

(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2019-521988

(P2019-521988A)

(43) 公表日 令和1年8月8日(2019.8.8)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 45/06 (2006.01)	A 61 K 45/06	4 C084
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C085
A61K 38/02 (2006.01)	A 61 K 38/02	4 C086
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	121
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く

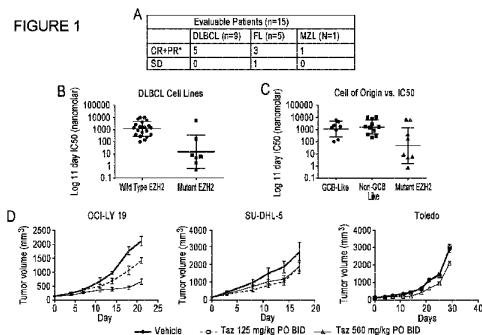
(21) 出願番号	特願2018-565843 (P2018-565843)	(71) 出願人	513137330 エピザイム, インコーポレイティド アメリカ合衆国, マサチューセッツ O 2 139, ケンブリッジ, テクノロジー ス クエア 400, フォース フロア
(86) (22) 出願日	平成29年6月16日 (2017. 6. 16)	(74) 代理人	100169904 弁理士 村井 康司
(85) 翻訳文提出日	平成31年2月5日 (2019. 2. 5)	(74) 代理人	100117422 弁理士 堀川 かおり
(86) 國際出願番号	PCT/US2017/037973	(72) 発明者	スコット リビチ アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O 2421, レクシントン, ヴァイール ア ベニュー 15
(87) 國際公開番号	W02017/218953		
(87) 國際公開日	平成29年12月21日 (2017. 12. 21)		
(31) 優先権主張番号	62/351,878		
(32) 優先日	平成28年6月17日 (2016. 6. 17)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】癌を処置するためのEZH2阻害剤

(57) 【要約】

本開示は、ヒトヒストンメチルトランスフェラーゼEZH2の阻害剤及び1つ又は複数の他の治療薬、例えば、CD40アゴニストなどのCD40経路活性のモジュレーターを含む組成物、並びに癌の処置のためにそれを必要とする対象に投与するための併用療法の方法に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

それを必要とする対象の癌を処置するための方法であって、治療有効量の E Z H 2 阻害剤及び第 2 の治療薬を投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記癌が、胚中心由来リンパ腫、例えば E Z H 2 野生型胚中心 B 細胞リンパ腫である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記第 2 の治療薬が C D 4 0 アゴニストである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 C D 4 0 アゴニストが、 C D 4 0 L、又は C D 4 0 L の C D 4 0 結合断片、アゴニスト C D 4 0 抗体、又はアゴニスト C D 4 0 抗体断片、 C P 8 7 0 、 8 9 3 (P f i z e r) 、 S G N - 4 0 、又は C D 4 0 アゴニストペプチド、又は小分子を含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 E Z H 2 阻害剤が経口投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

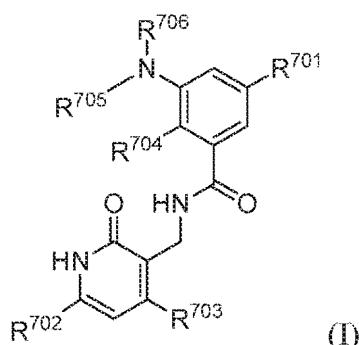
【請求項 6】

前記対象がヒトである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記 E Z H 2 阻害剤が式 (I) :

【化 1】



の E Z H 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩であり、式中、

R⁷⁰¹ が、 H 、 F 、 O R⁷⁰⁷ 、 N H R⁷⁰⁷ 、 - (C C) - (C H₂)_n - R⁷⁰⁸ 、フェニル、5員又は6員ヘテロアリール、C₃ ~ 8 シクロアルキル、又は1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、フェニル、5員又は6員ヘテロアリール、C₃ ~ 8 シクロアルキル又は4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルがそれぞれ独立に、ハロ、C₁ ~ 3 アルキル、O H 、O - C₁ ~ 6 アルキル、N H - C₁ ~ 6 アルキル、及び1 ~ 3 個のヘテロ原子を含むC₃ ~ 8 シクロアルキル又は4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルで置換されたC₁ ~ 3 アルキルから選択される1つ又は複数の基で任意に置換され、ここで、O - C₁ ~ 6 アルキル及びN H - C₁ ~ 6 アルキルのそれぞれが、ヒドロキシル、O - C₁ ~ 3 アルキル、又はN H - C₁ ~ 3 アルキルで任意に置換され、O - C₁ ~ 3 アルキル及びN H - C₁ ~ 3 アルキルのそれぞれが、任意にO - C₁ ~ 3 アルキル又はN H - C₁ ~ 3 アルキルでさらに置換され；

R⁷⁰² 及びR⁷⁰³ のそれぞれが独立に、H 、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシル、又はC₆ ~ C₁₀ アリールオキシであり、それぞれが、1つ又は複数のハロで任意に置換され；

R⁷⁰⁴ 及びR⁷⁰⁵ のそれぞれが独立に、C₁ ~ 4 アルキルであり；

R⁷⁰⁶ が、N (C₁ ~ 4 アルキル)₂ で置換されたシクロヘキシルであり、ここで、C₁ ~ 4 アルキルの一方又は両方が、C₁ ~ 6 アルコキシで任意に置換される；又はR⁷⁰⁶ がテトラヒドロピラニルであり；

10

20

30

40

50

R^{707} が、ヒドロキシリル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、アミノ、モノ- 又はジ- $C_{1\sim4}$ アルキルアミノ、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、及び 1 ~ 3 ヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択される 1 つ又は複数の基で任意に置換された $C_{1\sim4}$ アルキルであり、ここで、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル又は 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルがそれぞれ独立に、任意に $C_{1\sim3}$ アルキルでさらに置換され；

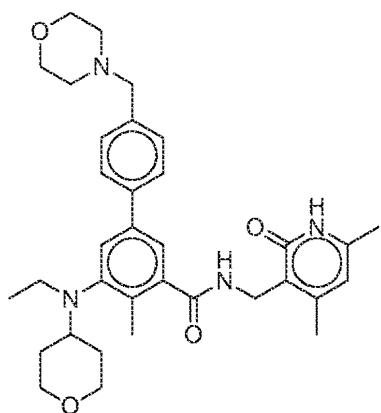
R^{708} が、OH、ハロ、及び $C_{1\sim4}$ アルコキシから選択される 1 つ又は複数の基で任意に置換された $C_{1\sim4}$ アルキル、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、又は O- $C_{1\sim6}$ アルキルであり、ここで、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルが、任意に OH 又は $C_{1\sim6}$ アルキルでさらに置換されてもよく；且つ

n_7 が 0、1、又は 2 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 8】

前記 EZH2 阻害剤が以下の式：

【化 2】



20

(EPZ-6438) を有する EPZ-6438 又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記 EZH2 阻害剤が、1 日に約 100 mg ~ 約 3200 mg の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 10】

前記 EZH2 阻害剤が、約 100 mg BID ~ 約 1600 mg BID の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

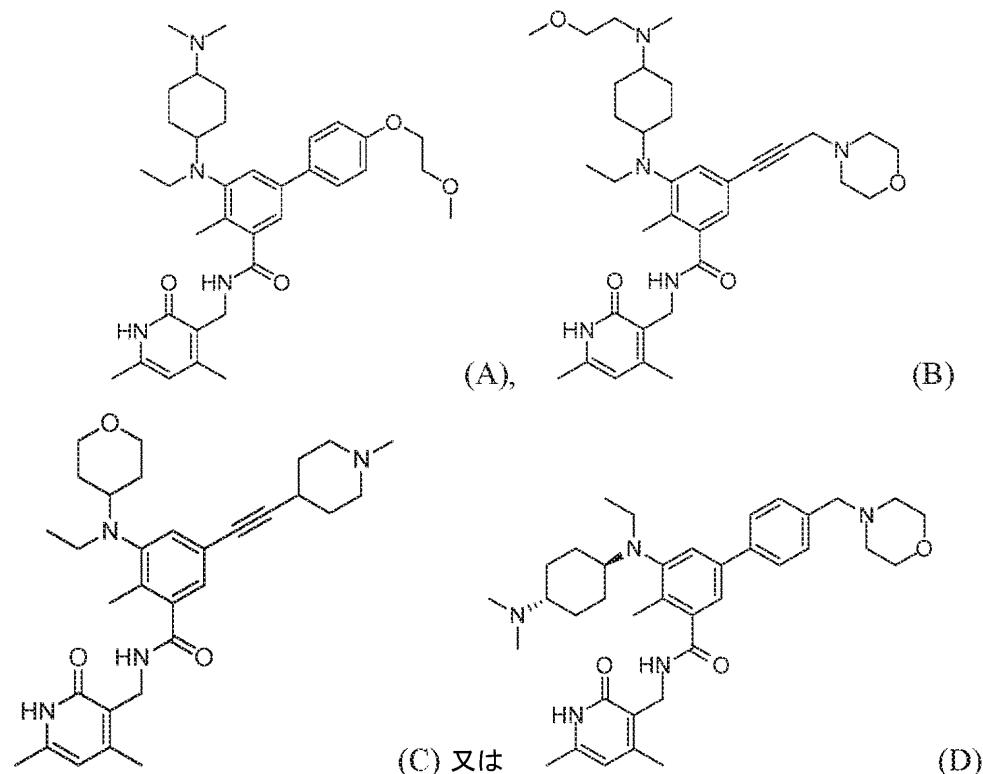
【請求項 11】

前記 EZH2 阻害剤が、約 100 mg BID、約 200 mg BID、約 400 mg BID、約 800 mg BID、又は約 1600 mg BID の用量で前記対象に投与される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 EZH2 阻害剤が：

【化3】

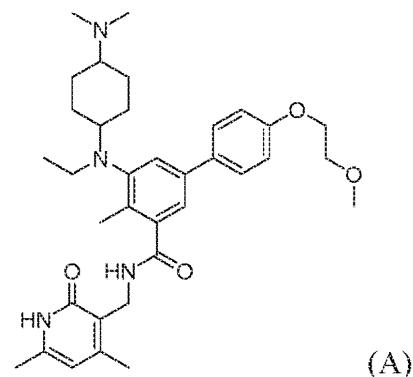


又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

前記EZH2阻害剤が：

【化4】



又はその薬学的に許容される塩である、請求項1～12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項14】

治療有効量の表1に記載の薬剤を投与することをさらに含む、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

前記CD40アゴニストが抗CD4抗体であるか、又は抗CD40抗体断片であるか若しくはそれを含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記EZH2阻害剤及び前記第2の治療薬が同時に又は連続して投与される、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記EZH2阻害剤が、前記第2の治療薬の投与の前に投与される、請求項1～16の

40

50

いずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記第2の治療薬が、前記EZH2阻害剤の投与の前に投与される、請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年6月17日に出願された米国仮特許出願第62/351,878号の優先権及びその利益を主張し、その全内容をその全体の参照により本明細書に援用する。

10

【背景技術】

【0002】

ヒストンメチルトランスフェラーゼであるEZH2は、様々な種類の癌に関連している。具体的には、EZH2の変異及び及び/又は過剰活性は、リンパ腫、白血病、及び乳癌などの様々な癌に見られる。抗癌処置に使用するためのEZH2阻害剤としての新しい薬剤が現在も必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本開示は、EZH2阻害剤が、インビトロ及びインビボの両方において、EZH2の変異状態にかかわらず、癌細胞を選択的に殺傷する能力を有するという知見に基づいている。加えて、EZH2阻害剤は、第2の治療薬と一緒に投与されたときに相加的又は相乗的に作用することができる。

20

【0004】

一態様では、本開示は、それを必要とする対象の癌の処置又は予防のための方法を提供する。いくつかの実施形態では、この方法は、治療有効量のEZH2阻害剤及び治療有効量の第2の治療薬を前記対象に投与することを含む。

【0005】

この方法は、以下の特徴のうちの1つ又は複数を含み得る。

30

【0006】

いくつかの実施形態では、第2の治療薬は、表1のタゼメトstattとの相乗効果又は相加効果を示す薬剤を含む。いくつかの実施形態では、第2の治療薬はCD40アゴニストである。いくつかの実施形態では、CD40アゴニストは、例えばVonderheide et al., Clin. Cancer Res. 2013 Mar 1; 19(5): 1035-43, Agonistic CD40 antibodies and cancer therapy (参照によりその全内容を本明細書に援用する)に記載されているようなCD40L、若しくはCD40LのCD40結合断片、アゴニストCD40抗体、若しくはアゴニストCD40抗体断片、CP870, 893 (Pfizer, Vonderheide RH. Prospect of targeting the CD40 pathway for cancer therapy. Clin. Cancer Res. 2007; 13(4): 1083-8 (参照によりその全内容を本明細書に援用する))、SGN-40 (Advani et al., SGN-40 (anti-huCD40 mAb) monotherapy induces durable objective responses in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma: evidence of anti-tumor activity from a phase 1 study. Blood. 2006; 108 (参照によりその全内容を本明細書に援用する))、又はCD40アゴニストペプチド若しくは小分子を含む。例示的な適切なCD40アゴニストが本明細書で提供され、さらなる適切なCD40アゴニ

40

50

ストは、本開示に基づいて当業者には明らかであろう。

【0007】

本開示は、これに関して限定されない。いくつかの実施形態では、本開示は、対象にタゼメトスタット及びCD40アゴニストを投与することを含む、対象の癌を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌は、単剤療法での処置、例えば、タゼメトスタット単独での処置又はCD40アゴニスト単独での処置に対して感受性ではない。

【0008】

いくつかの実施形態では、癌は、副腎皮質癌、AIDS関連癌、AIDS関連リンパ腫、肛門癌、肛門直腸癌、肛門管癌、虫垂癌、小児小脳星状細胞腫、小児大脳星状細胞腫、基底細胞癌、皮膚癌（非メラノーマ性）、胆道癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌（bladder cancer, urinary bladder cancer）、骨及び関節癌、骨肉腫及び悪性線維性組織球腫、脳癌、脳腫瘍、脳幹神経膠腫、小脳星状細胞腫、大脳星細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、視覚路及び視床下部神経膠腫、乳癌、気管支腺腫／カルチノイド、カルチノイド腫瘍、胃腸、神経系癌、神経系リンパ腫、中枢神経系癌、中枢神経系リンパ腫、子宮頸癌、小児癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓増殖性障害、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚T細胞リンパ腫、リンパ系腫瘍、菌状息肉腫、Sezary症候群、子宮内膜癌、食道癌、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃癌（gastric (stomach) cancer）、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍神経膠腫、頭頸部癌、肝細胞（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、眼癌、島細胞腫瘍（膵内分泌部）、カポジ肉腫、腎臓癌、腎癌、腎臓癌、喉頭癌、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髓性白血病、有毛細胞白血病、口唇及び口腔癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、髄芽腫、メラノーマ、眼内（眼）メラノーマ、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、中皮腫、転移性頸部扁平上皮癌、口癌、舌癌、多発性内分泌腫瘍症候群、菌状息肉腫、骨髓異形成症候群、骨髓異形成／骨髓増殖性疾患、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、多発性骨髓腫、慢性骨髓増殖性障害、上咽頭癌、神経芽細胞腫、口腔癌（oral cancer, oral cavity cancer）、中咽頭癌、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣低悪性度腫瘍、膵癌、島細胞膵癌、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体芽腫及びテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍／多発性骨髓腫、胸膜肺芽腫、前立腺癌、直腸癌、腎孟及び尿管移行上皮癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、ユーリング肉腫ファミリー腫瘍、カポジ肉腫、軟部組織肉腫、子宮癌、子宮肉腫、皮膚癌（非メラノーマ性）、皮膚癌（メラノーマ）、メルケル皮膚癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃癌、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎孟及び尿管並びに他の泌尿器の移行上皮癌、妊娠性絨毛性腫瘍、尿道癌、子宮内膜子宮癌、子宮肉腫、子宮体部癌、腔癌、外陰癌、又はウィルムス腫瘍である。

【0009】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、本明細書に提供されるようなEZH2阻害剤、例えばタゼメトスタットである。特定の実施形態では、EZH2阻害剤は、CPI-1205又はGSK343である。

【0010】

さらなる適切なEZH2阻害剤、例えば、GSK126、GSK343、及びCPI-1205などは、本開示に基づいて当業者には明らかであろう。本明細書で提供される戦略、処置様式、方法、組み合わせ、及び組成物のいくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、それぞれ参照によりその全開示内容を本明細書に援用する米国特許第8,536,179号明細書（いくつかある化合物の中でGSK-126を記載し、国際公開第2011/140324号パンフレットに対応する）に記載されているEZH2阻害剤である。

10

20

30

40

50

【0011】

本明細書で提供される戦略、処置様式、方法、組み合わせ、及び組成物のいくつかの実施形態では、EZ H 2 阻害剤は、それぞれ参照によりその全開示内容を本明細書に援用する、国際公開第2014/124418号として公開された国際出願PCT/US2014/015706号明細書、国際公開第2013/120104号として公開された国際出願PCT/US2013/025639号明細書、米国特許出願公開第2015/0368229号として公開された米国特許出願第14/839,293号明細書に記載されているEZ H 2 阻害剤である。いくつかの実施形態では、癌は、胚中心由来リンパ腫、例えば胚中心B細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、胚中心B細胞リンパ腫は、EZ H 2 野生型胚中心B細胞リンパ腫、例えば、非変異野生型EZ H 2 タンパク質を有する胚中心B細胞リンパ腫細胞である。

10

【0012】

別の実施形態では、胚中心B細胞リンパ腫は、EZ H 2 変異胚中心B細胞リンパ腫、例えば変異EZ H 2 タンパク質を有する胚中心B細胞リンパ腫細胞である。

【0013】

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

【0014】

いくつかの実施形態では、EZ H 2 阻害剤は経口投与される。

20

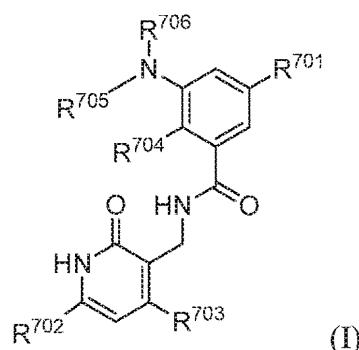
【0015】

いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0016】

いくつかの実施形態では、EZ H 2 阻害剤は、以下の式(I)：

【化1】



30

のEZ H 2 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩である。

【0017】

式(I)では、R⁷⁰¹は、H、F、OR⁷⁰⁷、NHR⁷⁰⁷、-(C=C)--(CH₂)_n-R⁷⁰⁸、フェニル、5員又は6員ヘテロアリール、C₃~₈シクロアルキル、又は1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキルであり、フェニル、5員又は6員ヘテロアリール、C₃~₈シクロアルキル又は4~7員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立に、ハロ、C₁~₃アルキル、OH、O-C₁~₆アルキル、NH-C₁~₆アルキル、及び1~3個のヘテロ原子を含むC₃~₈シクロアルキル又は4~7員ヘテロシクロアルキルで置換されたC₁~₃アルキルから選択される1つ又は複数の基で任意に置換され、ここで、O-C₁~₆アルキル及びNH-C₁~₆アルキルのそれぞれは、ヒドロキシル、O-C₁~₃アルキル、又はNH-C₁~₃アルキルで任意に置換され、O-C₁~₃アルキル及びNH-C₁~₃アルキルのそれぞれは、任意にO-C₁~₃アルキル又はNH-C₁~₃アルキルでさらに置換され；R⁷⁰²及びR⁷⁰³のそれぞれは独立に、H、ハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₆アルコキシル、又はC₆~C₁₀アリールオキシであり、それぞれは、1つ又は複数のハロで任意に置換され；R⁷⁰⁴及

40

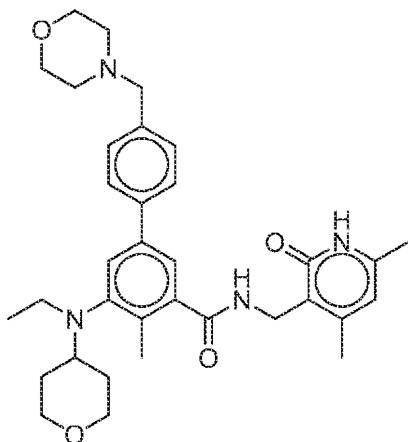
50

び R^{7-0-5} のそれぞれは独立に、 C_{1-4} アルキルであり； R^{7-0-6} は、 $N(C_{1-4}$ アルキル)₂ で置換されたシクロヘキシルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルの一方又は両方は、 C_{1-6} アルコキシで任意に置換される；又は R^{7-0-6} はテトラヒドロピラニルであり； R^{7-0-7} は、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、モノ- 又はジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、及び 1-3 ヘテロ原子を含む 4-7 員ヘテロシクロアルキルから選択される 1 つ又は複数の基で任意に置換された C_{1-4} アルキルであり、ここで、 C_{3-8} シクロアルキル又は 4-7 員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立に、任意に C_{1-3} アルキルでさらに置換され； R^{7-0-8} は、 OH 、ハロ、及び C_{1-4} アルコキシから選択される 1 つ又は複数の基で任意に置換された C_{1-4} アルキル、1-3 個のヘテロ原子を含む 4-7 員ヘテロシクロアルキル、又は $O-C_{1-6}$ アルキルであり、ここで、4-7 員ヘテロシクロアルキルは、任意に OH 又は C_{1-6} アルキルでさらに置換されてもよく；且つ n_7 は 0、1、又は 2 である。
10

【0018】

いくつかの実施形態では、EZ H 2 阻害剤は、以下の式：

【化2】



20

を有する E P Z - 6 4 3 8 又はその薬学的に許容される塩である。

【0019】

いくつかの実施形態では、EZ H 2 阻害剤は、毎日約 100 mg ~ 約 3200 mg の用量で対象に投与される。
30

【0020】

いくつかの実施形態では、EZ H 2 阻害剤は、約 100 mg B I D ~ 約 1600 mg B I D の用量で対象に投与される。

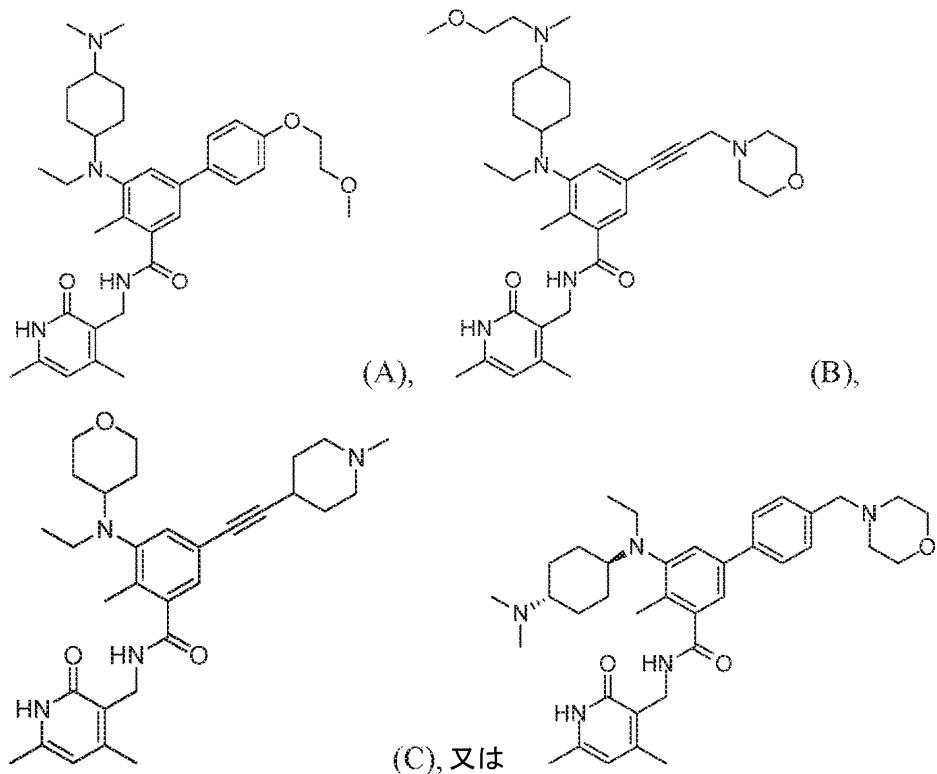
【0021】

いくつかの実施形態では、EZ H 2 阻害剤は、約 100 mg B I D、約 200 mg B I D、約 400 mg B I D、約 800 mg B I D、又は約 1600 mg B I D の用量で対象に投与される。

【0022】

いくつかの実施形態では、EZ H 2 阻害剤は、化合物 (A)、(B)、(C)、又は (D)：
40

【化3】



10

20

30

50

のいずれか、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0023】

いくつかの実施形態では、この方法は、治療有効量の第2の治療薬、例えば、R-C-H-O-P、B-C-L阻害剤、又はB-C-R阻害剤の1つ又は複数の成分を投与することをさらに含む。

【0024】

いくつかの実施形態では、E-Z-H-2阻害剤は、第2の治療薬と同時に又は連続して投与される。

【0025】

いくつかの実施形態では、E-Z-H-2阻害剤は、第2の治療薬の投与の前に投与される。

【0026】

いくつかの実施形態では、第2の治療薬は、E-Z-H-2阻害剤の投与の前に投与される。

【0027】

別の態様では、本開示は、それを必要とする対象の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫(P-M-B-C-L)の処置又は予防のための方法を特徴とする。この方法は、治療有効量のE-Z-H-2阻害剤の前記対象への投与を含む。

【0028】

この方法は、以下の特徴のうちの1つ又は複数を含み得る。

【0029】

いくつかの実施形態では、P-M-B-C-Lは変異E-Z-H-2である。

【0030】

いくつかの実施形態では、P-M-B-C-Lは野生型E-Z-H-2である。

【0031】

いくつかの実施形態では、E-Z-H-2阻害剤は経口投与される。

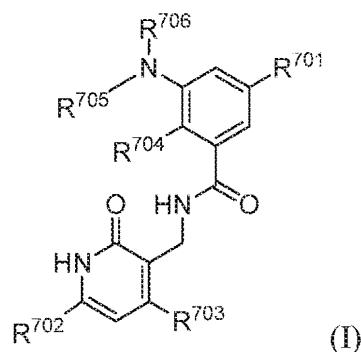
【0032】

いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0033】

いくつかの実施形態では、E-Z-H-2阻害剤は、以下の式(I)：

【化4】



10

20

30

40

のEZH2阻害剤、又はその薬学的に許容される塩である。

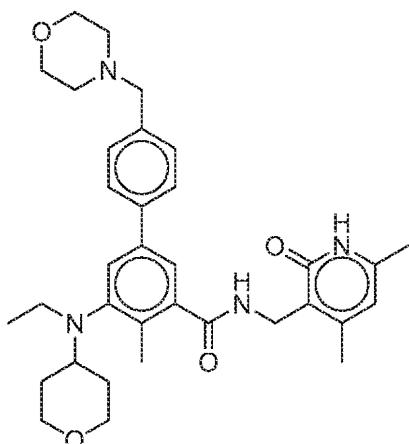
【0034】

式(I)では、R⁷⁰¹は、H、F、OR⁷⁰⁷、NHR⁷⁰⁷、-(C₂H₂)_n-R⁷⁰⁸、フェニル、5員又は6員ヘテロアリール、C₃~₈シクロアルキル、又は1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキルであり、フェニル、5員又は6員ヘテロアリール、C₃~₈シクロアルキル又は4~7員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立に、ハロ、C₁~₃アルキル、OH、O-C₁~₆アルキル、NH-C₁~₆アルキル、及び1~3個のヘテロ原子を含むC₃~₈シクロアルキル又は4~7員ヘテロシクロアルキルで置換されたC₁~₃アルキルから選択される1つ又は複数の基で任意に置換され、ここで、O-C₁~₆アルキル及びNH-C₁~₆アルキルのそれぞれは、ヒドロキシル、O-C₁~₃アルキル、又はNH-C₁~₃アルキルで任意に置換され、O-C₁~₃アルキル及びNH-C₁~₃アルキルのそれぞれは、任意にO-C₁~₃アルキル又はNH-C₁~₃アルキルでさらに置換され；R⁷⁰²及びR⁷⁰³のそれぞれは独立に、H、ハロ、C₁~₄アルキル、C₁~₆アルコキシル、又はC₆~C₁₀アリールオキシであり、それぞれは、1つ又は複数のハロで任意に置換され；R⁷⁰⁴及びR⁷⁰⁵のそれぞれは独立に、C₁~₄アルキルであり；R⁷⁰⁶は、N(C₁~₄アルキル)₂で置換されたシクロヘキシルであり、ここで、C₁~₄アルキルの一方又は両方は、C₁~₆アルコキシで任意に置換される；又はR⁷⁰⁶はテトラヒドロピラニルであり；R⁷⁰⁷は、ヒドロキシル、C₁~₄アルコキシ、アミノ、モノ-又はジ-C₁~₄アルキルアミノ、C₃~₈シクロアルキル、及び1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキルから選択される1つ又は複数の基で任意に置換されたC₁~₄アルキルであり、ここで、C₃~₈シクロアルキル又は4~7員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立に、任意にC₁~₃アルキルでさらに置換され；R⁷⁰⁸は、OH、ハロ、及びC₁~₄アルコキシから選択される1つ又は複数の基で任意に置換されたC₁~₄アルキル、1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル、又はO-C₁~₆アルキルであり、ここで、4~7員ヘテロシクロアルキルは、任意にOH又はC₁~₆アルキルでさらに置換されてもよく；且つn₇は0、1、又は2である。

【0035】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、以下の式：

【化5】



10

を有する E P Z - 6 4 3 8 又はその薬学的に許容される塩である。

【0036】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、毎日約100mg～約3200mgの用量で対象に投与される。

【0037】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、約100mg BID～約1600mg BIDの用量で対象に投与される。

20

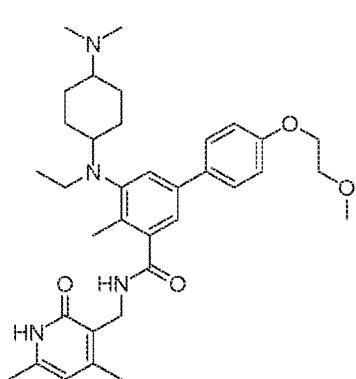
【0038】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、約100mg BID、約200mg BID、約400mg BID、約800mg BID、又は約1600mg BIDの用量で対象に投与される。

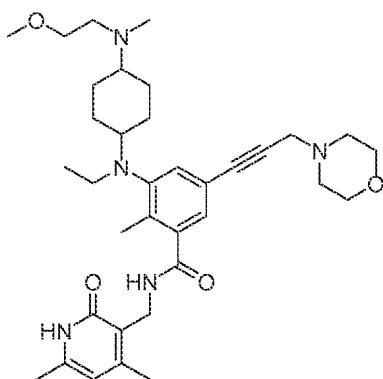
【0039】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、化合物(A)、(B)、又は(C)のいずれか：

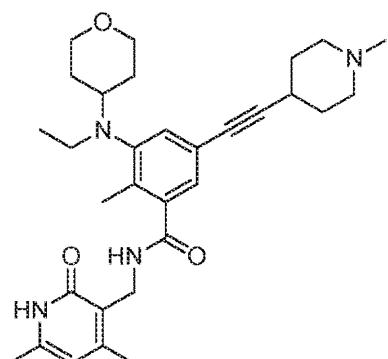
【化6】



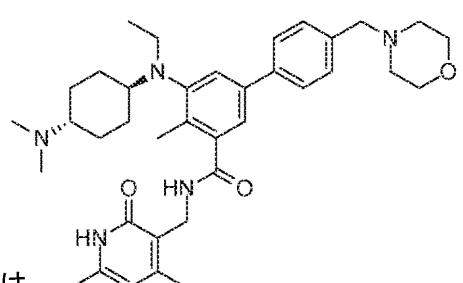
(A),



(B),



(C), 又は



(D)

30

40

、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

50

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、この方法は、治療有効量の第2の治療薬、例えばR-CHO-P、BCL阻害剤、又はBCR阻害剤の1つ又は複数の成分を投与することをさらに含む。

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、第2の治療薬と同時に又は連続して投与される。

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、第2の治療薬の投与の前に投与される。

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態では、第2の治療薬は、EZH2阻害剤の投与の前に投与される。

【 0 0 4 4 】

別の態様では、本開示はまた、EZH2、BCL6、及びBCL2からなる群から選択される1つ又は複数の遺伝子の発現プロファイルに基づいて患者を選択することによって、本明細書に記載の癌を処置する方法のために患者を選択する方法に関する。

【 0 0 4 5 】

上記の態様又は実施形態のいずれかにおいて、本開示はまた、皮膚生検におけるヒストンメチル化、例えば、H3K27トリメチル化のレベルの検出に関する。ヒストンメチル化は、処置の開始前、対象が処置を受けている間、及び/又は処置が終了した後に検出される。皮膚生検によるヒストンメチル化の検出

【 0 0 4 6 】

上記の態様及び実施形態のいずれかは、その他の態様又は実施形態と組み合わせることができる。

【 0 0 4 7 】

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

【 0 0 4 8 】

本開示の他の特徴と利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【 0 0 4 9 】

特許又は出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも1つの図面を含む。カラー図面を含むこの特許又は特許出願公開のコピーが、請求及び必要な料金の支払い時に官庁により提供されるであろう。

【 0 0 5 0 】

上記の特徴及びさらなる特徴は、添付の図面と併せて考えると、以下の詳細な説明からより明確に理解されるであろう。

【 図面の簡単な説明 】**【 0 0 5 1 】**

【図1】インビボでのタゼメトスタッツ(TAZ)の効果は、インビトロで観察されるものを超えたさらなる抗腫瘍メカニズムが生じることを示唆している。

【図2】様々な程度の抗増殖応答を変異細胞株と野生型細胞株で観察することができる。(A)細胞をTAZで処理し、指示された時点での細胞数によって増殖を測定した。各パネルの生細胞数(y軸)は対数目盛で示されている。(B)細胞を1μM TAZ又はD

10

20

30

40

50

M S O で 10 日間処理した。緑色のスタックは、初期段階のアポトーシスにおける細胞の割合を表している。

【図3】E Z H 2 阻害は、野生型E Z H 2 及び変異E Z H 2 の両方で細胞株に記憶細胞遺伝子セットを誘導する。

【図4】T A Z は、E Z H 2 変異状態又はT A Z 感受性とは無関係にP R D M 1 を誘導する。

【図5】タゼメトスタッフは、リンパ腫細胞株を活性化シグナルに依存させる。

【図6】B細胞活性化の阻害剤が、T A Z 誘導増殖阻害表現型をアポトーシスに変換する。

【図7】E Z H 2 阻害は、S U D H L - 5 におけるP R D M 1 のC D 4 0 L 誘導に必要である。

【図8】相乗的関係を示すチャート(表1と同じであるがカラーである)。

【図9】E Z H 2 が細胞運命決定のための「ゲートキーパー」であることを実証する概略図。

【発明を実施するための形態】

【0 0 5 2】

E Z H 2 は、ヒストンH 3 のリシン2 7 (H 3 - K 2 7) のモノメチル化からトリメチル化を触媒するP R C 2 複合体の触媒サブユニットであるヒストンメチルトランスフェラーゼである。ヒストンH 3 - K 2 7 のトリメチル化は、ヒストン修飾部位の近位にある特定の遺伝子の転写を抑制するための機序である。このトリメチル化は、前立腺癌などの癌における発現変化の癌マーカーであることが知られている(例えば、米国特許出願公開第2 0 0 3 / 0 1 7 5 7 3 6 号明細書を参照されたく、その内容全体を参照により本明細書に援用する)。他の研究が、調節異常を起こしたE Z H 2 の発現と、転写抑制と、腫瘍性転化との間の機能連関の証拠を示した。Var a mba l l y et al . (2 0 0 2) N a t u r e 4 1 9 (6 9 0 7) : 6 2 4 - 9 Kleer et al . (2 0 0 3) P r o c N a t l A c a d S c i U S A 1 0 0 (2 0) : 1 1 6 0 6 - 1 1 。

【0 0 5 3】

E Z H 2 メチル化活性は、胚中心B細胞の調節及び活性化において重要な役割を果たす。B細胞の活性化に続いてE Z H 2 タンパク質のレベルが上昇する。活性化後、B細胞は、リンパ器官の胚中心に滞留し、そこで体細胞超変異が起こり、これは、抗アポトーシス遺伝子及びチェックポイント調節因子の抑制に関連するプロセスである。E Z H 2 メチル化事象は、C D K N 1 A (細胞増殖における役割)、P R D M 1 (B細胞分化における役割)、及びI R F 4 (B細胞分化における役割)を含む、B細胞の増殖、分化、及び成熟に関与する遺伝子を標的とする。

【0 0 5 4】

成熟及びB細胞の胚中心からの流出に続いて、B細胞内のE Z H 2 レベルが低下する。しかしながら、B細胞成熟後のE Z H 2 の存在及び活性は、とりわけ胚中心B細胞リンパ腫を含む数種類のリンパ腫と関連している。E Z H 2 の異常な活性化は、胚細胞リンパ腫の3つの一般的なサブタイプで見られる: 濾胞性リンパ腫(F L)、胚中心B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(G C B D L B C L)、及びバーキットリンパ腫。E Z H 2 の異常な活性化は、原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫(P M B C L)でも見られる。

【0 0 5 5】

E Z H 2 遺伝子内の遺伝子変化は、変化したヒストンメチル化パターンに関連している。アミノ酸Y 6 4 1 (Y 6 4 6 と同等、触媒ドメイン)のF、N、H、S、又はCのいずれかへの変換をもたらすE Z H 2 変異により、H 3 K 2 7 の高トリメチル化が起こり、そしてリンパ腫形成を促進する。H 3 K 2 7 のメチル化に影響を与えるさらなる遺伝子変化としては、E Z H 2 S E T ドメインの変異、E Z H 2 の過剰発現、他のP R C 2 サブユニットの過剰発現、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(H A T)の機能喪失型変異、及びM L L 2 の機能の喪失が挙げられる。E Z H 2 Y 6 4 6 変異に関してヘテロ接合で

10

20

30

40

50

ある細胞は、EZH2タンパク質に関してホモ接合野生型(WT)である細胞、又はY646変異に関してホモ接合である細胞と比較して、H3K27の高メチル化が起こる。

【0056】

本開示は、少なくとも部分的には、(i) EZH2変異胚B細胞株が、EZH2阻害剤に対して一貫して感受性であるという発見；(ii) EZH2野生型(WT)胚B細胞リンパ腫細胞株が用量依存的にEZH2阻害剤に感受性であるという発見；及び(iii)活性化B細胞リンパ腫(ABC-リンパ腫)細胞株がEZH2阻害剤に感受性がないという発見に基づいている。

【0057】

本開示の一態様は、それを必要とする対象の胚中心由来リンパ腫の症状を、治療有効量のEZH2阻害剤を対象に投与することによって処置又は軽減するための方法に関する。本明細書に記載の処置方法に適した対象は、変異EZH2又は野生型EZH2を発現するか、又はEZH2遺伝子に変異を有するか、又は野生型EZH2遺伝子を有するかのいずれかであり得る。

【0058】

本明細書に記載されるように、EZH2活性の阻害は、悪性細胞の分裂を有意に無効にする。

【0059】

いくつかの実施形態では、胚中心B細胞リンパ腫は、EZH2野生型胚中心B細胞リンパ腫、例えば、変異していない野生型EZH2タンパク質を有する胚中心B細胞リンパ腫細胞である。

【0060】

別の実施形態では、胚中心B細胞リンパ腫は、EZH2変異胚中心B細胞リンパ腫、例えば、変異EZH2タンパク質を有する胚中心B細胞リンパ腫細胞である。

【0061】

いくつかの実施形態では、胚中心B細胞リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、又は胚中心B細胞型の非ホジキンリンパ腫である。

【0062】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は経口投与される。

【0063】

いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0064】

いくつかの実施形態では、この方法は、治療有効量の第2の治療薬、例えば、R-CHOP、BCL阻害剤、又はBCR阻害剤の1つ又は複数の成分を投与することをさらに含む。

【0065】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、第2の治療薬と同時に又は連続して投与される。

【0066】

いくつかの実施形態では、EZH2阻害剤は、第2の治療薬の投与の前に投与される。

【0067】

いくつかの実施形態では、第2の治療薬は、EZH2阻害剤の投与の前に投与される。

【0068】

本開示の別の態様は、それを必要とする対象の原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫(PMBCL)の症状を、治療有効量のEZH2阻害剤を対象に投与することによって処置又は軽減する方法に関する。本明細書に記載の処置方法に適した対象は、変異EZH2又は野生型EZH2を有し得る。本明細書に記載されるように、EZH2活性の阻害は、悪性細胞の分裂を有意に無効にする。

【0069】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、P M B C L は変異 E Z H 2 である。

【0070】

いくつかの実施形態では、P M B C L は野生型 E Z H 2 である。

【0071】

いくつかの実施形態では、E Z H 2 阻害剤は経口投与される。

【0072】

いくつかの実施形態では、対象はヒトである。

【0073】

いくつかの実施形態では、この方法は、治療有効量の第2の治療薬、例えば、R - C H O P、B C L 阻害剤、又はB C R 阻害剤の1つ又は複数の成分を投与することをさらに含む。

10

【0074】

いくつかの実施形態では、E Z H 2 阻害剤は、第2の治療薬と同時に又は連続して投与される。

【0075】

いくつかの実施形態では、E Z H 2 阻害剤は、第2の治療薬の投与の前に投与される。

【0076】

いくつかの実施形態では、第2の治療薬は、E Z H 2 阻害剤の投与の前に投与される。

【0077】

上記の態様又は実施形態のいずれかにおいて、本開示は、皮膚生検におけるヒストンメチル化、例えば、H 3 K 2 7 トリメチル化のレベルを検出する方法にも関する。ヒストンメチル化は、処置の開始前、対象が処置を受けている間、及び/又は処置が終了した後に検出される。

20

【0078】

本明細書に記載の変異 E Z H 2 は、変異 E Z H 2 ポリペプチド、又は変異 E Z H 2 ポリペプチドをコードする核酸配列を指す。特定の実施形態では、変異 E Z H 2 は、その基質ポケットドメインに1つ又は複数の変異を含む。例えば、変異は、置換、点変異、ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失、又は挿入であり得る。E Z H 2 変異を検出するための方法は、国際出願 P C T / U S 1 1 / 0 5 1 2 5 8 号明細書、国際出願 P C T / U S 1 3 / 0 3 0 5 6 5 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 1 5 0 0 9 9 7 4 7 号明細書に記載され、それぞれ参照によりその内容を本明細書に援用する。

30

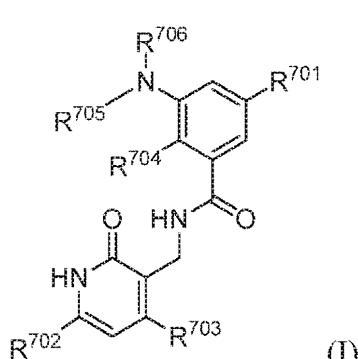
【0079】

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

【0080】

本明細書に記載の任意の方法で使用することができる化合物（すなわち、E Z H 2 阻害剤）は、以下の式（I）：

【化7】



40

又はその薬学的に許容される塩を有し得；式中、

50

R^{701} は H 、 F 、 OR^{707} 、 NHR^{707} 、 $- (C-C) - (CH_2)_n - R^{708}$ 、 フェニル、 5員又は6員ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル又は1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、フェニル、5員又は6員ヘテロアリール、 C_{3-8} シクロアルキル又は4~7員ヘテロシクロアルキルは各々独立にハロ、 C_{1-3} アルキル、 OH 、 $O-C_{1-6}$ アルキル、 $NH-C_{1-6}$ アルキル、及び C_{3-8} シクロアルキル又は1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキルで置換された C_{1-3} アルキルから選択される1つ又は複数の基で任意に置換されており、ここで、 $O-C_{1-6}$ アルキル及び $NH-C_{1-6}$ アルキルの各々は H 、 OR^{704} 及び NHR^{705} で置換されており、 $O-C_{1-3}$ アルキル及び $NH-C_{1-3}$ アルキルの各々は $O-C_{1-3}$ アルキル又は $NH-C_{1-3}$ アルキルでさらに任意に置換されており；

R^{702} 及び R^{703} は各々独立に H 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル又は C_{6-10} アリールオキシであり、各々が1つ又は複数のハロで任意に置換されており；

R^{704} 及び R^{705} は各々独立に C_{1-4} アルキルであり；

R^{706} は $N(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ で置換されたシクロヘキシルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルのうち一方又は両方が C_{1-6} アルコキシで任意に置換されており；又は R^{706} はテトラヒドロピラニルであり；

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

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

n_7 は0、1又は2である。

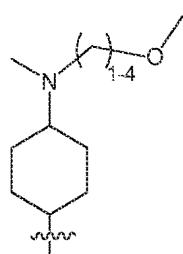
【0081】

例えば、 R^{706} は $N(C_{1-4} \text{アルキル})_2$ で置換されたシクロヘキシルであり、ここで、 C_{1-4} アルキルのうち一方が非置換であり、他方がメトキシで置換されている。

【0082】

例えば、 R^{706} は、

【化8】



である。

【0083】

例えば、化合物は式II：

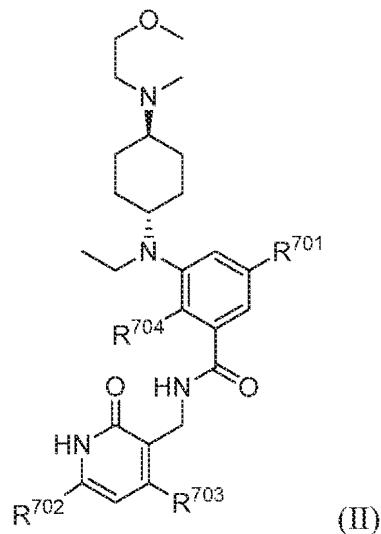
10

20

30

40

【化9】



10

20

30

40

である。

【0084】

例えば、R⁷⁰²はメチル又はイソプロピルであり、R⁷⁰³はメチル又はメトキシルである。

【0085】

例えば、R⁷⁰⁴はメチルである。

【0086】

例えば、R⁷⁰¹はOR⁷⁰⁷であり、R⁷⁰⁷はOCH₃又はモルホリンで任意に置換されたC₁~₃アルキルである。

【0087】

例えば、R⁷⁰¹はH又はFである。

【0088】

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

【0089】

例えば、R⁷⁰⁸はモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ジアゼパン又はアゼチジンであり、その各々がOH又はC₁~₆アルキルで任意に置換されている。

【0090】

例えば、R⁷⁰⁸はモルホリンである。

【0091】

例えば、R⁷⁰⁸はC₁~₆アルキルで置換されたピペラジンである。

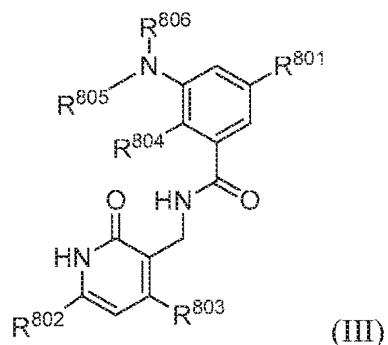
【0092】

例えば、R⁷⁰⁸はメチル、t-ブチル又はC(CH₃)₂OHである。

【0093】

本明細書に記載の任意の方法で使用することができる化合物（すなわち、EZH2阻害剤）は、以下の式III：

【化10】



10

又はその薬学的に許容される塩を有し得る。

【0094】

この式において：

R⁸⁰¹ は C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル又は 5 員又は 6 員ヘテロアリールであり、その各々が O - C₁ ~ C₆ アルキル - R_x 又は NH - C₁ ~ C₆ アルキル - R_x で置換されており、ここで、R_x はヒドロキシル、O - C₁ ~ C₃ アルキル又は NH - C₁ ~ C₃ アルキルであり、R_x は、これがヒドロキシルである場合を除いて、O - C₁ ~ C₃ アルキル又は NH - C₁ ~ C₃ アルキルで任意にさらに置換されており；あるいは R⁸⁰¹ は - Q₂ - T₂ で置換されたフェニルであり、ここで、Q₂ は結合又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C₁ ~ C₆ アルコキシで任意に置換された C₁ ~ C₃ アルキルリンカーであり、T₂ は 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルで任意に置換されており；及び R⁸⁰¹ は任意にさらに置換されており；

R⁸⁰² 及び R⁸⁰³ は各々独立に H、ハロ、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシル又は C₆ ~ C₁₀ アリールオキシであり、各々が 1 つ又は複数のハロで任意に置換されており；

R⁸⁰⁴ 及び R⁸⁰⁵ は各々独立に C₁ ~ C₄ アルキルであり；並びに

R⁸⁰⁶ は - Q_x - T_x であり、ここで、Q_x は結合又は C₁ ~ C₄ アルキルリンカーであり、T_x は H、任意に置換された C₁ ~ C₄ アルキル、任意に置換された C₃ ~ C₈ シクロアルキル又は任意に置換された 4 員 ~ 14 員ヘテロシクロアルキルである。

20

【0095】

例えば、Q_x 及び Q₂ は各々独立に結合又はメチルリンカーであり、T_x 及び T₂ は各々独立にテトラヒドロピラニル、1 つ、2 つ又は 3 つの C₁ ~ C₄ アルキル基で置換されたピペリジニル、又は N (C₁ ~ C₄ アルキル)₂ で置換されたシクロヘキシルであり、ここで、C₁ ~ C₄ アルキルのうち一方又は両方が C₁ ~ C₆ アルコキシで任意に置換されている。

【0096】

例えば、R⁸⁰⁶ は N (C₁ ~ C₄ アルキル)₂ で置換されたシクロヘキシルであり、又は R⁸⁰⁶ はテトラヒドロピラニルである。

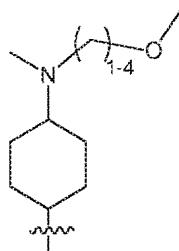
30

【0097】

例えば、R⁸⁰⁶ は

40

【化11】



である。

10

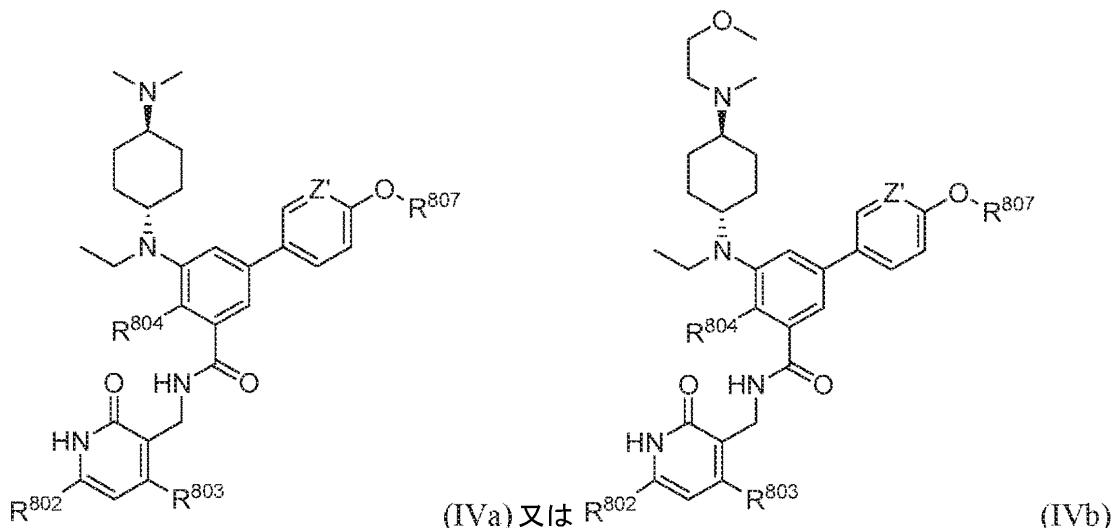
【0098】

例えば、 R^{801} はフェニル又は $O-C_{1\sim 6}$ アルキル- R_x で置換された 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、又は R^{801} は CH_2 -テトラヒドロピラニルで置換されたフェニルである。

【0099】

例えば、本開示の化合物は、式 IVa 又は IVb：

【化12】



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

【0100】

例えば、 R^{807} は $-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-OCH_3$ 、又は $CH_2-CH_2-OCH_3$ である。

【0101】

例えば、 R^{802} はメチル又はイソプロピルであり、且つ R^{803} はメチル又はメトキシルである。

40

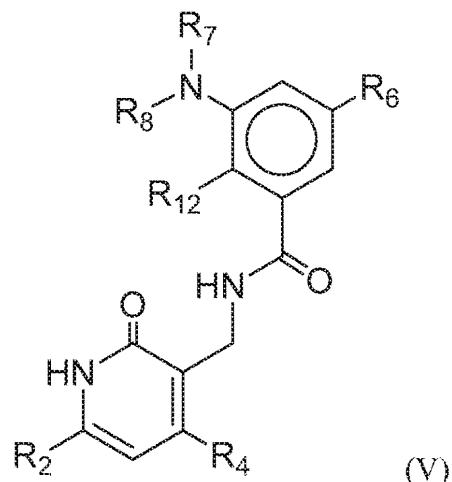
【0102】

例えば、 R^{804} はメチルである。

【0103】

本開示の化合物は、以下の式 (V)：

【化13】



10

又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルを有し得る。

【0104】

この式において：

R_2 、 R_4 及び R_{1-2} は各々独立に C_{1-6} アルキルであり；

R_6 は C_{6-10} アリール又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、その各々が1つ又は複数の $-Q_2-T_2$ で任意に置換されており、ここで、 Q_2 は結合、又はハロ、シアノ、ヒドロキシル若しくは C_{1-6} アルコキシで任意に置換された C_{1-3} アルキルリンカーであり、 T_2 はH、ハロ、シアノ、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-NR_bC(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 又は R_{5-2} であり、ここで、 R_a 、 R_b 及び R_c は各々独立にH又は R_{5-3} であり、 A^- は薬学的に許容されるアニオンであり、 R_{5-2} 及び R_{5-3} は各々独立に C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル又は5員若しくは6員ヘテロアリールであり、あるいは R_a 及び R_b は、それらが結合しているN原子と一緒に0又は1個の追加のヘテロ原子を有する4~12員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_{5-2} と、 R_{5-3} と、 R_a 及び R_b で形成される4~12員ヘテロシクロアルキル環との各々は、1つ又は複数の $-Q_3-T_3$ で任意に置換されており、ここで、 Q_3 は結合、又はハロ、シアノ、ヒドロキシル又は C_{1-6} アルコキシで各々任意に置換された C_{1-3} アルキルリンカーであり、 T_3 はハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル、5員又は6員ヘテロアリール、 OR_d 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 、 $-NR_dR_e$ 及び $-C(O)NR_dR_e$ からなる群から選択され、 R_d 及び R_e は各々独立にH又は C_{1-6} アルキルであるか、又は $-Q_3-T_3$ はオキソであり；あるいは任意の2つの隣接する $-Q_2-T_2$ は、それらが結合している原子と一緒に5員又は6員環を形成し、当該5員又は6員環は、N、O及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を任意に含み、ハロ、ヒドロキシル、 $COOH$ 、 $C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、シアノ、 C_{1-6} アルコキシル、アミノ、モノ $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~12員ヘテロシクロアルキル及び5員又は6員ヘテロアリールからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換されており；

R_7 は $-Q_4-T_4$ であり、ここで、 Q_4 は結合、 C_{1-4} アルキルリンカー又は C_{2-4} アルケニルリンカーであり、各リンカーはハロ、シアノ、ヒドロキシル又は C_{1-6} アルコキシで任意に置換されており、 T_4 はH、ハロ、シアノ、 NR_fR_g 、 $-OR_f$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_g$ 、 $-C(O)NR_fO$ 、 $-NR_fC(O)R_g$ 、 $-S(O)_2R_f$ 又は R_{5-4} であり、ここで、 R_f 及び R_g

20

30

40

50

g は各々独立に H 又は R{S5} であり、 R_{S4} 及び R_{S5} は各々独立に C₁ ~ C₆ アルキル、 C₂ ~ C₆ アルケニル、 C₂ ~ C₆ アルキニル、 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、 C₆ ~ C₁₀ アリール、 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、 R_{S4} 及び R_{S5} は各々 1 つ又は複数の - Q₅ - T₅ で任意に置換されており、 ここで、 Q₅ は結合、 C(O)、 C(O)NR_k、 NR_kC(O)、 S(O)₂ 又は C₁ ~ C₃ アルキルリンカーであり、 R_k は H 又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、 T₅ は H、 ハロ、 C₁ ~ C₆ アルキル、 ヒドロキシル、 シアノ、 C₁ ~ C₆ アルコキシル、 アミノ、 モノ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、 ジ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、 C₆ ~ C₁₀ アリール、 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、 5 員若しくは 6 員ヘテロアリール又は S(O)_qR_q であり、 ここで、 q は 0、 1 又は 2 であり、 R_q は C₁ ~ C₆ アルキル、 C₂ ~ C₆ アルケニル、 C₂ ~ C₆ アルキニル、 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、 C₆ ~ C₁₀ アリール、 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、 T₅ は、 これが H、 ハロ、 ヒドロキシル又はシアノである場合を除いて、 ハロ、 C₁ ~ C₆ アルキル、 ヒドロキシル、 シアノ、 C₁ ~ C₆ アルコキシル、 アミノ、 モノ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、 ジ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、 C₆ ~ C₁₀ アリール、 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル及び 5 員又は 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意に置換されており； あるいは - Q₅ - T₅ はオキソであり； 並びに

R₈ は H、 ハロ、 ヒドロキシル、 COOH、 シアノ、 R_{S6}、 OR_{S6} 又は COOR_{S6} であり、 ここで、 R_{S6} は C₁ ~ C₆ アルキル、 C₂ ~ C₆ アルケニル、 C₂ ~ C₆ アルキニル、 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、 アミノ、 モノ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノ又はジ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノであり、 R_{S6} はハロ、 ヒドロキシル、 COOH、 C(O)O - C₁ ~ C₆ アルキル、 シアノ、 C₁ ~ C₆ アルコキシル、 アミノ、 モノ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノ及びジ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意に置換されており； あるいは R₇ 及び R₈ は、 それらが結合している N 原子と一緒に、 0 ~ 2 個の追加のヘテロ原子を有する 4 ~ 11 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R₇ 及び R₈ で形成された 4 ~ 11 員ヘテロシクロアルキル環は 1 つ又は複数の - Q₆ - T₆ で任意に置換されており、 ここで、 Q₆ は結合、 C(O)、 C(O)NR_m、 NR_mC(O)、 S(O)₂ 又は C₁ ~ C₃ アルキルリンカーであり、 R_m は H 又は C₁ ~ C₆ アルキルであり、 T₆ は H、 ハロ、 C₁ ~ C₆ アルキル、 ヒドロキシル、 シアノ、 C₁ ~ C₆ アルコキシル、 アミノ、 モノ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、 ジ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、 C₆ ~ C₁₀ アリール、 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、 5 員若しくは 6 員ヘテロアリール又は S(O)_pR_p であり、 ここで、 p は 0、 1 又は 2 であり、 R_p は C₁ ~ C₆ アルキル、 C₂ ~ C₆ アルケニル、 C₂ ~ C₆ アルキニル、 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、 C₆ ~ C₁₀ アリール、 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、 T₆ は、 これが H、 ハロ、 ヒドロキシル又はシアノである場合を除いて、 ハロ、 C₁ ~ C₆ アルキル、 ヒドロキシル、 シアノ、 C₁ ~ C₆ アルコキシル、 アミノ、 モノ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、 ジ - C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、 C₃ ~ C₈ シクロアルキル、 C₆ ~ C₁₀ アリール、 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル及び 5 員又は 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される 1 つ又は複数の置換基で任意に置換されており； あるいは - Q₆ - T₆ はオキソである。

【0105】

例えば、 R₆ は C₆ ~ C₁₀ アリール又は 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、 その各々が独立に、 1 つ又は複数の - Q₂ - T₂ で任意に置換されており、 ここで、 Q₂ は結合又は C₁ ~ C₃ アルキルリンカーであり、 T₂ は H、 ハロ、 シアノ、 - OR_a、 - NR_aR_b、 - (NR_aR_bR_c)⁺A⁻、 - C(O)NR_aR_b、 - NR_bC(O)R_a、 - S(O)₂R_a 又は R_{S2} であり、 ここで、 R_a 及び R_b は各々独立に H 又は R_{S3} であり、 R_{S2} 及び R_{S3} は各々独立に C₁ ~ C₆ アルキルであり、 あるいは R_a 及び R_b は、 それらが結合している N 原子と一緒に 0 又は 1 個の追加のヘテロ原子を有する 4 ~

10

20

30

40

50

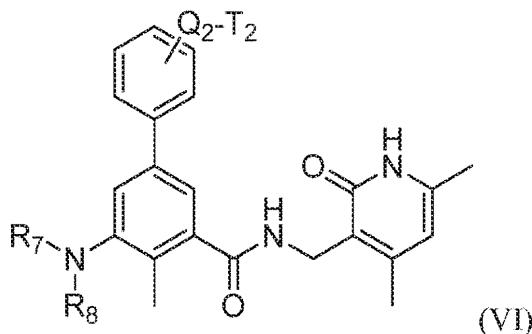
7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_{S_2} と、 R_{S_3} と、 R_a 及び R_b で形成された4～7員ヘテロシクロアルキル環との各々は独立に、1つ又は複数の- Q_3 - T_3 で任意に置換されており、ここで、 Q_3 は結合又は C_1 ～ C_3 アルキルリンカーであり、 T_3 はハロ、 C_1 ～ C_6 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 OR_d 、- $S(O)_2R_d$ 及び- NR_dR_e からなる群から選択され、 R_d 及び R_e は各々独立にH又は C_1 ～ C_6 アルキルであり、又は- Q_3 - T_3 はオキソであり；あるいは任意の2つの隣接する- Q_2 - T_2 は、それらが結合している原子と一緒に、N、O及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を任意に含む5員又は6員環を形成する。

〔 0 1 0 6 〕

例えば、本開示の化合物は式（V I）：

10

【化 1 4】

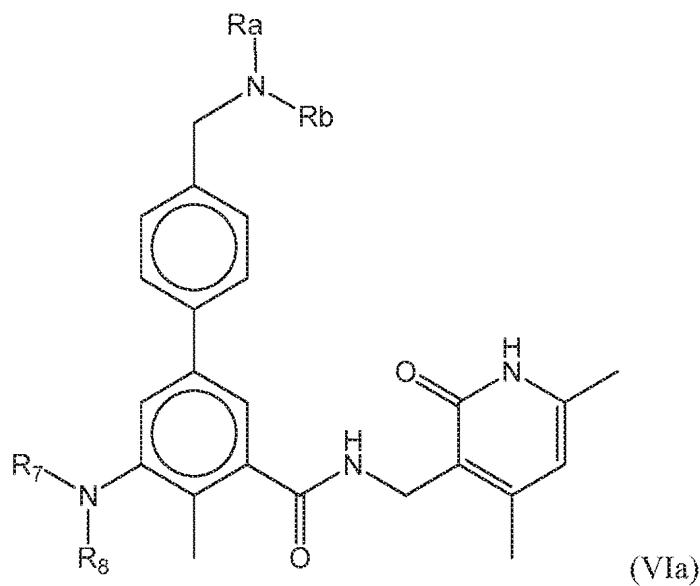


20

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、式中、 Q_2 は結合リンカーやメチルリンカーや T_2 は H、ハロ、-OR_a、-NR_aR_b、-(NR_aR_bR_c)⁺A⁻、又は S(O)₂NR_aR_b であり、R₇ はピペリジニル、テトラヒドロピラン、シクロペンチル、又はシクロヘキシルであり、それぞれ 1 つの -Q₅-T₅ で任意に置換され、R₈ はエチルである。

本開示は、式（V I a）：

【化 1 5 】



30

40

の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルを提供し、式中、R₇、R₈、R_a、及びR_bは本明細書で定義される。

【 0 1 0 7 】

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

【 0 1 0 8 】

例えば、 R_a 及び R_b は各々独立に H、又は 1 つ若しくは複数の -Q₃-T₃ で任意に置換された C₁ ~ C₆ アルキルである。

50

【0109】

例えば、 R_a 及び R_b のうち一方は H である。

【0110】

例えば、 R_a 及び R_b は、それらが結合している N 原子と一緒に、N 原子に加えて 0 又は 1 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル環（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1, 4 - ジアゼパニル、1, 4 - オキサゼパニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、及び同種のもの）を形成し、その環は 1 つ又は複数の - Q_3 - T_3 で任意に置換されている。 10

【0111】

例えば、 R_a 及び R_b は、それらが結合している N 原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル（tetrahydروفuranyl）、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル又はモルホリニルを形成し、これらの環は 1 つ又は複数の - Q_3 - T_3 で任意に置換されている。 20

【0112】

例えば、1 つ又は複数の - Q_3 - T_3 はオキソである。

【0113】

例えば、 Q_3 は結合又は非置換若しくは置換の C_1 ~ C_3 アルキルリンカーである。 20

【0114】

例えば、 T_3 は H、ハロ、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 C_1 ~ C_3 アルキル、 OR_d 、 $COOR_d$ 、- $S(O)_2R_d$ 又は - NR_dR_e である。 30

【0115】

例えば、各々独立に H 又は C_1 ~ C_6 アルキルである R_d 及び R_e 。

【0116】

例えば、 R_7 は C_3 ~ C_8 シクロアルキル又は 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、各々が 1 つ又は複数の - Q_5 - T_5 で任意に置換されている。 30

【0117】

例えば、 R_7 はピペリジニル、テトラヒドロピラン、テトラヒドロ - 2H - チオピラニル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、ピロリジニル又はシクロヘプチルであり、各々が 1 つ又は複数の - Q_5 - T_5 で任意に置換されている。

【0118】

例えば、 R_7 はシクロペンチル、シクロヘキシリル又はテトラヒドロ - 2H - チオピラニルであり、その各々が 1 つ又は複数の - Q_5 - T_5 で任意に置換されている。

【0119】

例えば、 Q_5 は $NHC(O)$ であり、 T_5 は C_1 ~ C_6 アルキル又は C_1 ~ C_6 アルコキシ、各々である。 40

【0120】

例えば、1 つ又は複数の - Q_5 - T_5 はオキソである。

【0121】

例えば、 R_7 は 1 - オキシド - テトラヒドロ - 2H - チオピラニル又は 1, 1 - ジオキシド - テトラヒドロ - 2H - チオピラニルである。

【0122】

例えば、 Q_5 は結合であり、 T_5 はアミノ、モノ - C_1 ~ C_6 アルキルアミノ、ジ - C_1 ~ C_6 アルキルアミノである。

【0123】

例えば、 Q_5 は CO 、 $S(O)_2$ 又は $NHC(O)$ であり、 T_5 は C_1 ~ C_6 アルキル、 C_1 ~ C_6 アルコキシリル、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル又は 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキ 50

ルである。

【 0 1 2 4 】

例えば、R₈はH、又はハロ、ヒドロキシル、COOH、C(=O)O-C₁～C₆アルキル、シアノ、C₁～C₆アルコキシル、アミノ、モノ-C₁～C₆アルキルアミノ及びジ-C₁～C₆アルキルアミノからなる群から選択される1つ又は複数の置換基で任意に置換されているC₁～C₆アルキルである。

〔 0 1 2 5 〕

例えば、R₈はH、メチル又はエチルである。

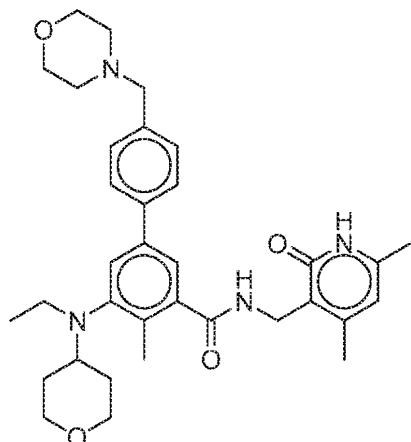
【 0 1 2 6 】

本開示の方法に適した式(I)～(VIA)の他の化合物は、米国特許出願公開第20120264734号明細書及び米国特許出願公開第20140107122号明細書に記載され、その内容をその全体の参照により本明細書に援用する。本開示の化合物は、一緒に、連続的に、又は交互に投与するのに適した、1つ又は複数の他の治療薬又は処置様式との併用療法の一部としての投与に適している。

[0 1 2 7]

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法に適した化合物は、E P Z - 6 4 3 8 (タゼメトスマット) :

【化 1 6】



又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 1 2 8 】

本明細書に記載されるように、EPZ-6438又はその薬学的に許容される塩は、W
T EZH2及び変異EZH2の両方を標的とするのに強力である。EPZ-6438は
、経口投与可能であり、そして他のヒストンメチルトランスフェラーゼと比較してEZH
2に対して高い選択性を有する（すなわち、Kiよりも>20,000倍の選択性）。重要なことに、EPZ-6438は、インビトロで遺伝的に定義された癌細胞の死滅をもたらす標的メチルマーク阻害を有する。動物モデルはまた、標的メチルマークの阻害後に持続的なインビボ効果を示した。本明細書に記載の臨床試験結果はまた、EPZ-6438
の安全性及び有効性を実証する。

【 0 1 2 9 】

いくつかの実施形態では、E P Z - 6 4 3 8 又はその薬学的に許容される塩は、胚中心由来リンパ腫を治療するために、毎日約 1 0 0 m g ~ 約 3 2 0 0 m g 、例えば、約 1 0 0 m g B I D ~ 約 1 6 0 0 m g B I D (例えば、1 0 0 m g B I D 、2 0 0 m g B I D 、4 0 0 m g B I D 、8 0 0 m g B I D 、又は 1 6 0 0 m g B I D) の用量で対象に投与される。

[0 1 3 0]

いくつかの実施形態では、E P Z - 6 4 3 8 又はその薬学的に許容される塩は、第 2 の治療薬、例えば、R - C H O P、B C L 阻害剤、又はB C R 阻害剤の 1 つ又は複数の成分

と組み合わせて（同時に又は連続して）投与される。併用療法のための治療薬は、例えば、A lisertib、ダサチニブ、エンザスタウリン、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ルキソリチニブ、Fedratinib、トファシチニブ、JQ1、メトトレキサート、レナリドミド、OG-L002、及びGSK-J4から選択される；好ましくは、A lisertib、エンザスタウリン、ベムラフェニブ、ダサチニブ、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、及びJQ1から選択される、又は好ましくは、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、及びJQ1から選択される、又は好ましくは、A lisertib、エンザスタウリン、及びベムラフェニブから選択される。例えば、EPZ-6438又はその薬学的に許容される塩（いずれも図1～6では「EPZ-6438」として示される）は、変異又はWT EZH2胚中心リンパ腫細胞株のいずれかを保有する細胞株においてBCR/PI3K経路を標的とする薬物と組み合わせると相加効果又は相乗効果のいずれかを有する。例えば、図1及び図3、並びに表2及び表3を参照されたい。ABCリンパ腫細胞株がEPZ-6438とBCR/PI3K経路を標的とする薬物との組み合わせに暴露されたときに、ABCリンパ腫細胞株には効果が観察されなかった。重要なことに、EPZ-6438は、BCR/PI3K経路を標的とする薬物と組み合わせられると、GCBリンパ腫細胞株がWT又は変異EZH2タンパク質を含むかどうかにかかわらず、胚中心B細胞リンパ腫（GCBリンパ腫）細胞株において相乗効果を示す。

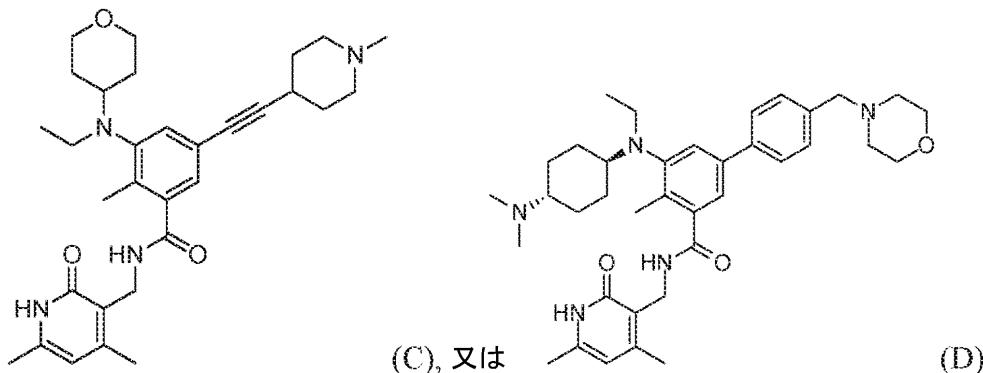
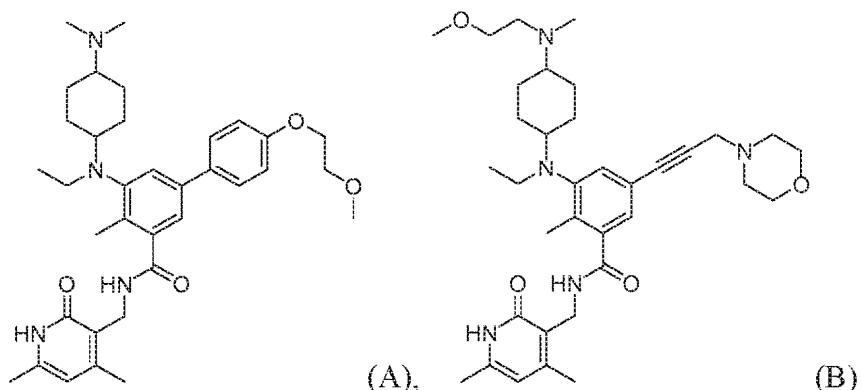
【0131】

併用療法の他の実施形態又は例は、同時係属中の出願、すなわち国際出願PCT/US2014/069167号明細書及び国際公開第2013/155464号として公開された国際出願PCT/US2013/036452号明細書に記載され、それぞれの内容をその全体の参照により本明細書に援用する。

【0132】

いくつかの実施形態では、本明細書に提示される任意の方法で使用することができる化合物（例えば、EZH2阻害剤）は：

【化17】



10

20

30

40

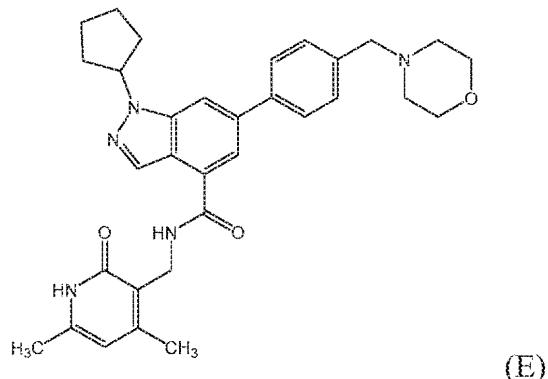
50

又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩及び溶媒和物である。

【0133】

特定の実施形態では、本明細書で提示されるいずれの方法にも使用できる化合物は、化合物E：

【化18】



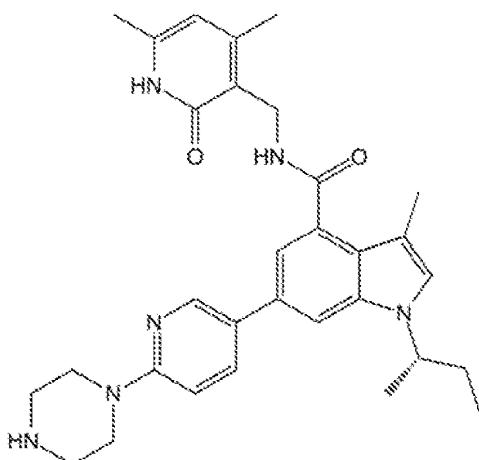
10

又はその薬学的に許容される塩である。

【0134】

いくつかの実施形態では、本明細書で提示されるいずれの方法にも使用できる化合物（例えば、EZ H2阻害剤）は、以下の式：

【化19】



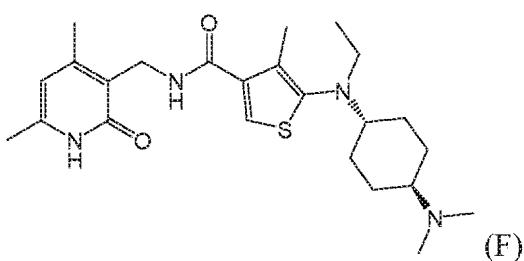
30

を有するGSK-126、その光学異性体、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0135】

いくつかの実施形態では、本明細書で提示されるいずれの方法にも使用できる化合物は、化合物F：

【化20】



40

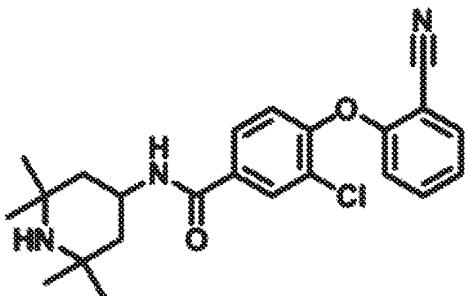
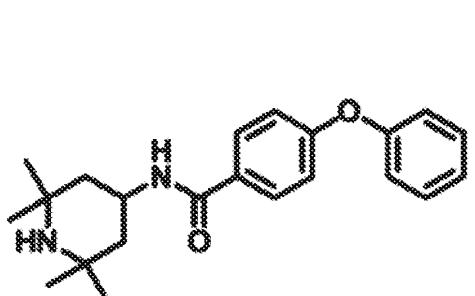
又はその光学異性体、又はその薬学的に許容される塩及び溶媒和物である。

50

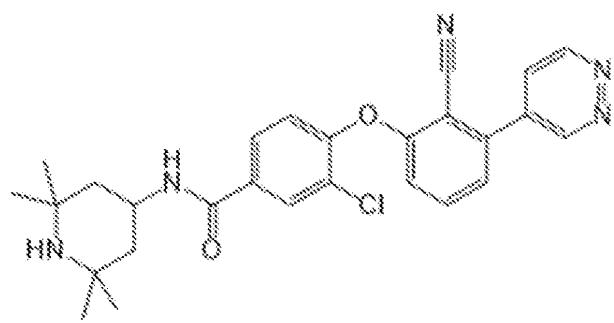
【0136】

特定の実施形態では、本明細書で提示されるいづれの方法にも使用できる化合物（例えば、EZ H 2 阻害剤）は、化合物 G a ~ G c :

【化21】



10



20

のいづれか、又はその光学異性体、薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0137】

特定の実施形態では、本明細書に提示される任意の方法で使用することができる化合物（例えば、EZ H 2 阻害剤）は、C P I - 1 2 0 5 又はG S K 3 4 3 である。

【0138】

さらなる適切なEZ H 2 阻害剤は、当業者には明らかであろう。本明細書で提供される戦略、治療法、方法、組み合わせ、及び組成物のいくつかの実施形態では、EZ H 2 阻害剤は、米国特許第8,536,179号明細書（他の化合物の中でもG S K - 1 2 6 を記載しており、国際公開第2011/140324号パンフレットに対応する）に記載されているEZ H 2 阻害剤であり、それぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する。

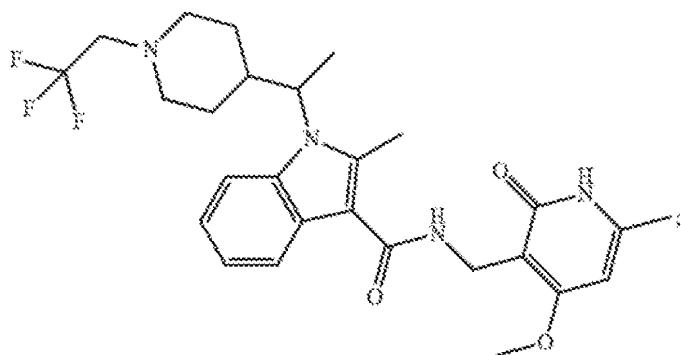
30

【0139】

本明細書で提供される戦略、治療法、方法、組み合わせ、及び組成物のいくつかの実施形態では、EZ H 2 阻害剤は、国際公開第2014/124418号パンフレットとして公開された国際出願P C T / U S 2 0 1 4 / 0 1 5 7 0 6号明細書、国際公開第2013/120104号パンフレットとして公開された国際出願P C T / U S 2 0 1 3 / 0 2 5 6 3 9号明細書、及び米国特許出願公開第2015/0368229号明細書として公開された米国特許出願第14/839,273号明細書に記載されているEZ H 2 阻害剤であり、これらの特許文献のそれぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する。本明細書で提供される戦略、処置様式、方法、組み合わせ、及び組成物のいくつかの実施形態では、EZ H 2 阻害剤は式：

40

【化22】



10

の化合物又はその薬学的に許容される塩である（例えば、その内容を本明細書に援用する米国特許出願第2015/0368229号明細書を参照）。

【0140】

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

20

【0141】

ある種の実施形態では、直鎖又は分岐アルキルは6個以下の炭素原子（例えば、直鎖のC₁～C₆、分岐鎖のC₃～C₆）を有し、別の実施形態では、直鎖又は分岐アルキルは4個以下の炭素原子を有する。

【0142】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、3～30個の炭素原子（例えば、C₃～C₁₀）を有する飽和又は不飽和の、非芳香族炭化水素単環又は多環（例えば、縮合環、架橋環又はスピロ環）系をいう。シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル及びアダマンチルが挙げられるが、これに限定されるものではない。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、別段の指定のない限り、1つ又は複数のヘテロ原子（O、N、S又はSeなど）を有する、飽和又は不飽和の非芳香族の、3～8員単環系、7～12員二環系（縮合環、架橋環又はスピロ環）又は11～14員三環系（縮合環、架橋環又はスピロ環）をいう。ヘテロシクロアルキル基の例として、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサンニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、1,4-ジアゼパニル、1,4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル及び同種のものが挙げられるが、これに限定されるものではない。

30

40

【0143】

「任意に置換されたアルキル」という用語は、非置換アルキル、又は炭化水素骨格の1つ又は複数の炭素上の1つ又は複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルキ

50

ルをいう。こうした置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシリ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシリ、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分若しくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

10

【0144】

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

20

【0145】

本明細書で使用する場合、「アルキルリンカー」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅又はC₆直鎖(線状)飽和二価脂肪族炭化水素基、及びC₃、C₄、C₅又はC₆分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、C₁～C₆アルキルリンカーは、C₁アルキルリンカー基、C₂アルキルリンカー基、C₃アルキルリンカー基、C₄アルキルリンカー基、C₅アルキルリンカー基及びC₆アルキルリンカー基を含むことを意図している。アルキルリンカーの例として、以下に限定されるものではないが、メチル(-CH₂-)、エチル(-CH₂CH₂-)、n-プロピル(-CH₂CH₂CH₂-)、i-プロピル(-CH₂CH₃CH₂-)、n-ブチル(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、s-ブチル(-CH₂CH₃CH₂CH₂-)、i-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂-)、n-ペンチル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、s-ペンチル(-CH₂CH₃CH₂CH₂CH₂-)又はn-ヘキシリ(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)など1～6個の炭素原子を有する部分が挙げられる。

30

【0146】

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

【0147】

「任意に置換されたアルケニル」という用語は、非置換アルケニル、又は1つ又は複数の炭化水素骨格の炭素原子上の1つ又は複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルケニルをいう。こうした置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシリ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシリ、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリール

40

50

チオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリール又は芳香族部分若しくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

【0148】

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

10

【0149】

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

20

【0150】

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

30

【0151】

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

40

【0152】

「ヘテロアリール」基は、環構造に1～4個のヘテロ原子を有すること以外は上記で定義したようなアリール基であり、「複素環アリール」又は「複素芳香族化合物」ということもある。本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子と、窒素、酸素及び硫黄からなる群から独立に選択される1つ又は複数のヘテロ原子、例えば1個若しくは1～2個若しくは1～3個若しくは1～4個若しくは1～5個若しくは1～6個のヘテロ原子、又は、例えば1個、2個、3個、4個、5個若しくは6個のヘテロ原子とからなる安定な5員、6員若しくは7員单環式又は7員、8員、9員、10員、11員若しくは12員二環式芳香族複素環式環を含むことを意図している。窒素原子は置換されていても、あるいは置換されていてもよい（すなわち、N、あるいは、RがH又は定義された他の置換基であるN R）。窒素ヘテロ原子及び硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化さ

50

れてもよい（すなわち、N、O及びS（O）_p、式中、p = 1又は2）。芳香族複素環のS原子及びO原子の総数は、1以下である点に留意されたい。

【0153】

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

【0154】

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

10

【0155】

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

【0156】

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環は、1つ又は複数の環位置（例えば、環形成炭素又はNなどのヘテロ原子）において上記のような置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む）、アシリルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール又は芳香族部分若しくは芳香族複素環部分で置換されていてもよい。アリール及びヘテロアリール基はさらに、多環式系（例えば、テトラリン、メチレンジオキシフェニル）を形成するように、芳香族でない脂環式環又は複素環式環と縮合していても、あるいは架橋していてもよい。

20

【0157】

本明細書で使用する場合、「炭素環（carbocycle）」又は「炭素環（carboncyclic ring）」は、そのいずれもが飽和でも、不飽和でも、あるいは芳香族でもよい、特定の数の炭素を有する任意の安定な単環式、二環式又は三環式環を含むことを意図している。炭素環は、シクロアルキル及びアリールを含む。例えば、C₃～C₁₄炭素環は、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個又は14個の炭素原子を有する単環式、二環式又は三環式環を含むことを意図している。炭素環の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル及びテトラヒドロナフチルがあるが、これに限定されるものではない。炭素環の定義には、架橋環も含まれ、例えば、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン及び[2.2.2]ビシクロオクタンがある。架橋環は、1個又は複数

30

40

50

個の炭素原子が 2 個の隣接しない炭素原子を連結すると生じる。いくつかの実施形態では、架橋環は、1 個又は 2 個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換する点に注意されたい。環が架橋されると、当該環について記載された置換基も架橋上に存在してもよい。さらに縮合環（例えば、ナフチル、テトラヒドロナフチル）及びスピロ環も含まれる。

【 0 1 5 8 】

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

【 0 1 5 9 】

複素環式基の例として、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン、ベンゾチオフラン、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラン、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール 5 (4H)-オン、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシンドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、ブテリジニル、ブリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル及びキサンテニルがあるが、これに限定されるものではない。

【 0 1 6 0 】

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

10

20

30

40

50

て製剤化することに耐えるのに十分に強いことを示すことを意図する。

【0161】

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

【0162】

任意の可変基（例えば、R₁）が、ある化合物の任意の構成要素又は式に2回以上存在する場合、その各存在時の定義は、その他のすべての存在時の定義と無関係である。したがって、例えば、ある基が0～2のR₁部分で置換されているように示される場合、その基は、最大2つのR₁部分で任意に置換されていてもよく、各存在時のR₁は、R₁の定義から独立に選択される。さらに、置換基及び／又は可変基の組み合わせも許容されるが、こうした組み合わせの結果、安定な化合物が得られる場合に限られる。

10

【0163】

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

【0164】

本明細書で使用する場合、「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードをいう。「過ハロゲン化」という用語は一般に、ある部分においてすべての水素原子がハロゲン原子で置き換えられていることをいう。「ハロアルキル」又は「ハロアルコキシル」という用語は、1つ又は複数のハロゲン原子で置換されたアルキル又はアルコキシルをいう。

20

【0165】

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

【0166】

「カルボキシル」という用語は、-COOH又はそのC₁～C₆アルキルエステルをいう。

30

【0167】

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

40

【0168】

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

【0169】

50

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

【0170】

「アルコキシ」又は「アルコキシル」という用語は、酸素原子に共有結合した置換及び非置換アルキル基、アルケニル基及びアルキニル基を含む。アルコキシ基又はアルコキシルラジカルの例として、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基及びペントキシ基があるが、これに限定されるものではない。置換アルコキシ基の例として、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ及びアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、又は芳香族部分又は芳香族複素環部分などの基で置換されていてもよい。ハロゲン置換アルコキシ基の例として、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ及びトリクロロメトキシがあるが、これに限定されるものではない。

10

20

30

40

50

【0171】

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

【0172】

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

【0173】

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

【0174】

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

【0175】

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

10

【0176】

本明細書で使用する場合、「アミン」又は「アミノ」は、非置換又は置換NH₂をいう。「アルキルアミノ」は、-NH₂の窒素が少なくとも1つのアルキル基に結合している化合物の基を含む。アルキルアミノ基の例として、ベンジルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、フェニルアミノなどが挙げられる。「ジアルキルアミノ」は、-NH₂の窒素が少なくとも2つの別のアルキル基に結合している基を含む。ジアルキルアミノ基の例として、ジメチルアミノ及びジエチルアミノがあるが、これに限定されるものではない。「アリールアミノ」及び「ジアリールアミノ」はそれぞれ、窒素が少なくとも1つ又は2つのアリール基に結合している基を含む。「アミノアリール」及び「アミノアリールオキシ」は、アミノで置換されたアリール及びアリールオキシをいう。「アルキルアリールアミノ」、「アルキルアミノアリール」又は「アリールアミノアルキル」は、少なくとも1つのアルキル基及び少なくとも1つのアリール基に結合しているアミノ基をいう。「アルカミノアルキル」は、アルキル基にも結合している窒素原子に結合したアルキル基、アルケニル基又はアルキニル基をいう。「アシルアミノ」は、窒素がアシル基に結合している基を含む。アシルアミノの例として、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、カルバモイル基及びウレイド基があるが、これに限定されるものではない。

20

【0177】

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

30

【0178】

窒素を含む本開示の化合物は、本明細書に開示されるいづれの方法にも好適な他の化合物を得るため、酸化剤（例えば、3-クロロペルオキシ安息香酸（mCPBA）及び/又は過酸化水素）を用いた処理によりN-オキシドに変換してもよい。したがって、図示し特許請求の範囲に記載されているすべての窒素含有化合物は、原子価及び構造が許容される場合、図示した化合物及びそのN-オキシド誘導体（N-O又はN⁺-O⁻と表記することがある）の両方を含むものと見なされる。さらに、他の例では、本開示の化合物中の窒素は、N-ヒドロキシ化合物又はN-アルコキシ化合物に変換してもよい。例えば、N-ヒドロキシ化合物は、酸化剤、例えばm-CPBAによる親アミンの酸化により調製することができる。図示し特許請求の範囲に記載されているすべての窒素含有化合物はさらに、原子価及び構造が許容される場合、図示した化合物とそのN-ヒドロキシ（すなわち

40

50

、N-OH)誘導体及びN-アルコキシ(すなわち、N-OR(式中、Rは置換若しくは非置換C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルケニル、C₁~C₆アルキニル、3~14員炭素環又は3~14員複素環である))誘導体との両方を包含する。

【0179】

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

10

【0180】

同一でない4つの置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。

【0181】

「キラル異性体」は、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして存在しても、あるいは「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物として存在してもよい。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置(R又はS)により特徴付けてもよい。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間配置をいう。検討対象のキラル中心に結合した置換基は、Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelogに従いランク付けされる。(Cahn et al., Angew. Chem. Int. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

20

【0182】

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

30

【0183】

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

30

【0184】

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

40

【0185】

「互変異性体」は、2つ以上の構造異性体が平衡状態で存在し、ある異性体型から別の異性体型に容易に変換される、それらの構造異性体の1つである。この変換の結果、水素原子が、隣接する共役二重結合の変化を伴って形式的に移動する。互変異性体は、溶液中で互変異性体のセットの混合物として存在する。互変異性が可能である溶液においては、

50

互変異性体の化学平衡に達する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒及びpHを含むいくつかの要因によって異なる。互変異性化により相互変換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

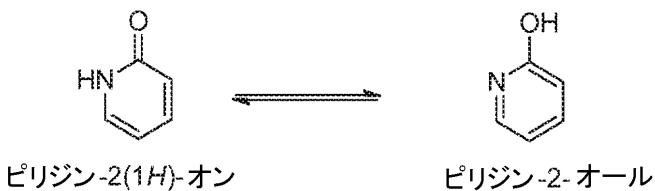
【0186】

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

【0187】

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

【化23】



10

20

【0188】

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

【0189】

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

30

40

【0190】

加えて、本開示の化合物、例えば、化合物の塩は、水和若しくは非水和(無水)形態で存在しても、あるいは他の溶媒分子との溶媒和物として存在してもよい。水和物の非限定的な例として、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例として、

50

エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

【0191】

「溶媒和物」は、化学量論量あるいは非化学量論量の溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。一部の化合物は、結晶性固体状態で一定のモル比の溶媒分子を捕捉する傾向があり、したがって溶媒和物を形成する。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコラートである。水和物は1つの物質分子と1つ又は複数の水分子の組み合わせにより形成され、水はその分子状態をH₂Oとして維持する。

【0192】

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

10

【0193】

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

20

【0194】

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

20

【0195】

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

30

【0196】

ある種の実施形態では、「併用療法」は、各治療剤が異なる時点で投与される、これらの治療剤の逐次的な投与、並びに2つ以上の治療剤又はこれらの治療剤の少なくとも2つの同時又は実質的に同時の投与を包含することを意図する。同時投与は、例えば、固定比率の各治療剤を含有する单一カプセル剤又は治療剤の各々についての複数の单一カプセル剤を被検体に投与することによって達成することができる。各治療剤の逐次的又は実質的に同時の投与は、以下に限定されるものではないが、経口経路、静注経路、筋肉内経路及び粘膜組織による直接吸収を含む、任意の適切な経路により達成することができる。治療剤は、同じ経路により又は異なる経路により投与することができる。例えば、選択された併用の最初の治療剤は静脈内注射により投与することができ、一方他の治療剤は経口投与することができる。あるいは、例えば、治療剤をすべて経口投与することも、又は静脈内注射により投与することもできる。治療剤はまた交互に投与してもよい。

40

【0197】

本開示のある種の態様では、本開示で注目する併用療法は、疾患又は癌の処置において相乗効果をもたらし得るものである。「相乗効果」は、治療剤の併用の効力が単独投与されたいずれの薬剤の効果の合計よりも大きい場合として定義される。相乗効果はまた、化合物又は他の治療剤のいずれについても単剤として投与することによって達成することができない効果でもあり得る。相乗効果には、以下に限定されるものではないが、腫瘍サイ

50

ズの縮小、腫瘍増殖の阻害又は被検体の生存期間の延長による癌処置の効果が含まれる。相乗効果にはまた、癌細胞生存率の低下、癌細胞死の誘導及び癌細胞増殖の阻害又は遅延も含まれ得る。

【0198】

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

10

【0199】

別の態様では、本開示の組成物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、アナログ若しくは誘導体は、放射線療法と併用して投与することができる。放射線療法はまた、多剤療法の一部として、本開示の組成物及び本明細書に記載の別の化学療法剤と併用して適用することもできる。

【0200】

併用療法は、例えば、E P Z - 6 4 3 8 と1つ又は複数の他の治療剤との各々が別個に製剤され、投与されるような2種以上の薬剤を投与することによって、又は単一製剤にした2種以上の薬剤を投与することによって、達成され得る。他の併用もまた、併用療法に包含される。例えば、2剤を一緒に製剤し、第3の薬剤を含む別個の製剤と併せて投与することができる。併用療法における2種以上の薬剤は同時に投与することができるが、そうである必要はない。例えば、第1の薬剤(又は薬剤の併用)の投与は、第2の薬剤(又は薬剤の併用)の投与の数分前、数時間前、数日前又は数週間前にすることができる。したがって、2種以上の薬剤は、互いに数分以内、若しくは互いに1、2、3、6、9、12、15、18若しくは24時間以内、若しくは互いに1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14日以内、又は互いに2、3、4、5、6、7、8、9若しくは10週間以内に投与することができる。場合によっては、間隔をさらに一層長くすることが可能である。多くの場合、併用療法に使用される2種以上の薬剤は患者の体内に同時に存在することが望ましいが、そうである必要はない。

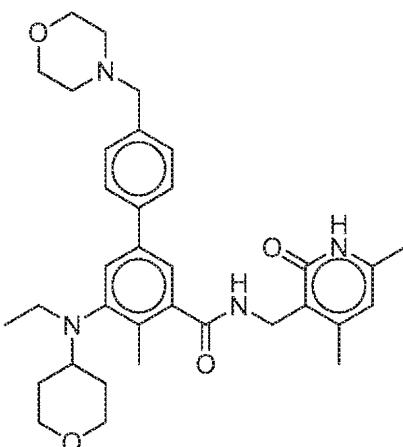
20

【0201】

本開示はまた、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩と、本明細書に開示している1つ又は複数の他の治療剤とを、薬学的に好適なキャリア又は賦形剤と混合して、本明細書に記載の疾患又は状態を処置又は予防するための用量で含む医薬組成物も提供する。一態様では、本開示はまた、本開示の任意の化合物又はその薬学的に許容される塩と、1つ又は複数の治療剤とを、薬学的に好適なキャリア又は賦形剤と混合して、本明細書に記載の疾患又は状態を処置又は予防するための用量で含む医薬組成物も提供する。別の態様では、本開示はまた、E P Z - 6 4 3 8

30

【化24】



10

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

【0202】

いくつかの実施形態では、EPZ-6438の医薬組成物は、Alisertib、ダサチニブ、エンザスタウリン、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ルキソリチニブ、Fedratinib、トファシチニブ、JQ1、メトトレキサート、レナリドミド、OG-L002、及びGSK J4から選択される（好ましくは、ダサチニブ、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、及びJQ1から選択される、又は好ましくは、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、及びJQ1から選択される）別の治療薬の医薬組成物と同時に投与される。別の実施形態では、EPZ-6438の医薬組成物は、Alisertib、ダサチニブ、エンザスタウリン、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ルキソリチニブ、Fedratinib、トファシチニブ、JQ1、メトトレキサート、レナリドミド、OG-L002、及びGSK J4から選択される（好ましくは、ダサチニブ、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、及びJQ1から選択される、又は好ましくは、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、及びJQ1から選択される）別の治療薬とEPZ-6438との組み合わせ投与の前に投与される。さらに別の実施形態では、EPZ-6438の医薬組成物は、Alisertib、ダサチニブ、エンザスタウリン、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ルキソリチニブ、Fedratinib、トファシチニブ、JQ1、メトトレキサート、レナリドミド、OG-L002、及びGSK J4から選択される（好ましくは、ダサチニブ、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、及びJQ1から選択される、又は好ましくは、GDC0068、GSK1070916、GSK2126458、GSK690693、及びJQ1から選択される）別の治療薬とEPZ-6438との組み合わせ投与の後に投与される。

20

30

40

50

【0203】

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

療剤とを 1 つの医薬組成物に製剤化することができる。

【 0 2 0 4 】

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

10

【 0 2 0 5 】

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

20

【 0 2 0 6 】

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

【 0 2 0 7 】

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

30

【 0 2 0 8 】

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

40

【 0 2 0 9 】

「治療有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、特定された疾患又は状態を処置、軽減又は予防する、あるいは検出可能な治療効果又は阻害効果を示す医薬剤の量をいう。効果は、当該技術分野において公知の任意のアッセイ方法により検出することができ

50

る。被検体の正確な有効量は、被検体の体重、大きさ及び健康；その状態の性質及び程度；並びに投与のために選択した治療法又は併用療法によって異なる。例えば、EZH2阻害剤の治療有効量は、EZH2野生型胚中心B細胞リンパ腫を有する患者とEZH2変異胚中心B細胞リンパ腫を有する患者とで異なり得る。所与の状況での治療有効量は、臨床医の技量及び判断の範囲内である日常的な実験によって決定することができる。

【0210】

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

【0211】

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

10

20

【0212】

投薬量及び投与は、十分なレベルの活性剤を与えるか、又は所望の効果を維持するように調整される。考慮に入れてもよい因子として、病状の重症度、被検体の一般的な健康状態、被検体の年齢、体重及び性別、食事、投与の時間及び頻度、薬剤の組み合わせ、反応感受性、並びに治療に対する容忍性／反応が挙げられる。長時間作用性医薬組成物は、特定の製剤の半減期及びクリアランス速度によって3～4日毎、毎週あるいは2週に1回投与してもよい。

30

【0213】

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

【0214】

注射用途に好適な医薬組成物は、無菌水溶液（水溶性の場合）又は分散液、及び必要に応じて調製される無菌注射用溶液又は分散液用の無菌粉末を含む。静脈内投与では、好適なキャリアとして、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF, Parsippany, N.J.）又はリン酸塩緩衝生理食塩水（PBS）が挙げられる。すべての場合において、組成物は無菌でなければならず、シリンジ操作が容易である程度の流動性があるべきである。組成物は、製造及び保存条件下で安定でなければならず、細菌及び真菌などの混入微生物の作用を防止しなければならない。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコール並びに同種のもの）及びこれらの好適な混合物を含む溶媒又は分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合には、必要とされる粒度の維持により、及び界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサール及び同種のものの使用により達成することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖、多価ア

40

50

ルコール、例えばマンニトール及びソルビトール、並びに塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の吸収の持続化は、組成物に吸収を遅らせる薬、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを含ませることにより行うことができる。

【0215】

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

10

【0216】

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

20

【0217】

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

【0218】

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

30

【0219】

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

40

【0220】

投与のしやすさ及び投薬量の均一性のため、経口又は非経口組成物を投薬単位剤形で製剤化すると特に有利である。投薬単位剤形とは、本明細書で使用する場合、単位投薬量として処置対象の被検体に適した物理的に分離した単位をいい、各単位は、必要とされる薬

50

学的キャリアと共に、所望の治療効果を発揮するように計算された所定量の活性化合物を含む。本開示の投薬単位剤形の規格は、活性化合物の特有の特徴及び達成されるべき個々の治療効果により決定され、それらに直接左右される。

【0221】

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

10

20

20

【0222】

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

【0223】

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

【0224】

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

30

40

【0225】

薬学的に許容される塩の他の例として、ヘキサン酸、シクロヘンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファー

50

スルホン酸、4-メチルビシクロ-[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ムコン酸及び同種のものが挙げられる。本開示はさらに、親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、又はアルミニウムイオンに置き換えられている場合、あるいは有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン及び同種のものと配位している場合に形成される塩を包含する。

【0226】

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

10

【0227】

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

【0228】

本組成物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、経口、経鼻、経皮、経肺、吸入、口腔内、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸内、胸膜内、髄腔内及び非経口で投与される。いくつかの実施形態では、化合物は経口投与される。当業者であれば、特定の投与経路の利点を認識するであろう。

20

【0229】

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

【0230】

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

30

【0231】

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

40

【0232】

本明細書で使用される「それを必要とする対象」は、胚中心由来リンパ腫を有する対象、又は全人口と比較してそのような障害を発症するリスクの高い対象である。それを必要とする対象は前癌状態を有し得る。「対象」には哺乳動物が含まれる。哺乳動物は、例えば、あらゆる哺乳動物、例えば、ヒト、靈長類、鳥類、マウス、ラット、家禽、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、又はブタであり得る。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【0233】

50

本開示の対象には、胚中心由来リンパ腫と診断された、その症状を有する、又はそれを発症するリスクのあるあらゆるヒト対象が含まれる。本開示の対象には、変異 E Z H 2 又は W T E Z H 2 を発現する、又は E Z H 2 遺伝子に変異を有する、又は野生型 E Z H 2 遺伝子を有するあらゆるヒト対象が含まれる。例えば、変異 E Z H 2 は、1つ又は複数の変異を含み、この変異は、置換、点変異、ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失、又は挿入、又は本明細書に記載の任意の他の E Z H 2 変異である。

本開示の対象には、P M B C L と診断された、その症状を有する、又は P M B C L を発症するリスクのあるあらゆるヒト対象も含まれる。本開示の対象には、変異 E Z H 2 又は W T E Z H 2 を発現する、又は E Z H 2 遺伝子に変異を有する、又は野生型 E Z H 2 遺伝子を有するあらゆるヒト対象が含まれる。例えば、変異型 E Z H 2 は1つ又は複数の変異を含み、その変異は置換、点変異、ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失若しくは挿入又は本明細書に記載の他の任意の E Z H 2 変異である。

【0234】

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

【0235】

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

【0236】

被検体はまた、E Z H 2 ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤又は他の任意の治療剤に対して耐性を示すこともある。

【0237】

本開示はまた、胚中心由来リンパ腫又は原発性縦隔大細胞型B細胞リンパ腫 (P M B C L) を有する対象のための治療法を選択する方法を特徴とする。この方法は：対象からの試料における本明細書に記載の1つ又は複数のE Z H 2 変異の存在の有無を検出するステップ；及び1つ又は複数のE Z H 2 変異の存在の有無に基づいて、胚中心由来リンパ腫又はP M B C L を処置するための治療法を選択するステップを含む。いくつかの実施形態では、この治療法は、治療有効量の本明細書に記載のE Z H 2 阻害剤を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、治療有効量の第2の治療薬を対象に投与することをさらに含む。E Z H 2 変異又はその非存在は、当技術分野で公知のあらゆる適切な方法を用いて検出することができる。本明細書に記載の方法及び使用は、本開示の組成物（例えば、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を単独で含む、又は本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩と1つ若しくは複数の第2の治療薬との組み合わせを含む組成物）の対象への投与の前及び/又は後に、それを必要とする対象からの試料における本明細書に記載の1つ若しくは複数のE Z H 2 変異の存在の有無を検出するステップを含み得る。

【0238】

本開示は、胚中心由来リンパ腫を有するか又はその発症リスクのある対象についてのオーダーメイド医療、処置、及び/又は癌管理を、対象における本明細書に記載の1つ又は複数のE Z H 2 変異の遺伝子スクリーニングによって提供する。例えば、本開示は、それを必要とする対象における胚中心由来リンパ腫の症状を、治療法に対する対象の反応性を決定して、対象がこの治療法に反応したときに本開示の組成物を対象に投与することによって処置又は軽減する方法を提供する。対象の反応性が決定されたら、治療有効量の組成

10

20

30

40

50

物、例えば、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩を単独で含む、又は本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩と1つ若しくは複数の第2の治療薬との組み合わせを含む組成物を投与することができる。組成物の治療有効量は、当業者が決定することができる。

【0239】

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

10

【0240】

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

20

【0241】

本明細書で使用する場合、「候補化合物」は、その化合物が、研究者又は臨床医が探し求めている細胞、組織、系、動物、又はヒトに所望の生物学的又は医学的応答を誘発する可能性があるかどうかを判定するために、1つ又は複数のインビトロ又はインビボでの生物学的アッセイで既に試験された又はこれから試験される、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を指す。候補化合物は、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。生物学的又は医学的応答は、癌の処置であり得る。生物学的応答又は医学的応答は、細胞増殖性障害の処置又は予防であり得る。インビトロ又はインビボでの生物学的アッセイとしては、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、インビトロ細胞生存率アッセイ、及び本明細書に記載のアッセイなどを挙げることができるが、これに限定されるものではない。

30

【0242】

本明細書で使用する場合、「処置すること（treating）」又は「処置する（treat）」は、疾患、状態、若しくは障害に対応することを目的とする患者の管理及びケアを指し、且つ疾患、状態、若しくは障害の症状又は合併症を緩和するため、あるいは疾患、状態、若しくは障害を根絶するための本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の投与を含む。

40

【0243】

本開示の組成物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、疾患、状態、又は障害を予防するために使用することもできる。本明細書で使用する場合、「予防すること（preventing）」又は「予防する（prevent）」は、疾患、状態、若しくは障害の症状又は合併症の発症を低減又は根絶することを指す。

【0244】

本明細書で使用する場合、「緩和する」という用語は、障害の徵候又は症状の重症度を低下させるプロセスを記載することを意図している。重要なことに、徵候又は症状は、根絶することなく緩和することができる。好ましい実施形態では、本開示の医薬組成物の投与は、徵候又は症状の根絶につながるが、根絶は必須ではない。有効薬用量は、徵候又は症状の重症度を低下させることができることが見込まれる。例えば、複数の部位で起こり得る癌のような障害の徵候又は症状は、癌の重症度が複数の部位の少なくとも1つで低下する場合に緩和される。

50

【0245】

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

10

20

30

【0246】

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

30

【0247】

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

40

【0248】

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

【0249】

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

40

【0250】

癌を処置すると、腫瘍の大きさが小さくなることがある。腫瘍の大きさが小さくなることは、「腫瘍退縮」という場合もある。好ましくは、処置後、腫瘍の大きさは、処置前のその大きさと比較して5%以上縮小し；一層好ましくは、腫瘍の大きさは10%以上縮小

50

し；一層好ましくは20%以上縮小し；一層好ましくは30%以上縮小し；一層好ましくは40%以上縮小し；なお一層好ましくは、50%以上縮小し；最も好ましくは、75%超縮小する。腫瘍の大きさは、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。腫瘍の大きさは、腫瘍の直径として測定してもよい。

【0251】

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

10

【0252】

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

【0253】

癌を処置すると、原発腫瘍部位から離れた他の組織又は器官における転移病変の数が減少することがある。好ましくは、処置後、転移病変の数は、処置前の数と比較して5%以上減少し；一層好ましくは、転移病変の数は10%以上減少し；一層好ましくは20%以上減少し；一層好ましくは30%以上減少し；一層好ましくは40%以上減少し；なお一層好ましくは50%以上減少し；最も好ましくは75%超減少する。転移病変の数は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。転移病変の数は、肉眼又は特定の倍率で観察できる転移病変をカウントすることにより測定することができる。好ましくは、特定の倍率は2倍、3倍、4倍、5倍、10倍又は50倍である。

20

【0254】

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

30

【0255】

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

40

【0256】

癌を処置すると、処置した被検体の集団の平均生存期間が、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、アナログ若しくは誘導体ではない薬剤による単独療法を受けた集団と比較して延長されることがある。好ましくは、平均生存期間は30日を超えて；一層好ましくは60日を超えて；一層好ましくは90日を超えて；最も好ましくは

50

120日を超えて延長される。集団の平均生存期間の延長は、任意の再現可能な手段により測定することができる。集団の平均生存期間の延長は、例えば、集団について活性化合物による処置の開始後の平均生存期間を計算することにより測定してもよい。集団の平均生存期間の延長はまた、例えば、集団について活性化合物による初回処置の終了後の平均生存期間を計算することにより測定してもよい。

【0257】

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

10

【0258】

癌を処置すると、腫瘍の増殖率が低下することができる。好ましくは、処置後、腫瘍の増殖率は処置前の数と比較して少なくとも5%低下し；一層好ましくは、腫瘍の増殖率は少なくとも10%低下し；一層好ましくは少なくとも20%低下し；一層好ましくは少なくとも30%低下し；一層好ましくは少なくとも40%低下し；一層好ましくは少なくとも50%低下し；なお一層好ましくは少なくとも50%低下し；最も好ましくは少なくとも75%低下する。腫瘍の増殖率は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。腫瘍の増殖率は、単位時間当たり腫瘍直径の変化により測定してもよい。

20

【0259】

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

30

【0260】

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

40

【0261】

細胞増殖性障害を処置又は予防すると、増殖している細胞の比率が低下することができる。好ましくは、処置後、増殖している細胞の比率は少なくとも5%；一層好ましくは少なくとも10%；一層好ましくは少なくとも20%；一層好ましくは少なくとも30%；一層好ましくは少なくとも40%；一層好ましくは少なくとも50%；なお一層好ましくは少なくとも50%；最も好ましくは少なくとも75%低下する。増殖している細胞の比率は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。好ましくは、増殖している

50

細胞の比率は、例えば組織サンプルにおいて分裂している細胞数を非分裂細胞の数と比較して定量することにより測定される。増殖している細胞の比率は、分裂指数と等価であり得る。

【0262】

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

10

【0263】

細胞増殖性障害を処置又は予防すると、異常な外観若しくは形態を有する細胞の数又は比率が低下することがある。好ましくは、処置後、異常な形態を有する細胞数は、処置前のその大きさと比較して少なくとも5%減少し；一層好ましくは少なくとも10%減少し；一層好ましくは少なくとも20%減少し；一層好ましくは少なくとも30%減少し；一層好ましくは少なくとも40%減少し；一層好ましくは少なくとも50%減少し；最も好ましくは少なくとも75%減少する。異常な細胞外観又は形態は、任意の再現可能な測定手段により測定することができる。異常な細胞形態は、例えば倒立型培養顕微鏡を用いて顕微鏡観察により測定してもよい。異常な細胞形態は、核異型の形をとることがある。

20

【0264】

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

30

【0265】

本開示の組成物、例えば、本開示の任意の化合物又はその薬学的に許容される塩と、1つ又は複数の他の治療剤、例えば、ブレドニゾンとを含む組成物は、分子標的（例えば、標的タンパク質メチルトランスフェラーゼ）の活性を調節することができる。調節とは、分子標的の活性を刺激又は阻害することをいう。好ましくは、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が、前記化合物が存在しないこと以外は同じ条件下の分子標的の活性と比較して、分子標的の活性を少なくとも2倍刺激又は阻害する場合、この組成物は分子標的の活性を調節する。一層好ましくは、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物が、前記化合物が存在しないこと以外は同じ条件下の分子標的の活性と比較して、分子標的の活性を少なくとも5倍、少なくとも10倍、少な

40

50

くとも 20 倍、少なくとも 50 倍、少なくとも 100 倍刺激又は阻害する場合、この組成物は分子標的の活性を調節する。分子標的の活性は、任意の再現可能な手段により測定することができる。分子標的の活性は、インビトロで測定してもインビトで測定してもよい。例えば、分子標的の活性は、酵素活性アッセイ又はDNA結合アッセイによりインビトロで測定してもよいし、又は分子標的の活性は、レポーター遺伝子の発現をアッセイすることによりインビトで測定してもよい。

【0266】

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

10

【0267】

本明細書で使用する場合、「アイソザイム選択的」という用語は、酵素の第 2 のアイソフォームと比較した際の酵素の第 1 のアイソフォームの優先的な阻害又は刺激（例えば、タンパク質メチルトランスフェラーゼアイソザイム と比較した際のタンパク質メチルトランスフェラーゼアイソザイム の優先的な阻害又は刺激）を意味する。好ましくは、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、生物学的作用を得るのに必要な投薬量で最低 4 倍の差、好ましくは 10 倍の差、一層好ましくは 50 倍の差を示す。好ましくは、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、阻害の範囲全域にわたってこの差を示し、この差は、IC₅₀、すなわち、目的の分子標的の 50 % 阻害で例示される。

20

【0268】

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

【0269】

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

30

【0270】

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

【0271】

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

【0272】

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

40

【0273】

好ましくは、有効量の本開示の組成物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物

50

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

【0274】

本開示の組成物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と細胞を接触させて、癌細胞に選択的に細胞死を誘導する、又はこの癌細胞を活性化することができる。本開示の組成物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と細胞を接触させて、細胞増殖性障害に冒された 1 つ又は複数の細胞に選択的に細胞死を誘導することができる。好ましくは、本開示の組成物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を、それを必要とする被検体に投与して、細胞増殖性障害に冒された 1 つ又は複数の細胞に選択的に細胞死を誘導する。

10

【0275】

本開示は、本開示の組成物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を、それを必要とする被検体に投与することによって、癌を処置又は予防する方法であって、本開示の組成物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与すると、細胞周期（例えば G1、G1/S、G2/M）のうち 1 つ又は複数の期における細胞の蓄積による癌細胞増殖の予防、又は細胞老化の誘導、若しくは腫瘍細胞分化の促進；正常な細胞において相当量の細胞死を起こすことのない、細胞毒性、壞死若しくはアポトーシスによる癌細胞の細胞死の促進、治療係数が少なくとも 2 の動物における抗腫瘍活性のうち 1 つ又は複数が起こる方法に関する。本明細書で使用する場合、「治療係数」とは最大耐量を有効用量で除した値である。

20

【0276】

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

30

40

【実施例】

【0277】

EPZ-6438 と他の治療薬の併用試験

EZH2 阻害剤であるタゼメトスタット (EPZ-6438) は、現在、非ホジキンリンパ腫 (NHL) の処置のための第 I I 相臨床試験で評価中である。EZH2 阻害剤は、NHL の複数の前臨床モデルにおいて抗増殖効果を示しており、タゼメトスタットの第 I 相試験は、B 細胞リンパ腫患者における客観的な臨床反応を報告している。前臨床モデルでは、EZH2 に機能獲得型変異を有するリンパ腫は、野生型 (wt) EZH2 を有するリンパ腫よりも EZH2 阻害に対して一貫して感受性がより高かった。しかしながら、最近の第 I 相データは、客観的反応が wt EZH2 及び変異 EZH2 の両方を有するリンパ

50

腫患者で起きることを実証した。この知見は、正常なB細胞の胚中心表現型の維持、並びにwt及び変異EZH2 B細胞リンパ腫細胞株の両方の分化の制御におけるEZH2の役割を実証する文献での報告と一致している。B細胞成熟とEZH2との間の関係をよりよく理解するために、本発明者らは、wt及び変異EZH2 DLBCL細胞株におけるアポトーシス及び分化を評価した。本発明者らは、変異EZH2を有する細胞が、タゼメトスタット処理後にアポトーシスを受けることを見出した。対照的に、野生型EZH2を有する細胞株は、増殖速度の低下を示し、形質細胞の分化に関する重要な転写抑制因子であるPRDM1を誘導する。さらにこれらの現象を探求するために、本発明者らは、タゼメトスタット及び一次B細胞シグナル伝達経路の阻害剤又は活性化剤と同時処理した細胞におけるアポトーシスを評価した。本発明者らは、タゼメトスタットと、イブルチニブ又はコルチコステロイドのようなB細胞活性化阻害剤との組み合わせが、wt及び変異EZH2細胞株の両方において相乗効果を示すを見出した。さらに、イブルチニブと組み合わせると、タゼメトスタットは、wt細胞株においてアポトーシスを誘導することが見出された。B細胞共刺激分子である組換えCD40Lの添加がアポトーシスを防止し、そしてリンパ腫細胞のさらなる分化を促進し得ることも発見された。これらの知見は、EZH2阻害がリンパ腫細胞を細胞運命決定に誘導することを実証し、これは、タゼメトスタットの作用機序の重要な要素が、リンパ腫細胞のアポトーシス及び最終分化の通常のプロセスを進行させることを示唆している。

10

【0278】

EZH2阻害剤は、非ホジキンリンパ腫の処置のための価値ある治療薬として浮上している。EZH2阻害剤がリンパ腫細胞増殖を阻害するメカニズムは活発な研究分野である。EZH2は、B細胞成熟及び胚中心形成の調節因子であることが知られている。EZH2阻害は、複数のリンパ腫のサブタイプに由来する細胞株において分化マーカーを誘導する。本明細書に示される結果のいくつかは、B細胞成熟におけるEZH2の役割がタゼメトスタットの抗リンパ腫活性に寄与することを示している。

20

【0279】

図1.(A)処置された14人の評価可能なNHL患者(V.Ribrag ASH 2015):13人のWTと、cobas(登録商標)EZH2変異試験(開発中、Roche Molecular Systems, Inc.)*選択基準による1人の変異。(B)EZH2変異細胞株はインビトロでTAZに対してより感受性が高い。(C)TAZに対するWT DLBCL細胞株の感受性は起始細胞に依存しない。細胞株の起始細胞は、RNAseq分析(Scott et al. Blood 2014)によって決定された。(D)OCI-LY19及びSU-DHL-5細胞系異種移植片モデルは、TAZ処置に応答した腫瘍増殖阻害を示している。

30

【0280】

図2.様々な程度の抗増殖応答を変異細胞株と野生型細胞株で観察することができる。(A)細胞をTAZで処理し、指示された時点での細胞数によって増殖を測定した。各パネルの生細胞数(y軸)は対数目盛で示されている。(B)細胞を1μM TAZ又はDMSOで10日間処理した。緑色のスタックは、初期段階のアポトーシスにおける細胞の割合を表している。

40

【0281】

図3. EZH2阻害は、DLBCL細胞株において形質細胞及び記憶細胞の遺伝子が高濃度で濃縮されている遺伝子セットを誘導する。1μM TAZで4日間処理したKARPAS-422(EZH2変異GCB)、SU-DHL-6(EZH2変異GCB) Farage(EZH2 wt GCB)、SU-DHL-5(EZH2 wt GCB)、TMID8(EZH2 wt ABC)、及びToledo(EZH2 wt ABC)のRNAseqデータを、GSEA(Broad Institute)を用いて形質細胞及び記憶細胞の遺伝子セットの存在について分析した。

【0282】

図4.細胞を1μM TAZ又はDMSOで7日間処理した。全てのGCB株は、qP

50

C R (A) 又はウェスタンプロット (B) による P R D M 1 (B L I M P 1) 発現の増加を示す一方、 A B C 細胞株、 T M D 8 はわずかな減少を示している。

【 0 2 8 3 】

表 1 に示されているように、併用試験により、 B 細胞活性化と E Z H 2 阻害との間の関係が明らかになった。相乗作用を、 I C 5 0 シフト又は C a l c u s y n によって評価した。

【 0 2 8 4 】

【表1】

		変異EZH2 GCB						WT Ezh2 GCB							
		薬物名	WS3-EZL2	KARPAS-422	WS1-EZH2-43	S3-EZH2-6	OKT419	WT	WS3-EZL2	OKT419	WT	WS1-EZH2-43	S3-EZH2-6	OKT419	WT
SP423	Karpas-422	2320nmol /386.5μM	102.3nmol /32.6μM	50.2nmol /38.5μM	1.03nmol /47.1μM	1.03nmol /47.1μM	1.03nmol /47.1μM	50.2nmol /38.5μM	1.03nmol /47.1μM	1.03nmol /47.1μM	5.3μM /32.3μM	5.3μM /32.3μM	5.3μM /32.3μM	5.3μM /32.3μM	5.3μM /32.3μM
SP423	ブロニゾロン テキサメタゾン														
SP423	エベロリムス トラメチニブ														
SP423	イフルチニブ イデラリシブ														
SP423	タマチニブ														
SP423	CB4468 IMP														
SP423	αGαγ AP283														
SP423	抗IgM/IgG														

相乗効果又は増強	相加性*	効果なし*	拮抗作用	試験していない

* 相加性=他の薬剤は単剤効果を有するが、6438効果を増強しない場合
効果なし=他の薬剤は単剤効果を有さないし、6438効果も増強しない場合
△ 4日間の回時処理モデルで試験
△ 7日間の前処理、3日間又は4日間の回時処理を用いた10日間又は11日間のアッセイで試験

【0 2 8 5】

図5. SUDHL-5 (EZH2 wt)、KARPAS-422 (EZH2変異) 及びTMD8 (ABC) 細胞株においてイブルチニブ又はタマチニブと組み合わせた場

合にTAZで相乗効果が見られる。CD40LとTAZとの組み合わせは、GCB株では拮抗作用を示すがTMD8ではわずかな相乗作用を示している。

【0286】

図6.(A)細胞を単剤又は組み合わせで7日間処理した。GCB細胞株では、単剤と比較して、TAZとイブルチニブとの組み合わせでアポトーシスの有意な増加が見られる。この効果は、ABC細胞系、TMD8では見られない。(B)細胞を単剤(100ng/mlのCD40L)又は組み合わせで10日間処理した。DMSOと比較してアポトーシスの有意な増加が単剤TAZで見られ、そしてTAZ単剤処理と比較してTAZとCD40Lとの組み合わせでアポトーシスの有意な減少が見られる。(C)CD40Lは、変異EZH2細胞株であるKARPAS-422においてH3K27トリメチル化のTAZ阻害に影響を及ぼさない。

10

【0287】

図7.EZH2は、CD40L誘導PRDM1発現を抑制する。(A)TAZ及びCD40LとのSU-DHL-5(wt EZH2)の14日間の同時処理はPRDM1のアップレギュレーションをもたらす。(B)SU-DHL-5細胞における4日間の処理は、CD40L(500ng/ml)に応答したIB分解に影響を及ぼさない。

【0288】

本明細書に提示されるデータは、EZH2阻害剤であるタゼメトスタットを用いたB細胞リンパ腫細胞株の処理が細胞運命決定を誘導すること；B細胞成熟事象がタゼメトスタットに応答してWT及び変異EZH2-NHL細胞株の両方で観察されること；EZH2阻害がB細胞活性化シグナルへの依存性を生み出すこと；並びにEZH2のタゼメトスタットによる阻害が、EZH2の変異状態及び起始細胞とは無関係に、DLBCL細胞株でのB細胞分化プログラムを含む抗増殖効果を誘導することを示している。

20

【0289】

例えば、様々な癌の処置のための第2の治療薬を含む他の薬剤とタゼメトスタットとの相乗効果の観察は、タゼメトスタットとの併用処置及びこのような相乗作用薬が、例えば単剤処置様式に感受性がない癌を含む様々な癌に対する有用な処置様式であることを示している。

【0290】

本明細書に引用する刊行物及び特許文書はすべて、そうした刊行物又は文書を本明細書に援用するために具体的に個々に示しているかのように本明細書に援用する。刊行物及び特許文書の引用は、いずれかが適当な従来技術であること認めることを意図するものではなく、その内容又は日付について何ら承認することにならない。これまで本発明を書面による記載により説明してきたが、当業者であれば、本発明を種々の実施形態で実施することができる、及び前述の記載及び下記の例は説明を目的としたものであり、以下の特許請求の範囲の限定を目的としたものでないことを認識するであろう。細胞株の名称又は遺伝子の名称が使用される場合、特に明記されていない、又は文脈から明らかでない限り、略語及び名称は、American Type Culture Collection (ATCC)又はNational Center for Biotechnology Information (NCBI)の命名法に準拠する。

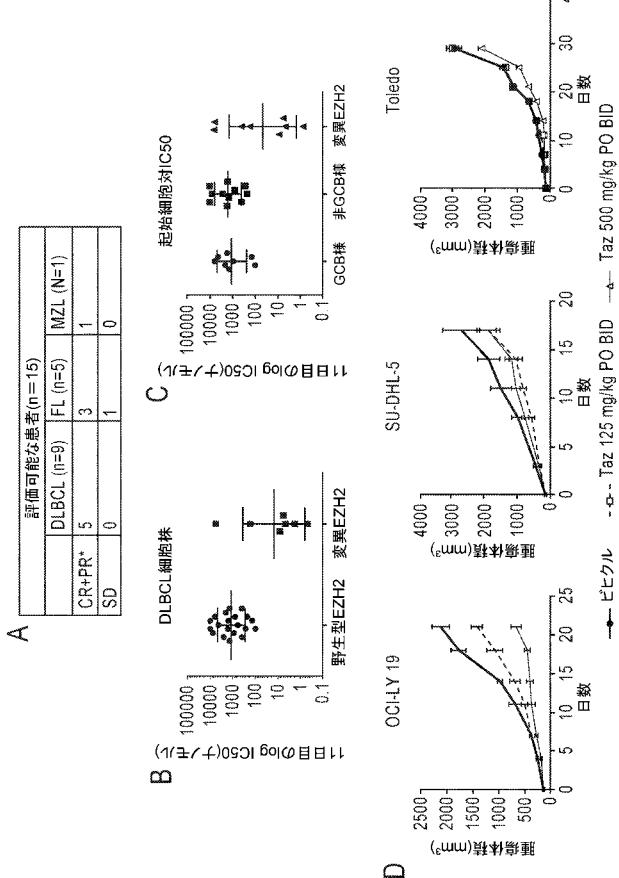
30

【0291】

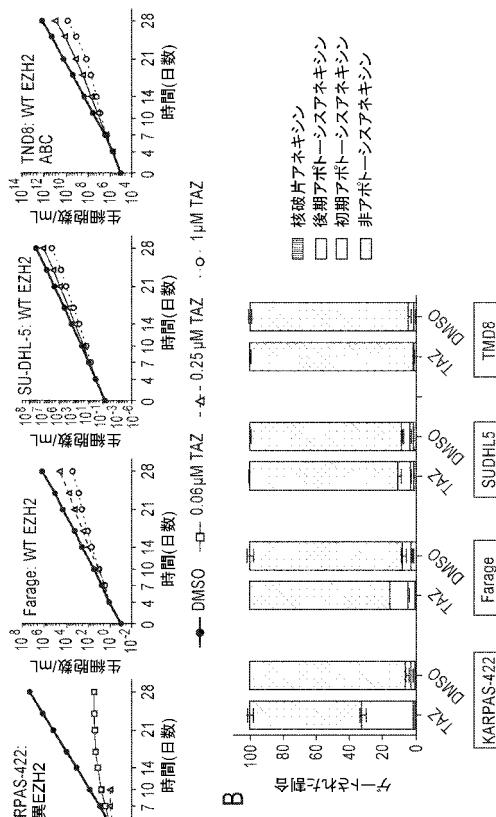
本発明は、その精神又は本質的な特徴を逸脱することなく他の特定の形態で実施することができる。したがって前述の実施形態は、あらゆる点で本明細書に記載の本発明に関する限定ではなく、例示と見なすべきである。このため本発明の範囲は、明細書本文ではなく添付の特許請求の範囲により示され、特許請求の範囲の均等範囲に属するすべての変更をすべてその範囲内に包含することを意図している。

40

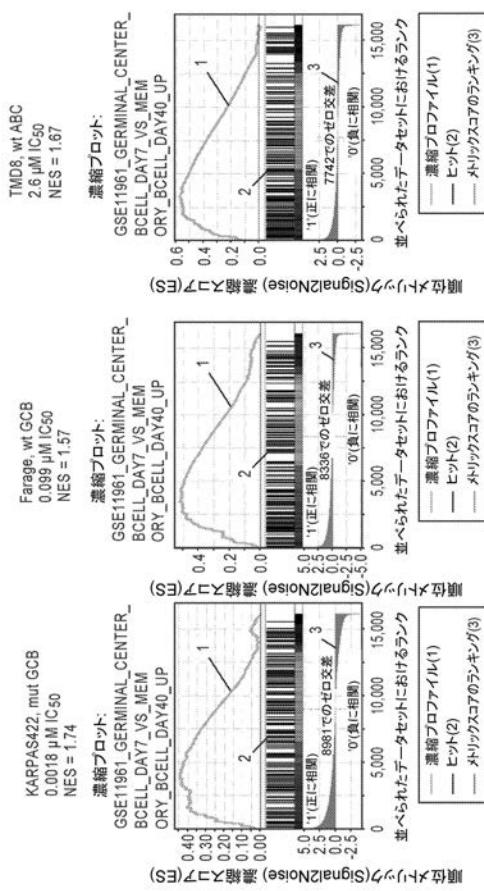
【図1】



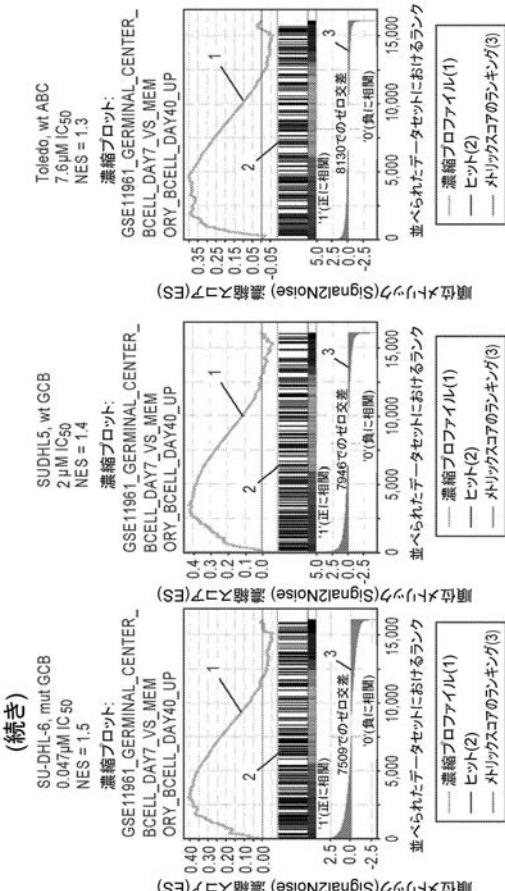
【図2】



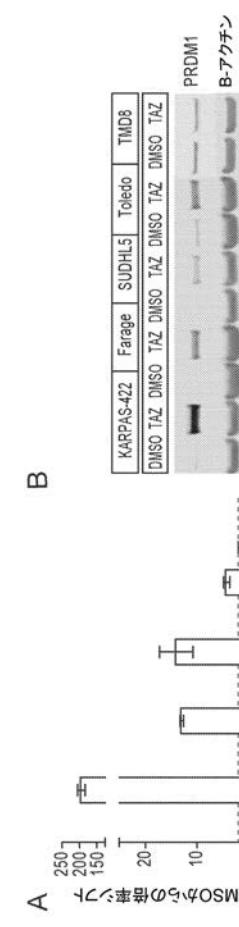
【図3-1】



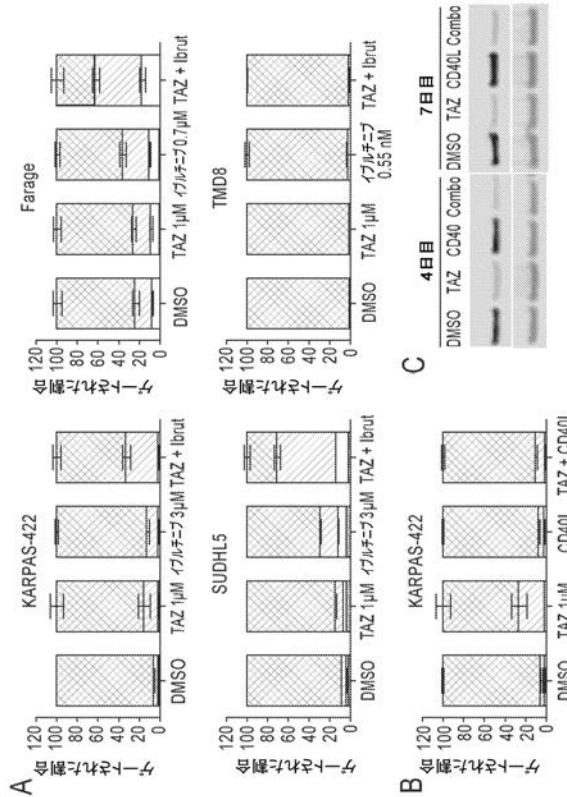
【図3-2】



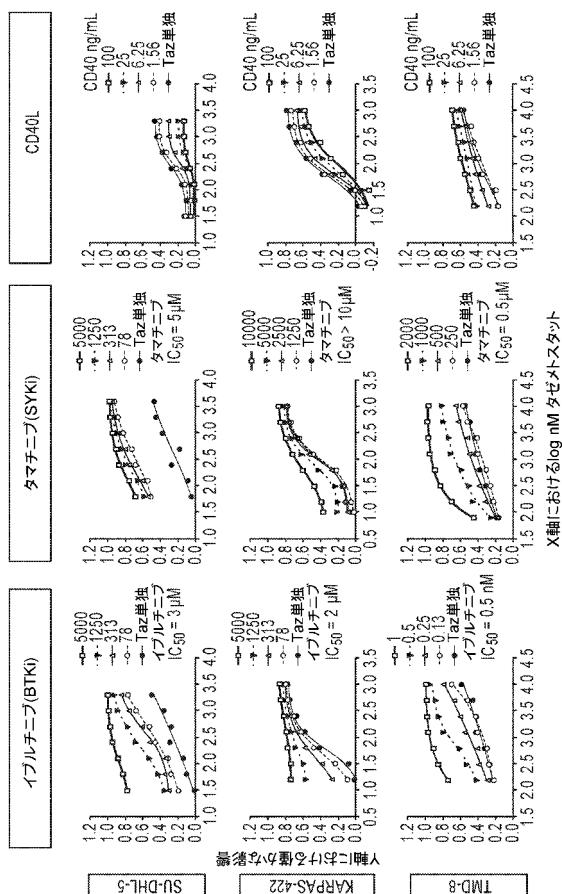
〔 図 4 〕



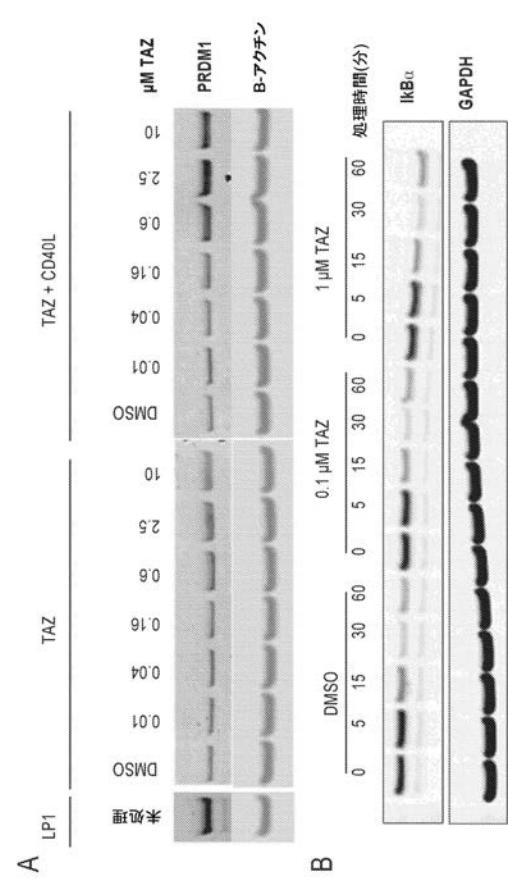
〔 四 6 〕



【 四 5 】



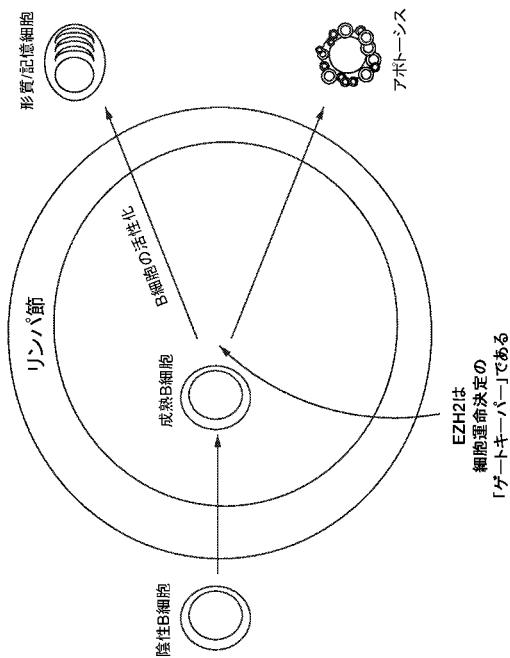
【 四 7 】



【 四 8 】

変異EZH2 GCB		WT EZH2 GCB		WT EZH2 ABC	
薬物名	IC ₅₀ /IC ₄₀	KARPAS-222/IC ₅₀ /IC ₄₀	HT #/argin	HT #/argin	HT #/argin
[C5]Taz	100 nM 86 nM	100 nM 18 nM	50 nM 58 nM	1.5nM 6.2 nM /47 nM	1.5nM 1.5nM /1.4nM /36 nM /40 nM
GRAG	[ブドウ]/[JRD]	[テキサメタン]	[エペリムス]	[トライチニブ]	[MK-2206]
B細胞					
受容体					
経路					
イフルチニブ					
イテラシジブ					
タマチニブ					
CD340L					
LPS					
巨細胞					
活性化					
因子					
抗 IgM IgG					

【 四 9 】



細胞運命決定の 「ゲートキーパー」である

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/37973																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61P 35/00, A61K 45/06, A61K 31/4439 (2017.01) CPC - C07K 2317/73, C07K 16/2818, C07K 2317/76, A61K 39/3955																				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 80%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 10%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2015/0141362 A1 (Epizyme) 21 May 2015 (21.05.2015) Abstract, para [0156], para [0014], para [0165], para [0036], para [0042],</td> <td>1, 2, 5(1-2) ----- 3, 4, 5(3-4)</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2015/0232548 A1 (Hoffman-LaRoche) 20 August 2015 (20.08.2015) Abstract, para [0005], para [0005], para [0046]</td> <td>3, 4, 5(3-4)</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2015/085325 A1 (Epizyme inc) 11 June 2015 (11.06.2015) Abstract, para [004]-[026]</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2015/0320779 A1 (Childrens Medical Center Corp) 12 November 2015 (12.11.2015) Abstract, para [008]-[021]</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>P/X</td> <td>WO 2017/019721 A2 (Constellation Pharmaceuticals) 2 February 2017 (02.02.2017) Abstract, para [005]-[008]</td> <td>1-5</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2015/0141362 A1 (Epizyme) 21 May 2015 (21.05.2015) Abstract, para [0156], para [0014], para [0165], para [0036], para [0042],	1, 2, 5(1-2) ----- 3, 4, 5(3-4)	Y	US 2015/0232548 A1 (Hoffman-LaRoche) 20 August 2015 (20.08.2015) Abstract, para [0005], para [0005], para [0046]	3, 4, 5(3-4)	Y	WO 2015/085325 A1 (Epizyme inc) 11 June 2015 (11.06.2015) Abstract, para [004]-[026]	1-5	Y	US 2015/0320779 A1 (Childrens Medical Center Corp) 12 November 2015 (12.11.2015) Abstract, para [008]-[021]	1-5	P/X	WO 2017/019721 A2 (Constellation Pharmaceuticals) 2 February 2017 (02.02.2017) Abstract, para [005]-[008]	1-5
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	US 2015/0141362 A1 (Epizyme) 21 May 2015 (21.05.2015) Abstract, para [0156], para [0014], para [0165], para [0036], para [0042],	1, 2, 5(1-2) ----- 3, 4, 5(3-4)																		
Y	US 2015/0232548 A1 (Hoffman-LaRoche) 20 August 2015 (20.08.2015) Abstract, para [0005], para [0005], para [0046]	3, 4, 5(3-4)																		
Y	WO 2015/085325 A1 (Epizyme inc) 11 June 2015 (11.06.2015) Abstract, para [004]-[026]	1-5																		
Y	US 2015/0320779 A1 (Childrens Medical Center Corp) 12 November 2015 (12.11.2015) Abstract, para [008]-[021]	1-5																		
P/X	WO 2017/019721 A2 (Constellation Pharmaceuticals) 2 February 2017 (02.02.2017) Abstract, para [005]-[008]	1-5																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 21 August 2017	Date of mailing of the international search report 13 SEP 2017																			
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. 571-273-6300	Authorized officer: Lea W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/37973						
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.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.:	because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:						
2.	<input type="checkbox"/> 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.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 6-18	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.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.							
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.							
3.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> 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 <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.	<input type="checkbox"/>	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.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.							
<input type="checkbox"/>	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.							
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.							

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	E
A 6 1 K 31/4412 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
	A 6 1 K 31/5377	
	A 6 1 K 31/4412	
	A 6 1 K 31/4545	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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

(72)発明者 マイケル ソメニウス

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02474, ロックランド, ロックランド アヴァニュー
38

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA19 AA20 BA44 MA02 MA52 NA05 ZB261 ZB262 ZC202
ZC412 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB36 CC22 CC23 EE03 GG02
4C086 AA01 AA02 BC17 BC21 BC73 GA02 GA07 GA08 GA12 GA16
MA02 MA04 MA52 NA05 ZB26 ZC75