的タンパク質の生物学的活性を阻害する化合物も、この定義内に特定の含まれる。拮抗剤により阻害される好ましい生物学的活性は、腫瘍の発生、増殖もしくは拡散、または自己免疫性疾患として現れる望ましくない免疫応答である。

40

#### 【0056】

「PI3K 阻害剤」という表現は、PI3K キナーゼと相互作用して活性を低減する、PI3K 阻害剤を指す。例えば、PI3K 阻害剤は、(6 - (2 - アミノベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル)(モルホリノ)メタノン及びその薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは放射性異性体でありうる。本明細書で使用されるとき、化合物Aは、(6 - (2 - アミノベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン - 3 - イル)(モルホリノ)メタノンであり、以下の構造を有する。

## 【化 5】



## 【 0 0 5 7 】

「抗新生物」、「抗癌剤」、「抗腫瘍剤」または「化学療法剤」は、新生物状態の治療に有用な任意の作用物質を指す。抗癌剤の 1 つの部類は、化学療法剤を含む。「化学療法」は、1 つ以上の化学療法薬及び / または他の作用物質を、静脈内、経口、筋肉内、腹腔内、膀胱内、皮下、経皮、頬側もしくは吸引、または坐剤の形態を含む様々な方法により癌患者に投与することを意味する。

10

## 【 0 0 5 8 】

「細胞繁殖」という用語は、細胞数が分化の結果により変化した現象を指す。この用語は、細胞の形態が、繁殖シグナルと一致して変化した（例えば、サイズが増加した）細胞増殖も包含する。

## 【 0 0 5 9 】

「共投与」、「組み合わせて投与する」という用語及び他の文法的同等形態は、2 つ以上の作用物質を、両方の作用物質及び / またはこれらの代謝産物が動物に同時に存在するように動物に投与することを包含する。共投与には、別々の組成物の同時投与、別々の組成物の異なる時点での投与、または両方の作用物質が存在する組成物の投与が含まれる。共投与される作用物質は、同じ製剤内にあってもよい。共投与される作用物質は、また、異なる製剤内にあってもよい。

20

## 【 0 0 6 0 】

「治療効果」は、本明細書で使用されるとき、上に記載された治療利益及び / または予防利益を包含する。予防効果には、疾患もしくは状態の出現を遅延もしくは排除すること、疾患もしくは状態の症状の発症を遅延もしくは排除すること、疾患もしくは状態の進行を緩徐、停止もしくは逆転させること、またはこれらの任意の組み合わせが含まれる。

## 【 0 0 6 1 】

「薬学的に許容される塩」という用語は、当該技術に周知の様々な有機及び無機対イオンから誘導される塩を指す。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸から形成されうる。塩が誘導されうる無機酸には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。塩が誘導されうる有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸などが含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機及び有機塩基から形成されうる。塩が誘導されうる無機塩基には、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどが含まれる。塩が誘導され得る有機塩基には、例えば、第一級、第二級及び第三級アミン、天然に生じる置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂など、とりわけイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン及びエタノールアミンなどが含まれる。幾つかの実施形態において、薬学的に許容される塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩から選択される。

30

40

## 【 0 0 6 2 】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」には、ありとあらゆる溶媒、分散媒体、被覆、抗細菌及び抗真菌剤、等張性吸収遅延剤などが含まれる。薬学的に活性な物質へのそのような媒体及び作用物質の使用は、当該技術において良く知られている。従来の任意の媒体または作用物質が活性成分と適合性がない場合を除いて、本発明の治療組成物における使用が企図される。補足的な活性成分を組成物に組み込むことも

50

できる。

#### 【0063】

「シグナル伝達」は、刺激または阻害シグナルが細胞内に伝達されて、細胞内応答を誘発するプロセスである。シグナル伝達経路の調節因子は、同じ特異的シグナル伝達経路にマップされた1つ以上の細胞タンパク質の活性を調節する化合物を指す。調節因子は、シグナル伝達分子の活性を増大する（作動薬）または抑制する（拮抗剤）ことができる。

#### 【0064】

「対象」は、哺乳動物、例えばヒトのような動物を指す。本明細書に記載されている方法は、ヒトの治療薬、前臨床の用途と獣医用途の両方に有用でありうる。幾つかの実施形態において、対象は哺乳動物であり、幾つかの実施形態において、対象はヒトである。

10

#### 【0065】

「インビボ」という用語は、対象の体内で発生する事象を指す。

#### 【0066】

「インビトロ」という用語は、対象の体外で発生する事象を指す。例えば、インビトロアッセイは、対象アッセイの外側で実施される任意のアッセイを包含する。インビトロアッセイは、生存または死亡した細胞が用いられる細胞系アッセイを包含する。インビトロアッセイは、無傷の細胞が用いられない無細胞アッセイも包含する。

#### 【0067】

以下の略語及び用語が、全体を通して示される意味を有する。PI3K = ホスホイノシチド-3-キナーゼ、PI = ホスファチジルイノシトール。

20

#### 【0068】

特に記述されない限り、化合物名称の部分が接続するのは、右端に列挙された部分である。すなわち、置換基名称は、末端部分から始まり、任意の連結部分により続き、連結部分で終わる。例えば、ヘテロアリールチオC<sub>1-4</sub>アルキルは、置換基を担持する化学種に接続しているC<sub>1-4</sub>アルキルラジカルに、チオ硫黄を介して接続しているヘテロアリール基を有する。この条件は、例えば「-L-C<sub>1-10</sub>アルキル-C<sub>3-8</sub>シクロアルキル」のような式が提示される場合には、当てはまらない。そのような場合、末端基は、置換基を担持する化学種にそれ自体が接続している要素Lに結合している連結C<sub>1-10</sub>アルキル部分に結合している、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基である。

#### 【0069】

30

「アルキル」は、炭素及び水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、1～10個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖ラジカル（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル）を指す。本明細書に現れるとき、「1～10」のような数値範囲は、所定の範囲内のそれぞれの整数を指し、例えば、「1～10個の炭素原子」は、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、10個までを含む炭素原子からなりうることを意味するが、本発明の定義は、数値範囲が指定されていない「アルキル」という用語の発生も網羅する。幾つかの実施形態において、これは、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルである。典型的なアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、セブチル、オクチル、ノニル、デシルなどが含まれるが、これらに限定されることはない。アルキルは、単結合により分子の残りの部分に結合しており、例えば、メチル(Me)、エチル(Et)、n-プロピル、1-メチルエチル(イソ-プロピル)、n-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-メチルヘキシルなどである。本明細書において特定の記述されない限り、アルキル基は、独立してアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-OC(O)-R<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>a</sup>、-N(R

40

50

<sup>a</sup>)  $C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、または  $PO_3(R^a)_2$  であり、各  $R^a$  が独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、1 つ以上の置換基により任意選択で置換されている。

#### 【0070】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを指す。

#### 【0071】

「ハロアルキル」という用語は、1 つ以上のハロ基で置換されているアルキル基を指し、例えば、クロロメチル、2 - プロモエチル、3 - ヨードプロピル、トリフルオロメチル、ペルフルオロプロピル、8 - クロロノニルなどである。

#### 【0072】

「アシル」は、(アルキル) -  $C(O)$  -、(アリール) -  $C(O)$  -、(ヘテロアリール) -  $C(O)$  -、(ヘテロアルキル) -  $C(O)$  - 及び (ヘテロシクロアルキル) -  $C(O)$  - の基を指し、ここで基は、カルボニル官能基を介して親構造に結合している。幾つかの実施形態において、アシルオキシ基のアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル部分の鎖または環原子の総数 + アシルのカルボニル炭素、すなわち、他の 3 つの環または鎖原子 + カルボニルを参照するのは、 $C_1 \sim C_{10}$  アシルラジカルである。R ラジカルがヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである場合は、ヘテロ環または鎖原子が鎖または環原子の総数に寄与する。本明細書において特定の記述されない限り、アシルオキシ基の「R」は、独立してアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、または  $PO_3(R^a)_2$  であり、各  $R^a$  が独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、1 つ以上の置換基により任意選択で置換されている。

#### 【0073】

「シクロアルキル」は、炭素及び水素のみを含有し、飽和であっても、部分的に不飽和であってもよい、単環式または多環式ラジカルを指す。シクロアルキル基には、3 ~ 10 個の環原子を有する基 (すなわち、 $C_3 \sim C_{10}$  シクロアルキル) が含まれる。本明細書に現れるとき、「3 ~ 10」のような数値範囲は、所定の範囲内のそれぞれの整数を指し、例えば、「3 ~ 10 個の炭素原子」は、シクロアルキル基が 3 個の炭素原子など、10 個までを含む炭素原子からなりうることを意味する。幾つかの実施形態において、これは、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルラジカルである。幾つかの実施形態において、これは、 $C_3 \sim C_5$  シクロアルキルラジカルである。例示的なシクロアルキル基の例には、以下の部分：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロセブチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ノルボルニルなどが含まれるが、これらに限定されない。本明細書において特定の記述されない限り、シクロアルキル基は、独立してアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘ

10

20

30

40

50

テロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、または  $PO_3(R^a)_2$  であり、各  $R^a$  が独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、1 つ以上の置換基により任意選択で置換されている。

10

## 【0074】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロ原子」または「環ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)及びケイ素(Si)を含むことが意図される。

## 【0075】

「ヘテロアルキル」には、任意選択で置換されているアルキル、アルケニル及びアルキニルラジカルが含まれ、これらは、炭素以外の原子、例えば酸素、窒素、硫黄、リンまたはこれらの組み合わせから選択される 1 個以上の骨格鎖原子を有する。数値範囲を与えることができ、例えば合計の鎖長さを指し、この例では 1 ~ 4 個の原子長さである、 $C_1 \sim C_4$  ヘテロアルキルである。例えば、 $-CH_2OCH_2CH_3$  ラジカルは、「 $C_4$ 」ヘテロアルキルと呼ばれ、記載されている原子鎖長さにヘテロ原子の中心を含む。分子の残りの部分への接続は、ヘテロ原子、またはヘテロアルキル鎖の炭素のいずれかを介したものでありうる。ヘテロアルキル基は、独立してアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、または  $PO_3(R^a)_2$  であり、各  $R^a$  が独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、1 つ以上の置換基により置換されていてもよい。

20

30

## 【0076】

「アルケン」部分は、少なくとも 2 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合からなる基を指し、「アルキン」部分は、少なくとも 2 個の炭素原子及び少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合からなる基を指す。アルキル部分は、飽和であっても、不飽和であっても、分岐鎖、直鎖または環状でありうる。

40

## 【0077】

「アルケニル」は、炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも 1 つの二重結合を含有し、2 ~ 10 個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖ラジカル基 (例えば、 $C_2 \sim C_{10}$  アルケニル) を指す。本明細書に現れるとき、「2 ~ 10」のような数値範囲は、所定の範囲内のそれぞれの整数を指し、例えば、「2 ~ 10 個の炭素原子」は、アルケニル基が 2 個の炭素原子、3 個の炭素原子など、10 個までを含む炭素原子からなりうることを意味する。ある特定の実施形態において、アルケニルは、2 ~ 8 個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルケニルは、2 ~ 5 個の炭素原子を含む (例えば、 $C_2 \sim C_5$  アルケニル)。アルケニルは、単結合により分子の残りの部分に結合しており、例えば、エテニル (すなわち、ビニル)、プロパ - 1 - エニル (すなわち、アリル)、ブ

50

タ - 1 - エニル、ペンタ - 1 - エニル、ペンタ - 1 , 4 - ジエニルなどである。本明細書において特定の記述されない限り、アルケニル基は、独立してアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、または  $PO_3(R^a)_2$  であり、各  $R^a$  が独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、1 つ以上の置換基により任意選択で置換されている。

10

#### 【0078】

「ハロアルケニル」という用語は、1 つ以上のハロ基で置換されているアルケニル基を指す。

#### 【0079】

特に特定されない限り、「シクロアルケニル」という用語は、アルキル、ヒドロキシ及びハロにより任意選択で置換されており、1 または 2 つのエチレン結合を有する、環状脂肪族 3 ~ 8 員環構造を指し、例えば、メチレンシクロプロペニル、トリフルオロメチルシクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、1 , 4 - シクロヘキサジエニルなどである。

20

#### 【0080】

「アルキニル」は、炭素及び水素原子のみからなり、少なくとも 1 つの三重結合を含有し、2 ~ 10 個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖ラジカル基 (例えば、 $C_2 \sim C_{10}$  アルキニル) を指す。本明細書に現れるとき、「2 ~ 10」のような数値範囲は、所定の範囲内のそれぞれの整数を指し、例えば、「2 ~ 10 個の炭素原子」は、アルキニル基が 2 個の炭素原子、3 個の炭素原子など、10 個までを含む炭素原子からなりうることを意味する。ある特定の実施形態において、アルキニルは、2 ~ 8 個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキニルは、2 ~ 5 個の炭素原子を含む (例えば、 $C_2 \sim C_5$  アルキニル)。アルキニルは、単結合により分子の残りの部分に結合しており、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書において特定の記述されない限り、アルキニル基は、独立してアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、または  $PO_3(R^a)_2$  であり、各  $R^a$  が独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、1 つ以上の置換基により任意選択で置換されている。

30

40

#### 【0081】

「アミノ」または「アミン」は、 $-N(R^a)_2$  ラジカル基を指し、各  $R^a$  は、本明細

50

書において特定の記述されない限り、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである。 $-N(R^a)_2$  基が水素以外に2つの  $R^a$  を有する場合、これらは窒素原子と組み合わせられて、4員、5員、6員または7員環を形成することができる。例えば、 $-N(R^a)_2$  には、1-ピロリジニル及び4-モルホリニルが含まれることが意図されるが、これらに限定されない。本明細書において特定の記述されない限り、アミノ基は、独立してアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (ここで、 $t$  は1もしくは2である)、 $-S(O)_tOR^a$  (ここで、 $t$  は1もしくは2である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$  (ここで、 $t$  は1もしくは2である)、または  $PO_3(R^a)_2$  であり、各  $R^a$  が独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、これらの部分のそれぞれが、本明細書に定義されているように任意選択で置換させていてもよい、1つ以上の置換基により任意選択で置換されている。

10

20

#### 【0082】

「アミド (amide)」または「アミド (amido)」は、式： $-C(O)N(R)_2$  または  $-NHC(O)R$  の化学部分を指し、ここで  $R$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール (環炭素を介して結合している) およびヘテロ脂環式 (環炭素を介して結合している) からなる群から選択され、これらの部分は、それぞれ自体任意選択で置換されていてもよい。幾つかの実施形態において、ラジカルの総炭素数にアミドカルボニルを含むのは、 $C_1 \sim C_4$  アミまたはアミドドラジカルである。アミドの  $-N(R)_2$  の  $R^2$  は、任意選択で、それが結合している窒素と一緒に、4員、5員、6員または7員環を形成していてもよい。本明細書において特定の記述されない限り、アミド基は、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ヘテロシクロアルキルについて本明細書に記載されているように、独立して1つ以上の置換基により任意選択で置換されている。アミドは、式 (I) の化合に結合しているアミノ酸またはペプチド部分であり、それによってプロドラッグを形成することができる。本明細書に記載されている化合物の任意のアミン、ヒドロキシまたはカルボキシル側鎖を、アミド化することができる。そのようなアミドを作製する手順及び特定の基は、当業者に知られており、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999のような参照出典において容易に見出すことができ、これは、その全体が参照として本明細書に組み込まれる。

30

40

#### 【0083】

「芳香族」または「アリール」は、炭素環式である共役パイ電子系を有する少なくとも1つ環 (例えば、フェニル、フルオレニル及びナフチル) を有する、6~10個の環原子を有する芳香族ラジカル (例えば、 $C_6 \sim C_{10}$  芳香族または  $C_6 \sim C_{10}$  アリール) を指す。置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子に自由原子価を有する二価ラジカルは、置換フェニレンラジカルと命名される。自由原子価により炭素原子から1個の水素原子を除去することによって、名称が「-イル」で終わる一価多環式炭化水素ラジカルから誘導される二価ラジカルは、対応する一価ラジカルの名称に「-イデン」を加えることにより命名され、例えば、2つの結合点を有するナフチル基は、ナフチリデンと呼ばれる。本明細書に現れるとき、「6~10」のような数値範囲は、所定の範囲内のそれぞれの整数を指

50

し、例えば、「6～10個の環原子」は、アリール基が6個の環原子、7個の環原子など、10個までを含む環原子からなりうることを意味する。用語には、単環式または縮合環多環式（すなわち、環原子の隣接対を共有する環）の基が含まれる。本明細書において特定の記述されない限り、アリール部分は、独立してアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ここで、 $t$ は1もしくは2である）、 $-S(O)_tO$ （ここで、 $t$ は1もしくは2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ここで、 $t$ は1もしくは2である）、または $PO_3(R^a)_2$ であり、各 $R^a$ が独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、1つ以上の置換基により任意選択で置換されている。

#### 【0084】

「ヘテロアリール」、あるいは「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個以上の環ヘテロ原子を含み、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってもよい、5員～18員芳香族ラジカル（例えば、 $C_5 \sim C_{13}$ ヘテロアリール）を指す。本明細書に現れるとき、「5～18」のような数値範囲は、所定の範囲内のそれぞれの整数を指し、例えば、「5～18個の環原子」は、ヘテロアリール基が5個の環原子、6個の環原子など、18個までを含む環原子からなりうることを意味する。自由原子価により原子から1個の水素原子を除去することによって、名称が「-イル」で終わる一価ヘテロアリールラジカルから誘導される二価ラジカルは、対応する一価ラジカルの名称に「-イデン」を加えることにより命名され、例えば、2つの結合点を有するピリジル基は、ピリジリデンと呼ばれる。N含有「ヘテロ芳香族」または「ヘテロアリール」部分は、環の少なくとも1個の骨格原子が窒素原子である芳香族基を指す。多環式ヘテロアリール基は、縮合されていても、非縮合であってもよい。ヘテロアリールラジカルのヘテロ原子は、任意選択で酸化されている。存在する場合、1個以上の窒素原子は、任意選択で四級化されている。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りの部分に結合している。ヘテロアリールの例には、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾインドリル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、ベンゾ[b][1,4]オキサジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾチエノ[3,2-d]ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ[d]ピリミジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[4,5]チエノ[2,3-d]ピリミジニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5,6-ジヒドロベンゾ[h]シンノリニル、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2-c]ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラザニル、フラノニル、フロ[3,2-c]ピリジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリミジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリダジニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、5,8-メタノ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、1,6-ナ

10

20

30

40

50

フチリジノニル、オキサジアゾリル、2 - オキサゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a - オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、1 - フェニル - 1H - ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジニル、ピリジニル、ピリド[3, 2-d]ピリミジニル、ピリド[3, 4-d]ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - シクロヘプタ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[4, 5-c]ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアピラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-c]ピリジニル及びチオフェニル(すなわち、チエニル)が含まれるが、これらに限定されない。本明細書において特定の記述されない限り、ヘテロアリール部分は、独立してアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (ここで、 $t$ は1もしくは2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (ここで、 $t$ は1もしくは2である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (ここで、 $t$ は1もしくは2である)、または $PO_3(R^a)_2$ であり、各 $R^a$ が独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、1つ以上の置換基により任意選択で置換されている。

10

20

30

40

#### 【0085】

「アリール - アルキル」、「アリールアルキル」及び「アラルキル」という用語は、アルキル鎖が、アリール - アルキル部分の、上記に定義された末端アリールと連結部分を形成する分岐鎖又は直鎖でありうる基を記載するために使用される。アリール - アルキル基の例には、4 - クロロベンジル、2, 4 - ジブロモベンジル、2 - メチルベンジル、2 - (3 - フルオロフェニル)エチル、2 - (4 - メチルフェニル)エチル、2 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)エチル、2 - (2 - メトキシフェニル)エチル、2 - (3 - ニトロフェニル)エチル、2 - (2, 4 - ジクロロフェニル)エチル、2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル)エチル、3 - フェニルプロピル、3 - (3 - クロロフェニル)プロピル、3 - (2 - メチルフェニル)プロピル、3 - (4 - メトキシフェニル)プロピル、3 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)プロピル、3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)プロピル、4 - フェニルブチル、4 - (4 - クロロフェニル)ブチル、4 - (2 - メチルフェニル)ブチル、4 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ブチル、4 - (2 - メトキシフェニル)ブチル及び10 - フェニルデシルのような、任意選択で置換されているベンジル、フェネチル、フェンプロピル及びフェンブチルが含まれるが、これらに限定されない。この部分のいずれかの一部分は、非置換である、または置換されている。

#### 【0086】

「ヘテロアリールアルキル」、「ヘテロアリールアルキル」、「ヘテロアリール - アルキル」、「ヘテロアリール - アルキル」、「ヘタラキル」及び「ヘテロアラルキル」という用語は、アルキル鎖が、上記に定義された末端ヘテロアリール部分とヘテロアラルキル部分の連結部分を形成する分岐鎖または直鎖でありうる基を記載するために使用され、例えば、3 - フリルメチル、テニル、フルフリルなどである。この部分ののいずれかの一部分は、非置換である、または置換されている。

#### 【0087】

50

「ヘテロシクリル」という用語は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を含有する 4 員、5 員、6 員または 7 員環を指す。4 員環は、0 の二重結合を有し、5 員環は 0 ~ 2 つの二重結合を有し、6 員及び 7 員環は、0 ~ 3 つの二重結合を有する。「ヘテロシクリル」という用語には、ヘテロシクリル環が別の単環式ヘテロシクリル基、または 4 員 ~ 7 員の芳香族もしくは非芳香族炭素環式の環に縮合している、二環式基も含まれる。ヘテロシクリル基は、基における任意の炭素原子または窒素原子を介して親分子部分に結合することができる。

#### 【0088】

「ヘテロシクロアルキル」は、2 ~ 12 個の炭素原子、並びに窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を含む、安定した 3 員 ~ 8 員非芳香族環ラジカルを指す。本明細書に現れるとき、「3 ~ 18」のような数値範囲は、所定の範囲内のそれぞれの整数を指し、例えば、「3 ~ 18 個の環原子」は、ヘテロシクロアルキル基が 3 個の環原子、4 個の環原子など、18 個までを含む環原子からなりうることを意味する。幾つかの実施形態において、これは、 $C_5 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキルである。幾つかの実施形態において、これは、 $C_4 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキルである。幾つかの実施形態において、これは、 $C_3 \sim C_{10}$  ヘテロシクロアルキルである。本明細書において特定の記述されない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であり、縮合または架橋環系を含めることもできる。ヘテロシクロアルキルラジカルのヘテロ原子は、任意選択で酸化されていてもよい。存在する場合、1 個以上の窒素原子は、任意選択で四級化されている。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されている。ヘテロシクロアルキルは、環の任意の原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。そのようなヘテロシクロアルキルラジカルの例には、ジオキソラニル、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 - チオモルホリニル及び 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルが含まれるが、これらに限定されない。本明細書において特定の記述されない限り、ヘテロシクロアルキル部分は、独立してアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tOR^a$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$  (ここで、 $t$  は 1 もしくは 2 である)、または  $PO_3(R^a)_2$  であり、各  $R^a$  が独立して水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである、1 つ以上の置換基により任意選択で置換されている。

#### 【0089】

「ヘテロシクロアルキル」には、通常 3 ~ 7 個の環原子を有する一方の非芳香族環が、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子に加えて少なくとも 2 個の炭素原子、並びに前述のヘテロ原子の少なくとも 1 個を含む組み合わせを含有し、通常 3 ~ 7 個の環原子を有する他方の環が、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を任意選択で含有し、芳香族ではない、二環式の環系も含まれる。

#### 【0090】

「ヘテロシクリルアルキル」、「ヘテロシクリル - アルキル」、「ヘトシクリルアルキル」及び「ヘトシクリル - アルキル」という用語は、アルキル鎖が、上に定義された末端

10

20

30

40

50

ヘテロシクリル部分とヘテロシクリルアルキル部分の連結部分を形成する分岐鎖または直鎖でありうる基を記載するために使用され、例えば、3 - ピペリジニルメチルなどである。「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、ヘテロシクロアルキルの二価誘導体を指す。

#### 【0091】

「アルコキシ」という用語は、酸素を介して親構造に結合している直鎖、分岐鎖、環状配置及びこれらの組み合わせの1～8個の炭素原子を含む、基-O-アルキルを指す。例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが含まれる。「低級アルコキシ」は、1～6個の炭素を含有するアルコキシ基を指す。幾つかの実施形態において、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、炭素原子が1～4個の直鎖及び分岐鎖の両方のアルキルを包含するアルキル基である。

10

#### 【0092】

「アルキルチオ」という用語には、連結硫黄原子に結合している分岐鎖及び直鎖の両方のアルキル基が含まれ、例えばメチルチオなどである。

#### 【0093】

「オキソ」という用語は、炭素原子に二重結合をしている酸素を指す。当業者は、「オキソ」が、オキソが結合している原子からの第2の結合を必要とすることを理解する。したがって、オキソは、互変異性体として芳香族系の一部を形成しない限り、アリールまたはヘテロアリール環において置換できないことが理解される。

20

#### 【0094】

「スルホンアミジル」または「スルホンアミド」は、 $-S(=O)_2-NR'R'$  ラジカルを指し、ここで各 $R'$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環原子を介して結合している）及びヘテロ脂環式（環原子を介して結合している）からなる群から独立して選択される。 $-S(=O)_2-NR'R'$  ラジカルは、 $-NR'R'$  における $R'$ 基は、それが結合している窒素と一緒に、4員、5員、6員または7員環を形成することができる。スルホンアミド基は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールのそれぞれについて記載された1つ以上の置換基により任意選択で置換されている。

#### 【0095】

記載されている化合物は、1つ以上の不斉中心を含有することができ、したがって、ジアステレオマー及び光学異性体を生じてもよい。本発明は、そのような全ての可能なジアステレオマー、並びにそれらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割鏡像異性体、全ての可能な幾何異性体及びこれらの薬学的に許容される塩を含む。化合物は、特定の位置の確定的な立体化学を用いることなく示すことができる。本発明は、開示された化合物の全ての立体異性体及びその薬学的に許容される塩を含む。更に、立体異性体の混合物、並びに特定の単離された立体異性体も含まれる。そのような化合物の調製に使用される合成処理、または当業者に既知のラセミ化もしくはエピマー化処理の過程において、そのような処理の生成物は、立体異性体の混合物でありうる。

30

#### 【0096】

本発明は、本発明の阻害剤の全ての様式の回転異性体及び立体配座固定状態を含む。

40

#### 【0097】

アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルの一価及び二価誘導体ラジカル（多くの場合にアルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、アルケニル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルと呼ばれる基を含む）の置換基は、数の範囲が $0 \sim (2m' + 1)$ であり、 $m'$ が、そのようなラジカル炭素原子の総数である、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)NR''R''$ 、 $-N$

50

$R''C(O)OR'$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 及び $-NO_2$ から選択されるが、これらに限定されない様々な基の1つ以上でありうる。 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 及び $R''''$ は、それぞれ好ましくは、独立して、水素、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール（例えば、1～3つのハロゲンで置換されているアリール）、置換もしくは非置換アルキル、アルコキシもしくはチオアルコキシ基、またはアリールアルキル基を指す。本発明の阻害剤が1つを超えるR基を含む場合、例えば、それぞれのR基は、1つを超えるこれらの基が存在するときにはそれぞれ $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 及び $R''''$ 基として独立して選択される。

10

## 【0098】

$R'$ 及び $R''$ 、または $R''$ 及び $R'''$ が同じ窒素原子に結合する場合、これらを窒素原子と組み合わせて、4員、5員、6員または7員環を形成することができる。例えば、 $-NR'R''$ には、1-ピロリジニル、4-ピペラジニル及び4-モルホリニルが含まれることが意図されるが、これらに限定されない。上記の置換基についての考察から、当業者は、「アルキル」という用語には、水素基以外の基に結合している炭素原子を含む基が含まれることが意図され、例えば、ハロアルキル（例えば、 $-CF_3$ 及び $-CH_2CF_3$ ）、並びにアシル（例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など）であることが理解とする。

20

## 【0099】

上記のアルキルラジカルについて記載された置換基と同様に、アリール及びヘテロアリール基（並びに、これらの二価誘導体）の例示的な置換基は、様々であり、例えば、数の範囲が0から芳香族環系の空原子価（open valence）の総数である、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-H$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-C(O)NR'R'''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)OR'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 及び $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ及びフルオロ( $C_1 \sim C_4$ )アルキルから選択され、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 及び $R''''$ は、好ましくは、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール及び置換または置換ヘテロアリールから独立して選択される。本発明の阻害剤が1つを超えるR基を含む場合、例えば、それぞれのR基は、1つを超えるこれらの基が存在するときにはそれぞれ $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 及び $R''''$ 基として独立して選択される。

30

## 【0100】

本明細書で使用されるとき、 $-S(O)_{(0 \sim 2)}$ の文脈において、0～2は、0、1及び2の整数である。

40

## 【0101】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子の置換基の2つは、式： $-TC(O)-(CRR')$ <sub>q</sub>-U-の環を任意選択で形成してもよく、ここでT及びUは、独立して $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'$ または単結合であり、qは、0～3の整数である。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子の置換基の2つは、式： $-A-(CH_2)_r-B-$ の置換基に任意選択で代えられていてもよく、ここでA及びBは、独立して $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ または単結合であり、rは、1～4の整数である。そのように形成された新たな環の単結合の1つは、二重結合に任意選択で代えられていてもよい。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接原子の置換基の2つは、式： $-(CRR')_s-X'-(C$

50

"R" ' )<sub>d</sub> - の置換基に任意選択で代えられていてもよく、ここで s 及び d は、独立して 0 ~ 3 の整数であり、X' は、- O - 、- NR' - 、- S - 、- S ( O ) - 、- S ( O )<sub>2</sub> - または - S ( O )<sub>2</sub> NR' - である。置換基 R、R'、R" 及び R" ' は、好ましくは、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール及び置換または非置換ヘテロアリールから独立して選択される。

#### 【0102】

「断続的レジメン」または「断続的投与」という用語は、薬学的に活性な成分（P I 3 K 阻害剤及び / またはエストロゲン受容体拮抗剤が含まれるが、これらに限定されない）を対象に少なくとも 1 日投与し、その後少なくとも 1 日の中断または休息期間が続くことを指す。例えば、断続的レジメンは、7 日治療期間において、薬学的に活性な成分を 3 連続日で投与し、その後 4 日の休息が続くことを伴う。別の例において、断続的レジメンは、所定の治療期間内に、薬学的に活性な成分を 3 隔日で投与し、その間の日には投与しないことを伴う。なお別の例において、断続的レジメンは、所定の治療期間にわたって、薬学的に活性な成分を少なくとも 2、3、4、5、6 またはそれ以上の日数連続して投与し、その後少なくとも 1、2、3、4、5、6 またはそれ以上の日数の中断が続くことを伴う。なお別の例において、薬学的に活性な成分を、7 日の期間内に 3 隔日で投与することができ、その間の日には投与しないことが可能である。

#### 【0103】

「同時」または「同時に」という用語は、1 つを超える薬学的に活性な成分（例えば、本明細書に開示されている P I 3 K 阻害剤及びエストロゲン受容体拮抗剤）の投与に適用されるとき、1 つ以上の成分を同じ時に、または 2 時間以下の間隔を置いて 2 つの異なる時点で投与することを指す。「順次的に」という用語は、1 つを超える薬学的に活性な成分（例えば、本明細書に開示されている P I 3 K 阻害剤及びエストロゲン受容体拮抗剤）の投与に適用されるとき、1 つを超える成分を、2 時間を超えて、例えば、約 5 時間、8 時間、1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日またはそれ以上の間隔を置いた 2 つの異なる時点で投与することを指す。

#### 【0104】

本明細書で使用されるとき、「中断」という用語は、断続的レジメンにおける特定の薬学的活性成分（P I 3 K 阻害剤及び / またはエストロゲン受容体拮抗剤が含まれるが、これらに限定されない）の投与の後の期間を指す。中断は、特定の薬学的活性成分（P I 3 K 阻害剤及び / またはエストロゲン受容体拮抗剤が含まれるが、これらに限定されない）が、少なくとも 1 日投与されない休息期間を指す。

#### 【0105】

「ALT」という用語は、酵素のアラニンアミノトランスフェラーゼを指す。

#### 【0106】

「AST」という用語は、酵素のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼを指す。

#### 【0107】

「最大耐容用量」（MTD）という用語は、1 つ以上の非耐容性の有害作用（例えば、グレード 3 以上の有害作用）を引き起こさないで対象に投与することができる、P I 3 K 阻害剤が含まれるが、これに限定されないような単一の作用物質として投与されるとき、の薬学的活性成分の最大量を指す。有害作用の例には、ALT 及び / または AST レベルの、例えば正常の上限（ULN）の 5 . 0 倍を超える増加、悪心、下痢、高血糖、嘔吐、疲労、食欲減退、口内乾燥、無力、消化不良、貧血、血小板減少、発疹、白血球減少、口内炎、インスリン C - ペプチドレベルの減少、トランスアミナーゼの増加、体重の減少、低カリウム血、そう痒、腹部痛、悪寒及び味覚異常が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0108】

「血漿濃度時間曲線下面積」または「曲線下面積」（AUC）は、時間に対する薬剤の血漿濃度のプロットにおける積分又は曲線下面積を指す。幾つかの例において、AUC は

、P I 3 K 阻害剤であるが、これに限定されないような薬学的活性成分の投与後に、成分の生物学的利用能を評価するために測定される。

【0109】

「1週間」または「7日サイクル」という用語は、本明細書で使用されるとき、交換可能に使用される。これらの用語は、7連続日の持続期間を包含する継続期間を指す。例えば、1週間は、月曜日から始まり、次の日曜日に終わることができる、または7日サイクルは、水曜日から始まり、次の火曜日に終わることができる。

【0110】

特に記述のない限り、本明細書に描写されている構造は、1個以上の同位体豊富化原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意図される。例えば、水素が重水素もしくはトリチウムに変えられている、または炭素原子が $^{13}\text{C}$ もしくは $^{14}\text{C}$ 豊富化炭素に変えられている、本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

10

【0111】

本発明は、そのような化合物を構成する1個以上の原子に、原子同位体の非天然部分を含有する化合物を含んでもよい。例えば、化合物は、例えばトリチウム( $^3\text{H}$ )、ヨウ素-125( $^{125}\text{I}$ )または炭素-14( $^{14}\text{C}$ )のような放射性同位体により、放射標識されうる。本発明の化合物の全ての同位体変種は、放射性であってもなくても、本発明の範囲内に包含される。例えば、本発明は、化合物Aの薬学的に許容される塩及び放射性異性体を含んでもよい。

20

【0112】

範囲が、用量範囲のような物理的特性、 $C_{max}$ またはAUCのような薬物動態的特性及び化学式のような化学的特性について本明細書で使用されるとき、範囲の全ての組み合わせ及び副組み合わせ、並びに本明細書の特定の実施形態が含まれることが意図される。「約」という用語は、数または数値範囲を参照する場合、参照される数または数値範囲が実験変動の範囲内(または統計的実験誤差の範囲内)の近似値であり、したがって数または数値範囲が、例えば、記述された数または数値範囲と1%~15%異なりうることを意味する。「含む(comprising)」という用語(及び「含む(comprise)」または「含む(comprises)」または「有する(having)」または「含まれる(including)」という用語のような関連する用語)は、記載されている特徴「からなる」または「から実質的になる」これらの実施形態、例えば、任意の物質組成、組成物、方法またはプロセスなどの実施形態を含む。

30

【0113】

本明細書に記載されているP I 3 K 阻害剤(例えば、化合物A、並びにその薬学的に許容される塩及びプロドラッグ)は、1つ以上の不斉中心を含有することができ、したがって、ジアステレオマー及び光学異性体を生じることができる。本発明は、そのような全ての可能なジアステレオマー、並びにそれらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分割鏡像異性体、全ての可能な幾何異性体及びこれらの薬学的に許容される塩を含む。更に、立体異性体の混合物、並びに特定の単離された立体異性体も含まれる。そのような化合物の調製に使用される合成処理、または当業者に既知のラセミ化もしくはエピマー化処理の過程において、そのような処理の生成物は、立体異性体の混合物でありうる。

40

【0114】

本発明は、P I 3 K 阻害剤の全ての様式の回転異性体及び立体配座固定状態を含む。

【0115】

本発明のP I 3 K 阻害剤には、例えば、化合物の多形、疑似多形、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形(無水物を含む)、立体配座多形及び非晶質形態、並びにこれらの混合物を含む、これらの化合物の結晶質及び非晶質形態も含まれる。「結晶質形態」、「多形」及び「新規形態」は、本明細書において交換可能に使用され、特定の結晶質または非晶質形態が参照されない限り、例えば、多形、疑似多形、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形(無水物を含む)、立体配座多形及び非晶質形態、並びにこれらの混合物を含む、化合物の全ての結晶質及び非晶質形態を含むことが意図される。

50

## 【 0 1 1 6 】

本明細書に記載されている P I 3 K 阻害剤を、薬学的に許容される酸と任意選択で接触させて、対応する酸付加塩を形成することができる。本明細書に列挙されている化合物の薬学的に許容される形態には、薬学的に許容される塩、キレート化合物、非共有結合複合体、プロドラッグ及びこれらの混合物が含まれる。特定の実施形態において、本明細書に記載されている P I 3 K 阻害剤は、薬学的に許容される塩の形態である。当業者は、非毒性の薬学的に許容される付加塩の調製に使用することができる様々な合成方法を認識している。

## 【 0 1 1 7 】

## 治療レジメン

幾つかの実施形態において、本発明の断続的治療レジメンは、同等の用量の P I 3 K 阻害剤の 1 日 1 回の投与と同様またはより良好な経路阻害を達成する。本明細書で使用されるとき、「同等の用量」という用語は、1 日、数日、1 週間、1 か月間またはそれ以上を含む期間にわたって対象に投与される、単回または多回用量を指す。幾つかの実施形態において、同等性は、治療サイクルの長さ、例えば 1 週間にわたって評価される。同等の用量という用語は、特定の期間に投与された化合物の同一量に限定されず、同様のレベルの耐容性をもたらす投与量も指す。例として、P I 3 K 阻害剤が毎週累積用量の 1 2 0 0 m g で断続的に投与される本発明のレジメンを、P I 3 K 阻害剤が毎日投与されるレジメンと比較すると、用量制限毒性及び/または耐容性の限界に起因して、毎日投与を使用すると毎週累積用量の 1 2 0 0 m g 未満（例えば、約 1 0 5 0 m g）を達成することのみが可能でありうる。そのような場合、断続的レジメンにおける毎週累積 1 2 0 0 m g 用量の投与は、毎日投与される毎週累積用量の約 1 0 5 0 m g と「同等」である。一般に、断続的に投与される及び毎日投与される毎週累積用量の差は、約 0 % ~ 約 2 0 % の範囲でありうる。

## 【 0 1 1 8 】

経路阻害は、例えば、p 4 E B P 1、p S 6 及び p R A S 4 0 から選択されるタンパク質のリン酸化の減少率として測定することができる。幾つかの実施形態において、経路阻害は、p 4 E B P 1 のリン酸化の 4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 % またはそれ以上の減少として測定される。例えば、p 4 E B P 1 のリン酸化は、少なくとも 6 0 % 低減される。他の実施形態において、経路阻害は、p S 6 のリン酸化の 4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 % またはそれ以上の減少として測定される。例えば、p S 6 のリン酸化は、少なくとも 6 0 % 低減される。なお他の実施形態において、経路阻害は、p R A S 4 0 のリン酸化の 4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 % またはそれ以上の減少として測定される。例えば、p R A S 4 0 のリン酸化は、少なくとも 6 0 % 低減される。なお他の実施形態において、経路阻害は、p 4 E B P 1、p S 6 及び p R A S 4 0 のリン酸化の 4 0 %、4 5 %、5 0 %、5 5 %、6 0 %、6 5 %、7 0 %、7 5 %、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 % またはそれ以上の減少として測定される。例えば、p 4 E B P 1、p S 6 及び p R A S 4 0 のリン酸化は、少なくとも 6 0 % 低減される。幾つかの実施形態において、経路阻害は、末梢血球において測定される。他の実施形態において、経路阻害は、生検、例えば皮膚生検において測定される。

## 【 0 1 1 9 】

幾つかの実施形態において、本発明の断続的治療レジメンは、同等の用量の P I 3 K 阻害剤の 1 日 1 回の投与と比較して同様またはより良好なレベルの耐容性を達成する。耐容性レベルは、例えば、グレード 3 以上の有害事象の発生または発生の欠如として測定することができる。幾つかの実施形態において、有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、発疹、高血糖、リンパ球減少、下痢、ガンマ - グルタミルトランスフェラーゼの増加、低カリウム血、低ナトリウム血、そう痒、血小板減少、上腹部痛、貧血、無力、カテーテル関連炎症、蜂巣炎、疾患

10

20

30

40

50

の進行、腸管皮膚瘻、胃腸炎、急性膵炎、胸水、斑状発疹、傾眠、または尿路感染である。

#### 【 0 1 2 0 】

幾つかの実施形態において、本発明の断続的レジメンは、断続的レジメンによる毎週投与量の合計が毎日投与に匹敵する、またはそれよりも少ない場合、毎週最大耐容用量（MTD）が毎日投与により得られるものに少なくとも匹敵することを可能にする。幾つかの実施形態において、本発明の断続的レジメンは、断続的レジメンによる毎週投与量の合計が毎日投与に匹敵する、またはそれよりも少ない場合、毎週最大耐容用量（MTD）が毎日投与により得られるものよりも大きいことを可能にする。幾つかの実施形態において、毎日投与レジメンの毎週投与量の合計は、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、2050mg、2100mg、2150mg、2200mg、2250mg、2300mg、2350mg、2400mg、2450mg、2500mg、2550mg、2600mg、2650mg、2700mg、2750mg、2800mg、2850mg、2900mg、2950mg、3000mg、3050mg、3100mg、3150mg、3200mg、3250mg、3300mg、3350mg、3400mg、3450mg、3500mg、3550mg、3600mg、3650mgまたは3700mgを超える、本明細書に開示されているPI3K 阻害剤である。

10

20

30

40

50

#### 【 0 1 2 1 】

幾つかの実施形態において、本発明の断続的レジメンは、約350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1050mg、1100mg、1150mg、1200mg、1250mg、1300mg、1350mg、1400mg、1450mg、1500mg、1550mg、1600mg、1650mg、1700mg、1750mg、1800mg、1850mg、1900mg、1950mg、2000mg、2050mg、2100mg、2150mg、2200mg、2250mg、2300mg、2350mg、2400mg、2450mg、2500mg、2550mg、2600mg、2650mg、2700mg、2750mg、2800mg、2850mg、2900mg、2950mg、3000mg、3050mg、3100mg、3150mg、3200mg、3250mg、3300mg、3350mg、3400mg、3450mg、3500mg、3550mg、3600mg、3650mgまたは3700mgを超えるPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量を可能にする。

30

40

#### 【 0 1 2 2 】

幾つかの実施形態において、発明の断続的レジメンは、約200mg～約3500mg、約300mg～約3600mg、約600mg～約3000mg、約900mg～約3000mg、約1200mg～約3000mg、約1200mg～約2700mg、約1800mg～約2700mgのPI3K 阻害剤の毎週最大耐容投与量を可能にする。

40

#### 【 0 1 2 3 】

幾つかの実施形態において、本発明の断続的レジメンは、約600mgを超えるPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量を可能にする。幾つかの実施形態において、本発明の断続的レジメンは、約700mgを超えるPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量を可能にする。他の実施形態において、本発明の断続的レジメンは、約1050mgを超えるPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量を可能にする。なお他の実施形態において、本発明の断続的レジメンは、約1400mg、または約1800mg、または約2100mg、または約2700mg、または約3000mgを超えるPI3K 阻害剤の毎週最大耐容用量を可

50

能にする。

【 0 1 2 4 】

幾つかの実施形態において、対象における最大耐容投与量は、1つ以上の有害事象の観察によって決定される。幾つかの実施形態において、1つ以上の有害事象は、ALT及び/またはASTレベルの増加、悪心、下痢、高血糖、嘔吐、疲労、食欲減退、口内乾燥、無力、消化不良、貧血、血小板減少、発疹、白血球減少、口内炎、インスリンC-ペプチドレベルの減少、トランスアミナーゼの増加、体重の減少、低カリウム血、そう痒、腹部痛、悪寒及び味覚異常からなる群から選択される。幾つかの実施形態において、有害事象は、ALT及び/またはASTレベルの増加である。

【 0 1 2 5 】

幾つかの実施形態において、対象における最大耐容投与量は、正常の上限(ULN)の約1.25倍、約2.5倍、約5.0倍または約10倍を超えるALTレベルの増加によって決定される。ALTレベルのULNは、当業者により容易に決定することができる。例えば、ALTレベルのULNは、約5U/L、約10U/L、約15U/L、20U/L、約25U/L、約30U/L、約35U/L、約40U/L、約45U/L、約50U/L、約55U/L、約60U/L、約65U/L、約70U/L、約75U/L、約80U/L、約85U/L、約90U/L、約95U/Lまたは約100U/Lでありうる。

【 0 1 2 6 】

幾つかの実施形態において、対象における最大耐容投与量は、正常の上限(ULN)の約1.25倍、約2.5倍、約5.0倍または約10倍を超えるASTレベルの増加によって決定される。ASTレベルのULNは、当業者により容易に決定することができる。例えば、ASTレベルのULNは、約5U/L、約10U/L、約15U/L、20U/L、約25U/L、約30U/L、約35U/L、約40U/L、約45U/L、約50U/L、約55U/L、約60U/L、約65U/L、約70U/L、約75U/L、約80U/L、約85U/L、約90U/L、約95U/Lまたは約100U/Lでありうる。

【 0 1 2 7 】

幾つかの実施形態において、対象における最大耐容投与量は、グレード1以上である1つ以上の有害事象によって決定される。幾つかの実施形態において、グレード1以上の有害事象は、ULNの約1.25倍を超えるALTレベルの増加である。幾つかの実施形態において、グレード1以上の有害事象は、ULNの約1.25倍を超えるASTレベルの増加である。

【 0 1 2 8 】

幾つかの実施形態において、対象における最大耐容投与量は、グレード2以上である1つ以上の有害事象によって決定される。幾つかの実施形態において、グレード2以上の有害事象は、ULNの約2.5倍を超えるALTレベルの増加である。幾つかの実施形態において、グレード2以上の有害事象は、ULNの約2.5倍を超えるASTレベルの増加である。

【 0 1 2 9 】

幾つかの実施形態において、対象における最大耐容投与量は、グレード3以上である1つ以上の有害事象によって決定される。幾つかの実施形態において、グレード3以上の有害事象は、ULNの約5.0倍を超えるALTレベルの増加である。幾つかの実施形態において、グレード3以上の有害事象は、ULNの約5.0倍を超えるASTレベルの増加である。

【 0 1 3 0 】

幾つかの実施形態において、対象における最大耐容投与量は、グレード4以上である1つ以上の有害事象によって決定される。幾つかの実施形態において、グレード4以上の有害事象は、ULNの約10.0倍を超えるALTレベルの増加である。幾つかの実施形態において、グレード4以上の有害事象は、ULNの約10.0倍を超えるASTレベルの

10

20

30

40

50

増加である。

#### 【0131】

本発明は、P I 3 K 阻害剤の1日1回と同等の用量の投与により達成される  $C_{max}$  の約 $\pm 20\%$ 、または約 $\pm 15\%$ 、または約 $\pm 10\%$ 、または約 $\pm 5\%$ である、 $C_{max}$  を達成するのに有効な治療レジメンも提供する。例えば、達成される  $C_{max}$  は、約  $0.2 \mu M$ 、 $0.5 \mu M$ 、 $1.0 \mu M$ 、 $2.0 \mu M$ 、 $4.0 \mu M$ 、 $6.0 \mu M$ 、 $8.0 \mu M$ 、 $10 \mu M$ 、 $15 \mu M$ 、 $20 \mu M$ 、 $25 \mu M$  または  $30 \mu M$  を超える。幾つかの場合において、達成される  $C_{max}$  は、約  $1.0 \mu M$ 、 $2.0 \mu M$ 、 $4.0 \mu M$ 、 $6.0 \mu M$ 、 $8.0 \mu M$ 、 $10 \mu M$ 、 $15 \mu M$  または  $20 \mu M$  を超える。例えば、 $C_{max}$  は  $2.0 \mu M$  を超える。あるいは、 $C_{max}$  は  $4.0 \mu M$  を超える。他の場合において、達成される  $C_{max}$  は  $4.0 \mu M \sim 20 \mu M$  である。なお他の場合において、達成される  $C_{max}$  は  $6.0 \mu M \sim 15 \mu M$  である。

10

#### 【0132】

前臨床データ（例えば、図3を参照）は、化合物Aの効力が曝露（AUC）由来であることを示す。幾つかの実施形態において、本発明の断続的レジメンは、断続的レジメンによる毎週投与量の合計が毎日投与に匹敵する、またはそれよりも少ない場合、曲線下面積（AUC）が毎日投与により得られるものに少なくとも匹敵することを可能にする。例えば、本発明の断続的レジメンは、断続的レジメンによる毎週投与量の合計が、毎日投与の約  $600 mg$ 、約  $500 mg$ 、約  $400 mg$ 、約  $300 mg$ 、約  $250 mg$ 、約  $200 mg$ 、約  $150 mg$ 、約  $100 mg$ 、約  $50 mg$  または約  $10 mg$  に匹敵する、またはそれよりも少ない場合、曲線下面積（AUC）が毎日投与により得られるものに少なくとも匹敵することを可能にする。

20

#### 【0133】

幾つかの実施形態において、本発明の断続的レジメンは、7日サイクルにわたって、対象において、約  $1 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $2 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $3 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $4 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $5 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $6 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $7 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $8 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $9 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $10 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $20 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $30 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $40 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $50 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $100 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $150 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $200 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $250 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $300 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $400 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $500 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $600 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $700 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $800 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $900 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $1000 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $1500 \mu g \cdot h/mL$  または約  $2000 \mu g \cdot h/mL$  を超える曲線下面積（AUC）を達成する。例えば、本発明の断続的レジメンは、7日サイクルにわたって、対象において、約  $70 \sim 500 \mu g \cdot h/mL$ 、または約  $100 \sim 400 \mu g \cdot h/mL$ 、または約  $125 \sim 300 \mu g \cdot h/mL$ 、または約  $125 \sim 175 \mu g \cdot h/mL$  のAUC範囲を達成する。

30

#### 【0134】

幾つかの実施形態において、本発明の断続的レジメンは、1投与日にわたって、対象において、約  $1 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $2 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $3 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $4 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $5 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $6 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $7 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $8 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $9 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $10 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $20 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $30 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $40 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $50 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $100 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $150 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $200 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $250 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $300 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $400 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $500 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $600 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $700 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $800 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $900 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $1000 \mu g \cdot h/mL$ 、約  $1500 \mu g \cdot h/mL$  または約  $2000 \mu g \cdot h/mL$  を超える曲線下面積（AUC）を達成する。例えば、本発明の断続的レジメンは、1投与日にわたって、対象において、約  $20 \sim 180 \mu g \cdot h/mL$ 、または約  $30 \sim 120 \mu g \cdot h/mL$ 、または約  $40 \sim 80 \mu g \cdot h/mL$ 、または約  $45 \sim 60 \mu g \cdot h/mL$  のAUC範囲を達成する。

40

50

h / mL の AUC 範囲を達成する。

【0135】

幾つかの実施形態において、所定の投与スケジュールは、P I 3 K 阻害剤の1回以上の投与を含み、本明細書に記載されているようなP I 3 K 阻害剤の少なくとも1回の投与は、毎日、毎週、隔週、毎月、隔月、毎年、半年または他の期間にわたって繰り返すことができる、または一巡させることができる。反復投与スケジュールまたはサイクルは、スケジュールの開始時に決定される一定期間にわたって繰り返すことができる、検出される疾患組織の存在の低減レベル（例えば、少なくとも50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%もしくは100%の低減）のような、治療効果の測度に基づいて中止、延長、そうでなければ調整することができる、または医療従事者により決定される他の任意の理由より中止、延長、そうでなければ調整することができる。

10

【0136】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて連続日で投与され、その後に中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて隔日で投与され、その後に中断が続く。

【0137】

幾つかの実施形態において、断続的レジメンは、P I 3 K 阻害剤が少なくとも1日1回投与され、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも1日投与されない中断が続く、少なくとも1つのサイクルを含む。例えば、P I 3 K 阻害剤は、1、2、3、4、5、6または7連続日で投与され、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも1日投与されない、例えば少なくとも1、2、3、4、5、6または7日投与されない中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7、8、9、10、11、12、13または14連続日で投与され、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも1、2、3、4、5、6または7日投与されない中断が続く。他の実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、2、3、4、5、6または7連続日で投与され、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも3、4または5連続日で投与されない中断が続く。なお他の実施形態において、レジメンは、P I 3 K 阻害剤が3連続日で投与され、その後に4連続日の中断が続く、少なくとも1つの7日サイクルを含む。例えば、P I 3 K 阻害剤は、月曜日、火曜日及び水曜日毎に1日1回または1日2回投与される。なお他の実施形態において、レジメンは、P I 3 K 阻害剤が4連続日で投与され、その後に3連続日の中断が続く、少なくとも1つの7日サイクルを含む。なお他の実施形態において、レジメンは、P I 3 K 阻害剤が5連続日で投与され、その後に2連続日の中断が続く、少なくとも1つの7日サイクルを含む。なお他の実施形態において、レジメンは、P I 3 K 阻害剤が6連続日で投与され、その後に1日の中断が続く、少なくとも1つの7日サイクルを含む。

20

30

【0138】

幾つかの実施形態において、断続的レジメンは、P I 3 K 阻害剤が少なくとも1日投与される、少なくとも1つの7日サイクルを含む。幾つかの実施形態において、断続的レジメンは、P I 3 K 阻害剤が少なくとも2日投与される、少なくとも1つの7日サイクルを含む。幾つかの実施形態において、断続的レジメンは、P I 3 K 阻害剤が少なくとも3日投与される、少なくとも1つの7日サイクルを含む。幾つかの実施形態において、断続的レジメンは、P I 3 K 阻害剤が少なくとも4日投与される、少なくとも1つの7日サイクルを含む。幾つかの実施形態において、断続的レジメンは、P I 3 K 阻害剤が少なくとも5日投与される、少なくとも1つの7日サイクルを含む。幾つかの実施形態において、断続的レジメンは、P I 3 K 阻害剤が少なくとも6日投与される、少なくとも1つの7日サイクルを含む。

40

【0139】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、1日置きに投与される（すなわち、2週間に7投与日）。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて隔日で投与される。例えば、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルの範囲内において隔日で少なくとも2回投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7

50

日サイクルの範囲内において隔日で少なくとも3回投与される。例えば、P I 3 K 阻害剤は、月曜日、水曜日及び金曜日毎に1日1回または1日2回投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルの範囲内において隔日で少なくとも4回投与される。

【0140】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、P I 3 K 阻害剤が対象に投与されるそれぞれの日において、1日1回(QD)投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、P I 3 K 阻害剤が対象に投与されるそれぞれの日において、1日2回(BID)投与される。

【0141】

幾つかの実施形態において、本発明のP I 3 K 阻害剤及び/または任意の追加の治療化合物は、多回用量で投与される。投与は、1日あたり、または1週間あたり、約1回、2回、3回、4回、5回、6回または6回超でありうる。投与は、1か月に約1回、2週間に約1回、1週間に約1回、または1日置きに1約回でありうる。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤の投与、その後続く休息(中断)期間のサイクルは、約6、10、14、28日、2か月、6か月または1年を超えて繰り返される。幾つかの場合において、P I 3 K 阻害剤の投与、その後続く休息を含む投与サイクルの繰り返しは、必要とされる限り続けられる。本発明の治療レジメンの投与は、必要とされる限り続けることができる。幾つかの実施形態において、本発明のP I 3 K 阻害剤は、1、2、3、4、5、6、7、14または28日を超えて投与される。幾つかの実施形態において、本発明のP I 3 K 阻害剤は、少なくとも28、14、7、6、5、4、3、2または1日未満で投与される。幾つかの実施形態において、本発明のP I 3 K 阻害剤は、例えば、長期効果を持つ治療のために、長期間にわたって継続的に投与される。

【0142】

本明細書において投与されるP I 3 K 阻害剤の量は、意図される用途(インビトロもしくはインビボ)、または治療される対象及び疾患状態、例えば対象の体重及び年齢、疾患状態の重篤度、投与様式などによって変わることがあり、当業者が容易に決定することができる。

【0143】

本発明の剤形は、患者に投与される薬剤の物理的な製剤を指す。剤形が固体である場合、剤形は、単一のカプセル剤、錠剤または丸剤でありうる、あるいは複数のカプセル剤、錠剤または丸剤を含むことができる。剤形は、対象に1日あたり1回または複数回投与することができる。投与の最も有効な手段及び投与量を決定する方法は、当業者によく知られており、治療に使用される組成物、治療の目的、治療される標的細胞または組織、及び治療される対象によって変わる。単回または多回投与(例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30回、もしくはそれ以上、またはこれらを超える回数の用量)は、治療する医師により選択された用量レベル及びパターンによって実施することができる。

【0144】

P I 3 K a 阻害剤は、任意の適切な量で投与することができる。幾つかの実施形態において、P I 3 K a 阻害剤は、(6-(2-アミノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタノンであり、1週間あたり約600mg~約3000mg、約300mg~約3600mg、約900mg~約3000mg、約1200mg~約3000mg、約1200mg~約2700mg、または約1800mg~約2700mgのP I 3 K 阻害剤の範囲内で対象に投与される。例えば、この阻害剤は、1週間あたり、約1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900、3000、3100、3200、3300、3400、3500、3600mgの投与量で対象に投与される。別の例では、この阻害剤は、1週間あたり、約1200、1300、1400、1500、

1600、1700、1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600、2700、2800、2900または3000mgの投与量で対象に投与される。別の例としては、この阻害剤は、1週間あたり、約1800、1900、2000、2100、2200、2300、2400、2500、2600または2700mgの投与量で対象に投与される。

#### 【0145】

幾つかの実施形態において、阻害剤は、治療サイクルにわたって、平均して1投与日あたり50、100、150、200、250、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100または1200mgを超える量で対象に投与される。例えば、阻害剤は、治療サイクルにわたって、平均して約100～1200mg、約100～1000mg、約100～900mg、約150～900mg、約150～600mg、または約200～600mg、または約200～400mgの量で対象に投与される。

10

#### 【0146】

幾つかの実施形態において、阻害剤は、1日あたり約1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg、もしくは100mg/kg、またはこれら未満、またはこれらを超えるような、1日あたり約1mg/kg～100mg/kgの範囲内で対象に投与される。幾つかの実施形態において、阻害剤は、1週間あたり約1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、100mg/kg、150mg/kg、200mg/kg、250mg/kg、300mg/kg、350mg/kg、400mg/kg、450mg/kg、500mg/kg、1000mg/kg、1500mg/kg、2000mg/kg、2500mg/kg、3000mg/kg、3500mg/kg、4000mg/kg、4500mg/kg、5000mg/kg、5500mg/kg、6000mg/kg、6500mg/kg、7000mg/kg、7500mg/kg、8000mg/kg、8500mg/kg、9000mg/kg、9500mg/kg、もしくは10000mg/kg、またはこれら未満、またはこれらを超えるような、1か月あたり約10mg/kg～15000mg/kgの範囲内で対象に投与される。標的用量は、単回用量で投与することができる。あるいは、標的用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30回、もしくはそれ以上、またはこれらを超える回数の用量で投与することができる。例えば、1週間あたり約20mg/kgの用量は、約20mg/kgの用量で毎週送達されうる、または1週間のうちの3日のそれぞれに投与される約6、67mg/kgの用量で送達されうる。これら日数は連続的であっても、なくてもよい。投与スケジュールは、本明細書に記載されている任意の投与スケジュールを含む本発明の任意のレジメンに従って繰り返すことができる。

20

30

40

#### 【0147】

PI3K 阻害剤の用量は、約、少なくとも約、または最大で約0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、90

50

0、925、950、975、1000、1025、1050、1175、1100、1125、1150、1175、1200、1225、1250、1275、もしくは1300mg、またはmg/kg、またはこれらから導き出される任意の範囲でありうる。例えば、そのような用量は、約30～120mg/kg（例えば、約50または約60mg/kgのような、40～80mg/kg）の範囲でありうる。投与量のmg/kgは、対象の全体重の1kgあたりの阻害剤のmg量を指すことが考慮される。多回用量が対象に与えられる場合、用量は、量が variability する、または同じでありうるということが考慮される。

【0148】

投与されるそれぞれの阻害剤の量は、治療される哺乳動物、障害または状態の重篤度、投与率、化合物の素因及び処方する医師の判断によって左右される。

10

【0149】

エストロゲン受容体拮抗剤による方法及び治療レジメン

1つの態様において、本発明は、必要性のある対象において新生物状態を治療する方法であって、PI3Kキナーゼ（PI3K）阻害剤と、フルベストラントが含まれるが、これに限定されないエストロゲン受容体拮抗剤との組み合わせの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。幾つかの実施形態において、PI3K阻害剤は断続的に投与される。幾つかの実施形態において、新生物状態は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌及び子宮内膜癌からなる群から選択される癌である。幾つかの実施形態において、新生物状態は乳癌である。

20

【0150】

別個であるが、関連する態様において、本発明は、PI3Kキナーゼ（PI3K）により媒介される障害の治療を提供し、ここでレジメンは、少なくとも1つのエストロゲン受容体拮抗剤及び少なくとも1つのPI3K阻害剤を、それらを必要とするヒト対象に投与することを含む。

【0151】

考察される方法のいずれかの実施において、PI3K阻害剤及びエストロゲン受容体拮抗剤を順次的に投与することができ、ここで2つの作用物質は、2つの異なる時点で対象に導入される。2つの時点は、2時間を超えて、1日以上、1週間以上、または本明細書に開示されている断続的レジメンスケジュールに従って隔てることができる。

30

【0152】

ある特定の実施形態において、PI3K阻害剤及びエストロゲン受容体拮抗剤は、同時に投与される。同時投与は、同じ製剤による、または異なる製剤によるが、同じ時点での2つの薬剤の共投与の様式をとることができる。

【0153】

本明細書で使用されるとき、PI3K阻害剤とエストロゲン受容体拮抗剤との組み合わせの治療有効量は、組み合わせが、本明細書において定義された疾患治療が含まれるが、これに限定されない意図される用途に効果を現すのに十分である、PI3K阻害剤とエストロゲン受容体拮抗剤の組み合わせを指す。そのような治療に効果を現す組み合わせにおけるPI3K阻害剤及び/またはエストロゲン受容体拮抗剤の治療有効量の使用が、この主題方法に包含される。意図される疾患状態を治療する組み合わせにおけるPI3K阻害剤及び/またはエストロゲン受容体拮抗剤の治療量未満の使用も、主題方法において企図される。PI3K阻害剤及びエストロゲン受容体拮抗剤は、個別に、治療量未満で存在するが、意図される用途において効果的な作用及び/または副作用の低減を相乗的に生じる。

40

【0154】

化合物の主題の組み合わせの治療有効量は、意図される用途（インビトロもしくはインビボ）、または治療される対象及び疾患状態、例えば対象の体重及び年齢、疾患状態の重篤度、投与様式などによって変わることがあり、当業者が容易に決定することができる。当該用語は、標的細胞に特定の応答、例えば、繁殖の低減または標的タンパク質の活性の

50

下方制御を誘発する用量にも当てはまる。特定の用量は、選択される特定の化合物、後に続く投与レジメン、他の化合物との組み合わせで投与されるか、投与時期、投与される組織及び担持する物理的送達系によって変わる。

【0155】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、断続的レジメンにより投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて連続日で投与され、その後に中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて隔日で投与され、その後に中断が続く。

【0156】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1日投与され、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも1サイクルにおいて少なくとも1日投与されない中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、1、2、3、4、5、6または7連続日で投与され、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも1日投与されない中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、1、2、3、4、5、6または7連続日で投与され、その後に少なくとも1、2、3、4、5または6連続日の中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、2、3、4、5、6または7連続日で投与され、その後に少なくとも1、2、3、4、5または6連続日の中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7、8、9、10、11、12、13または14連続日で投与され、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも1、2、3、4、5、6または7日投与されない中断が続く。他の実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、2、3、4、5、6または7連続日で投与され、その後にP I 3 K 阻害剤が少なくとも3、4または5連続日で投与されない中断が続く。

【0157】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて連続日で投与され、その後に中断が続く。なお他の実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、3連続日で投与され、その後に少なくとも1つの7日サイクルにおいて4連続日の中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて3連続日で投与され、その後に少なくとも1日の中断が続く。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、3連続日で投与され、その後に7日サイクル毎に4連続日の中断が続く。なお他の実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、4連続日で投与され、その後に少なくとも1つの7日サイクルにおいて3連続日の中断が続く。なお他の実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、5連続日で投与され、その後に少なくとも1つの7日サイクルにおいて2連続日の中断が続く。なお他の実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、6連続日で投与され、その後に少なくとも1つの7日サイクルにおいて1日の中断が続く。

【0158】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1つの7日サイクルにおいて少なくとも1日投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1つの7日サイクルにおいて少なくとも2日投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1つの7日サイクルにおいて少なくとも3日投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1つの7日サイクルにおいて少なくとも4日投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1つの7日サイクルにおいて少なくとも5日投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、少なくとも1つの7日サイクルにおいて少なくとも6日投与される。

【0159】

幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、1日置きに投与される（すなわち、2週間に7投与日）。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて3非連続日で投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて隔日で投与される。幾つかの実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、7日サイクルにおいて隔日で投与され、その後に中断が続く。例えば、P I 3 K 阻害剤

【 0 1 6 0 】

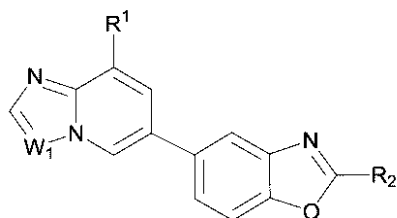
【 0 1 6 1 】

【 0 1 6 2 】

【 0 1 6 3 】

1つの態様において、PI3K 阻害剤は、以下の式：

## 【化 6】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

W<sup>1</sup> は、C R<sup>3</sup> であり；

R<sup>1</sup> は、水素であり；

R<sup>2</sup> は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アミド、アミノ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、ホスフェート、尿素、カルボネートまたは N R' R'' であり、ここで R' 及び R'' は、窒素と一緒に、環状部分を形成し、

R<sup>3</sup> は、式：-C(O)N(R)<sub>2</sub> または -NH-C(O)R のアミドであり、ここで R は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ脂環式からなる群から選択されるか、または (R)<sub>2</sub> 基は、それが結合している窒素と一緒に、4員、5員、6員もしくは7員環を形成する。

## 【0164】

幾つかの実施形態において、R<sup>3</sup> は、式：-C(O)N(R)<sub>2</sub> のアミドであり、ここで (R)<sub>2</sub> 基は、これらが結合している窒素と一緒に、4員、5員、6員または7員環を形成する。更なる実施形態において、R<sup>3</sup> は、式：-C(O)N(R)<sub>2</sub> のアミドであり、ここで (R)<sub>2</sub> 基は、これらが結合している窒素と一緒に、6員環を形成する。更なる実施形態において、R<sup>3</sup> は、式：-C(O)N(R)<sub>2</sub> のアミドであり、ここで (R)<sub>2</sub> 基は、これらが結合している窒素と一緒に、モルホリニル環を形成する。

## 【0165】

幾つかの実施形態において、R<sup>2</sup> はアミノである。更なる実施形態において、R<sup>2</sup> は NH<sub>2</sub> である。

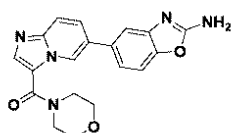
## 【0166】

幾つかの実施形態において、R<sup>3</sup> は、式：-C(O)N(R)<sub>2</sub> のアミドであり、ここで (R)<sub>2</sub> 基は、これらが結合している窒素と一緒に、4員、5員、6員または7員環を形成し、R<sup>2</sup> はアミノである。更なる実施形態において、R<sup>3</sup> は、式：-C(O)N(R)<sub>2</sub> のアミドであり、ここで (R)<sub>2</sub> 基は、これらが結合している窒素と一緒に、6員環を形成し、R<sup>2</sup> はアミノである。更なる実施形態において、R<sup>3</sup> は、式：-C(O)N(R)<sub>2</sub> のアミドであり、ここで (R)<sub>2</sub> 基は、これらが結合している窒素と一緒に、モルホリニル環を形成し、R<sup>2</sup> は NH<sub>2</sub> である。

## 【0167】

幾つかの実施形態において、PI3K 阻害剤は、以下の構造：

## 【化 7】



の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

## 【0168】

幾つかの実施形態において、PI3K 阻害剤は、(6-(2-アミノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタノンまたは化合物Aである。

## 【0169】

エストロゲン受容体拮抗剤

エストロゲン受容体拮抗剤は、エストロゲン受容体への結合をエストロゲンと競合する作用物質である。エストロゲンは、特定の標的組織において細胞繁殖を促進し、子宮癌及び乳癌のような特定の種類の癌に関連づけられている。したがって、抗エストロゲンまたはエストロゲン受容体拮抗剤は、ホルモン受容体陽性乳癌及び子宮癌の治療に使用される。エストロゲン受容体拮抗剤には、選択的エストロゲン受容体調節因子(SERM)が含まれ、これらはエストロゲン受容体作動薬、拮抗剤または混合型作動薬-拮抗剤として作用することができ、そのような活性は、標的組織によって決まる。選択的エストロゲン受容体調節因子の例には、ラロキシフェン、タモキシフェン、トレミフェン、ドロロキシフェン(droloxifene)、イドキシフェン、アルゾキシフェン及びEM-800が含まれるが、これらに限定されない。エストロゲン受容体拮抗剤には、選択的エストロゲン受容体下方制御因子(SERD)も含まれ、これらは全ての標的組織においてそれぞれの競合的拮抗剤である。選択的エストロゲン受容体下方制御因子(SERD)の例には、フルベストラントが含まれる。

10

## 【0170】

(7,17)-7-{9-[(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル}エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオールであるフルベストラントは、エストロゲン受容体を下方制御し、作動薬効果を有さないエストロゲン受容体拮抗剤である。フルベストラントは、Faslodex(登録商標)の名称でAstraZenecaから市販されており、閉経後女性においてホルモン受容体陽性転移性乳癌の治療のために現在承認されている。

20

## 【0171】

幾つかの実施形態において、エストロゲン受容体拮抗剤は、選択的エストロゲン受容体調節因子である。幾つかの実施形態において、エストロゲン受容体拮抗剤は、選択的エストロゲン受容体下方制御因子である。幾つかの実施形態において、エストロゲン受容体拮抗剤は、ラロキシフェン、タモキシフェン、トレミフェン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、アルゾキシフェンまたはフルベストラントである。幾つかの実施形態において、エストロゲン受容体拮抗剤はフルベストラントである。

30

## 【0172】

標的適応症

本明細書に開示されている標的適応症では、方法または治療レジメンは、記載されている疾患の治療のためにPI3K 阻害剤を投与することを伴う。幾つかの実施形態において、これらの方法または治療レジメンは、本明細書に開示されている任意の疾患または障害のために、PI3K 阻害剤とエストロゲン受容体拮抗剤の組み合わせを投与することを伴う。

40

## 【0173】

主題の方法は、任意の疾患状態、例えば現行の治療レジメンが有害事象、限定された耐容性または患者の服薬非順守をもたらす疾患の治療に有用である。幾つかの実施形態において、疾患状態は、癌が含まれるが、これに限定されない、本明細書に開示されているような繁殖性障害である。他の実施形態において、障害は糖尿病である。なお他の実施形態において、障害は自己免疫性障害である。

## 【0174】

幾つかの実施形態において、疾患状態は、PI3キナーゼ及び/またはmTORに関連する。PI3キナーゼ及び/またはmTORに関連する疾患の状態の膨大な多様性が報告されている。I型PI3キナーゼの4つのアイソフォームの1つであるPI3キナーゼ

50

は、例えば、癌のような様々なヒト繁殖性疾患に関連付けられている。血管新生は、内皮細胞遊走の制御においてPI3Kを選択的に必要とすることが示されている。(Graupera et al, Nature 2008; 453; 662-6)。PI3Kをコードする遺伝子における突然変異またはPI3Kの上方制御をもたらす突然変異は、肺、胃、子宮内膜、卵巣、膀胱、乳房、結腸、脳及び皮膚の癌のような多くのヒト癌において生じると考えられている。多くの場合、PI3Kをコードする遺伝子の突然変異は、E542K、E545K及びH1047Rのような、ヘリカル及びキナーゼドメインにおける幾つかのホットスポット内にクラスター化されている点突然変異である。これらの突然変異の多くは、腫瘍形成性機能獲得型突然変異であることが示されている。高率のPI3K突然変異のため、この経路を標的にすることは、重要な治療機会を提供する。PI3KまたはPI3Kのような他のPI3Kアイソフォームは、主に造血細胞に発現するが、PI3Kは、PI3Kと共に、構成的に発現する

10

#### 【0175】

PI3キナーゼ及び/またはmTORに関連する疾患状態は、mTOR及びPI3キナーゼの下流メッセンジャーの異常に高いレベルの活性及び/または発現により特徴付けることもできる。例えば、PIP2、PIP3、PDK、Akt、PTEN、PRAS40、GSK-3、p21、p27のようなタンパク質またはメッセンジャーは、異常な量で存在することがあり、これらは当該技術に既知の任意のアッセイにより特定することができる。

20

#### 【0176】

PI3K/Akt/mTOR経路の調節解除は、多様なヒト疾患に共通するテーマとして出現しており、その結果、PI3Kを標的にする薬剤は、治療価値を有する。PI3Kの調節解除に関連する疾患には、結節性硬化症(TSC)及びリンパ管平滑筋腫症(LAM)が含まれるが、これらに限定されず、両方とも、TSC1またはTSC2腫瘍抑制因子における突然変異により引き起こされる。TSCを有する患者は、良性腫瘍を発生するが、脳に存在するとき、発作、精神遅滞及び死を引き起こす可能性がある。LAMは、重篤な肺疾患である。PI3Kの阻害は、LKB1突然変異により引き起こされるポイツ・イエガース癌易発症候群を有する患者の助けとなりうる。PI3Kは、散発性癌の起源において役割を有することもある。幾つかの腫瘍抑制因子、特に、PTEN、p53、VHL及びNF1の不活性化は、mTORC1の活性化に関連している。PI3K/Akt/mTOR経路は、多くの癌において活性化されている。活性化されたAktは、BAD、FOXO、NF-KB、p21Cip1、p27Kip1、GSK3他のようなタンパク質をリン酸化することによって、細胞生存、細胞繁殖及び代謝を調節する。Aktは、TSC2をリン酸化することによって細胞増殖を促進することもある。Akt活性化は、増殖、繁殖及び生存を集散的に促進し、同時にアポトーシス経路を阻害することによって、細胞形質転換及びアポトーシスに対する抵抗性を促進することがある。

30

#### 【0177】

望ましい場合、治療される対象は、PI3K阻害剤への腫瘍細胞の感受性を決定するため、診断アッセイの使用により治療の前に試験される。PI3K阻害剤への対象の腫瘍細胞の感受性を決定することができる当該技術に既知の任意の方法を、用いることができる。これらの方法において、1つ以上の追加の抗癌剤または治療を、個別の対象に関連する任意の追加的状況と組み合わせた、PI3K阻害剤の組み合わせへの対象の予想される応答を考慮して、投与医師により適切であると判断されると、PI3K阻害剤を使用する本発明の治療レジメンに従って共投与することができる。幾つかの施形態において、抗癌剤はフルベストラントである。幾つかの実施形態において、PI3K阻害剤は、エストロゲン受容体拮抗剤と、同時または順次的に組み合わせて使用される。

40

#### 【0178】

本明細書下記の実施例に提示されているデータは、PI3K阻害剤である作用物質を伴う(PI3K阻害剤が本明細書に開示されている治療レジメンまたは方法に従って投与される)本発明の断続的レジメンの抗腫瘍効果が、毎日投与される作用物質の抗腫瘍効

50

果よりも優れていることを実証している。このように、主題の方法は、新生物状態のような繁殖性障害の治療に特に有用である。そのような状態の非限定例には、棘細胞腫、腺房細胞癌、聴神経腫、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、成熟を伴う急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄性樹状細胞白血病、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、エナメル上皮腫、腺癌、腺様嚢胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、副腎皮質癌、成人T細胞白血病、侵襲性NK細胞白血病、エイズ関連癌、エイズ関連リンパ腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞線維腫、肛門癌、未分化大細胞リンパ腫、組織非形成性甲状腺癌、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍 (Atypical teratoid rhabdoid tumor)、基底細胞癌、基底様癌、B細胞白血病、B細胞リンパ腫、ペリニ管癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨癌、骨腫瘍、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、ブレンネル腫瘍、気管支腫瘍、細気管支肺胞上皮癌、褐色腫、パーキットリンパ腫、原発部位不明癌、カルチノイド腫瘍、癌腫、上皮内癌、陰茎の癌腫、原発部位不明癌腫、癌肉腫、キャスルマン病、中枢神経系胚芽腫、小脳星状細胞腫、大脳星状細胞腫、子宮頸癌、肝内胆管癌、軟骨腫、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、脈絡叢乳頭腫、慢性リンパ球性白血病、慢性単球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性障害、慢性好中球性白血病、明細胞腫瘍、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、デゴス病、隆起性皮膚線維肉腫、類皮嚢腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、胚性癌腫、内胚葉洞腫瘍、子宮内膜癌、子宮内膜子宮癌 (Endometrial Uterine Cancer)、類内膜腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、上衣芽細胞腫、上衣細胞腫、類上皮肉腫、赤白血病、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、腫瘍のユーイングファミリー、ユーイングファミリー肉腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、乳房外パジェット病、卵管癌、胎児内胎児 (Fetus in fetu)、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、胆嚢癌、胆嚢癌、神経節膠腫、神経節神経腫、胃癌、胃リンパ腫、胃腸癌、胃腸管カルチノイド腫瘍、胃腸管間質腫瘍、胃腸管間質腫瘍、胚細胞腫瘍、胚細胞腫、妊娠性絨毛癌、妊娠性絨毛性腫瘍、骨巨細胞腫、多形神経膠芽腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グロムス腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、有毛細胞白血病、有毛細胞白血病、頭頸部癌、頭頸部癌、心臓癌、血管芽細胞腫、血管周囲細胞腫、血管肉腫、血液学的悪性腫瘍、肝細胞癌、肝脾T細胞リンパ腫、遺伝性乳癌卵巣癌症候群 (Hereditary breast-ovarian cancer syndrome)、ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、視床下部神経膠腫、炎症性乳癌、眼球内黒色腫、腓島細胞癌、腓島細胞腫瘍、若年性骨髄単球性白血病、肉腫、カボジ肉腫、腎臓癌、クラツキン腫瘍、クルーケンベルグ腫瘍、喉頭癌、喉頭癌、悪性黒子由来黒色腫、白血病、白血病、口唇及び口腔癌、脂肪肉腫、肺癌、黄体腫、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ様白血病、リンパ腫、マクログロブリン血症、悪性線維性組織球腫、悪性線維性組織球腫、骨の悪性線維性組織球腫、悪性神経膠腫、悪性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性ラブドイド腫瘍、悪性トリトン腫瘍、MALTリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、マスト細胞リンパ腫、縦隔胚細胞腫瘍、縦隔腫瘍、甲状腺髄様癌、髄芽細胞腫、髄芽細胞腫、髄様上皮腫、黒色腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、転移性尿路上皮癌、ミューラー管混合腫瘍、単球性白血病、口の癌 (Mouth Cancer)、粘液性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫、菌状息肉腫、菌状息肉腫、骨髄異形成疾患、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、骨髄肉腫、骨髄増殖性疾患、粘液腫、鼻腔癌、鼻咽頭癌、鼻咽頭癌腫、新生物、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、非ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌、眼腫瘍、乏突起星状細胞腫 (Oligoastrocytoma)、乏突起神経膠腫、膨大細胞腫、視神経鞘髄膜腫、口腔癌、口腔癌、中咽頭癌、骨肉腫、骨肉腫、卵巣癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍、乳房パジェット病、パンコースト腫瘍、脾癌、脾癌、乳頭様甲状腺癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副

鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、血管周囲類上皮細胞腫瘍、咽頭癌、褐色細胞腫、中間型松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽細胞腫、多胚芽腫 (Polyembryoma)、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性肝細胞癌、原発性肝癌、原発性腹膜癌、原始神経外胚葉性腫瘍、前立腺癌、腹膜偽粘液腫、直腸癌、肝細胞癌、15番染色体のNUT遺伝子が関与する気道癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒター形質転換、仙尾骨奇形腫、唾液腺癌、肉腫、神経鞘腫症、皮脂腺癌、続発性新生物、精上皮腫、漿液性腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、性索間質性腫瘍、セザリ-症候群、印環細胞癌、皮膚癌、小円形青色細胞腫瘍 (Small blue round cell tumor)、小細胞癌、小細胞肺癌、小細胞リンパ腫、小腸癌、軟部組織肉腫、ソマトスタチン産生腫瘍、煤煙性疣贅、脊髄腫瘍、脊柱腫瘍、脾臓周辺帯リンパ腫、扁平上皮癌、胃部の癌、表在拡大型黒色腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、表層上皮性間質性腫瘍 (Surface epithelial-stromal tumor)、滑膜肉腫、T細胞急性リンパ芽球性白血病、T細胞大顆粒リンパ球性白血病、T細胞白血病、T細胞リンパ腫、T細胞前リンパ球性白血病、奇形腫、末梢リンパ癌 (Terminal lymphatic cancer)、精巣癌、莖膜細胞腫、咽喉癌、胸腺癌、胸腺腫、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、移行上皮癌腫、尿膜管癌、尿道癌、泌尿生殖器新生物、子宮肉腫、ブドウ膜黒色腫、陰癌、ヴェルナー・モリソン症候群、疣状癌、視覚路神経膠腫、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ワルティン腫瘍、ウィルムス腫瘍、またはこれらの任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

10

20

#### 【0179】

幾つかの実施形態において、障害は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、膀胱癌、乳癌、卵巣癌、腎細胞癌、前立腺癌、神経内分泌癌、胃癌、膀胱癌、結腸癌及び子宮内膜癌からなる群から選択される癌である。幾つかの実施形態において、疾患は乳癌である。幾つかの実施形態において、疾患はホルモン受容体陽性乳癌である。

#### 【0180】

乳癌のホルモン受容体の状態を決定することは、治療の過程を計画するために重要である。具体的には、腫瘍のエストロゲン受容体 (ER) 及び/またはプロゲステロン受容体 (PR) の発現を評価することは、癌がホルモン療法に应答するかを予測するために有用である。エストロゲン受容体 (ER) 陽性及び/またはプロゲステロン受容体 (PR) 陽性である癌は、抗エストロゲンまたはエストロゲン受容体拮抗剤を利用するようなホルモン療法が、腫瘍増殖を阻害しうることを示唆している。更に、乳癌におけるHER2/neu (ヒト上皮増殖因子受容体2) の発現を評価することも、HER2の過剰発現が癌細胞繁殖に関連するので、治療の過程を計画するために有用である。Her/neu陽性であると決定される癌は、癌が、HER2を特異的に標的にする療法に应答性があることを示す。

30

#### 【0181】

幾つかの実施形態において、乳癌は、エストロゲン受容体 (ER) 陽性乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、ホルモン受容体アッセイにより決定すると、エストロゲン受容体発現に対して陽性である。幾つかの実施形態において、乳癌は、エストロゲン受容体 (ER) 陽性、プロゲステロン受容体 (PR) 陽性及びヒト上皮増殖因子2 (HER2) 陽性の乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、ホルモン受容体アッセイにより決定すると、エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR) 及びヒト上皮増殖因子受容体2 (HER2) の発現に対して陽性である。

40

#### 【0182】

幾つかの実施形態において、治療レジメンは、肺癌、乳癌、子宮内膜癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、神経内分泌癌、腎癌、リンパ腫、骨髄腫または白血病である癌の治療のために、PI3K 阻害剤を投与することを伴う。幾つかの実施形態において、治療レジメンは、癌の治療のために、PI3K 阻害剤とエストロゲン受容体拮抗剤の組み合わせを

50

同時または順次に投与することを伴う。

【0183】

幾つかの実施形態において、治療レジメンは、固形腫瘍の治療のためにP I 3 K 阻害剤を投与することを伴う。幾つかの実施形態において、治療レジメンは、固形腫瘍治療のために、P I 3 K 阻害剤とエストロゲン受容体拮抗剤の組み合わせを投与することを伴う。固形腫瘍には、肺、乳房、リンパ、胃腸（例えば、直腸）及び泌尿生殖器（例えば、腎臓、尿路上皮性または精巣の腫瘍）の管、咽頭、前立腺、並びに卵巢のような、様々な臓器系の悪性腫瘍（例えば、肉腫、腺癌及び癌腫）が含まれる。例示的な腺癌には、結腸直腸癌、腎細胞癌、肝臓癌、肺の非小細胞癌及び小腸の癌が含まれる。追加の例示的な固形腫瘍には、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫（endotheliosarcoma）、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫（lymphangioendotheliosarcoma）、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、胃腸管系癌、結腸癌、膀胱癌、乳癌、泌尿生殖器系癌、卵巢癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性肺癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、内分泌系癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管細胞芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫及び網膜芽細胞腫が含まれる。

10

【0184】

幾つかの実施形態において、本発明の治療レジメンは、多発性骨髄腫及び/またはワルデンシュトレームマクログロブリン血症の治療のためにP I 3 K 阻害剤を投与することを伴う。

20

【0185】

幾つかの実施形態において、治療レジメンは、腎細胞癌（RCCまたは副腎腫としても知られている）の治療のためにP I 3 K 阻害剤を投与することを伴う。腎細胞癌は、近位曲尿細管の裏層を起源とする腎臓癌である。腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌及び集合管癌を含む任意の既知の種類の腎細胞癌を、本発明の治療レジメンの使用により治療することができる。早期のみならず後期（例えば、転移性腎細胞癌）も含まれる任意の病期を、本発明の方法の使用によって治療することができる。

30

【0186】

他の実施形態において、治療レジメンは、アテローム性動脈硬化症、心臓肥大、心筋細胞機能不全、高血圧及び血管収縮を含む心臓の状態を治療するため、P I 3 K 阻害剤を投与することを伴う。本発明は、また、哺乳動物における脈管形成または血管新生に関係する疾患を治療する方法であって、当該哺乳動物を、本発明のP I 3 K 阻害剤、またはその任意の薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体を使用する治療有効レジメンに付すことを含む方法に関する。

【0187】

幾つかの実施形態において、当該方法は、腫瘍血管新生、慢性炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、炎症性腸疾患、皮膚疾患、例えば、乾癬、湿疹及び強皮症、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性、血管腫、神経膠腫、黒色腫、肉腫、並びに卵巢、乳房、肺、脾臓、前立腺、結腸及び類表皮の癌からなる群から選択される疾患を治療するためのものである。

40

【0188】

幾つかの実施形態において、本発明は、集合的に「自己免疫疾患」と呼ばれる、哺乳動物における望ましくない過剰に作用する有害または有毒な免疫応答に関係する状態が含まれるが、これらに限定されない、P I 3 キナーゼ 及び/またはm T O Rに関連する疾患状態を治療するため、P I 3 K 阻害剤を投与することを伴う治療レジメンを提供する。自己免疫障害には、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、乾癬性関節炎、若年性関節炎及び強直性脊椎炎が含まれるが、これらに限定されない。自己免疫障害の他の非限定例には、

50

自己免疫性糖尿病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス（SLE）、リウマチ性脊椎炎、痛風関節炎、アレルギー、自己免疫性ブドウ膜炎、ネフローゼ症候群、多系統自己免疫疾患、自己免疫性聴力損失、成人呼吸促迫症候群、ショック肺、慢性肺炎症性疾患、肺サルコイドーシス、肺線維症、珪肺症、突発性間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息、再狭窄、脊椎関節症、ライター症候群、自己免疫性肝炎、炎症性皮膚障害、大血管、中血管または小血管の血管炎、子宮内膜症、前立腺炎及びシェーグレン症候群が含まれる。望ましくない免疫応答は、例えば、喘息、気腫、気管支炎、乾癬、アレルギー、アナフィラキシー、自己免疫疾患、関節リウマチ、移植片対宿主病、移植片拒絶、肺損傷及びエリテマトーデスに関連する、またはこれらをもたらす可能性もある。本発明の薬学的組成物は、肺葉、胸膜腔、気管支、気管、上気道、または呼吸するための筋肉及び神経に罹患する疾患が含まれるが、これらに限定されない他の呼吸器疾患を治療するために使用できる。本発明の方法は、更に多臓器不全を治療するために使用できる。

10

#### 【0189】

本発明は、哺乳動物における肝臓疾患（糖尿病を含む）、脾臓もしくは腎臓の疾患（増殖性系球体腎炎及び糖尿病誘発性腎疾患を含む）または疼痛を治療するために、PI3K阻害剤を投与することを伴う治療レジメンも提供する。

#### 【0190】

本発明は、精子の運動性を治療するためにPI3K阻害剤を投与することを伴う治療レジメンを更に提供する。本発明は、アルツハイマー病、ハンチントン病、CNS外傷及び発作が含まれるが、これらに限定されない、神経または神経変性疾患を治療するために、PI3K阻害剤を投与することを伴う治療レジメンも提供する。

20

#### 【0191】

本発明は、哺乳動物への未分化胚芽細胞移植の予防のために、PI3K阻害剤を投与することを伴う治療レジメンを更に提供する。

#### 【0192】

本発明は、腫瘍血管新生、慢性炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、皮膚疾患、例えば、乾癬、湿疹及び強皮症、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性、血管腫、神経膠腫、黒色腫、肉腫、並びに卵巣、乳房、肺、脾臓、前立腺、結腸及び類表皮の癌として現れうる、哺乳動物における脈管形成または血管新生に関係する疾患を治療するために、PI3K阻害剤を投与することを伴う治療レジメンにも関する。

30

#### 【0193】

本発明は、ベルナル・スーリエ症候群、グランツマン血小板無力症、スコット症候群、フォン・ヴィルブランド病、ヘルマンスキー・パドラック症候群及び灰色血小板症候群が含まれるが、これらに限定されない、血小板凝縮または血小板接着を伴う障害の治療のために、PI3K阻害剤を投与することを伴う治療レジメンを更に提供する。

#### 【0194】

幾つかの実施形態において、骨格筋萎縮、骨格筋肥大、癌組織における白血球動員、浸潤転移、黒色腫、肉腫、急性及び慢性の細菌及びウイルス感染、敗血症、系球体硬化症、系球体腎炎または進行性腎線維症である疾患を治療するために、PI3K阻害剤を投与することを伴う治療レジメンが提供される。

40

#### 【0195】

ある特定の実施形態は、繁殖性障害の状態を有する、またはそれを発症または取得する危険性があると診断された対象のような、ヒト対象を企図する。他のある特定の実施形態は、非ヒト対象、例えば、マカク、チンパンジー、ゴリラ、ベルベット、オランウータン、バブーンのような非ヒト霊長類、または炎症性障害の前臨床モデルを含む、前臨床モデルとして当該技術に既知でありうる非ヒト対象を含む他の非ヒト霊長類を企図する。他の特定の実施形態は、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、ウサギ、ブタ、ヒツジ、ウマ、ウシ、ヤギ、アレチネズミ、ハムスター、モルモット、または他の哺乳動物である非ヒト対象を企図する。対象または生物学的供給源が、非哺乳類脊椎動物、例えば、別の高等脊

50

椎動物、または鳥類、両生類もしくは爬虫類の腫、または別の対象もしくは生物学的供給源でありうる別の実施形態も、企図される。本発明のある特定の実施形態において、遺伝子導入動物が利用される。遺伝子導入動物は、非内在性（すなわち、異種）であり、かつ細胞の一部に染色体外要素として存在する、または生殖系DNA（すなわち、大部分もしくは全ての細胞のゲノム配列）に安定して組み込まれる核酸を、動物の1個以上の細胞を含む、非ヒト動物である。

#### 【0196】

##### 治療効力

幾つかの実施形態において、治療効力は、癌のような繁殖性疾患を治療する効果に基づいて測定される。一般に、繁殖性障害（例えば、良性または悪性に関係なく、癌）の治療に関する本発明の方法及び組成物の治療効力は、方法及び組成物が、腫瘍細胞の繁殖の阻害、腫瘍脈管新生の阻害、腫瘍細胞の根絶及び/または少なくとも1つの腫瘍のサイズの低減を促進し、ヒトが繁殖性障害を治療される程度により測定することができる。治療効力の決定に考慮されうる幾つかのパラメーターが、本明細書において考察される。特定の状況におけるパラメーターの適正な組み合わせは、臨床医が確立することができる。癌を治療する本発明の方法の進展（例えば、腫瘍サイズの低減または癌性細胞の根絶）は、腫瘍サイズ及び癌進行の追跡に病院で現在使用されている方法のような任意の適切な方法を使用して確認にすることができる。本発明の方法及び組成物による癌治療の評価に使用される一次効力パラメーターは、好ましくは腫瘍サイズの低減である。腫瘍サイズは、寸法の測定、または腫瘍体積の正確な推定を可能にする、Wake Forest Universityにより開発されたFreeFlightソフトウェアのような利用可能なコンピューターソフトウェアを使用する腫瘍体積の推定のような、任意の適切な技術を使用して計算することができる。腫瘍サイズは、例えば、CT、超音波、SPECT、スパイラルCT、MRI、写真撮影などを使用する腫瘍可視化によって決定することができる。治療期間の完了後に腫瘍が外科的に切除される実施形態において、腫瘍組織の存在及び腫瘍サイズは、切除された組織の肉眼的分析及び/または切除組織の病理学的分析によって決定することができる。

#### 【0197】

幾つかの実施形態において、腫瘍サイズは、好ましくは、対象において有意な有害事象を有することなく本発明の方法の結果として低減される。有害事象は、国立癌研究所（NCI）の癌療法評価プログラム（Cancer Therapy Evaluation Program）（CTEP）により分類または「グレード付け」され、グレード0は、最小有害副作用を表し、グレード4は、最も重篤な有害事象を表す。NCI毒性スケール（1999年4月出版）及び共通毒性基準マニュアル（Common Toxicity Criteria Manual）（1999年8月改訂）は、NCIを介して、例えば、NCIのインターネットウェブサイトwww.ctep.info.nih.gov、またはNCIの癌治療及び診断部（Division of Cancer Treatment and Diagnosis）が支援する治験薬の臨床試験への参加者のための研究者用ハンドブックから入手可能である。望ましくは、本発明の方法は、CTEP/NCIによりグレード付けして最小有害事象、例えばグレード0、グレード1またはグレード2の有害事象が伴う。

#### 【0198】

本明細書で考察されるように、腫瘍の実際のサイズが腫瘍細胞の根絶にも関わらず縮小しないという点で、腫瘍サイズの低減は、好ましいことではあるが、要求されない。癌性細胞の根絶が治療効果の実現にとって十分である。同様に、腫瘍サイズの任意の低減が治療効果の実現にとって十分である。

#### 【0199】

望ましくは、腫瘍の増殖は、本発明の方法及び組成物の結果として、安定化される（すなわち、1つ以上の腫瘍が、1%、5%、10%、25%もしくは20%を超えてサイズを増加しない及び/または転移しない）。そのような安定化は、RECIST指針によ

り特徴付けられるように、長期間の安定した疾患によって証明することができる。幾つかの実施形態において、腫瘍は、少なくとも約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 週間またはそれ以上にわたって安定化されている。幾つかの実施形態において、腫瘍は、少なくとも約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 か月間またはそれ以上にわたって安定化されている。幾つかの実施形態において、腫瘍は、少なくとも約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 年間またはそれ以上にわたって安定化されている。好ましくは、本発明の方法は、腫瘍のサイズが少なくとも約 5 % (例えば、少なくとも約 10 %、15 %、20 % または 25 %) 低減する。より好ましくは、腫瘍サイズは、少なくとも約 30 % (例えば、少なくとも約 35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、60 % または 65 %) 低減される。さらにより好ましくは、腫瘍サイズは、少なくとも約 70 % (例えば、少なくとも約 75 %、80 %、85 %、90 % または 95 %) 低減される。最も好ましくは、腫瘍は、完全に排除される、または検出レベルを下回って低減される。幾つかの実施形態において、対象は、治療後に少なくとも約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 週間またはそれ以上にわたって腫瘍無し (例えば、軽快) の状態を維持している。幾つかの実施形態において、対象は、治療後に少なくとも約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 か月間またはそれ以上にわたって腫瘍無しの状態を維持している。幾つかの実施形態では、腫瘍の検出可能量の無い状態が、治療後に少なくとも約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 年間またはそれ以上にわたって対象において見出される。

10

20

#### 【0200】

腫瘍が治療期間の完了後に外科的切除に付される場合、腫瘍サイズを低減する本発明の方法の効力は、壊死 (すなわち、死滅) した切除組織の率を測定することによって決定できる。幾つかの実施形態において、治療は、切除組織の壊死率が約 20 % を超える (例えば、少なくとも約 30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 % または 100 % である)、より好ましくは約 90 % 以上である (例えば、約 90 %、95 % または 100 % である) 場合に、治療上有効である。最も好ましくは、切除組織の壊死率は 100 % であり、すなわち、腫瘍組織が存在しない、または検出可能ではない。

#### 【0201】

いくつかの二次パラメーターを用いて、本発明の方法の効力を決定することができる。二次パラメーターの例には、新たな腫瘍の検出、腫瘍抗原またはマーカー (例えば、CEA、PSA または CA-125) の検出、生検、外科的ダウンスレージング (surgical downstaging) (すなわち、切除不能から切除可能へ腫瘍の外科的判断の変換)、PET 走査、生存、疾患無進行生存、疾患進行までの時間、臨床的利益応答評価 (Clinical Benefit Response Assessment) のような生活の質評価などが含まれるが、これらに限定されず、これらは全て、ヒトにおける癌の全体的な進行 (または退縮) を示すことができる。生検は、組織内の癌性細胞の根絶を検出するのに特に有用である。放射免疫検出法 (RAID) は、腫瘍により産生される及び/または腫瘍に関連するマーカー (抗原) (「腫瘍マーカー」または「腫瘍関連抗原」) の血清レベルを使用して腫瘍の位置を突き止め、病期分類するために使用され、治療前診断予測因子、再発の治療後診断指標及び治療効力の治療後指標として有用でありうる。治療効力の指標として評価することができる腫瘍マーカーまたは腫瘍関連抗原の例には、癌胎児性抗原 (CEA) 前立腺特異的抗原 (PSA)、CA-125、CA19-9、ガングリオシド分子 (例えば、GM2、GD2 及び GD3)、MART-1、熱ショックタンパク質 (例えば、gp96)、シアリル Tn (STn)、チロシナーゼ、MUC-1、HER-2/neu、c-erbB-2、KSA、PSMA、p53、RAS、EGF-R、VEGF、MAGE 及び gp100 が含まれるが、これらに限定されない。他の腫瘍関連抗原が、当該技術において知られている。内視鏡検出系と組み合わせた RAID 技術も、周囲組織から小型腫瘍を効率的に識別する (例えば、米国特許第 4,932,412 号を参照すること)。

30

40

#### 【0202】

50

望ましくは、本発明の方法によると、ヒト患者における癌の治療は、以下の結果の1つ以上によって証明される。(a)腫瘍の完全な消滅(すなわち、完全な応答)、(b)治療前の腫瘍サイズと比較して、治療期間完了後の少なくとも4週間にわたる腫瘍サイズの約25%~約50%の低減、(c)治療期間前の腫瘍サイズと比較した、治療期間完了後の少なくとも4週間にわたる腫瘍サイズの少なくとも約50%の低減、(d)治療期間前の腫瘍関連抗原レベルと比較した、治療期間完了後の少なくとも4~12週間にわたる特定の腫瘍関連抗原レベルの少なくとも2%の減少(例えば、約5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%の減少)、あるいは(e)例えば、1、2、3、4または5か月間を超える、長期間の安定した疾患。腫瘍関連抗原レベルの少なくとも2%の減少が好ましいが、腫瘍関連抗原レベルの任意の減少が、本発明の方法による患者の癌治療の証拠である。例えば、切除不能な局所進行性膵癌に関して、治療は、治療期間前のCA19-9レベルと比較した、治療期間完了後の4~12週間にわたるCA19-9腫瘍関連抗原レベルの少なくとも10%の減少によって証明することができる。同様に、局所進行性腎癌に関して、治療は、治療期間前のCEAレベルと比較した、治療期間完了後の4~12週間にわたるCEA腫瘍関連抗原レベルの少なくとも10%の減少によって証明することができる。

10

20

30

40

50

#### 【0203】

臨床的利益応答基準のような生活の質の評価に関して、本発明の治療の治療利益は、疼痛強度、鎮痛薬の消費及び/またはカルノフスキー・パフォーマンス・スケールスコアにより証明することができる。カルノフスキー・パフォーマンス・スケールは、患者を機能障害に従って分類することを可能にする。カルノフスキー・パフォーマンス・スケールは、0~100にスコア付けされる。一般に、低いカルノフスキースコアは、生存の予後不良を予測する。したがって、ヒト患者の癌治療は、代替的または追加的に、(a)治療前の患者により報告された疼痛強度と比較した、治療の完了後の12週間における任意の連続4週間にわたるような、患者により報告される疼痛強度の少なくとも50%の減少(例えば、少なくとも60%、70%、80%、90%もしくは100%の減少)、(b)治療前の患者により報告された鎮痛薬の消費と比較した、治療の完了後の12週間における任意の連続4週間にわたるような、患者により報告される鎮痛薬の消費の少なくとも50%の減少(例えば、少なくとも60%、70%、80%、90%もしくは100%の減少)及び/または(c)治療期間前に患者により報告されたカルノフスキー・パフォーマンス・スケールと比較した、治療期間の完了後の12週間における任意の連続4週間にわたるような、患者により報告されるカルノフスキー・パフォーマンス・スケールの少なくとも20ポイントの増加(例えば、少なくとも30ポイント、50ポイント、70ポイントもしくは90ポイントの増加)によって証明される。

#### 【0204】

ヒト患者における繁殖性障害(例えば、良性または悪性に関係なく、癌)の治療は、望ましくは、前述の結果の1つ以上(任意の組み合わせ)によって証明されるが、参照試験及び/または他の試験の代替的及び/又は追加的な結果が、治療効力を証明することができる。

#### 【0205】

ヒトにおける様々な癌の検出、モニタリング及びスコア付けは、Cancer Facts and Figures 2001、American Cancer Society, New York, N.Y.及び国際特許出願WO01/24684に更に記載されている。したがって、臨床医は標準的な試験を使用して、癌治療における本発明の方法の様々な実施形態の効力を決定することができる。しかし、腫瘍サイズ及び拡散に加えて、臨床医は、治療効力が評価される対象の生活の質及び生存について考慮することもある。

#### 【0206】

幾つかの実施形態において、本発明の断続的レジメンによるPI3K 阻害剤の投与は、阻害剤が毎日投与される治療よりも改善された治療効力を提供する。改善された効力は

、本明細書に記載されているものが含まれるが、これらに限定されない、当該技術に既知の任意の方法を使用して測定することができる。幾つかの実施形態において、改善された治療効力は、適切な測定を使用して、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、100%、110%、120%、150%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、1000%、10000%またはそれ以上の改善である（例えば、腫瘍サイズの低減、腫瘍サイズが安定している期間、転移性事象のない期間、無疾患の生存期間）。改善された効力は、適切な測定を使用して、少なくとも約2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、1000倍、10000倍またはそれ上のような、改善の倍数として表すこともできる（例えば、腫瘍サイズの低減、腫瘍サイズが安定している期間、転移性事象のない期間、無疾患の生存期間）。

10

#### 【0207】

薬学的組成物及び投与

1つの態様において、主題の薬学的組成物はPI3K 阻害剤を含む。

#### 【0208】

別の態様において、薬学的組成物は、PI3K 阻害剤及びエストロゲン受容体拮抗剤を利用する併用治療を提供する。本発明の併用療法に使用するために提供される治療剤（化合物を含む）を、同時または別個に投与することができる。この組み合わせの投与には、例えば、2つの作用物質の同じ剤形による同時投与、別個の剤形による同時投与及び別個の投与が含まれる。例えば、複数の治療剤と一緒に同じ剤形に処方して、同時に投与することができる。あるいは、複数の治療剤を同時に投与することができ、この場合には、両方の作用物質が別個の製剤に存在する。別の代替法において、本発明の化合物を投与し、直後に上記記載のいずれかの作用物質を続いて投与することができ、その逆も同様である。別個の投与プロトコールにおいて、本発明の化合物及び上記に記載されたいずれかの作用物質を、数分間の間隔を置いて、または数時間の間隔を置いて、または数日間の間隔を置いて投与することができる。「併用治療」という用語は、本明細書に記載されている治療剤を、他の生物学的活性化合物または成分及び非薬剤療法（例えば、外科手術もしくは放射線治療）と更に組み合わせることも包含する。

20

#### 【0209】

本発明の化合物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法により実行できる。本発明の阻害剤の有効量は、直腸内、頬側、鼻腔内及び経皮経路、動脈内注射によるもの、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所、吸入剤、または例えばステントのような含浸もしくは被覆装置、または動脈挿入円柱状ポリマーによるものを含む、同様の有用性を有する作用物質の投与用の許容される様式のいずれかにより、単回または多回用量で投与することができる。それぞれの阻害剤または治療剤の順次または実質的に同時の投与は、上に示され、経口経路、静脈内経路及び粘膜組織を介した直接的な吸収が含まれるが、これらに限定されない任意の適切な経路によって実行することができる。治療剤は、同じ経路または異なる経路によって投与することができる。例えば、選択された組み合わせの第1の治療剤を、静脈内注射により投与することができ、一方、組み合わせの他方の治療剤を経口投与することができる。あるいは、例えば、全ての治療剤を経口投与することができる、または全ての治療剤を、静脈内注射により投与することができる。治療剤が投与される順番は、厳密には重要ではない。

30

40

#### 【0210】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物の投与は、治療過程の全体にわたって1用量により、連続的に、または断続的に実行することができる。投与の最も有効な手段及び投与量を決定する方法は、当業者によく知られており、療法に使用される組成物、療法の目的、治療される標的細胞または組織、及び治療される対象によって変わる。単回または多回投与は、治療医師により選択された用量レベル及びパターンによって実施することができる。

50

## 【0211】

投与されるそれぞれの化合物の量は、治療される哺乳動物、障害または状態の重篤度、投与率、化合物の素因及び処方する医師の判断によって左右される。しかし、有効投与量は、単回または分割用量による、1日に体重1kgあたり約0.001～約100mg、好ましくは約1～約35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトでは、これは、約0.05～7g/日、好ましくは約0.05～約2.5g/日の量になる。幾つかの場合において、上記範囲の下限を下回る投与量レベルが十分に適切である場合があり、一方、他の場合では、さらに大きな用量が、例えばそのような大きな用量を1日のわたる投与のために幾つかの小さな用量に分けることによって、任意の有害な副作用を引き起こすことなく用いられる場合もある。

10

## 【0212】

幾つかの実施形態において、本発明の併用治療は、少なくともPI3K 阻害剤及びエストロゲン受容体拮抗剤を含む単回用量で投与される。典型的には、そのような投与は、作用物質を素早く導入するため、注射、例えば静脈内注射によるものである。しかし、適切であれば、他の経路を用いてもよい。本発明の併用治療の単回用量を、急性の状態の治療に使用することもできる。

## 【0213】

本発明の併用治療が、1つ以上の化合物を含む組成物として投与され、1つの化合物が別の化合物より短い半減期を有する場合、単位用量形態を、それに応じて調整することができる。

20

## 【0214】

主題の薬学的組成物を、PI3K 阻害剤とエストロゲン受容体拮抗剤の組み合わせとして、または薬学的組成物の形態としても典型的に投与される1つ以上の他の作用物質との更なる組み合わせとして、投与することができる。望ましい場合、主題の組み合わせ及び他の作用物質を、調合剤に混合することができる、または両方の構成成分を別個の調合剤に処方して、別個もしくは同時に組み合わせとして使用することができる。

## 【0215】

主題の薬学的組成物を、単独で、または薬学的組成物の形態としても典型的に投与される1つ以上の他の作用物質との組み合わせとして、投与することができる。望ましい場合、本発明の1つ以上の化合物及び他の作用物質を、調合剤に混合することができる、または両方の構成成分を別個の調合剤に処方して、別個もしくは同時に組み合わせとして使用することができる。

30

## 【0216】

主題の薬学的作用物質は、典型的には、作用成分として本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体の治療有効量を提供するように処方される。望ましい場合、薬学的組成物は、その薬学的に許容される塩及び/または配位化合物と、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、不活性固体希釈剤及び充填剤を含む担体、滅菌水溶液及び様々な有機溶媒を含む希釈剤、浸透促進剤、安定剤、並びにアジュバントとを含有する。

## 【0217】

幾つかの実施形態において、本発明の薬学的組成物に提供される1つ以上の化合物の濃度は、100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%または0.0001%未満のw/w、w/vまたはv/vである。

40

50

## 【0218】

幾つかの実施形態において、本発明の1つ以上の化合物の濃度は、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%または0.0001%を超えるw/w、w/vまたはv/vである。

10

20

## 【0219】

幾つかの実施形態において、本発明の1つ以上の化合物の濃度は、およそ0.0001%~およそ50%、およそ0.001%~およそ40%、およそ0.01%~およそ30%、およそ0.02%~およそ29%、およそ0.03%~およそ28%、およそ0.04%~およそ27%、およそ0.05%~およそ26%、およそ0.06%~およそ25%、およそ0.07%~およそ24%、およそ0.08%~およそ23%、およそ0.09%~およそ22%、およそ0.1%~およそ21%、およそ0.2%~およそ20%、およそ0.3%~およそ19%、およそ0.4%~およそ18%、およそ0.5%~およそ17%、およそ0.6%~およそ16%、およそ0.7%~およそ15%、およそ0.8%~およそ14%、およそ0.9%~およそ12%、およそ1%~およそ10%の範囲のw/w、w/vまたはv/vである。

30

## 【0220】

幾つかの実施形態において、本発明の1つ以上の化合物の濃度は、およそ0.001%~およそ10%、およそ0.01%~およそ5%、およそ0.02%~およそ4.5%、およそ0.03%~およそ4%、およそ0.04%~およそ3.5%、およそ0.05%~およそ3%、およそ0.06%~およそ2.5%、およそ0.07%~およそ2%、およそ0.08%~およそ1.5%、およそ0.09%~およそ1%、およそ0.1%~およそ0.9%の範囲のw/w、w/vまたはv/vである。

## 【0221】

幾つかの実施形態において、本発明の1つ以上の化合物の量は、10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002gまたは0.0001g以下である。

40

50

## 【0222】

幾つかの実施形態において、本発明の1つ以上の化合物の量は、0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5gまたは10gを超える。

10

## 【0223】

幾つかの実施形態において、本発明の1つ以上の化合物の量は、0.0001～10g、0.0005～9g、0.001～8g、0.005～7g、0.01～6g、0.05～5g、0.1～4g、0.5～4gまたは1～3gの範囲である。

20

## 【0224】

本発明の化合物は、広い投与範囲にわたって有効である。例えば、成人の治療において、1日あたり0.01～1000mg、0.5～100mg、1～50mg及び1日あたり5～40mgの投与量が、使用される投与量の例である。例示的な投与量は、1日あたり10～30mgである。正確な投与量は、投与経路、化合物が投与される形態、治療される対象、治療される対象の体重、並びに担当医の選択及び経験に応じて決まる。

## 【0225】

本発明の薬学的組成物は、典型的には、本発明の活性成分（例えば、化合物）またはその薬学的に許容される塩及び／もしくは配位化合物と、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤、不活性固体希釈剤及び充填が含まれるが、これらに限定されない担体、希釈剤、滅菌水溶液及び様々な有機溶媒、浸透促進剤、可溶化剤、並びにアジュバントとを含有する。

30

## 【0226】

非限定例の薬学的組成物及びそれを調製する方法が、下に記載される。

## 【0227】

経口投与用の薬学的組成物

幾つかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物と経口投与に適した薬学的賦形剤とを含有する、経口投与用の薬学的組成物を提供する。

## 【0228】

幾つかの実施形態において、本発明は、(i)有効量の本発明の化合物、任意選択で(ii)有効量の第2の作用物質、及び(iii)経口投与に適した薬学的賦形剤を含有する、経口投与用の固体薬学的組成物を提供する。幾つかの実施形態において、組成物は、(iv)有効量の第3の作用物質を更に含有する。

40

## 【0229】

幾つかの実施形態において、本発明は、(i)PI3K阻害剤である化合物、(ii)エストロゲン受容体拮抗剤である第2の作用物質、及び(iii)経口投与に適した薬学的賦形剤を含有する、経口投与用の固体薬学的組成物を提供する。幾つかの実施形態において、組成物は、(iv)第3または第4の作用物質でさえも更に含有する。幾つかの実施形態において、それぞれの化合物または作用物質は、治療有効量で存在する。他の実施形態において、1つ以上の化合物または作用物質は、治療量未満で存在し、化合物または作用物質は、相乗的に作用して、治療上有効な薬学的組成物を提供する。

50

## 【0230】

幾つかの実施形態において、本発明は、P I 3 K 阻害剤とエストロゲン受容体拮抗剤の組み合わせを含む、薬学的組成物を提供する。P I 3 キナーゼ 阻害剤及びエストロゲン受容体拮抗剤を単一経口剤形に包装することができる。他の実施形態において、P I 3 K 阻害剤及びエストロゲン受容体拮抗剤を、錠剤のような別個の剤形に包装することができる。

## 【0231】

幾つかの実施形態において、薬学的組成物は、経口消費に適した液体の薬学的組成物でありうる。経口投与に適した本発明の薬学的組成物は、それぞれ粉末剤または顆粒剤として所定量の活性成分を含有する、カプセル剤、カシェ剤もしくは錠剤、または液剤もしくはエアロゾル噴霧剤、水性もしくは非水性液体中の水剤もしくは懸濁剤、水中油乳剤、または油中水液体乳剤のような、別々の剤形として提示することができる。そのような剤形は、薬学の任意の方法により調製することができるが、全ての方法は、活性成分を、1つ以上の必要な成分を構成する担体と関連付けるステップを含む。一般に、組成物は、活性成分を、液体担体もしくは微粉固体担体またはその両方と均一及び密接に混合し、次に、必要であれば生成物を所望の提示に造形することによって、調製される。例えば、錠剤は、任意選択で1つ以上の補助成分を用いて、圧縮または成形により調製することができる。圧縮錠剤は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤及び/または表面活性もしくは分散剤であるが、これらに限定されないような賦形剤と任意選択で混合されている、粉末または顆粒のような易流動性形態の活性成分を、適切な機械で圧縮することにより調製できる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を、適切な機械で成形することにより作製できる。

## 【0232】

本発明は、水が一部の化合物の分解を推進しうるので、活性成分を含む無水の薬学的組成物及び剤形を包含する。例えば、水は、製剤の経時的な貯蔵期限または安定性のような特徴を決定するため、長期貯蔵を模擬する手段として薬剤技術において添加（例えば、5%）されることもある。本発明の無水薬学的組成物及び剤形は、無水または低水分含有成分及び低水分または低湿度の条件を使用して調製することができる。ラクトースを含有する本発明の薬学的組成物及び剤形は、製造、包装及び/または貯蔵の間に水分及び/または湿気との実質的な接触が予想される場合、無水にすることができる。無水薬学的組成物は、無水の性質が維持されるように調製及び貯蔵することができる。したがって、無水組成物は、適切な処方キットに含めることができるように、水への曝露を防止することが知られている材料を使用して包装することができる。適切な包装の例には、気密封止箔、プラスチックなど、単位用量容器、プリスターパック及びストリップパックが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0233】

活性成分を、従来の医薬品配合技術に従って、薬学的担体と密接に混合することによって組み合わせることができる。担体は、投与に望ましい調合剤の形態に応じて多種多様な形態をとることができる。経口投与剤形用の組成物の調製において、経口液体調合剤（例えば、懸濁剤、水剤及びエリキシル剤）もしくはエアロゾルの場合には、例えば、水、グリコール、油、アルコール、風味剤、防腐剤、着色剤などのような、任意の通常の薬学的媒体を担体として用いることができる、またはデンプン、糖、微晶質セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤のような担体を、経口固体調合剤の場合に、幾つかの実施形態ではラクトースの使用を用いることなく、使用することができる。例えば、適切な担体には、固体経口調合剤の粉末、カプセル及び錠剤が含まれる。望ましい場合には、錠剤を標準的な水性または非水性技術により被覆することができる。

## 【0234】

薬学的組成物及び剤形における使用に適した結合剤には、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、または他のデンプン、ゼラチン、天然及び合成ガム、例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末トラガカント、グアーガ

ム、セルロース及びその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微晶質セルロース、並びにこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0235】

本明細書に開示されている薬学的組成物及び剤形における使用に適した充填剤の例には、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、微晶質セルロース、粉末セルロース、デキストレート（*dextrate*）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン及びこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0236】

崩壊剤を本発明の組成物に使用して、水性環境に曝露されたときに崩壊する錠剤を提供することができる。崩壊剤が多すぎると、瓶の中で崩壊しうる錠剤を製造することになる。少なすぎると、崩壊が生じるために不十分なことがある。したがって、剤形からの活性成分の放出率及び程度が変わることがある。したがって、活性剤の放出を不利に変えるように少なすぎることなく、多すぎることない崩壊剤の十分量を使用して、本明細書に開示されている化合物の剤形を形成することができる。使用される崩壊剤の量は、製剤の種類及び投与様式に基づいて変わり得、当業者により容易に認識されうる。約0.5～約15重量パーセントの崩壊剤または約1～約5重量パーセントの崩壊剤を、薬学的組成物に使用することができる。本発明の薬学的組成物及び剤形の形成に使用できる崩壊剤には、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微晶質セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボイドン、ポラクリリンカリウム（*polacrilin potassium*）、デンプングリコール酸ナトリウム（*sodium starch glycolate*）、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ガム、またはこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0237】

本発明の薬学的組成物及び剤形の形成に使用できる滑沢剤には、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油（例えば、ピーナッツ、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、またはこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。追加的な滑沢剤には、例えば、サイロイド（*syloid*）シリカゲル、合成シリカの凝固エアロゾルまたはこれらの混合物が含まれる。潤滑剤は、任意選択で、薬学的組成物の約1重量パーセント未満の量により添加することができる。

30

【0238】

水性懸濁剤及び／またはエリキシル剤が経口投与に望ましい場合、その中の活性成分を、様々な甘味または風味剤、着色物質または色素と、望ましい場合には乳化及び／または懸濁剤と、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン及びその様々な組み合わせのような希釈剤と一緒に組み合わせることができる。

40

【0239】

錠剤は、非被覆でありうる、または既知の技術により被覆されて、胃腸管内の崩壊及び吸収を遅延させ、それによって長期間にわたる持続的作用を提供することができる。例えば、モノステアリン酸グリセロールまたはジステアリン酸グリセロールのような時間遅延材料を用いることができる。経口使用のための処方、活性成分が不活性固体希釈剤と、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水もしくは油媒体、例えばピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセル剤として提示することができる。

【0240】

50

本発明の薬学的組成物及び剤形の形成に使用することができる界面活性剤には、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤及びこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。すなわち、親水性界面活性剤の混合物を用いることができる、親油性界面活性剤の混合物を用いることができる、または少なくとも1つの親水性界面活性剤と少なくとも1つの親油性界面活性剤との混合物を用いることができる。

#### 【0241】

適切な親水性界面活性剤は、一般に、少なくとも10のHLB値を有することができ、一方、適切な親油性界面活性剤は、約10未満のHLB値を有することができ、非イオン性の両親媒性化合物の相対的な親水性及び疎水性の特徴付けに使用される経験的なパラメーターは、親水性親油性バランス(「HLB」値)である。HLB値が低い界面活性剤は、より親油性または疎水性であり、油において大きな可溶性を有し、一方、HLBが高い界面活性剤は、より親水性であり、水溶液において大きな可溶性を有する。親水性界面活性剤は、一般に、約10を超えるHLB値を有する化合物、並びにHLBスケールが一般に当てはまらないアニオン性、カチオン性または双性イオン性の化合物であるとみなされる。同様に、親油性(すなわち、疎水性)界面活性剤は、約10以下のHLB値を有する化合物である。しかし、界面活性剤のHLB値は、工業用、医薬品用及び化粧品用の乳剤の処方をするために一般に使用される、単なる大まかな指針に過ぎない。

10

#### 【0242】

親水性界面活性剤は、イオン性または非イオン性のいずれかでありうる。適切なイオン性界面活性剤には、アルキルアンモニウム塩；フシジン酸塩；アミノ酸、オリゴペプチド及びポリペプチドの脂肪酸誘導体；アミノ酸、オリゴペプチド及びポリペプチドのグリセリド誘導体；レシチン及び水素化レシチン；リゾレシチン及び水素化リゾレシチン；リン脂質及びその誘導体；リゾリン脂質及びその誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキルスルフェートの塩；脂肪酸塩；ドキュセートナトリウム；アシルラクチレート；モノ及びジグリセリドのモノ及びジアセチル化酒石酸エステル；スクシニル化モノ及びジグリセリド；モノ及びジグリセリドのクエン酸エステル；並びにこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

20

#### 【0243】

前述の群の範囲内において、イオン性界面活性剤には、例として、レシチン、リゾレシチン、リン脂質、リゾリン脂質及びその誘導体；カルニチン脂肪酸エステル塩；アルキルスルフェートの塩；脂肪酸塩；ドキュセートナトリウム；アシルラクチレート；モノ及びジグリセリドのモノ及びジアセチル化酒石酸エステル；スクシニル化モノ及びジグリセリド；モノ及びジグリセリドのクエン酸エステル；並びにこれらの混合物が含まれる。

30

#### 【0244】

イオン性界面活性剤は、レシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、PEG-ホスファチジルエタノールアミン、PVP-ホスファチジルエタノールアミン、脂肪のラクチル酸エステル、ステアロイル-2-ラクチレート、ステアロイルラクチレート、スクシニル化モノグリセリド、モノ/ジグリセリドのモノ/ジアセチル化酒石酸エステル、モノ/ジグリセリドのクエン酸エステル、コリルサルコシン、カプロレート、カプリレート、カプレート、ラウレート、ミリスレート、パルミテート、オレエート、リシノレエート、リノレエート、リノレネート、ステアレート、ラウリルスルフェート、テラセシルスルフェート、ドキュセート、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、ミリストイルカルニチン、並びにこれらの塩及び混合物のイオン化形態でありうる。

40

#### 【0245】

親水性の非イオン性界面活性剤には、アルキルグルコシド；アルキルマルトシド；アルキルチオグルコシド；ラウリルマクロゴールグリセリド；ポリエチレングリコールアルキルエーテルのようなポリオキシアルキレンアルキルエーテル；ポリエチレングリコールア

50

ルキルフェノールのようなポリオキシアルキレンアルキルフェノール；ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステル及びポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルのようなポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル；ポリグリセロール脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルのようなポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル；ポリオールと、グリセリド、植物油、硬化植物油、脂肪酸及びステロールからなる群の少なくとも１つのメンバーとの親水性エステル交換生成物；ポリオキシエチレンステロール、その誘導体及び類縁体；ポリオキシエチル化ビタミン及びその誘導体；ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；並びにこれらの混合物；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、並びにポリオールと、トリグリセリド、植物油及び硬化植物油からなる群の少なくとも１つのメンバーとの親水性エステル交換生成物が含まれるが、これらに限定されない。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリトリールまたはサッカライドでありうる。

10

#### 【 0 2 4 6 】

他の親水性の非イオン性界面活性剤には、限定されることなく、PEG - 10 ラウレート、PEG - 12 ラウレート、PEG - 20 ラウレート、PEG - 32 ラウレート、PEG - 32 ジラウレート、PEG - 12 オレエート、PEG - 15 オレエート、PEG - 20 オレエート、PEG - 20 ジオレエート、PEG - 32 オレエート、PEG - 200 オレエート、PEG - 400 オレエート、PEG - 15 ステアレート、PEG - 32 ジステアレート、PEG - 40 ステアレート、PEG - 100 ステアレート、PEG - 20 ジラウレート、PEG - 25 グリセリルトリオレエート、PEG - 32 ジオレエート、PEG - 20 グリセリルラウレート、PEG - 30 グリセリルラウレート、PEG - 20 グリセリルステアレート、PEG - 20 グリセリルオレエート、PEG - 30 グリセリルオレエート、PEG - 30 グリセリルラウレート、PEG - 40 グリセリルラウレート、PEG - 40 パーム核油、PEG - 50 硬化ヒマシ油、PEG - 40 ヒマシ油、PEG - 35 ヒマシ油、PEG - 60 ヒマシ油、PEG - 40 硬化ヒマシ油、PEG - 60 硬化ヒマシ油、PEG - 60 トウモロコシ油、PEG - 6 カプレート / カブリレートグリセリド、PEG - 8 カプレート / カブリレートグリセリド、ポリグリセリル - 10 ラウレート、PEG - 30 コlesteroール、PEG - 25 植物ステロール、PEG - 30 ダイズステロール、PEG - 20 トリオレエート、PEG - 40 ソルビタンオレエート、PEG - 80 ソルビタンラウレート、ポリソルベート 20、ポリソルベート 80、POE - 9 ラウリルエーテル、POE - 23 ラウリルエーテル、POE - 10 オレイルエーテル、POE - 20 オレイルエーテル、POE - 20 ステアリルエーテル、トコフェリル PEG - 100 スクシネート、PEG - 24 コlesteroール、ポリグリセリル - 10 オレエート、Tween 40、Tween 60、スクロースモノステアレート、スクロースモノラウレート、スクロースモノパルミテート、PEG 10 - 100 ノニルフェノールシリーズ、PEG 15 - 100 オクチルフェノールシリーズ及びボロキサマーが含まれる。

20

30

#### 【 0 2 4 7 】

適切な親油性界面活性剤には、単なる例として、脂肪アルコール；グリセロール脂肪酸エステル；アセチル化グリセロール脂肪酸エステル；低級アルコール脂肪酸エステル；プロピレングリコール脂肪酸エステル；ソルビタン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル；ステロール及びステロール誘導体；ポリオキシエチル化ステロール及びステロール誘導体；ポリエチレングリコールアルキルエーテル；糖エステル；糖エーテル；モノ及びジグリセリドの乳酸誘導体；ポリオールと、グリセリド、植物油、硬化植物油、脂肪酸及びステロールからなる群の少なくとも１つのメンバーとの疎水性エステル交換生成物；油溶性ビタミン / ビタミン誘導体、並びにこれらの混合物が含まれる。この群の範囲内において、好ましい親油性界面活性剤には、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル及びこれらの混合物が含まれる、またはポリオールと、植物油、硬化植物油及びトリグリセリドからなる群の少なくとも１つのメンバ

40

50

ーとの疎水性エステル交換生成物である。

【0248】

1つの実施形態において、組成物は、本発明の化合物の良好な可溶化及び/または溶解を確実にするため、並びに本発明の化合物の沈殿を最小限するために、可溶化剤を含むことができる。このことは、非経口使用の組成物、例えば注射用組成物にとって、とりわけ重要でありうる。可溶化剤を、親水性薬剤及び/または界面活性剤のような他の構成成分の可溶性を増加するため、または組成物を安定もしくは均質の溶液もしくは分散体に維持するために、加えることもできる。

【0249】

適切な可溶化剤の例には、以下が含まれるが、これらに限定されない。エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオール及びその異性体、グリセロール、ペンタエリトリール、ソルビトール、マンニトール、トランスクトール (transcutol)、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び他のセルロース誘導体、シクロデキストリン及びシクロデキストリン誘導体のようなアルコール及びポリオール；テトラヒドロフルフリルアルコール PEG エーテル (グリコフロール (glycofurool)) またはメトキシ PEG のような、約 200 ~ 約 6000 の平均分子量を有するポリエチレングリコールのエーテル；2-ピロリドン、2-ピペリドン、 $\epsilon$ -カプロラクタム、N-アルキルピロリドン、N-ヒドロキシアルキルピロリドン、N-アルキルピペリドン、N-アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド及びポリビニルピロリドンのような、アミド及び他の窒素含有化合物；プロピオン酸エチル、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、酪酸エチル、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセテート、プロピレングリコールジアセテート、 $\epsilon$ -カプロラクトン及びその異性体、 $\gamma$ -バレロラクトン及びその異性体、 $\gamma$ -ブチロラクトン及びその異性体のようなエステル；並びにジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、N-メチルピロリドン、モノオクタノイン (monooctanoin)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル及び水のような、当該技術に既知の他の可溶化剤。

【0250】

可溶化剤の混合物を使用することもできる。例には、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、ポリエチレングリコール 200 - 1000、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール及びジメチルイソソルビドが含まれるが、これらに限定されない。特に好ましい可溶化剤には、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、PEG-400、グリコフロール及びプロピレングリコールが含まれる。

【0251】

含めることができる可溶化剤の量は、特に制限がない。所定の可溶化剤の量は、生体許容可能 (bioacceptable) な量に制限される場合があり、これは当業者によって容易に決定されうる。幾つか状況において、生体許容可能な量をはるかに超える可溶化剤の量を、例えば、薬剤の濃度を最大限にするために含めることが有益な場合もあり、過剰量の可溶化剤は、組成物が対象に提供される前に、蒸留または蒸発のような従来の技術の使用によって除去される。したがって、存在する場合、可溶化剤は、薬剤と他の賦形剤を合わせた重量に基づいて、10重量%、25重量%、50重量%、100重量%、または約200重量%までの重量比でありうる。望ましい場合、5%、2%、1%、またはさらに少ないような、極めて少量の可溶化剤を使用することもできる。典型的には、可溶化剤は、約1重量% ~ 約100重量%、より典型的には約5重量% ~ 約25重量%で存在することができる。

## 【0252】

組成物は、1つ以上の薬学的に許容される添加剤及び賦形剤を更に含むことができる。そのような添加剤及び賦形剤には、限定されることなく、脱粘着剤 (detackifier)、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、酸化防止剤、防腐剤、キレート剤、粘度調節剤 (viscomodulator)、等張化剤 (tonicifier)、風味料 (flavorant)、着色料、着臭剤、乳白剤、懸濁剤、結合剤、充填剤、可塑剤、滑沢剤及びこれらの混合物が含まれる。

## 【0253】

加えて、酸または塩基を、処理を推進するため、安定性を増強するため、または他の理由で、組成物に組み込むことができる。薬学的に許容される塩基の例には、アミノ酸、アミノ酸エスエル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロカルサイト (hydrocalcite)、水酸化アルミニウムマグネシウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (TRIS) などが含まれる。酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキシスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラ-プロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸などのような、薬学的に許容される酸の塩である塩基も適している。リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム及びリン酸二水素ナトリウムのような、多プロトン酸の塩を使用することもできる。塩基が塩である場合、カチオンは、アンモニウム、アルカリ金属、アルカリ土類金属などのような、任意の都合の良い薬学的に許容されるカチオンでありうる。例には、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム及びアンモニウムが含まれうるが、これらに限定されない。

## 【0254】

適切な酸は、薬学的に許容される有機または無機酸である。適切な無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸などが含まれる。適切な有機酸の例には、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキシスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラ-プロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸などが含まれる。

## 【0255】

注射用の薬学的組成物

幾つかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物と注射に適した薬学的賦形剤とを含有する、注射用の薬学的組成物を提供する。幾つかの実施形態において、注射用の薬学的組成物は、少なくとも1つのPI3K阻害剤及び少なくとも1つのエストロゲン受容体拮抗剤を含む。PI3K阻害剤を含む薬学的組成物及びエストロゲン受容体拮抗剤を含む薬学的組成物も提供され、ここでPI3K阻害剤は、エストロゲン受容体拮抗剤と別個に、または一緒に投与される。PI3K阻害剤及びエストロゲン受容体拮抗剤は、別個に処方されてもよく、第3の治療剤を更に含んでもよい。組成物中の作用物質の構成成分及び量は、本明細書に記載されているとおりである。

## 【0256】

本発明の新規組成物を組み込むことができる、注射による投与用の形態には、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油またはピーナッツ油による、水性または油性の懸濁剤または乳剤、並びにエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、または滅菌水溶液、及び同様の

薬学的ビヒクルが含まれる。

【0257】

食塩水溶液も、注射に慣用的に使用される。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体プロピレングリコールなど（及びこれらの適切な混合物）、シクロデキストリン誘導体、並びに植物油を用いることもできる。適切な流動性は、例えば、レシチンのような被覆の使用により、分散体の場合には必要な粒径を維持することにより、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、様々な抗菌及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによってもたすことができる。

【0258】

滅菌注射溶液は、本発明の化合物を、必要な量により、必要であれば上に列挙された様々な他の成分と共に、適切な溶媒に組み込み、続いて濾過滅菌することによって調製される。一般に、分散体は、様々な滅菌活性成分を、塩基分散媒体及び上に列挙された他の必要成分を含有する滅菌ビヒクルに、組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液を調製する滅菌粉末の場合において、調製のための特定の望ましい方法は、活性成分 + 予め滅菌濾過された溶液の任意の追加的な所望の成分の粉末を生じる、真空乾燥及び凍結乾燥技術である。

【0259】

局所（例えば、経皮）送達用の薬学的組成物

幾つかの実施形態において、本発明は、本発明の化合物と経皮送達に適した薬学的賦形剤とを含有する、経皮送達用の薬学的組成物を提供する。幾つかの実施形態において、局所送達用の薬学的組成物は、少なくとも1つのPI3K阻害剤及び少なくとも1つのエストロゲン受容体拮抗剤を含む。

【0260】

本発明の組成物は、ゲル剤、水溶性ゼリー剤、クリーム剤、ローション剤、懸濁剤、フォーム剤、粉末剤、スラリー剤、軟膏剤、水剤、油剤、ペースト剤、坐剤、噴霧剤、乳剤、食塩水、ジメチルスルホキシド（DMSO）系水剤のような、局在または局所投与に適した固体、半固体または液体の形態の調合剤に処方することができる。一般に、高密度の担体は、活性成分への延長した曝露を有する領域を提供することができる。対照的に、溶液製剤は、選択した領域への活性成分の即時の曝露を提供することができる。

【0261】

薬学的組成物は、適切な固相またはゲル相の担体または賦形剤を含んでもよく、これらは、皮膚の角質層透過性障壁を横断する治療分子の透過を増加させる、または送達を助けることを可能にする化合物である。局所製剤の当業者に知られている多くの透過増強分子が存在する。そのような担体及び賦形剤の例には、保湿剤（例えば、尿素）、グリコール（例えば、プロピレングリコール）、アルコール（例えば、エタノール）、脂肪酸（例えば、オレイン酸）、界面活性剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピル及びラウリル硫酸ナトリウム）、ピロリドン、グリセロールモノラウレート、スルホキシド、テルペン（例えば、メントール）、アミン、アミド、アルカン、アルカノール、水、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、並びにポリエチレングリコールのようなポリマーが含まれるが、これらに限定されない。

【0262】

本発明の方法に使用される別の例示的な製剤は、経皮送達装置（「パッチ」）を用いる。そのような経皮パッチ剤を使用して、別の作用物質を伴って、または伴うことなく、制御量の本発明の化合物の継続的または非継続的注入を提供することができる。

【0263】

薬学的活性成分の送達用の経皮パッチ剤の構造及び使用は、当該技術において良く知られている。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号及び同第5,001,139号を参照すること。そのようなパッチ剤は、薬学的作用物質の継続的、拍動的または応需型の送達用に構築されうる。

10

20

30

40

50

## 【0264】

## 吸入用の薬学的組成物

吸入または吹送用の組成物には、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒またはこれらの混合物中の水剤及び懸濁剤、並びに粉末剤が含まれる。液体または固体組成物は、上に記載されたような適切な薬学的に許容される賦形剤を含有することができる。好ましくは、組成物は、局在的または全身的な効果のため、経口または経鼻呼吸経路を介して投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって霧状になりうる。霧状溶液を、霧化装置から直接吸入することができる、または霧化装置を、フェイスマスク Tent もしくは間欠的陽圧呼吸機に取り付けることができる。水剤、懸濁剤または粉末剤組成物は、製剤を適切な方法で送達する装置から経口または経鼻的に投与することができる。

10

## 【0265】

## 他の薬学的組成物

薬学的組成物は、本明細書に記載されている組成物及び舌下、頬側、直腸内、骨内、眼内、鼻腔内、硬膜外または脊髄内投与に適した1つ以上の薬学的に許容される賦形剤から調製することもできる。そのような薬学的組成物の調製は、当該技術において良く知られている。例えば、Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002、Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990、Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003、Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000、Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)を参照すること。これらは、全て、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

## 【0266】

本発明の化合物または薬学的組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法により実行できる。これらの方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、血管内、腹腔内または注入が含まれる）、局所（例えば、経皮適用）、直腸内投与、カテーテルもしくはステント、または吸入による局在送達を介するものが含まれる。化合物を、脂肪内または鞘内に投与することもできる。

## 【0267】

投与される化合物の量は、治療される対象、障害または状態の重篤度、投与率、化合物の素因及び処方する医師の判断によって左右される。しかし、有効投与量は、単回または分割用量による、1日に体重1kgあたり約0.001～約100mg、好ましくは約1～約35mg/kg/日の範囲である。70kgのヒトでは、これは、約0.05～7g/日、好ましくは約0.05～約2.5g/日の量になる。幾つかの場合において、当該範囲の下限を下回る投与量レベルが十分に適切である場合があり、一方、他の場合では、さらに大きな用量が、例えばそのような大きな用量を1日のわたる投与のために幾つかの小さな用量に分けることによって、任意の有害な副作用を引き起こすことなく用いられる場合もある。

40

## 【0268】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、単回用量で投与される。典型的には、

50

そのような投与は、作用物質を素早く導入するため、注射、例えば静脈内注射によるものである。しかし、適切であれば、他の経路を使用することができる。本発明の化合物の単回用量を、急性の状態の治療に使用することもできる。

【0269】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、多回用量で投与される。投与は、1日あたり、約1回、2回、3回、4回、5回、6回また6回超でありうる。投与は、1か月に約1回、2週間に約1回、1週間に約1回、または1日置きに約1回でありうる。別の実施形態において、本発明の化合物及び別の作用物質は、1日あたり約1回から1日あたり約6回で一緒に投与される。別の実施形態において、本発明の化合物及び作用物質の投与は、約7日間未満にわたって続けられる。なお別の実施形態において、投与は、約6、10、14、28日間、2か月間、6か月間または1年間を超えて続けられる。幾つかの実施形態において、継続的投与は、必要とされる限り達成及び維持される。

10

【0270】

本発明の化合物の投与は、必要とされる限り続けることができる。幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、1、2、3、4、5、6、7、14または28日を超えて投与される。幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、28、14、7、6、5、4、3、2または1日未満にわたって投与される。幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、例えば、長期効果を持つ治療のために、長期間にわたって継続的に投与される。

【0271】

本発明の化合物の有効量は、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所または吸入剤による、直腸内、頬側、鼻腔内及び経皮経路を含む、同じ有用性を有する作用物質の投与用の許容される様式のいずれかにより、単回または多回用量で投与することができる。

20

【0272】

本発明の組成物は、例えばステントのような含浸または被覆装置、または動脈挿入円柱状ポリマーを介して送達することもできる。そのような投与方法は、例えば、バルーン血管形成術のような処置後の再狭窄の予防または寛解の助けとなりうる。理論に束縛されることなく、本発明の化合物は、再狭窄に寄与する動脈壁内の平滑筋細胞の遊走及び繁殖を、緩徐または阻害することができる。本発明の化合物は、例えば、ステントの支柱から、ステントグラフトから、グラフトから、またはステントのカバーもしくは鞘からの局在送達により投与することができる。幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、マトリックスと混合される。そのようなマトリックスは、ポリマーマトリックスであってもよく、化合物をステントに結合するために役立つことがある。そのような使用に適したポリマーマトリックスには、例えば、ポリラクチド、ポリカプロラクトングリコリドのようなラクトン系ポリエステルまたはコポリエステル、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリアミノ酸、多糖、ポリホスファゼン、ポリ(エーテル-エステル)コポリマー(例えば、PEO-PLLA)；ポリジメチルシロキサン、ポリ(エチレン-酢酸ビニル)、アクリレート系ポリマーまたはコポリマー(例えば、ポリヒドロキシエチルメチルメタクリレート、ポリビニルピロリジノン)、ポリテトラフルオロエチレンのようなフッ素化ポリマー、並びにセルロースエステルが含まれる。適切なマトリックスは、非分解性でありうる、または経時的に分解して、化合物を放出することができる。本発明の化合物を、浸漬/スピン塗布、噴霧塗布、浸漬塗布及び/または刷毛塗りのような様々な方法によりステントの表面に適用することができる。化合物を溶媒に適用し、溶媒を蒸発させ、それによって、化合物の層をステントに形成することができる。あるいは、化合物をステントまたはグラフトの本体の、例えばマイクロチャンネルまたは微小孔に位置させることができる。埋め込まれると、化合物は、ステントの本体から分散して、動脈壁に接触する。そのようなステントは、そのような微小孔またはマイクロチャンネルを含有するように製造されたステントを、適切な溶媒中の本発明の化合物の溶液に浸け、続いて溶媒を蒸発させることによって、調製することができる。ステントの表面上の過剰薬剤は、追加的な短時間の溶媒洗浄によって除去することができる。なお他の実施形態において、本発明の化合物は、ステン

30

40

50

トまたはグラフトに共有結合的に連結することができる。インビボで分解する共有結合リンカーを使用して、本発明の化合物の放出をもたらすことができる。エステル、アミドまたは無水物連結のような生体不安定連結を、そのような目的に使用することができる。本発明の化合物を、追加的に、血管形成術の使用されるバルーンから動脈内に投与することができる。本発明の製剤の心膜適用を介した、または外膜適用を介した化合物の血管外投与を実施して、再狭窄を減少させることもできる。

#### 【0273】

記載されているように使用できる様々なステント装置が、例えば以下の参考文献において開示されており、これらは全て参照により本明細書に組み込まれる。米国特許第5451233号、米国特許第5040548号、米国特許第5061273号、米国特許第5496346号、米国特許第5292331号、米国特許第5674278号、米国特許第3657744号、米国特許第4739762号、米国特許第5195984号、米国特許第5292331号、米国特許第5674278号、米国特許第5879382号、米国特許第6344053号。

10

#### 【0274】

本発明の化合物を投与量で投与することができる。化合物の薬物動態の対象間のばらつきに起因して、投与レジメンの個別化が最適な療法のために必要であることが、当該技術において知られている。本発明の化合物の投与は、本開示を考慮して日常的な実験によって見出すことができる。

20

#### 【0275】

本発明の化合物が、1つ以上の作用物質を含む組成物により投与され、作用物質が本発明化合物より短い半減期を有する場合、作用物質及び本発明の化合物の単位用量形態を、それに応じて調整することができる。

#### 【0276】

主題の薬学的組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、持続放出製剤、水剤、懸濁剤として経口投与用に、滅菌水剤、懸濁剤もしくは乳剤として非経口注射用に、軟膏剤もしくはクリーム剤として局所投与用に、または坐剤として直腸内投与に適した形態でありうる。薬学的組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形でありうる。薬学的組成物は、従来の薬学的担体または賦形剤と、活性成分として本発明の化合物とを含む。加えて、他の医薬的または薬学的な作用物質、担体、アジュバントなどを含むことができる。

30

#### 【0277】

例示的な非経口投与形態には、滅菌水溶液、例えば、プロピレングリコールまたはデキストロース溶液中の活性化合物の水剤または懸濁剤が含まれる。そのような剤形を、望ましい場合には適切に緩衝することができる。

#### 【0278】

本発明はキットも提供する。キットは、適切な包装中の本明細書に記載されている本発明の化合物と、使用説明、臨床研究の考察、副作用の列挙などが含まれる文書とを含む。そのようなキットは、科学参考文献、包装添付資料、臨床試験結果及び/またはこれらの要約などのような情報も含むことができ、これらは、組成物の活性及び/もしくは利点を示す、もしくは確立する、並びに/または用量、投与、副作用、薬剤相互作用もしくは医療提供者に有用な他の情報を記載する。そのような情報は、様々な研究、例えば、インビボモデルを伴う実験動物を使用する研究及びヒト臨床試験に基づいた研究の結果に基づいていてもよい。キットは別の作用物質を更に含有することができる。幾つかの実施形態において、本発明の化合物及び作用物質は、キット内の別個の容器中に別個の組成物として提供される。幾つかの実施形態において、本発明の化合物及び作用物質は、キット内の容器中に単一の組成物として提供される。適切な包装及び追加の使用物品（例えば、液体調合剤用の計量カップ、空気への曝露を最小限にする包装箔など）は、当該技術に知られており、キットに含めることができる。本明細書に記載されているキットを、医師、看護師、薬剤師、処方担当者などが含まれる保健従事者に提供、市販及び/または奨励するこ

40

50

とができる。キットは、幾つかの実施形態において、消費者に直接販売されることもある。

#### 【0279】

##### 併用療法

1つの態様において、本発明は、PI3K 阻害剤に加えて、別の経路、もしくは同じ経路の別の構成成分、もしくは重複する標的酵素のセットも調節することが知られている1つ以上の作用物質、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体が使用される、更なる併用療法についての方法も提供する。別の態様において、本発明は、PI3K 阻害剤及びエストロゲン受容体拮抗剤に加えて、別の経路、もしくは同じ経路の別の構成成分、もしくは重複する標的酵素のセットも調節することが知られている1つ以上の作用物質、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体が使用される、更なる併用療法についての方法も提供する。1つの態様において、そのような療法には、本明細書に記載されているPI3K 阻害剤と、抗癌剤、化学療法剤、治療抗生物質及び放射線治療のような1つ以上の追加的な治療剤とを、望ましい場合、相乗的または追加的な治療効果を提供するために含む、組成物の組み合わせが含まれるが、これに限定されない。別の作用物質の投与により標的にされうる経路には、MAPキナーゼ、Akt、NFkB、WNT、RAS/RAF/MEK/ERK、JNK/SAPK、p38 MAPK、Srcファミリーキナーゼ、JAK/STAT及び/またはPKCシグナル伝達経路が含まれるが、これらに限定されない。他の作用物質は、1つ以上のシグナル伝達経路の1つ以上のメンバーを標的にすることができる。核酸因子カッパB (NF B) 経路の代表的なメンバーには、RelA (p65)、RelB、c-Rel、p50/p105 (NF - B1)、p52/p100 (NF - B2)、IKB及びIKBキナーゼが含まれるが、これらに限定されない。1つ以上の作用物質により標的にされうるホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) / AKT経路のメンバーである受容体チロシンキナーゼの非限定例には、FLT3 LIGAND、EGFR、IGF-1R、HER2/neu、VEGFR及びPDGFRが含まれる。本発明の方法に従って作用物質により標的にされうるPI3K/AKT経路の下流顆粒メンバーには、フォークヘッドボックスO転写因子、Bad、GSK-3、I-B、mTOR、MDM-2及びS6リボソームサブユニットが含まれるが、これらに限定されない。

10

20

30

#### 【0280】

本発明の方法に有用な抗癌剤には、パクリタキセル、フルベストラント、エキセメスタン、ゲムシタビン、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ニンテダニブ、ダコミチニブ、ベバシズマブ、ペメトレキセド、モテサニブ、クリゾチニブ、イビリムマブ、ラムシルマブ、クスチルセン及びオナルツズマブが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0281】

本発明の方法に有用な他の作用物質には、標的分子を直接的または間接的に調節することができる任意のものが含まれる。他の作用物質により調節される標的分子の非限定例には、酵素、酵素基質、移行の産物、抗体、抗原、膜タンパク質、核タンパク質、細胞質タンパク質、ミトコンドリアタンパク質、リソソームタンパク質、足場タンパク質、脂質ラフト、リンタンパク質、糖タンパク質、膜受容体、Gタンパク質共役受容体、核受容体、タンパク質チロシンキナーゼ、タンパク質セリン/トレオニンキナーゼ、ホスファターゼ、プロテアーゼ、ヒドロラーゼ、リパーゼ、ホスホリパーゼ、リガーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、シンターゼ、転写因子、イオンチャンネル、RNA、DNA、RNAse、DNAse、リン脂質、スフィンゴ脂質、核受容体、イオンチャンネルタンパク質、ヌクレオチド結合タンパク質、カルシウム結合タンパク質、シャペロン、DNA結合タンパク質、RNA結合タンパク質、足場タンパク質、腫瘍抑制因子、細胞周期タンパク質及びヒストンが含まれる。

40

#### 【0282】

他の作用物質は、以下が含まれるが、これらに限定されない1つ以上のシグナル伝達分

50

子を標的にすることができる。HER受容体、PDGF受容体、Kit受容体、FGF受容体、Eph受容体、Trk受容体、IGF受容体、インスリン受容体、Met受容体、Ret、VEGF受容体、TIE1、TIE2、FAK、Jak1、Jak2、Jak3、Tyk2、Src、Lyn、Fyn、Lck、Fgr、Yes、Csk、Ab1、Btk、ZAP70、Syk、IRAK、cRaf、ARaf、BRAF、Mos、Limキナーゼ、ILK、Tp1、ALK、TGF受容体、BMP受容体、MEKK、ASK、MLK、DLK、PAK、Mek1、Mek2、MKK3/6、MKK4/7、ASK1、Cot、NIK、Bub、Myt1、Wee1、カゼインキナーゼ、PDK1、SGK1、SGK2、SGK3、Akt1、Akt2、Akt3、p90Rsk、p70S6キナーゼ、Prk、PKC、PKA、ROCK1、ROCK2、オーロラ、CaMK、MNK、AMPK、MEK、MARK、Chk1、Chk2、LKB-1、MAPKAPK、Pim1、Pim2、Pim3、IKK、Cdk、Jnk、Erk、IKK、GSK3、GSK3、Cdk、CLK、PKR、PI3-キナーゼクラス1、クラス2、クラス3、mTor、SAPK/JNK1、2、3、p38、PKR、DNA-PK、ATM、ATR、受容体タンパク質チロシンホスファターゼ(RPTP)、LARホスファターゼ、CD45、非受容体型チロシンホスファターゼ(NPRTP)、SHP、MAPキナーゼホスファターゼ(MKP)、二重特異性ホスファターゼ(DUSP)、CDC25ホスファターゼ、低分子量チロシンホスファターゼ、Eye absent(EYA)チロシンホスファターゼ、スリングショット(Slingshot)ホスファターゼ(SSH)、セリンホスファターゼ、PP2A、PP2B、PP2C、PP1、PP5、イノシトールホスファターゼ、PTEN、SHIP、ミオチューブラリン、ホスホイノシチドキナーゼ、ホスホリパーゼ、プロスタグランジンシンターゼ、5-リボキシゲナーゼ、スフィンゴシンキナーゼ、スフィンゴミエリナーゼ、アダプター/足場タンパク質、Shc、Grb2、BLNK、LAT、PI3-キナーゼ(BCAP)のB細胞アダプター、SLAP、Dok、KSR、MyD88、Crk、CrkL、GAD、Nck、Grb2関連結合剤(GAB)、Fas関連デスドメイン(FADD)、TRADD、TRAF2、RIP、T-細胞白血病ファミリー、IL-2、IL-4、IL-8、IL-6、インターフェロン、インターフェロン、サイトカインシグナル伝達の抑制因子(SOC)、Cbl、SCFユビキチン化リガーゼ複合体、APC/C、接着分子、インテグリン、免疫グロブリン様接着分子、セレクチン、カドヘリン、カテニン、焦点接着キナーゼ、p130CAS、フォドリン、アクチン、パキシリン、ミオシン、ミオシン結合タンパク質、チューブリン、eg5/KSP、CENP、-アドレナリン作動性受容体、ムスカリン受容体、アデニルシクラーゼ受容体、小分子量GTPアーゼ、H-Ras、K-Ras、N-Ras、Ran、Rac、Rho、Cdc42、Arf、RAB、RHEB、Vav、Tiam、Sos、Dbp1、PRK、TSC1、2、Ras-GAP、Arf-GAP、Rho-GAP、カスパーゼ、カスパーゼ2、カスパーゼ3、カスパーゼ6、カスパーゼ7、カスパーゼ8、カスパーゼ9、Bcl-2、Mcl-1、Bcl-XL、Bcl-w、Bcl-B、A1、Bax、Bak、Bok、Bik、Bad、Bid、Bim、Bmf、Hrk、Noxa、Puma、IAP、XIAP、Smac、Cdk4、Cdk6、Cdk2、Cdk1、Cdk7、サイクリンD、サイクリンE、サイクリンA、サイクリンB、Rb、p16、p14Arf、p27KIP、p21CIP、分子シャペロン、Hsp90、Hsp70、Hsp27、代謝酵素、アセチル-CoAカルボキシラーゼ、ATPクエン酸リアーゼ、一酸化窒素シンターゼ、カベオリン、エンドソーム輸送選別複合体(ESCRT)タンパク質、小胞タンパク質選別(Vsp)、ヒドロキシラーゼ、プロリル-ヒドロキシラーゼPHD-1、2及び3、アスパラギンヒドロキシラーゼFIHトランスフェラーゼ、Pin1プロリルイソメラーゼ、トポイソメラーゼ、デアセチラーゼ、ヒストンデアセチラーゼ、サーチュイン、ヒストンアセチラーゼ、CBP/P300ファミリー、MYSTファミリー、ATF2、DNAメチルトランスフェラーゼ、ヒストンH3K4デメチラーゼ、H3K27、JHDM2A、UTX、VHL、WT-1、p53、Hdm、ユビキチンプロテアーゼ、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子(u

PA) 及び uPA 受容体 (uPAR) 系、カテプシン、メタロプロテイナーゼ、エステラーゼ、ヒドロラーゼ、セパラゼ、カリウムチャンネル、ナトリウムチャンネル、多剤耐性タンパク質、P-糖タンパク質、ヌクレオシド輸送体、Ets、Elk、SMAD、Rel-A (p65-NFKB)、CREB、NFAT、ATF-2、AFT、Myc、Fos、Sp1、Egr-1、T-bet、-カテニン、HIF、FOXO、E2F、SRF、TCF、Egr-1、~-カテニン、FOXO、STAT1、STAT3、STAT4、STAT5、STAT6、p53、WT-1、HMGA、pS6、4EBB-1、eIF4E-結合タンパク質、RNAポリメラーゼ、開始因子、並びに伸長因子。

### 【0283】

本発明の化合物は、特に本明細書に記述されたような閉塞性または炎症性気道疾患の治療において、抗炎症性、気管支拡張性または抗ヒスタミン性原薬のような他の原薬と組み合わせ使用される共治療化合物として、例えば、そのような薬剤の治療活性の増強剤として、またはそのような薬剤にとって必要な投与量もしくは潜在的な副作用を低減する手段として、有用でもある。本発明の阻害剤を他の原薬と混合型薬学的組成物に混合することができる、または他の原薬と別個に、その前に、同時に、またはその後に投与することができる。したがって、本発明は、記載されている本発明の阻害剤と、抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または鎮咳性の原薬との組み合わせを含み、当該本発明の化合物及び当該原薬は、同じ、または異なる薬学的組成物の中にある。適切な抗炎症薬には、ステロイド、具体的にはブデソニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドもしくはフロ酸モメタゾンのようなグルココルチコステロイド、または WO 02 / 88167、WO 02 / 12266、WO 02 / 100879、WO 02 / 00679 (とりわけ、実施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 及び 101 のもの)、WO 03 / 035668、WO 03 / 048181、WO 03 / 062259、WO 03 / 064445、WO 03 / 072592 に記載されているステロイド、WO 00 / 00531、WO 02 / 10143、WO 03 / 082280、WO 03 / 082787、WO 03 / 104195、WO 04 / 005229 に記載されているような、非ステロイド性グルココルチコイド受容体作動薬；LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL284、ONO4057、SB209247 及び US5451700 に記載されているような、LTB4 拮抗剤；モンテルカスト及びザフィルルカストのような LTD4 拮抗剤；シロミラスト (Ari flo (登録商標) GlaxoSmithKline)、Roflumilast (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、Arofyl line (Almirall Prodesfarma)、PD189659 / PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SeICID (TM) CC-10004 (Celgene)、VM554 / UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo)、並びに WO 92 / 19594、WO 93 / 19749、WO 93 / 19750、WO 93 / 19751、WO 98 / 18796、WO 99 / 16766、WO 01 / 13953、WO 03 / 104204、WO 03 / 104205、WO 03 / 39544、WO 04 / 000814、WO 04 / 000839、WO 04 / 005258、WO 04 / 018450、WO 04 / 018451、WO 04 / 018457、WO 04 / 018465、WO 04 / 018431、WO 04 / 018449、WO 04 / 018450、WO 04 / 018451、WO 04 / 018457、WO 04 / 018465、WO 04 / 019944、WO 04 / 019945、WO 04 / 045607 及び WO 04 / 037805 に開示されているような PDE4 阻害剤；EP409595A2、EP1052264、EP1241176、WO 94 / 17090、WO 96 / 02543、WO 96 / 02553、WO 98 / 28319、WO 99 / 24449、WO 99 / 24

10

20

30

40

50

450、WO99/24451、WO99/38877、WO99/41267、WO99/67263、WO99/67264、WO99/67265、WO99/67266、WO00/23457、WO00/77018、WO00/78774、WO01/23399、WO01/27130、WO01/27131、WO01/60835、WO01/94368、WO02/00676、WO02/22630、WO02/96462、WO03/086408、WO04/039762、WO04/039766、WO04/045618及びWO04/046083に開示されているようなA2a作動薬；WO02/42298に記載されているようなA2b拮抗剤；並びにアルブテロール（サルブタモール）、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール、フェノテロール、プロカテロール、とりわけフォルモテロール、及びこれらに薬学的に許容される塩、並びにWO0075114（この文書は参照として本明細書に組み込まれる）の式Iの化合物（遊離または塩または溶媒和物の形態）、好ましくはその実施例の化合物、ならびに、WO04/16601の式Iの化合物（遊離または塩または溶媒和物の形態）、またWO04/033412の化合物のような、ベータ2アドレナリン受容体作動薬が含まれる。適切な気管支拡張薬には、抗コリン性または抗ムスカリン性化合物、具体的には、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、チオトロピウム塩及びCHF4226（Chies）、並びにグリコピロレートが含まれるが、WO01/04118、WO02/51841、WO02/53564、WO03/00840、WO03/87094、WO04/05285、WO02/00652、WO03/53966、EP424021、US5171744、US3714357、WO03/33495及びWO04/018422に記載されているものも含まれる。

10

20

#### 【0284】

適切な抗ヒスタミン性原薬には、セチリジン塩酸塩、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン、デスロラタジン、ジフェンヒドラミン及びフェキソフェナジン塩酸塩、アクリバスチン、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチン及びテルフェナジン、並びにWO03/099807、WO04/026841及びJP2004107299に開示されているものが含まれる。

#### 【0285】

本発明の化合物と抗炎症薬との有用な他の組み合わせは、ケモカイン受容体の拮抗剤、例えば、CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9及びCCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、特に、Schering-Ploughの拮抗剤SC-351125、SCH-55700及びSCH-DのようなCCR-5拮抗剤、TAK-770のようなTakedaの拮抗剤、並びにUS6166037（特に、請求項18及び19）、WO00/66558（特に、請求項8）、WO00/66559（特に、請求項9）、WO04/018425及びWO04/026873に記載されているCCR-5拮抗剤とのものである。

30

#### 【0286】

本発明の化合物は、脳脊髄炎、喘息及び本明細書に記載されている他の疾患のような、炎症性の状態の症状を緩和するように作用する他の作用物質と共に処方または投与することができる。これらの作用物質には、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、例えば、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシン、ナブメトン、トルメチンなどが含まれる。コルチコステロイドは、炎症を低減し、免疫系の作用を抑制するために使用される。最も一般的に処方される薬剤の種類は、プレドニゾンである。クロロキン（Aralen）またはヒドロキシクロロキン（Plaquenil）は、狼瘡を有する一部の個体において非常に有用なこともある。これらは、皮膚及び関節の狼瘡症状のために、最も頻繁に処方される。アザチオプリン（Imuran）及びシクロホスファミド（Cytoxan）は、炎症を抑制し、免疫系を抑制する傾向がある。他の作用物質、例えば、メトトレキセート及びシクロスポリンは、狼瘡の症状を制御するために使用される。抗凝固薬が、血液が急速に凝固するのを防止するために用いられる。これらには、

40

50

血小板が固着するのを防止する、非常に低用量のアスピリンから、ヘパリン/クマジンの範囲までである。

【0287】

1つの態様において、本発明は、また、哺乳動物における異常な細胞増殖を阻害する方法及び薬学的組成物であって、本発明のPI3K阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体の量を、抗癌剤（例えば、化学療法剤）の量と組み合わせて含むものに関する。多くの化学療法剤は、現在当該技術において知られており、本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。

【0288】

本発明は、化合物または薬学的組成物を、外科手術、電離放射線、光線力学的療法または植込錠を含む他の腫瘍治療の手法と、例えば、コルチコステロイド、ホルモンと組み合わせて使用する、または放射線増感剤として使用する方法に更に関する。

【0289】

そのような手法の1つは、例えば、哺乳動物における異常な細胞増殖を阻害する、または繁殖性障害を治療することにおける放射線療法でありうる。放射線療法を投与する技術は、当該技術において知られており、これらの技術を、本明細書に記載されている療法と組み合わせ使用することができる。この併用療法における本発明の化合物の投与は、本明細書に記載されているように決定することができる。

【0290】

放射線療法は、体外ビーム療法、体内放射線療法、植込錠放射線、定位的放射線手術、全身放射線療法、放射線治療及び永久的または一時的な間質性近接照射療法を含む、幾つかの方法の1つ、または方法の組み合わせを介して投与することができる。「近接照射療法」という用語は、本明細書で使用されるとき、体内の腫瘍または他の繁殖性組織疾患部位に、またはその近くに挿入された、空間的に密閉された放射性材料により送達される放射線療法を指す。この用語は、限定されることなく、放射性同位体（例えば、At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32及びLuの放射性同位体）への曝露を含むことが意図される。本発明の細胞調整器としての使用に適した放射線源には、固体と液体の両方が含まれる。非限定例として、放射線源は、I-125、I-131、Yb-169、固体源のIr-192、固体源のI-125のような放射性核種、または光子、ベータ粒子、ガンマ放射線、もしくは他の治療光線を発射する他の放射性核種でありうる。放射性材料は、また、放射性核種の任意の溶液から、例えば、I-125もしくはI-131の溶液から作製される流体でありうる、または放射性流体は、Au-198、Y-90のような固体放射性核種の小粒子を含有する適切な流体のスラリーを使用して、製造することができる。更に、放射性核種は、ゲルまたは放射性微小球に組み込むことができる。

【0291】

任意の理論に束縛されることなく、本発明の化合物は、異常な細胞を、そのような細胞を死滅及び/または増殖の阻害のため、放射線による治療に対してより感受性を持たせることができる。したがって、本発明は、放射線による治療に哺乳動物の異常細胞を感作する方法であって、組み合わせた量が放射線による治療に異常細胞を感作するのに有効である、本発明のPI3K阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体の量を、哺乳動物に投与することを含む方法に更に関する。この方法における化合物、塩または溶媒和物の量は、本明細書に記載されているそのような化合物の有効量を確認する手段に従って決定することができる。

【0292】

光線力学的療法には、癌を治療または予防する光感作化合物として知られているある特定の化学薬品を使用する療法が含まれる。光線力学的療法の例には、例えばVISUDYNE及びポルフィマーナトリウムのような化合物による治療が含まれる。血管新生抑制ステロイドには、例えば、アネコルタブ、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、11-エピヒドロコルチゾール、コルテキソロン(cortexolone)、17-ヒド

10

20

30

40

50

ロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロン及びデキサメタゾンのような、血管新生を遮断または阻害する化合物が含まれる。

#### 【0293】

コルチコステロイドを含有する植込錠は、例えばフルオシノロン及びデキサメタゾンのような化合物を含む。他の化学療法化合物には、植物性アルカロイド、ホルモン化合物及び拮抗剤；生物学的応答修飾物質、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン；アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体；shRNAまたはsiRNA；あるいはその他の化合物または他もしくはは未知の作用機構を有する化合物が含まれるが、これらに限定されない。

10

#### 【0294】

本発明は、哺乳動物における心血管疾患を治療する方法及び薬学的組成物であって、本発明のPI3K阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体、または同位体標識されたその誘導体の量を投与することを含むもの、並びにPI3K阻害剤と別個に、または組み合わせて、心血管疾患の治療に有用な1つ以上の治療剤の量を投与するものに関する。本発明は、また、方法及び薬学的組成物であって、PI3K阻害剤とエストロゲン受容体拮抗剤の組み合わせを投与することを含むものに関する

#### 【0295】

心血管疾患の用途に使用される例示的な作用物質は、抗血栓剤、例えばプロスタサイクリン及びサリチレート、血栓溶解剤、例えば、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、組織プラスミノゲン活性化因子(TPA)及びアニソイル化プラスミノゲン-ストレプトキナーゼ活性化因子複合体(APSAC)、抗血小板剤、例えばアセチル-サリチル酸(ASA)及びクロピドグレル、血管拡張剤、例えば、硝酸塩、カルシウムチャンネル遮断薬、抗繁殖剤、例えばコルヒチン及びアルキル化剤、挿入剤、インターロイキンのような増殖調節因子、形質転換増殖因子ベータ及び血小板由来増殖因子の同族種、増殖因子に向けられるモノクローナル抗体、抗炎症剤、介入後の血管または臓器損傷に対する血管の緊張、機能、動脈硬化及び治癒応答を調節しうるステロイド性と非ステロイド性の両方及び他の作用物質である。抗生物質を、本発明に含まれる組み合わせ、または被覆に含めることもできる。更に、被覆を使用して、血管壁内に焦点を合わせた治療送達を実施することができる。活性剤を膨張性ポリマーに組み込むことによって、活性剤は、ポリマーの膨張によって放出される。

20

30

#### 【0296】

本明細書に記載されている方法と共に投与されうる医薬には、吸入により有用に送達される任意の適切な薬剤が含まれ、例えば、鎮痛薬、例は、コデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニルまたはモルヒネ；狭心症調合剤、例は、ジルチアゼム；抗アレルギー薬、例は、クロモグリケート、ケトチフェンまたはネドクロミル；抗感染薬、例は、セファロスポリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリンまたはペンタミジン；抗ヒスタミン薬、例は、メタピリレン；抗炎症薬、例は、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、チプレダン(tipredane)、トリ

リアムシノロンアセトニドまたはフルチカゾン；鎮咳薬、例は、ノスカピン；気管支拡張薬、例は、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ビルブテロール、レプロテロール、リミテロール、サルブタモール、サルメテロール、テルブタリン、イソエタリン、ツロブテロール、オルシブレナリンまたは(-)-4-アミノ-3,5-ジクロロ-[6-[2-(2-ピリジニル)エトキシ]ヘキシル]-アミノ]ベンゼンメタノール；利尿薬、例は、アミロライド；抗コリン作動薬、例はイプラトロピウム、アトロピンまたはオキシトロピウム；ホルモン、例は、コルチゾン、ヒドロコルチゾンまたはプレドニゾン；キサンチン、例は、アミノフィリン、コリンテオフィリネート(choline theophyllinate)、リジンテオフィリネ

40

50

ートまたはテオフィリン；並びに治療タンパク質及びペプチド、例は、インスリンまたはグルカゴンである。適切な場合、医薬の活性及び／または安定性を最適化するため、医薬を塩の形態により（例えば、アルカリ金属もしくはアミン塩もしくは酸付加塩として）、またはエステル（例えば、低級アルキルエステル）として、または溶媒和物（例えば、水和物）として使用できることは、当業者に明かである。

#### 【0297】

併用療法に有用な他の例示的な治療剤には、上に記載された作用物質、放射線療法、ホルモン拮抗剤、ホルモン及びこれらの放出因子、甲状腺及び抗甲状腺薬、エストロゲン及びプロゲステン、アンドロゲン、副腎皮質刺激ホルモン；副腎皮質ステロイド及びこれらの合成類縁体；副腎皮質ホルモンの合成及び作用の阻害剤、インスリン、経口血糖降下剤及び膵臓内分泌腺（*endocrine pancreas*）の薬理学、石灰化及び骨代謝に影響を与える作用物質：カルシウム、リン酸塩、副甲状腺ホルモン、ビタミンD、カルシトニン、水溶性ビタミンのようなビタミン、ビタミンB複合体、アスコルビン酸、脂溶性ビタミン、ビタミンA、K及びE、増殖因子、サイトカイン、ケモカイン、ムスカリン受容体作動薬及び拮抗剤；抗コリンエステラーゼ剤；神経筋接合部及び／または自律神経節に作用する作用物質；カテコラミン、交感神経刺激薬及びアドレナリン作動性受容体作動薬または拮抗剤；並びに5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT、セロトニン）受容体作動薬及び拮抗剤が含まれるが、これらに限定されない。

10

#### 【0298】

治療剤には、ヒスタミン及びヒスタミン拮抗剤、ブラジキニン及びブラジキニン拮抗剤、5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）、膜リン脂質の選択的加水分解における産物の生体内変換によって生成される脂質物、エイコサノイド、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエン、アスピリン、非ステロイド性抗炎症剤、鎮痛解熱剤、プロスタグランジン及びトロンボキサンの合成を阻害する作用物質、誘発性シクロオキシゲナーゼの選択的阻害剤、誘発性シクロオキシゲナーゼ-2の選択的阻害剤、オータコイド、パラクリンホルモン、ソマトスタチン、ガストリン、ホルモン及び細胞免疫応答に関連する交互作用を媒介するサイトカイン、脂質由来オータコイド、エイコサノイド、-アドレナリン作動薬、イプラトロピウム、グルココルチコイド、メチルキサンチン、ナトリウムチャンネル遮断薬、オピオイド受容体作動薬、カルシウムチャンネル遮断薬、膜安定剤、並びにロイコトリエン阻害剤のような、疼痛及び炎症のための作用物質も含まれる。

20

30

#### 【0299】

本明細書において企図される追加的な治療剤には、利尿剤、バソプレシン、腎臓の水保持に影響を与える作用物質、レンニン、アンギオテンシン、心筋虚血の治療に有用な作用物質、抗高血圧剤、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、-アドレナリン作動性受容体拮抗剤、高コレステロール血症を治療する作用物質及び異脂肪血症を治療する作用物質が含まれる。

#### 【0300】

企図される他の治療剤には、胃液酸性度の制御に使用される薬剤、消化性潰瘍を治療する作用物質、胃食道逆流性疾患を治療する作用物質、腸管運動促進剤、制吐薬、過敏性腸症候群に使用される作用物質、下痢に使用される作用物質、便秘に使用される作用物質、炎症性腸疾患に使用される作用物質、胆汁性疾患に使用される作用物質、膵臓疾患に使用される作用物質が含まれる。原虫感染症の治療に使用される治療剤、マラリア、アメーバ症、ジアルジア症、トリコモナス症、トリパノソーマ症及び／もしくはリーシュマニア症の治療に使用される薬剤、並びに／または蠕虫症の化学療法に使用される薬剤。他の治療剤には、抗微生物剤、スルホンアミド、トリメトプリム・スルファメトキサゾールキノロン、尿路感染のための作用物質、ペニシリン、セファロスポリンほか、-ラクタム抗生物質、アミノグリコシドを含む作用物質、タンパク質合成阻害剤、結核、マイコバクテリウム・アビウム複合疾患及びハンセン病の化学療法に使用される薬剤、抗真菌剤、非レトロウイルス剤及び抗レトロウイルス剤を含む抗ウイルス剤が含まれる。

40

#### 【0301】

50

主題化合物と組み合わせることができる治療抗生物質の例には、抗受容体チロシンキナーゼ抗体（セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ）、抗CD20抗体（リツキシマブ、トシツモマブ）、並びにアテムツズマブ、ペバシズマブ及びゲムツズマブのような他の抗生物質が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0302】

更に、免疫調節薬、免疫抑制剤、寛容原及び免疫賦活薬のような免疫調節に使用される治療剤が本明細書の方法に企図される。加えて、血液及び血液形成臓器に作用する治療剤、増血剤、増殖因子、ミネラル及びビタミン、抗凝固薬、血栓溶解及び抗血小板薬。

#### 【0303】

主題化合物と組み合わせることができる更なる治療剤は、Goodman and Gilman's「The Pharmacological Basis of Therapeutics」Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and GilmanまたはPhysician's Desk Referenceにおいて見出すことができ、両方ともその全体が参照として本明細書に組み込まれる。

#### 【0304】

下に提示される実施例及び調製例は、本発明の化合物及びそのような化合物を調製する方法を更に説明し、例示する。本発明の範囲は、以下の実施例及び調製例の範囲にいかようにも限定されないことが、理解されるべきである。以下の実施例では、特に示されない限り、単一のキラル中心がラセミ混合物として存在する。2つ以上のキラル中心を有する分子は、特に示されない限り、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一の鏡像異性体/ジアステレオマーは、当業者に既知の方法により得ることができる。

#### 【実施例】

#### 【0305】

実施例1：乳癌モデルにおける化合物Aの抗腫瘍活性

本試験の目的：雌ヌードマウスへの経口（PO）投与後のMDA-MB-361ヒト乳癌異種移植片における、様々な用量及びスケジュールによる化合物Aのインビボ抗癌活性を決定すること。

#### 【0306】

化合物Aを、WO2011/022439及びWO2013/071272に記載された方法に従って調製し、光を遮蔽しておよそ25℃で保存した。この試験に使用した対照は、100%PEG400であった。

#### 【0307】

低継代MDA-MB-361細胞を、20%のウシ胎児血清（FBS）及び1×ペニシリン/ストレプトマイシン（Invitrogen [Carlsbad, CA, USA]）を補充したダルベッコ-修飾イーグル培地（DMEM）において、およそ80%の集密度が達成されるまで増殖させた。注射の前に、細胞をトリプシン（Invitrogen）で脱離させ、リン酸緩衝食塩水（PBS）で2回洗浄し、補充のないRPMI（Roswell Park Memorial Institute）培地（Invitrogen）に再懸濁した。細胞を、50%のマトリゲル（BD Biosciences）を有し、補充のないDMEM培地に、最終濃度の $1.0 \times 10^7$ 細胞/mLで再懸濁した。MDA-MB-361細胞（0.1mLの注射量中に、動物毎に $1.0 \times 10^6$ 細胞）を、雌胸腺欠損ヌードマウスの側腹部に皮下移植した（投与開始から9週間）。

#### 【0308】

4～5週齢の雌胸腺欠損ヌードマウスに、 $1.0 \times 10^6$  MDA-MB-361細胞を側腹部に皮下接種した（無血清DMEM及び50%マトリゲル中の細胞懸濁液）。腫瘍増殖をノギスによりモニターした。平均TV（MTV）は、式： $V = W^2 \times L / 2$ を使用して計算した。

#### 【0309】

腫瘍が平均腫瘍体積（MTV）のおよそ280mm<sup>3</sup>に達したとき、マウス（n=5匹

10

20

30

40

50

／群）を、下記の表 2 に示したスケジュールにより 28 日治療期間にわたって経口胃管を介して同時に投与する、ピヒクル（PEG 400）または化合物 A（60、70、140 または 210 mg / kg）によって処置した。腫瘍増殖阻害（TGI）の率及び体重（BW）変化の率を、28 日目に決定した。治療及びピヒクル群間の腫瘍増殖の統計比較は、腫瘍体積（TV）下面積対時間曲線（AUC）値の変化に対する線形混合効果回帰分析を使用して実施した。0.05 未満の p 値を、全て有意であるとみなした。この試験の結果を、図 1、2 及び 3 に提示する。図 1 は、様々な投与量及び投与スケジュールによる化合物 A の効力を示す。図 2 は、1 週間あたり同じ薬剤量での様々な投与スケジュールによる化合物 A の効力を示し、同様の効力が、異なる投与スケジュールであっても、1 週間あたり同じ量の薬剤で得られることを示す。図 3 は、異なる投与スケジュールにおける治療効力（腫瘍増殖阻害、TGI）と曝露（AUC）との関係を示し、単一作用物質としての化合物 A の効力は、AUC 由来であったことを示唆している。結果は、断続的レジメンによる化合物 A の投与は、投与された化合物 A の総量が毎日及び断続的スケジュールの両方において匹敵するものである場合、毎日投与と同じように腫瘍サイズの低減に効果的であることを実証している。

10

#### 【0310】

実施例 2：単一作用物質としての化合物 A による臨床試験

第 1 相臨床筋エッbを開始して、安全性、耐容性、PK、薬力学を評価し、下に記載されている 3 つのスケジュールのそれぞれにおける最大耐容用量（MTD）を決定し、進行性固形悪性腫瘍の患者における抗腫瘍活性を評価した。

20

#### 【0311】

##### 【表 1】

適格性

研究資格年齢： 18歳

研究資格性別： 両性

健康な志願者の受入： なし

#### 【0312】

基準

30

## 【表 2 a】

## 受入基準

- 対象は、研究に登録する前にPIK3CA遺伝子突然変異状態が評価されていること。
- 対象は、研究に登録する前に疾患進行が考証されていること。
- 原発性脳腫瘍を除く、局在進行性または転移性固形腫瘍があり、標準的な医療介護に失敗している、または不適格であること。
- 男性及び女性を含み18歳以上の年齢であること。
- ECOG活動状態(PS)が0～1であること。
- 適切な臓器機能を有すること。
- 男性対象は、外科的に生殖不能でなければならない、または医師が承認した避妊具を、研究の間及び最後の研究薬剤投与から30日間にわたって使用することに同意しなければならない。
- 経口医薬を嚥下できること。
- 任意の研究手順を開始する前に、インフォームドコンセントに署名することを理解する能力があり、その意思があること。
- 出産の可能性がある女性では、最初の研究薬剤投与前の14日以内の血清妊娠検査が陰性であり、最初の研究薬剤投与の30日前から、最後の研究薬剤投与の30日後まで、医師が承認した避妊方法を使用すること。

10

20

【 0 3 1 3 】

## 【表 2 b】

## 除外基準

- 原発性脳腫瘍の診断、未治療の脳転移、または軟髄膜疾患もしくは脊髄圧迫の病歴があること。
- 研究薬剤の最初の投与前の2週間以内に、予め癌または他の治験療法を受けていること。
- 研究薬剤の最初の投与前の1週間以内に、全身性コルチコステロイドを摂取していること。
- 臨床的に有意な心疾患があること。
- 研究薬剤の最初の投与前の6か月間以内に、心筋梗塞または不安定狭心症を有していること。
- 吸収不良を有していること。
- 不十分に制御された真性糖尿病を有していること。
- 妊娠(血清もしくは尿妊娠検査が陽性である)または授乳していること。
- 未治療の脳転移、または軟髄膜疾患もしくは脊髄圧迫の病歴があること。
- 以前の抗癌療法の非可逆的作用からの回復に失敗していること。
- 選択的PI3Kアルファ阻害剤を摂取していること。
- 制御されない肺疾患、活動性の中枢神経系(CNS)疾患、活動性の感染、または対象の研究への参加を妨げる他の任意の状態のような、他の臨床的に有意な共存症があること。
- 既知のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染があること。
- 治療を受けた非黒色腫皮膚癌、上皮内癌、または局在治療前立腺癌を除いた、二次悪性腫瘍を、研究薬剤の最初の用量の少なくとも3年以内に有していること。

10

20

## 【0314】

35人の患者が、試験の用量増加相に登録し、ここでは連続的(毎日)または断続的なスケジュールによる経口で与えられたときの化合物AのMTDを決定するように設計されている。下記の表3を参照。QD投与スケジュールのMTDは100mgであると決定した。断続的スケジュールのMTD(MTW及びMWF)は、連続的(毎日)レジメンよりも高いことが予測される。

30

## 【表3】

表3

## 群

## 実験:群A

化合物Aが、1日1回、経口投与される。

40

## 実験:群B:

化合物Aが、毎週、1日置き(月曜日、水曜日及び金曜日)に1回、断続的に経口投与される。

## 実験:群C

化合物Aが、毎週、3連続日(月曜日、火曜日及び水曜日)で1日1回、断続的に経口投与される。

50

## 【 0 3 1 5 】

M T Dの他に、他の主要評価項目は、化合物 A の耐容性プロファイル、または研究薬剤の最初の用量から最後の用量後の 3 0 日間にわたる有害事象 ( A E ) の数である。化合物 A の血漿レベルは、二次評価項目の 1 つである。

## 【 0 3 1 6 】

本試験のグレード 3 以上の A E の頻度を下記の表 4 に示す。

【表 4】

表4

好ましい 期間 n (%)	QD (mg)					MWF (mg)							MTW (mg)				
	100	150	200	300	合計	200	300	400	600	900	1200	合計	200	400	600	900	合計
	n=6	n=6	n=8	n=4	n=24	n=3	n=3	n=3	n=3	n=6	n=2	n=20	n=3	n=3	n=4	n=6	n=16
ALTの増加			1	2	3 (13)					1		1 (5)					
ASTの増加				2	2 (8)					1		1 (5)					
トランスアミラーゼの増加		1	1		2 (8)												
高血糖															1	1	2
貧血								1				1 (5)					
腹部痛			1		1 (4)												
下痢														1			1 (6)
悪心																1	1 (6)
悪寒													1				1 (6)
薬剤誘発性肝臓損傷			1		1 (4)												
酸素飽和														1			1 (6)
食欲減退																1	1 (6)

## 【 0 3 1 7 】

実施例 3：ヒト乳癌異種移植片 T 4 7 - D における、フルベストラントと組み合わせた化合物 A の抗腫瘍活性

本試験の目的：T 4 7 D ( P I K 3 C A 突然変異体、E R / P R + ) ヒト乳癌異種移植片における、フルベストラントと組み合わせた断続的スケジュールで投与された化合物 A

の抗腫瘍活性を決定すること。

【0318】

化合物 A を、WO2011/022439 及び WO2013/071272 に記載された方法に従って調製し、100%PEG400 で処方し、光を遮蔽しておよそ 25 で保存した。この試験に使用した対象は、100%PEG400 + 0.9%食塩水であった。フルベストラントを 0.9%食塩水で処方した。

【0319】

低継代 T47-D 細胞を、10%ウシ胎児血清 (FBS) を補充した RPMI 1640 培地に増殖させた。注射の前に、細胞をトリプシン (Invitrogen) で脱離させ、リン酸緩衝食塩水 (PBS) で 2 回洗浄し、補充のない RPMI (Roswell Park Memorial Institute) 培地 (Invitrogen) に再懸濁した。細胞を、DPBS に最終濃度の  $1.0 \times 10^7$  細胞/mL で再懸濁し、50%のマトリゲル (BD Biosciences) と、1対1の体積で混合した。T47-D 細胞 (0.2 mL の注射量中に、 $1.0 \times 10^6$  細胞/動物) を、NOD-SCID マウス (Harlan Laboratories) の右側腹部に皮下移植した。0.36 mg の 90 日放出の 17-ESTRADIOL 錠剤 (Innovative Research of America) を、腫瘍細胞の移植の 3 日前に移植した

【0320】

4 ~ 6 週齢の雌 NOD-SCID マウスに、 $1.0 \times 10^6$  T47-D 細胞を側腹部に皮下接種した (DPBS 及び 50%マトリゲル中の細胞懸濁液)。腫瘍増殖をノギスによりモニターした。平均 TV (MTV) は、式： $V = W^2 \times L / 2$  を使用して計算した。

【0321】

腫瘍が平均腫瘍体積 (MTV) のおよそ  $250 \text{ mm}^3$  に達したとき、( $n = 8$  匹/群) を、ビヒクル (100%PEG400 + 0.9%食塩水、QD x 21)、70 mg/kg の化合物 A (QD x 3 スケジュール、経口胃管、PO)、100 mg/kg のフルベストラント (QW スケジュール、皮下投与、SC) 及び 21 日治療期間にわたって同時に投与した、化合物 A とフルベストラントの組み合わせによって、処置した、試験の詳細は表 5 を参照。腫瘍増殖阻害 (TGI) の率及び体重 (BW) 変化の率を、21 日目に決定し、表 6 に提示した。治療及びビヒクル群間の腫瘍増殖の統計比較を、腫瘍体積 (TV) 下面積対時間曲線 (AUC) 値の変化に対する線形混合効果回帰分析を使用して実施した。0.05 未満の p 値を、全て有意であるとみなした。

【0322】

組み合わせスコアの計算を使用して、併用治療の効果が、個別の治療に対して相乗的、加法的、劣加法的、または拮抗的であるかという疑問に対処した。効果は、相乗スコアが 0 未満である場合に相乗的とみなされ、相乗スコアが 0 と統計的に異なっていない場合に加法的とみなされた。相乗スコアは 0 を超えるが、組み合わせの平均 AUC が 2 つの単一作用物質治療において最も低い平均 AUC を下回る場合、組み合わせは劣加法的であった。相乗スコアが 0 を超え、組み合わせの平均 AUC が少なくとも 1 つの単一作用物質治療を上回る場合、組み合わせは拮抗的であった。

【0323】

本試験の結果を、図 6 に提示する。図 6 は、21 日の治療期間にわたる単一作用物質としての化合物 A の効力、単一作用物質としてのフルベストラントの効力及び同時発生的に投与された両方の薬剤の組み合わせ効力を示す。結果は、化合物 A の投与が断続的スケジュールで投与される場合、化合物 A の投与は T47-D 異種移植片の腫瘍サイズの低減に効果的であることを実証している (TGI は 52.6%である)。併用処置は、化合物 A をフルベストラントに加えることが、ER/PR+モデルにおいて付加的な腫瘍増殖阻害利益をもたらしていることを示している。組み合わせスコア分析は、この試験において化合物 A とフルベストラントとの組み合わせが加法的であることを実証している。

【表 5】

表5

---

群番号	マウスの数	処置	用量 (mg/kg)	スケジュール	経路
1	8	100% PEG400 0.9%食塩水	該当なし 該当なし	QD1-21 QD1-21	PO SC
2	8	化合物A	70	QD3/4 x3	PO
3	8	フルベストラント	100	QW x3	SC
4	8	フルベストラント	100	QW x3	SC
5	8	化合物A フルベストラント	70 100	QD3/4 x3 QW x3	PO SC

10

20

【表 6】

表6

治療群	用量 <sup>a</sup> (mg/kg)	投与方法／頻度	終点	注目すべき知見
PEG400 食塩水 (0.9%)	該 当 なし 該 当 なし	PO / QD x 21  1～21日目  SC / QW x 3	TGI <sup>a</sup>   最大平均BWL% <sup>b</sup>	該 当  なし   2. 1%(17日目)
化合物A	70	PO / QD x 3/wk x 3 1～3、8～10、15～17 日目	TGI <sup>a</sup>   Δ AUC <sup>c</sup> 最大平均BWL% <sup>b</sup>	52.60%   61.2 (p < 0.001) 0%
フルベス トラント  +	100	SC / QW x 3  1、8、15日目	TGI <sup>a</sup>   Δ AUC <sup>c</sup> 最大平均BWL% <sup>b</sup>	66.70%   108.4 (p < 0.001) 1%(7日目)
化合物A  +	70	PO / QD x 3/wk x 3 1～3、8～10、15～17 日目	TGI <sup>a</sup>   Δ AUC <sup>c</sup>	72.50%   165.8 (p < 0.001)
フルベス トラント	100	SC / QW x 3  1、8、15日目	Synergy analysis <sup>d</sup>  最大平均BWL% <sup>b</sup>	Additive  4%(7日目)

10

20

30

40

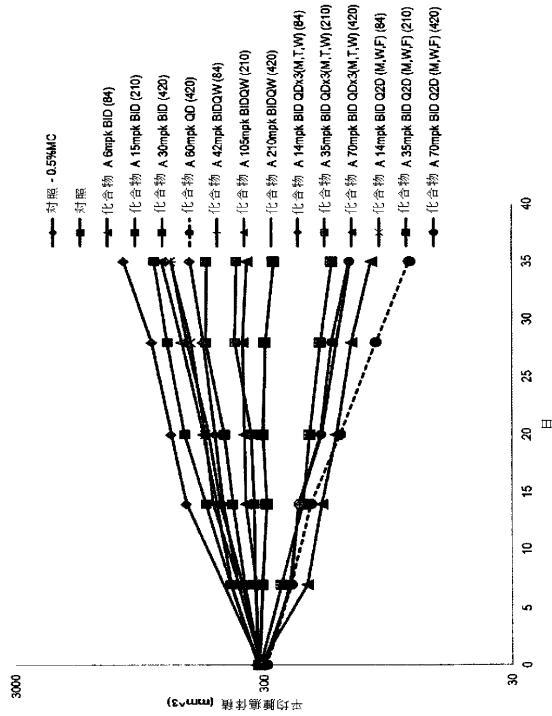
a : T G I 値は、治療開始後の 2 1 日目に計算した。

b : 0 日目から 2 1 日目の最大平均 B W L パーセント

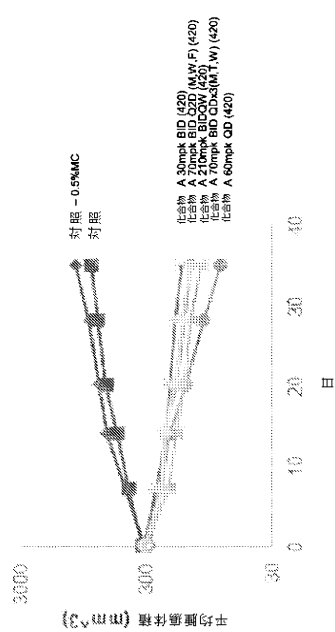
c . A U C = 統計分析は、線形混合効果回帰モデルにより実施した。 < 0 . 0 5 の p 値を有意であるとみなした。

d . 相乗作用分析 : p > 0 . 0 5 = 加法的 ; p < 0 . 0 5 及びスコア < 0 = 相乗的 ; p < 0 . 0 5 , スコア > 0 及び組み合わせ増殖率が両方の単一作用物質増殖率よりも低い = 劣加法的 ; p < 0 . 0 5 、スコア > 0 及び組み合わせ増殖率が少なくとも 1 つの単一作用物質増殖率を超える = 拮抗的。 P 値 < 0 . 0 5 を、統計的に有意であるとみなした。

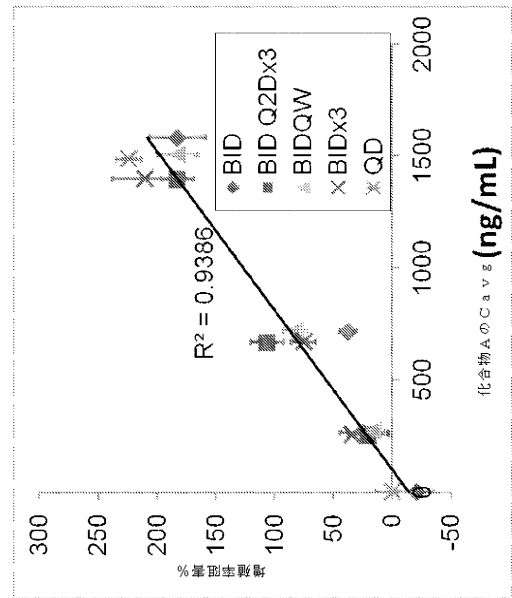
【 図 1 】



【 図 2 】



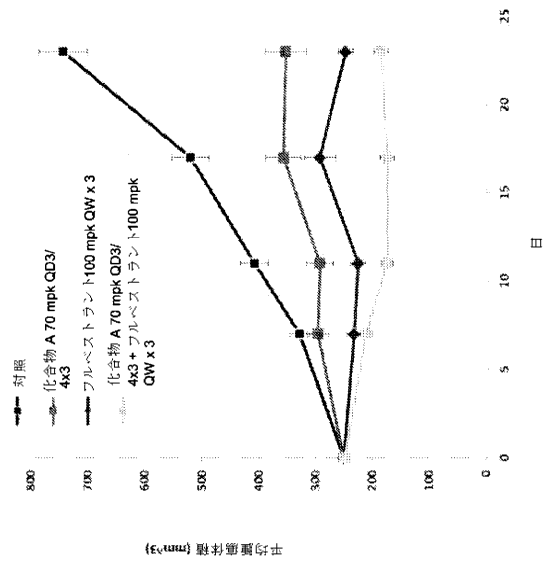
【 図 3 】



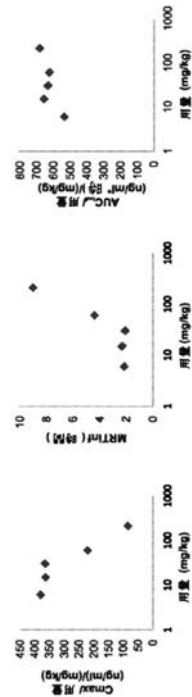
【 図 5 】

増殖率 = ( 切片 ) + a*(AUC_ng.ml.時) + b*(Cmax_ng.ml)+c*(投与頻度)				
( 切片 )	切片値	標準誤差	値	Pr(> t )
AUC_ng.ml.時.	5.599e-01	1.216e-01	4.605	0.000758 ***
Cmax_ng.ml.	-1.278e-06	2.396e-07	-5.336	0.000239 ***
投与頻度	9.014e-06	1.173e-05	0.768	0.458479
	1.697e-01	1.002e-01	1.693	0.118481

【図 6】



【図 4】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 14/58926
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - C07D 413/00; C07D 471/04; A61K 31/565 (2014.01) CPC - C07D 413/00; C07D 471/04; A61K 31/565 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8)- C07D 413/00; C07D 471/04; A61K 31/565 (2014.01) CPC- C07D 413/00; C07D 471/04; A61K 31/565 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/234.5; 544/127; 514/171 Patents and NPL (classification, keyword; search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases: Google Scholar, Google Patent, PatBase Search terms used: PI3K, inhibitor, therapeutic regimen, pharmacokinetic parameters, combination, estrogen receptor antagonist, fulvestrant, Faslodex		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ----- Y	WO 2013/071272 A1 (Martin et al.) 16 May 2013 (16.05.2013) para [0043], [0075], [00159], [00163], [00165], [00170], [00173]-[00174], [00215].	1-9 ----- 10-13
X ----- Y	WO 2011/022439 A1 (Ren et al.) 24 February 2011 (24.02.2011) para [0006]-[0009], [0054], [0057]-[0058], [00288], [00293], [00304], [00357], [00381]; Table 2, Formula 54.	1, 31-34, 39-43, 53-57 ----- 44-45, 58-59
Y	WO 2013/078440 A2 (Liu et al.) 30 May 2013 (30.05.2013) para [0018], [0022].	10-13
Y	WO 2011/017687 A1 (Ray et al.) 11 February 2011 (11.02.2011) para [0011], [0013].	44-45, 58-59
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 November 2014 (20.11.2014)		Date of mailing of the international search report <b>08 DEC 2014</b>
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. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 14/58926

**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.: 14-30, 35-38, 46-52 and 60-65  
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:

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.:

**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.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/565

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, 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, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ゾーレン, ファビアン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02140, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニ  
ュー 2130, ユニット 3ディー

(72)発明者 バテル, チラグ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08880, サウス バウンド ブルック, スウィング  
ブリッジ レーン 21

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB05 DA09 MA01 MA02 MA04 MA17 MA22 MA23  
MA28 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA60 MA63 MA66  
NA05 NA06 ZA81 ZB26 ZC11 ZC20 ZC75