(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2019-515909
(P2019-515909A)
(43)公表日　令和1年6月13日(2019.6.13)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61K 45/06	***(2006.01)***	A61K	45/06		4C084
A61P 35/02	***(2006.01)***	A61P	35/02		4C086
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00	111	
A61K 31/505	***(2006.01)***	A61P	43/00	121	
A61K 31/519	***(2006.01)***	A61K	31/505		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 67 頁）　最終頁に続く

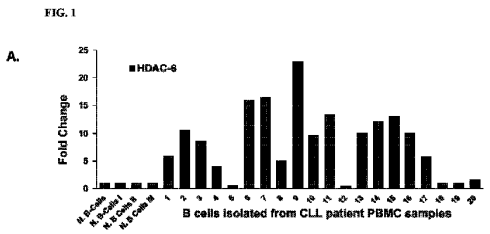
(21)出願番号　特願2018-554700 (P2018-554700)
(86)(22)出願日　平成29年4月19日 (2017.4.19)
(85)翻訳文提出日　平成30年12月13日 (2018.12.13)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/028435
(87)国際公開番号　WO2017/184774
(87)国際公開日　平成29年10月26日 (2017.10.26)
(31)優先権主張番号　62/324,733
(32)優先日　平成28年4月19日 (2016.4.19)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　512190767
アセチロン　ファーマシューティカルズ　インコーポレイテッド
ＡＣＥＴＹＬＯＮ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国・ニュージャージー・０７９０１・サミット・モリス・アベニュー・８６
(71)出願人　304021853
エイチ　リー　モフィット　キャンサー　センター　アンド　リサーチ　インスティテュート　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　３３６１２　フロリダ州　タンパマグノリア　ドライブ　１２９０２

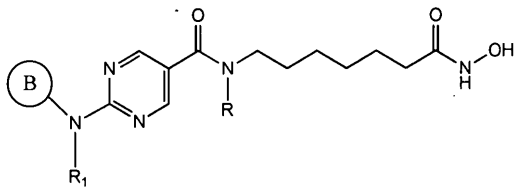
最終頁に続く

(54)【発明の名称】慢性リンパ性白血病の治療を目的とするＨＤＡＣ阻害剤単独またはＢＴＫ阻害剤との配合物

(57)【要約】
それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療するヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物を開示する。同様に、ＨＤＡＣ阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を含む配合物の治療有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療する方法を本明細書で提供する。その他の関連する方法を開示する。

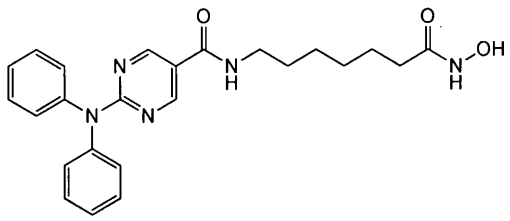


【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素６（ＨＤＡＣ６）選択的阻害剤またはその薬学的に許容される塩、及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤またはその薬学的に許容される塩を含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療する医薬配合物。
【請求項２】
前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤が式Ｉの化合物、
【化１】



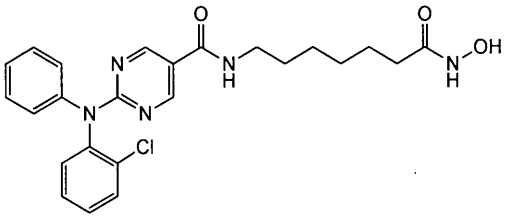
（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
環Ｂはアリールまたはヘテロアリールであり、
R_1は、それぞれＯＨ、ハロまたはC_{1-6}アルキルにより任意に置換され得るアリールまたはヘテロアリールであり、
ＲはＨまたはC_{1-6}アルキルである、請求項１に記載の医薬配合物。
【請求項３】
前記式Ｉの化合物が化合物Ａ、
【化２】

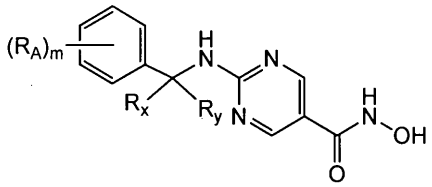


またはその薬学的に許容される塩である、請求項２に記載の医薬配合物。
【請求項４】
前記式Ｉの化合物が化合物Ｂ、

【化３】

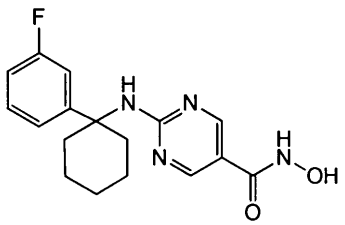


またはその薬学的に許容される塩である、請求項２に記載の医薬配合物。
【請求項５】
前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤が式ＩＩの化合物、
【化４】



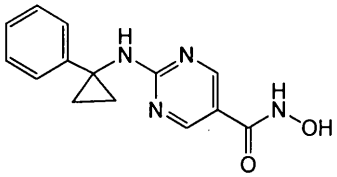
（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
R_x及びR_yは、各々が結合する炭素と共に、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、シクロヘプチルまたはシクロオクチルを形成し、
各R_Aは、独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、ＯＨ、－NO_2、－ＣＮまたは－NH_2であり、
ｍは０、１または２である、請求項１に記載の医薬配合物。
【請求項６】
前記式ＩＩの化合物が化合物Ｃ、
【化５】

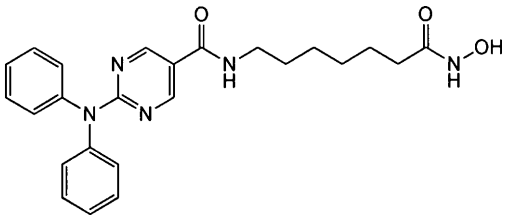


またはその薬学的に許容される塩である、請求項５に記載の医薬配合物。
【請求項７】
前記式ＩＩの化合物が化合物Ｄ、

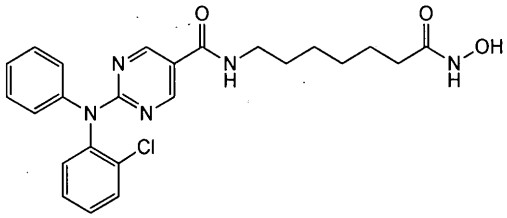
【化６】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項５に記載の医薬配合物。
【請求項８】
前記ＢＴＫ阻害剤がイブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の医薬配合物。
【請求項９】
薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項１に記載の医薬配合物。
【請求項１０】
前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤が化合物Ａ、
【化７】

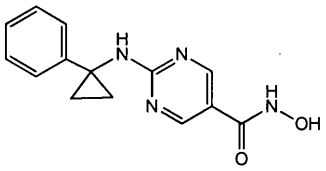


またはその薬学的に許容される塩であり、前記ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の医薬配合物。
【請求項１１】
前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤が化合物Ｂ、
【化８】



またはその薬学的に許容される塩であり、前記ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の医薬配合物。
【請求項１２】
前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤が化合物Ｄ、

【化９】



またはその薬学的に許容される塩であり、前記ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の医薬配合物。

【請求項１３】

前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤及び前記ＢＴＫ阻害剤が同じ製剤中にある、請求項１から１２のいずれかに記載の医薬配合物。

【請求項１４】

前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤及び前記ＢＴＫ阻害剤が別個の製剤中にある、請求項１から１２のいずれかに記載の医薬配合物。

【請求項１５】

患者のＣＬＬの治療に使用する、請求項１から１２のいずれかに記載の医薬配合物。

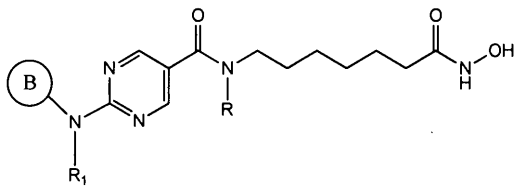
【請求項１６】

治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素６（ＨＤＡＣ６）選択的阻害剤またはその薬学的に許容される塩、及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤またはその薬学的に許容される塩を含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療する医薬組成物。

【請求項１７】

前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤が式Ｉの化合物、

【化１０】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

環Ｂはアリールまたはヘテロアリールであり、

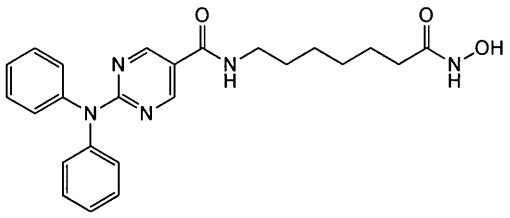
R_1は、それぞれＯＨ、ハロまたはC_{1-6}アルキルにより任意に置換され得るアリールまたはヘテロアリールであり、

Ｒは ＨまたはC_{1-6}アルキルである、請求項１６に記載の医薬組成物。

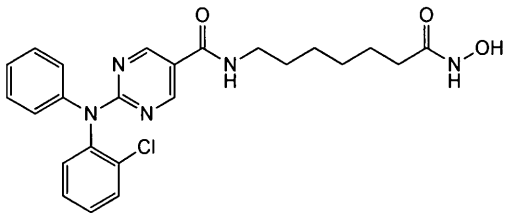
【請求項１８】

前記式Ｉの化合物が化合物Ａ、

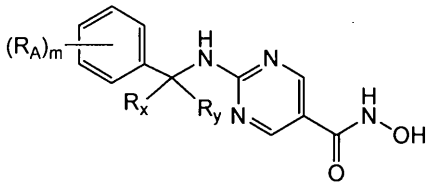
【化１１】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項１７に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
前記式Ｉの化合物が化合物Ｂ、
【化１２】



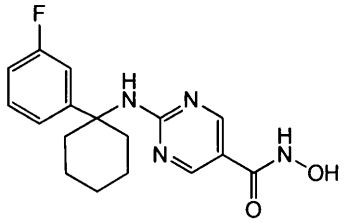
またはその薬学的に許容される塩である、請求項１７に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤が式ＩＩの化合物、
【化１３】



（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
R_x及びR_yは、各々が結合する炭素と共に、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、シクロヘプチルまたはシクロオクチルを形成し、
各R_Aは、独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、ＯＨ、－NO_2、－ＣＮまたは－NH_2であり、
ｍは０、１または２である、請求項１６に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
前記式ＩＩの化合物が化合物Ｃ、

【化１４】

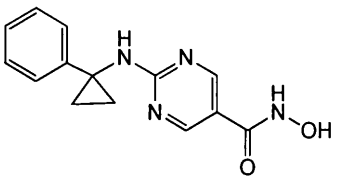


またはその薬学的に許容される塩である、請求項２０に記載の医薬組成物。

【請求項２２】

前記式ＩＩの化合物が化合物Ｄ、

【化１５】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項２０に記載の医薬組成物。

【請求項２３】

前記ＢＴＫ阻害剤がイブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項１６に記載の医薬組成物。

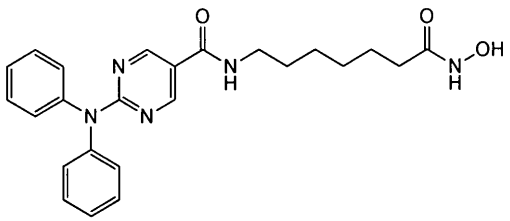
【請求項２４】

前記配合物が薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項１６に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤が化合物Ａ、

【化１６】

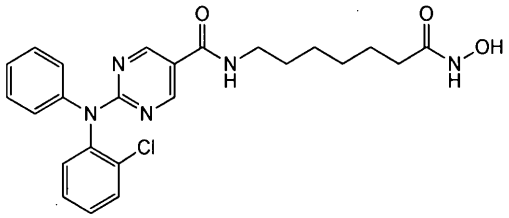


またはその薬学的に許容される塩であり、前記ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項１６に記載の医薬組成物。

【請求項２６】

前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤が化合物Ｂ、

【化１７】

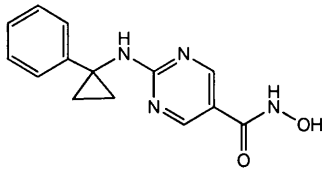


またはその薬学的に許容される塩であり、前記ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項１６に記載の医薬組成物。

【請求項２７】

前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤が化合物Ｄ、

【化１８】



またはその薬学的に許容される塩であり、前記ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である、請求項１６に記載の医薬組成物。

【請求項２８】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項１６から２７のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項２９】

患者のＣＬＬの治療に使用する、請求項１６から２８のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項３０】

慢性リンパ性白血病の対象における慢性リンパ性白血病細胞の細胞生存率を低下させる方法であって、請求項１から１５のいずれか１項に記載の医薬配合物または請求項１６から２９のいずれか１項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項３１】

請求項１から１５のいずれか１項に記載の医薬配合物または請求項１６から２９のいずれか１項に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療する方法。

【請求項３２】

請求項１０に記載の医薬配合物または請求項２５に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含む、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

請求項１１に記載の医薬配合物または請求項２６に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含む、請求項３１に記載の方法。

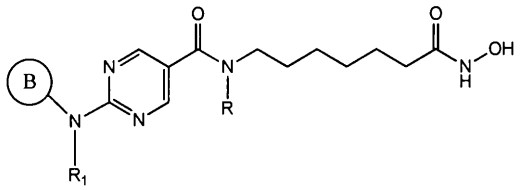
【請求項３４】

請求項１２に記載の医薬配合物または請求項２７に記載の医薬組成物の治療有効量を前記対象に投与することを含む、請求項３１に記載の方法。

【請求項３５】

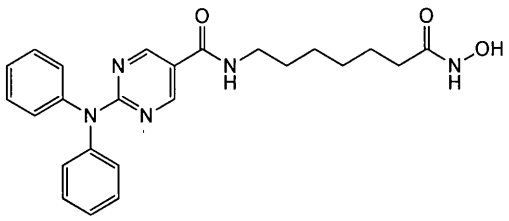
治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素６（ＨＤＡＣ６）選択的阻害剤を対象に投与す

ることを含む、それを必要とする前記対象の慢性リンパ性白血病を治療する方法。
【請求項３６】
前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤が式Ｉの化合物、
【化１９】

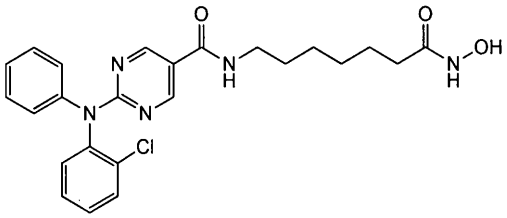


（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
環Ｂはアリールまたはヘテロアリールであり、
R_1は、それぞれＯＨ、ハロまたはC_{1-6}アルキルにより任意に置換され得るアリールまたはヘテロアリールであり、
ＲはＨまたはC_{1-6}アルキルである、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
前記式Ｉの化合物が化合物Ａ、
【化２０】

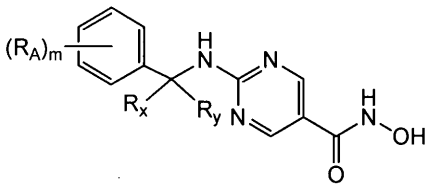


またはその薬学的に許容される塩である、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記式Ｉの化合物が化合物Ｂ、
【化２１】



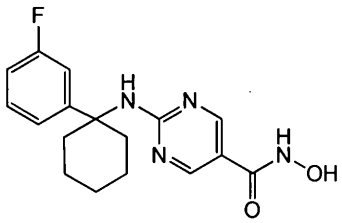
またはその薬学的に許容される塩である、請求項３６に記載の方法。
【請求項３９】
前記ＨＤＡＣ６選択的阻害剤が式ＩＩの化合物、

【化２２】

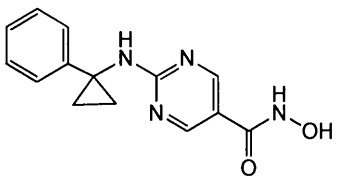


（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
R_x及びR_yは、各々が結合する炭素と共に、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、シクロヘプチルまたはシクロオクチルを形成し、
各R_Aは、独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、ＯＨ、－NO_2、－ＣＮまたは－NH_2であり、
ｍは０、１または２である、請求項３５に記載の方法。
【請求項４０】
前記式ＩＩの化合物が化合物Ｃ、
【化２３】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記式ＩＩの化合物が化合物Ｄ、
【化２４】



またはその薬学的に許容される塩である、請求項３９に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の参照
本出願は、２０１６年４月１９日に出願された米国仮出願第６２／３２４，７３３号に対する優先権の利益を主張するものである。本出願の全ての内容は参照により本明細書に援用される。

【０００２】
本開示は、ＨＤＡＣ阻害剤単独またはＢＴＫ阻害剤との配合物を用いた慢性リンパ性白血病を治療する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
現在、細胞の増殖及び生存率に関するヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）の役割を理解するための大きな進歩が成し遂げられている（Ｅｍａｎｕｅｌｅ Ｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｏｎｃｏｌ ２００８；３３（４）：６３７－４６、Ｄｏｋｍａｎｏｖｉｃ Ｍ，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２００７；５（１０）：９８１－９、Ｍａｒｋｓ ＰＡ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ Ｄｒｕｇｓ ２０１０；１９（９）：１０４９－６６）。しかし、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）のＢ細胞受容体（ＢＣＲ）シグナル伝達におけるその役割については未知である。ＣＬＬにおいて、免疫抑制表現型は、悪性Ｂ細胞が免疫検出を回避することによって免疫抑制をもたらすことを可能にする。ＣＬＬにおいて、別のＢＣＲシグナル伝達の活性化に関与する、このような経路の発現を調節する標的化可能な分子機序を見出す継続的な努力により、その後の治療が不要になることを目標とする組み合わせ療法を用いて完全寛解を達成できる可能性がある。近年では、これらのプロセスでの転写及び翻訳後調節に関与し得る因子を系統的に理解すべく多大な努力がなされている。このような状況において、エピジェネティックな改変が特に注目を集めている。ＣＬＬにおけるＤＮＡの過剰／低メチル化に関与するエピジェネティックな異常は十分に示されているが（Ｔｏｎｇ ＷＧ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｐｉｇｅｎｅｔｉｃｓ ２０１０；５（６）：４９９－５０８）、この悪性腫瘍の原因に関して、ヒストンアセチルトランスフェラーゼＨＡＴ及びＨＤＡＣが果たす役割を調査する研究はほとんどみられない。実際に、バルプロ酸（ＶＰＡ全ＨＤＡＣ阻害剤）（Ｓｔａｍａｔｏｐｏｕｌｏｓ Ｂ，ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ ２００９；２３（１２）：２２８１－９）及びＭＧＣＤ０１０３（クラスＩ）（Ｂｌｕｍ ＫＡ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｈａｅｍａｔｏｌ ２００９；１４７（４）：５０７－１４）は、ＣＬＬにおいて抗白血病活性を誘導したが、非選択性による望ましくない副作用は依然として重大な懸念事項である。
【０００４】
さらに、細胞周期及びアポトーシスの制御において十分に認められたＨＤＡＣ阻害剤の作用とは対照的に、ＢＣＲシグナル伝達経路でのＨＤＡＣの役割は依然として調査されている。この一般に認められている相違点は、（１）１１個の亜鉛依存性ＨＤＡＣ全てを標的とするＨＤＡＣ阻害剤の全阻害作用、及び（２）生理学的及び病理学的条件の両方において、様々な細胞型間でのこれらの酵素の発現プロファイルにおける固有の相違に対して少なくとも部分的に起因する可能性がある。したがって、等選択的なＨＤＡＣ阻害剤の調査に関して価値ある焦点が当てられている。ＣＬＬ細胞株及び患者の試料におけるＨＤＡＣ６の異常な過剰発現が既に示されているため（Ｓａｈａｋｉａｎ Ｅ，Ｂｌｏｏｄ ２０１２；１２０（２１）；Ｖａｎ Ｄａｍｍｅ Ｍ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｐｉｇｅｎ．２０１２；７（１２）：１４０３－１２）、ＣＬＬに関するこのＨＤＡＣの機序的な役割が調査されている。
【０００５】
リコリノスタットは、再発性及び難治性骨髄腫（Ｒａｊｅ Ｎ，ｅｔ ａｌ．，ＡＳＨ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ Ａｂｓｔｒａｃｔｓ ２０１２；１２０：４０６１、Ｖｏｇｌ Ｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，Ｄｅｃｅｍｂｅｒ ３，２０１５ １２６（２３））ならびに再発性難治性リンパ腫（Ａｍｅｎｇｕａｌ ＪＥ，ｅｔ ａｌ，Ｐｏｓｔｅｒ ＡＳＨ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ２０１５）の単独または併用療法において現在臨床試験中の、忍容性の高いＨＤＡＣ６阻害剤である。また、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）の阻害剤である、低分子阻害剤イブルチニブの臨床応用とＦＤＡの承認により、ＣＬＬ患者の優れた転帰が示されている（Ｃｈａｖｅｚ ＪＣ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｒｅ ｅｖｉｄｅｎｃｅ ２０１３；８：３７－４５）。ＢＴＫの阻害は、増殖

の遮断及びアポトーシスの増加を伴う。しかし、ほとんどの患者はイブルチニブにより部分的な反応しか得ておらず、一部は再発し、追加の治療が必要となる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Ｅｍａｎｕｅｌｅ Ｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ Ｊ Ｏｎｃｏｌ ２００８；３３（４）：６３７－４６

【非特許文献２】Ｄｏｋｍａｎｏｖｉｃ Ｍ，ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２００７；５（１０）：９８１－９

【非特許文献３】Ｍａｒｋｓ ＰＡ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ Ｄｒｕｇｓ ２０１０；１９（９）：１０４９－６６

【非特許文献４】Ｔｏｎｇ ＷＧ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｐｉｇｅｎｅｔｉｃｓ ２０１０；５（６）：４９９－５０８

【非特許文献５】Ｓｔａｍａｔｏｐｏｕｌｏｓ Ｂ，ｅｔ ａｌ．，Ｌｅｕｋｅｍｉａ ２００９；２３（１２）：２２８１－９

【非特許文献６】Ｂｌｕｍ ＫＡ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｒ Ｊ Ｈａｅｍａｔｏｌ ２００９；１４７（４）：５０７－１４

【非特許文献７】Ｓａｈａｋｉａｎ Ｅ，Ｂｌｏｏｄ ２０１２；１２０（２１）

【非特許文献８】Ｖａｎ Ｄａｍｍｅ Ｍ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｐｉｇｅｎ．２０１２；７（１２）：１４０３－１２

【非特許文献９】Ｒａｊｅ Ｎ，ｅｔ ａｌ．，ＡＳＨ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ Ａｂｓｔｒａｃｔｓ ２０１２；１２０：４０６１

【非特許文献１０】Ｖｏｇｌ Ｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ，Ｄｅｃｅｍｂｅｒ ３，２０１５ １２６（２３）

【非特許文献１１】Ａｍｅｎｇｕａｌ ＪＥ，ｅｔ ａｌ，Ｐｏｓｔｅｒ ＡＳＨ Ａｎｎｕａｌ Ｍｅｅｔｉｎｇ ２０１５

【非特許文献１２】Ｃｈａｖｅｚ ＪＣ，ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｒｅ ｅｖｉｄｅｎｃｅ ２０１３；８：３７－４５

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

したがって、当技術分野では依然としてＣＬＬを効果的かつ、より永久的に治療する必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

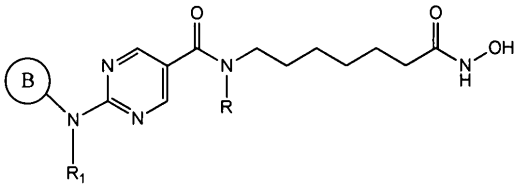
ＨＤＡＣ阻害剤単独及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤との配合物を用いた慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）を治療する方法及び配合物を本明細書で提供する。同様に、例えばＣＬＬ細胞の生存率の低下、Ｔ細胞及び／またはＢ細胞コンパートメントにおける抑制チェックポイント分子の発現の変化、ＣＬＬ細胞のＩＬ－１０の発現低下及びＣＬＬ細胞の増殖の減少など、ＣＬＬに罹患している対象において特異的細胞応答を実現する様々な方法も本明細書で提供する。

【０００９】

第１の態様では、治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素６（ＨＤＡＣ６）選択的阻害剤を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療する方法を本明細書に開示する。一実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式Ｉの化合物、

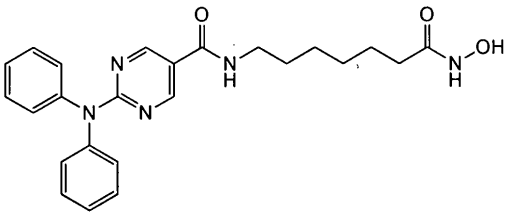
【００１０】

【化１】

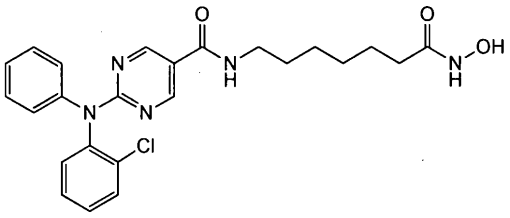


（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
環Ｂはアリールまたはヘテロアリールであり、
R_1は、それぞれＯＨ、ハロまたはC_{1-6}アルキルにより任意に置換され得るアリールまたはヘテロアリールであり、
ＲはＨまたはC_{1-6}アルキルである。
【００１１】
別の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物Ａ、
【００１２】
【化２】

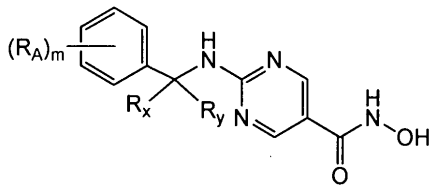


またはその薬学的に許容される塩である。
【００１３】
別の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物Ｂ、
【００１４】
【化３】



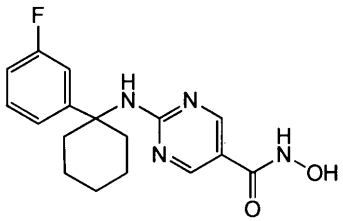
またはその薬学的に許容される塩である。
【００１５】
さらに他の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式ＩＩの化合物、
【００１６】

【化４】

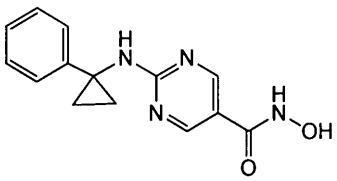


（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
R_x及びR_yは、各々が結合する炭素と共に、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、シクロヘプチルまたはシクロオクチルを形成し、
各R_Aは、独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、ＯＨ、－NO_2、－ＣＮまたは－NH_2であり、
ｍは０、１または２である。
【００１７】
一部の実施形態では、式ＩＩの化合物は化合物Ｃ、
【００１８】
【化５】



またはその薬学的に許容される塩である。
【００１９】
他の実施形態では、式ＩＩの化合物は化合物Ｄ、
【００２０】
【化６】



またはその薬学的に許容される塩である。
【００２１】
この第１の態様における一部の実施形態では、本方法は、対象に治療有効量のブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤、例えばイブルチニブなど、またはその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む。一部のこれらの実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、治療量以下の用量で投与され得る。
【００２２】

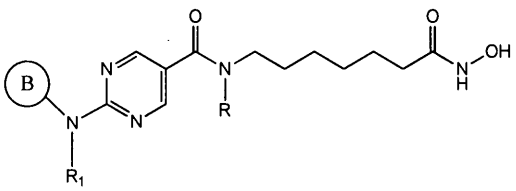
この第１の態様における一部の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、慢性リンパ性白血病細胞のアポトーシスを誘導する。

【００２３】

第２の態様では、治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素６（ＨＤＡＣ６）選択的阻害剤またはその薬学的に許容される塩、及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤またはその薬学的に許容される塩を含む慢性リンパ性白血病を治療する医薬配合物を本明細書に開示する。医薬配合物における一部の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式Ｉの化合物、

【００２４】

【化７】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

環Ｂはアリールまたはヘテロアリールであり、

R_1は、それぞれＯＨ、ハロまたはC_{1-6}アルキルにより任意に置換され得るアリールまたはヘテロアリールであり、

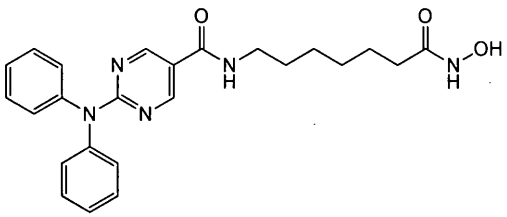
ＲはＨまたはC_{1-6}アルキルである。

【００２５】

医薬配合物における別の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物Ａ、

【００２６】

【化８】



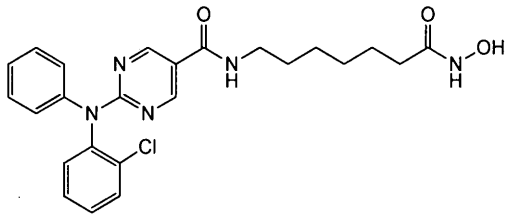
またはその薬学的に許容される塩である。

【００２７】

医薬配合物における別の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物Ｂ、

【００２８】

【化９】



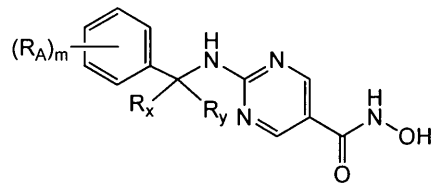
またはその薬学的に許容される塩である。

【００２９】

医薬配合物におけるさらに他の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式ＩＩの化合物、

【００３０】

【化１０】



（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

R_x及びR_yは、各々が結合する炭素と共に、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、シクロヘプチルまたはシクロオクチルを形成し、

各R_Aは、独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、ＯＨ、－NO_2、－ＣＮまたは－NH_2であり、

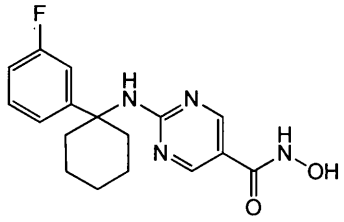
ｍは０、１または２である。

【００３１】

医薬配合物における一部の実施形態では、式ＩＩの化合物は化合物Ｃ、

【００３２】

【化１１】



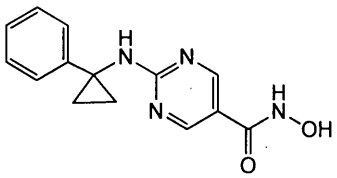
またはその薬学的に許容される塩である。

【００３３】

医薬配合物における他の実施形態では、式ＩＩの化合物は化合物Ｄ、

【００３４】

【化１２】



またはその薬学的に許容される塩である。

【００３５】

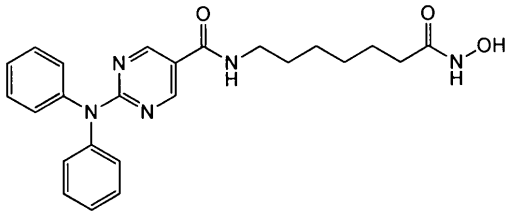
医薬配合物における一部の実施形態では、ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である。配合物は、薬学的に許容される担体をさらに含み得る。

【００３６】

一実施形態では、医薬配合物は化合物Ａ、

【００３７】

【化１３】



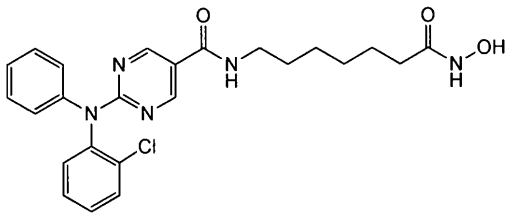
またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【００３８】

一実施形態では、医薬配合物は化合物Ｂ、

【００３９】

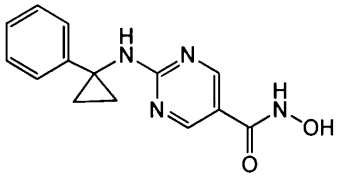
【化１４】



またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む。一実施形態では、医薬配合物は化合物Ｄ、

【００４０】

【化１５】



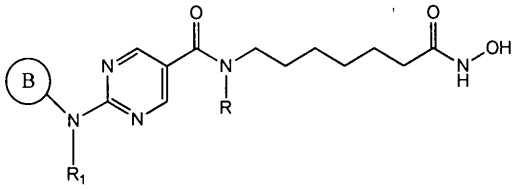
またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【００４１】

別の態様では、治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素６（ＨＤＡＣ６）選択的阻害剤またはその薬学的に許容される塩、及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤またはその薬学的に許容される塩を含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療する医薬組成物を本明細書に開示する。医薬組成物における一部の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式Ｉの化合物、

【００４２】

【化１６】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

環Ｂはアリールまたはヘテロアリールであり、

R_1は、それぞれＯＨ、ハロまたはC_{1-6}アルキルにより任意に置換され得るアリールまたはヘテロアリールであり、

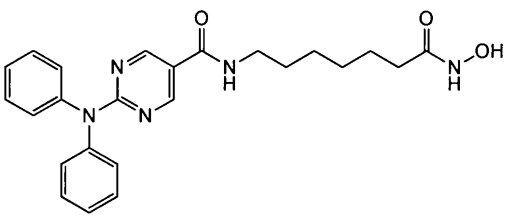
ＲはＨまたはC_{1-6}アルキルである。

【００４３】

医薬組成物における別の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物Ａ、

【００４４】

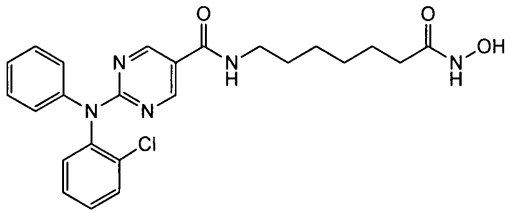
【化１７】



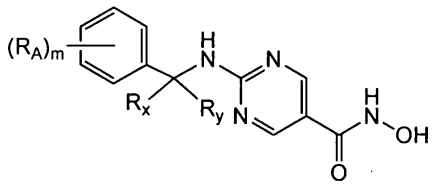
またはその薬学的に許容される塩である。

【００４５】

医薬組成物における別の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物Ｂ、
【００４６】
【化１８】

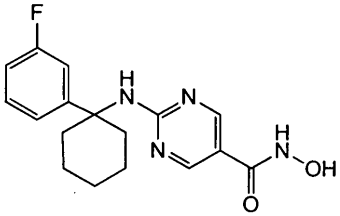


またはその薬学的に許容される塩である。
【００４７】
医薬組成物におけるさらに他の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式ＩＩの化合物、
【００４８】
【化１９】



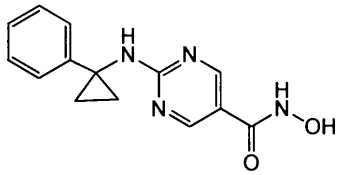
（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
R_x及びR_yは、各々が結合する炭素と共に、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、シクロヘプチルまたはシクロオクチルを形成し、
各R_Aは、独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、ＯＨ、－NO_2、－ＣＮまたは－NH_2であり、
ｍは０、１または２である。
【００４９】
医薬組成物における一部の実施形態では、式ＩＩの化合物は化合物Ｃ、
【００５０】
【化２０】

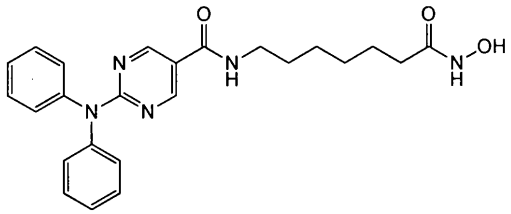


またはその薬学的に許容される塩である。
【００５１】
医薬組成物における他の実施形態では、式ＩＩの化合物は化合物Ｄ、

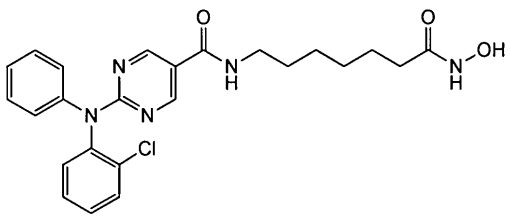
【００５２】
【化２１】



またはその薬学的に許容される塩である。
【００５３】
医薬組成物における一部の実施形態では、ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である。組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含み得る。
【００５４】
一実施形態では、医薬組成物は化合物Ａ、
【００５５】
【化２２】

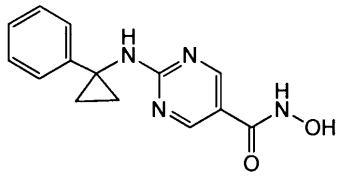


またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む。
【００５６】
一実施形態では、医薬組成物は化合物Ｂ、
【００５７】
【化２３】



またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む。
【００５８】
一実施形態では、医薬組成物は化合物Ｄ、
【００５９】

【化２４】



またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブ、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【００６０】

第３の態様では、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物を対象に投与することで、それを必要とする慢性リンパ性白血病の対象において慢性リンパ性白血病細胞の細胞生存率を減少させる方法を本明細書に開示する。

【００６１】

第４の態様では、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物を投与することで、それを必要とする慢性リンパ性白血病の対象において慢性リンパ性白血病細胞のアポトーシスを相乗的に増加させる方法を本明細書に開示する。

【００６２】

第５の態様では、治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物を対象に投与することで、それを必要とする慢性リンパ性白血病の対象のＴ細胞及び／またはＢ細胞コンパートメントにおいて抑制チェックポイント分子の発現を変化させる方法を本明細書で提供する。一部の実施形態では、抑制チェックポイント分子は、ＣＤ２７４（ＰＤＬ－１）、ＣＤ２７３（ＰＤＬ－２）、ＣＤ８０（Ｂ７－１）、ＣＤ８６（Ｂ７－２）、ＣＤ１５２（ＣＴＬＡ４）、ＣＤ２７５（Ｂ７ＲＰ１）、ＣＤ２７６（Ｂ７－Ｈ３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＣＤ２７０（ＨＶＥＭ）、ＢＬＴＡ、ＧＡＬ９、ＣＤ３６６（ＴＩＭ３）、Ａ２ａＲ、ＣＤ２７９（ＰＤ－１）、ＫＩＲ及びＣＤ２２３（ＬＡＧ３）からなる群より選択され、発現は抑制される。さらなる実施形態では、ＣＤ２７４（ＰＤＬ－１）及びＣＤ２７３（ＰＤＬ－２）は抑制される。このような実施形態では、チェックポイント分子はエフェクターＴリンパ球上で抑制される（ＣＤ４＋またはＣＤ８＋）。

【００６３】

第６の態様では、治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物を対象に投与することで、それを必要とする慢性リンパ性白血病の対象において抗原提示複合体の発現を変化させる方法を本明細書で提供する。一実施形態では、提示タンパク質はＭＨＣ　ＩまたはＭＨＣ　ＩＩであり、発現は増加する。さらなる実施形態では、ＭＨＣ　ＩＩの発現は増加する。

【００６４】

第７の態様では、治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物を対象に投与することで、それを必要とする慢性リンパ性白血病の対象の循環制御性Ｔリンパ球（Ｔｒｅｇ）を抑制する方法を本明細書で提供する。

【００６５】

第８の態様では、治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物を対象に

投与することで、それを必要とする慢性リンパ性白血病の対象において慢性リンパ性白血病細胞のＩＬ－１０発現を抑制する方法を本明細書で提供する。

【００６６】

第９の態様では、治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物を対象に投与することで、それを必要とする慢性リンパ性白血病の対象において慢性リンパ性白血病細胞の細胞増殖を抑制する方法を本明細書に開示する。

【００６７】

さらに第１０の態様では、治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物を対象に投与することで、それを必要とする慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）の対象の循環リンパ球を抑制する方法を本明細書に開示する。

【００６８】

第１１の態様では、過去に対象がヒストン脱アセチル化酵素６（ＨＤＡＣ６）選択的阻害剤を用いたＣＬＬの治療に対して無効であった、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）を治療する方法であって、治療有効量のＨＤＡＣ６選択的阻害剤及び治療有効量のブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を対象に投与することを含む方法を本明細書に開示する。

【００６９】

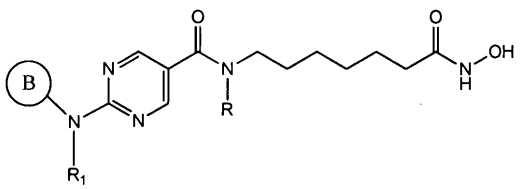
第１２の態様では、過去に対象がブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を用いたＣＬＬの治療に対して無効であった、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）を治療する方法であって、治療有効量のヒストン脱アセチル化酵素６（ＨＤＡＣ６）選択的阻害剤及び治療有効量のＢＴＫ阻害剤を対象に投与することを含む方法を本明細書に開示する。

【００７０】

第３から第１０の態様における実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤はＨＤＡＣ６選択的阻害剤である。第１１及び第１２の態様における実施形態を包含するこのような実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式Ｉの化合物、

【００７１】

【化２５】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

環Ｂはアリールまたはヘテロアリールであり、

R_1は、それぞれＯＨ、ハロまたはC_{1-6}アルキルにより任意に置換され得るアリールまたはヘテロアリールであり、

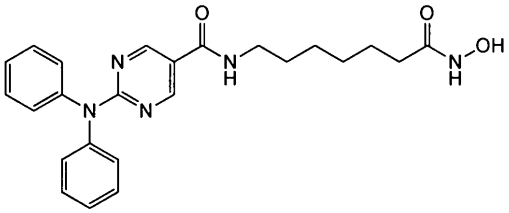
ＲはＨまたはC_{1-6}アルキルである。

【００７２】

別の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物Ａ、

【００７３】

【化２６】



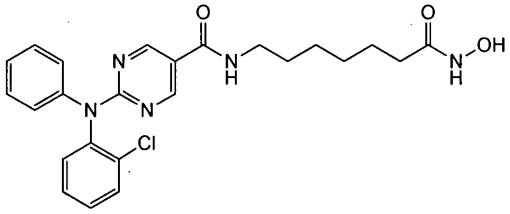
またはその薬学的に許容される塩である。

【００７４】

別の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物Ｂ、

【００７５】

【化２７】



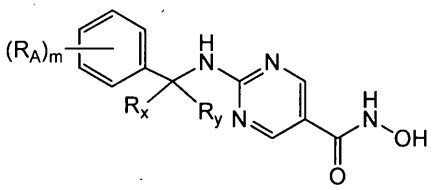
またはその薬学的に許容される塩である。

【００７６】

さらに他の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式ＩＩの化合物、

【００７７】

【化２８】



（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

R_x及びR_yは、各々が結合する炭素と共に、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、シクロヘプチルまたはシクロオクチルを形成し、

各R_Aは、独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、ＯＨ、－NO_2、－ＣＮまたは－NH_2であり、

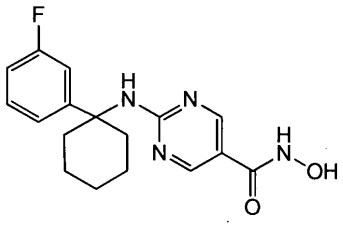
ｍは０、１または２である。

【００７８】

一部の実施形態では、式ＩＩの化合物は化合物Ｃ、

【００７９】

【化２９】



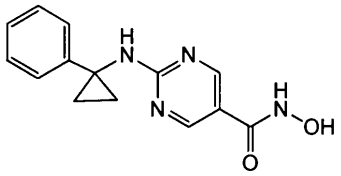
またはその薬学的に許容される塩である。

【００８０】

他の実施形態では、式ＩＩの化合物は化合物Ｄ、

【００８１】

【化３０】



またはその薬学的に許容される塩である。

一部の実施形態では、本方法は、治療有効量のブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤、例えばイブルチニブ、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することをさらに含む。一部のこれらの実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、治療量以下の用量で投与され得る。

【００８２】

他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかとなる。詳細な説明及び具体例は、本発明の趣旨及び範囲内での種々の変更及び修正が詳細な説明から当業者に明らかになることから、例示のみを目的として提供される。さらに、実施例は本発明の原理を実証する。

【図面の簡単な説明】

【００８３】

【図１】Ａ及びＢは、ヒト初代Ｂ－ＣＬＬにおけるＨＤＡＣ６の過剰発現、及びＨＤＡＣ６の発現を調節したＣＬＬ細胞株における細胞生存率の変化を示す。Ａでは、Ｒａｉ分類ステージが０～４の範囲にある２０種のＢ－ＣＬＬに対するＨＤＡＣ６の発現について、ｑＲＴ－ＰＣＲ解析の結果を示す。Ｂは、ＭＴＳ　ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ９６（登録商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ）解析を用いて測定した、本実験のＣＬＬ細胞株Ｍｅｃ１の生存率を示す。Ｂ左側、２つのポリクローナルＨＤＡＣ６ノックダウン（ＨＤＡＣ６ＫＤ）細胞株において、対応する非標的対照と比較したときの生存率。Ｂ右側、ＨＤＡＣ６過剰発現（Ｈ６ＯＥ）プラスミドを濃度を増加しながらトランスフェクトしたＭｅｃ１細胞の生存率、及び２つのＨＤＡＣ６阻害剤を様々な用量で処理したときのＭｅｃ１細胞の生存率。

【図２】Ａ及びＢは、化合物Ａ（Ａ）または化合物Ｄ（Ｂ）で４８時間処理したＯＳＵ－ＣＬＬ細胞において、ｃｅｌｌＴｏｘ　ａｓｓａｙ　ＳｙＴｏｘ（登録商標）Ｇｒｅｅｎ（Ｐｒｏｍｅｇａ）によって測定された細胞死を示す。Ｃは、化合物Ａで２４時間処理し、ＬＰＳで刺激したＭｅｃ１細胞のＩＬ－１０産生量を示す。

【図３－１】Ａ～Ｃは、化合物Ａ及びイブルチニブで７２時間処理したＭｅｃ２細胞（Ａ）及びＯＳＵ－ＣＬＬ（Ｂ）細胞において、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｂｌｕｅ（Ｐｒｏｍｅ

ｇａ）アッセイによって測定された細胞生存率の相乗作用のプロットを示す。結果は、Ｃｈｏｕ及びＴａｌａｙが考案した併用指数（ＣＩ）法（Ｃｈｏｕ ＴＣ，Ｃａｎｃｅｒ ｒｅｓｅａｒｃｈ ２０１０；７０（２）：４４０－６）を用いることにより相乗作用について解析した。

【図３－２】Ｃは、化合物Ａを様々な用量（０．５及び１μＭ）により単独で、またはイブルチニブ（０．２及び１μＭ）と組み合わせて２４時間処理したＭｅｃ１細胞におけるＰＡＲＰ及びｐＥＲＫのウェスタンブロットの結果を示す。

【図４Ａ】Ａ～Ｅは、ＨＤＡＣ６の生物学的または薬学的な操作による疾患負荷及び生存率の向上を示す。Ａは、最大３００日目（最後のｅｕ－ＴＣＬ１有効期限終了日）のｅｕ－ＴＣＬ１及びｅｕＴＣＬ１／ＨＤＡＣ６ＫＯ群からのマウス８匹による生存率の結果を示す。ｅｕＴＣＬ１マウスは２００日目から疾患により死亡し始めたが、ｅｕ－ＴＣＬ１／ＨＤＡＣ６ＫＯマウスは全て生存した。これらのマウスの脾臓を死後に測定して比較した（ｐ値＜０．０００５＊＊＊）。

【図４Ｂ】Ｂはｅｕ ＴＣＬ１脾臓細胞を注射したコホートに対する５ｘ１０^{6}個の脾細胞ｅｕＴＣＬ１（またはｅｕＴＣＬ１－ＨＤＡＣ６ＫＯマウス）を養子移植した８匹のＣ５７ＢＬ／６マウスの疾患負荷及び生存率の向上を示す。

【図４Ｃ】ＣはＣＬＬ老化モデルにおいて化合物Ｄで処置したマウスの疾患負荷を示す。

【図４Ｄ】ＤはＣＬＬ養子移植実験モデルにおいて化合物Ｄの処置を受けたマウスの全生存率（上）及び疾患負荷（下）を示す。

【図４Ｅ】ＥはＣＬＬ老化モデルにおいて化合物Ｄで処置したマウスの全生存率を示す。

【図５－１】Ａ～Ｇは、インビボ及びインビトロでのＨＤＡＣ６阻害が、ＣＬＬにおいてＢ細胞及びＴ細胞コンパートメントの表現型プロファイルを変化させることを示す。Ａは、ＰＤＬ－１及びＰＤＬ－２の発現が抑制され、ＨＤＡＣ６ＫＤ Ｍｅｃ１細胞のＭＨＣ ＩＩ発現が非標的化対照との比較により増加したことを示す。

【図５－２】Ｂは、化合物Ｄの餌による処置を受けたマウス（養子移植後１０週間目）において、ＣＤ４＋Ｔ細胞上のＰＤ－１及びＬＡＧ３の正常化を実証するフローサイトメトリー解析を示す。Ｃは、これらのマウスのＴ－ｒｅｇ数を実証するフローサイトメトリー解析を示す。

【図５－３】Ｄは、様々な処置によるマウスＴ－ｒｅｇ上のＰＤ－１及びＬＡＧ３分子の発現を示す。Ｅは、非処置動物と比較したときの、化合物Ｄで処置したこれらのマウスから単離したＢ細胞上のＰＤ－Ｌ１発現の減少を示す。フローサイトメトリー解析及びゲーティング、Ｂ細胞（悪性腫瘍細胞集団ＣＤ１９＋／ＣＤ５＋／ＣＤ４５Ｒ（Ｂ２２０）＋／ＩｇＭ＋／Ｉｇｋ＋、正常Ｂ細胞ＣＤ１９＋／ＣＤ５－／ＣＤ４５Ｒ（Ｂ２２０）＋／ＩｇＭ＋／Ｉｇｋ－）。Ｔ－ｒｅｇはＣＤ３＋／ＣＤ４＋／ＣＤ２５ ｈｉ／ＩＬ－７Ｒ ｌｏｗとして同定された。共抑制分子には、ＣＤ２２３（ＬＡＧ３）、ＣＤ２７９（ＰＤ－１）、ＣＤ２７４（ＰＤＬ－１）及びＣＤ２７３（ＰＤＬ－２）の発現がみられる。

【図５－４】Ｆは、ｅｕＴＣＬ１脾細胞を用いて養子移植し、化合物Ｄ（飼料）及び化合物Ａ（注射）で処置したマウスにおいて、共抑制分子ＰＤ－１及びＬＡＧ－３の発現がより低いことを示す（養子移植後１０週間目）。

【図５－５】Ｇは、化合物Ｄの飼料により毎日処置したＣＬＬ老化モデルのマウスにおいて、Ｔ－ｒｅｇ上のＰＤ－１及びＬＡＧ－３の発現がより低いことを示す。

【図６Ａ】Ａ及びＢは、化合物Ｄ及びイブルチニブを併用して処置したマウスの疾患負荷及び生存率の向上を示す。Ａは、ｅｕＴＣＬ１脾細胞を用いて養子移植し、化合物Ｄ（飼料）及び／またはイブルチニブ（飲料水）による処置ならびに両試薬による併用処置を施したマウスを示す。本データは、化合物Ｄを単独で処置したマウスと比較したときの、組み合わせコホートにおける悪性腫瘍細胞数の有意な減少を示す。

【図６Ｂ】Ｂは、ｅｕＴＣＬ１脾細胞を用いて養子移植し、化合物Ｄ（飼料）及び／またはイブルチニブ（飲料水）による処置ならびに両試薬による併用処置を施したマウスを示す。

【発明を実施するための形態】

【００８４】
詳細な説明
本開示は、一般に、ＨＤＡＣ阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物ならびに慢性リンパ性白血病の治療方法に関する。
【００８５】
ＨＤＡＣ６の発現は、ＣＬＬ患者試料において増加することが見出されている。さらに、選択的ＨＤＡＣ６阻害剤は、最終的にＣＬＬの免疫原性増加につながり得る免疫調節分子の発現を改変することが見出されている。同様に、ＨＤＡＣ６阻害剤で処理したＣＬＬ細胞は、１）用量依存的な細胞死滅、２）ＣＬＬ細胞増殖の調節において重要なサイトカインであるＩＬ－１０の減少、及び３）ＢＴＫ阻害剤イブルチニブとの組み合わせにおいてＣＬＬ細胞生存率の相乗的減少を示すことが見出されている。ＭＥＣ２－ＨＤＡＣ６ＫＤ細胞は、ＭＨＣＩＩの増加及びＰＤ－Ｌ１発現の減少を示す。同様に、低用量のＨＤＡＣ６阻害剤で処理したＣＬＬ細胞株では、ＰＤ－Ｌ１及び他の免疫チェックポイントマーカーにおいて発現の減少が見出されている。さらに、ｅｕＴＣＬ１マウスから単離され、ＨＤＡＣ６阻害剤によりエクスビボで処理された悪性Ｂ細胞は、免疫原性がより高くなり、より強力なタイプＩの同種異系Ｔ細胞免疫応答を誘発する。最後に、インビボＣＬＬマウスモデル（ｅｕＴＣＬ１及びｅｕＴＣＬ１－ＨＤＡＣ６ＫＯ）の利用時では、ｅｕＴＣＬ１－ＨＤＡＣ６ＫＯ及びＨＤＡＣ６阻害剤の全身投与を受けたｅｕＴＣＬ１マウスにおいて循環リンパ球の減少が認められる。
【００８６】
したがって、ＣＬＬにおけるＨＤＡＣ６の選択的阻害は、共抑制分子の減少、単独治療時の用量依存的な細胞死滅の増加、及びイブルチニブなどのブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤と組み合わせたときの強力な相乗作用をもたらすことが見出されている。ｅｕＴＣＬ１Ｔ細胞及びＢ細胞コンパートメントに対するこれらの組み合わせの変更は、より好ましい免疫原性微小環境をもたらす可能性がある。
【００８７】
定義
以下の定義は、特定の場合に個別にまたはさらに広範な語群の一部として限定されない限り、本明細書及び特許請求の範囲を通して使用される用語に対して適用される。
【００８８】
用語「約」は一般に、値の１０％、５％、または１％を超えない変化の可能性を示す。例えば「約２５ｍｇ／ｋｇ」は一般に、最も広い意味で２２．５～２７．５ｍｇ／ｋｇの値、すなわち２５±２．５ｍｇ／ｋｇを示す。
【００８９】
用語「アルキル」は、ある特定の実施形態では、各々が１～６個、または１～８個の炭素原子を含有する飽和直鎖のまたは分枝鎖の炭化水素部分を指す。C_{1-6}アルキル部分の例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル部分が挙げられ、C_{1-8}アルキル部分の例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、ヘプチル及びオクチル部分が挙げられる。
【００９０】
アルキル置換基中の炭素原子の数は、接頭辞「C_{x-y}」によって示される可能性があり、ここでｘは最小であり、ｙは置換基中の炭素原子の最大数である。同様に、C_x鎖は、ｘ個の炭素原子を含有するアルキル鎖を意味する。
【００９１】
「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキル部分を指す。
【００９２】
用語「シクロアルキル」または「シクロアルキレン」は、単環式または多環式の飽和ま

たは部分不飽和の炭素環式化合物から誘導される一価の基を意味する。C_{3-8}シクロアルキルの例としては、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられ、$C_{3}-C_{12}$シクロアルキルの例としては、これらに限定されないが、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、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル及びビシクロ［２．２．２］オクチルが挙げられる。また同様に、単一の水素原子の除去によって少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する単環式または多環式の炭素環式化合物から誘導される一価の基が意図される。このような基の例としては、これらに限定されないが、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。

【００９３】

用語「アリール」は、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、イデニルなどを包含する、縮合または非縮合の１つ以上の芳香環を有する単環式または多環式の炭素環系を指す。一部の実施形態では、アリール基は６個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アリール基は６～１０個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、アリール基は６～１６個の炭素原子を有する。

【００９４】

用語「ヘテロアリール」は、環を形成する原子の１つ以上が酸素、硫黄または窒素などのヘテロ原子である、少なくとも１つの芳香環を有する単環式または多環式（例えば、二環式または三環式またはそれ以上）の縮合もしくは非縮合部分または環系を指す。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は約１～６個の炭素原子を有し、さらなる実施形態では１～１５個の炭素原子を有する。一部の実施形態では、ヘテロアリール基は５～１６個の環原子を含有し、そのうち１個の環原子は酸素、硫黄及び窒素から選択され、０、１、２または３個の環原子は、酸素、硫黄及び窒素から独立して選択される追加のヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である。ヘテロアリールは、これらに限定されないが、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニル、アクリジニルなどが挙げられる。

【００９５】

用語「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素などのハロゲンを指す。

【００９６】

用語「配合物」は、本開示に記載される治療上の疾患または障害を治療する２つ以上の治療剤を指す。このような治療剤の配合物は、単一のピル、カプセルまたは静脈注射用溶液の形態であってもよい。しかし、用語「配合物」は、２つ以上の治療剤が別個のピル、カプセルまたは静脈注射用溶液中に含まれる状況も包含する。同様に、用語「併用療法」は、本開示に記載の治療上の疾患または障害を治療する２つ以上の治療剤の投与を指す。このような投与には、例えば、一定比率の有効成分を有する単一もしくは複数のカプセル、または各有効成分に対する別個の容器（例えば、カプセル）などによって、実質的に同時にこれらの治療剤を共投与することが包含される。さらに、このような投与は同様に、ほとんど同時にまたは異なる時間のいずれかにおいて、各種治療剤を順次使用することを包含する。いずれの場合も、本治療計画は、本明細書に記載の疾患または障害の治療に際して薬物配合物の有益な作用を提供する。

【００９７】

本明細書で使用される用語「組成物」または「医薬組成物」は、本発明の範囲内で有用な少なくとも１つの化合物と製薬上許容される担体との混合物を指す。医薬組成物は、患者または対象への化合物の投与を容易にする。化合物を投与する多数の技術が当技術分野に存在し、これらに限定されないが、静脈内、経口、エアロゾル、非経口、経眼、経肺及び局所投与が挙げられる。

【００９８】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される担体」は、例えば液体もしくは固体充填剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒または意図された機能を果たし得るような、本発明の範囲内での有用な化合物における患者体内もしくは患者への運搬もしくは輸送に関与するカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物または担体を意味する。このような構築物は通常、１つの器官または身体の一部から、別の器官または身体の一部に運搬または輸送される。各担体は、本発明の範囲内で有用な化合物を包含する製剤の他の成分と適合し、患者に有害でないという意味において「許容される」ものでなければならない。薬学的に許容される担体として機能し得る材料の一部の例としては、例えば乳糖、グルコース及びスクロースなどの糖類、例えばトウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン、例えばカルボキシルメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロースなどのセルロース及びその誘導体、粉末状トラガカント、モルト、ゼラチン、タルク、例えばカカオ脂及び坐薬ワックスなどの賦形剤、例えば落花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及びダイズ油などの油、例えばプロピレングリコールなどのグリコール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコールなどのポリオール、例えばオレイン酸エチル、ラウリン酸エチルなどのエステル、寒天、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、界面活性剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、リン酸緩衝液及び医薬製剤に使用される他の非毒性適合物質が挙げられる。本明細書中で使用される「薬学的に許容される担体」とは、同様に、本発明の範囲内で有用な化合物の活性に適合する任意及び全てのコーティング、抗菌剤及び抗真菌剤ならびに吸収遅延剤などが挙げられ、患者に対して生理学的に許容される。同様に補助活性化合物を組成物に組み込んでもよい。「薬学的に許容される担体」は、本発明の範囲内で有用な化合物の薬学的に許容される塩をさらに包含し得る。本発明の実施において使用する医薬組成物に包含され得る他の追加成分は当該分野で公知であり、例えばＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｇｅｎａｒｏ，Ｅｄ．，Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．，１９８５，　Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ）に記載され、その内容は参照により本明細書に援用される。

【００９９】

用語「ＨＤＡＣ」は、コアヒストン中のリジン残基からアセチル基を除去することで、凝縮されて転写が抑制されたクロマチン形成をもたらす酵素であるヒストン脱アセチル化酵素を指す。現在１８種のヒストン脱アセチル化酵素が知られており、これらは４つの群に分類される。ＨＤＡＣ１、ＨＤＡＣ２、ＨＤＡＣ３及びＨＤＡＣ８を包含するクラスＩ　ＨＤＡＣは、酵母ＲＰＤ３遺伝子に関連する。ＨＤＡＣ４、ＨＤＡＣ５、ＨＤＡＣ６、ＨＤＡＣ７、ＨＤＡＣ９及びＨＤＡＣ１０を包含するクラスＩＩ　ＨＤＡＣは、酵母Ｈｄａ１遺伝子に関連する。サーチュインとしても知られているクラスＩＩＩ　ＨＤＡＣは、Ｓｉｒ２遺伝子に関連し、ＳＩＲＴ１～７を包含する。ＨＤＡＣ１１のみを含有するクラスＩＶ　ＨＤＡＣは、クラスＩ及びクラスＩＩ　ＨＤＡＣの両機能を備える。用語「ＨＤＡＣ」は特記しない限り、１８種の既知のヒストン脱アセチル化酵素のうち任意の１つ以上を指す。

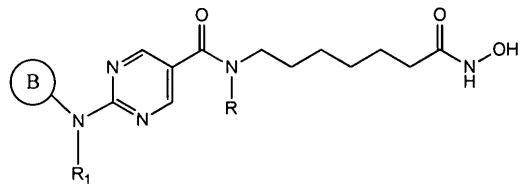
【０１００】

用語「ＨＤＡＣ６選択的」は、例えばＨＤＡＣ１またはＨＤＡＣ２などの他の種類のＨＤＡＣ酵素よりも、例えば５倍、１０倍、１５倍、２０倍またはそれ以上実質的に高い強度でＨＤＡＣ６に結合する化合物を意味する。すなわちその化合物は、他の種類のＨＤＡＣ酵素よりもＨＤＡＣ６に対して選択的である。例えば、１０ｎＭのＩＣ$_{50}$をもってＨＤＡＣ６に結合し、５０ｎＭのＩＣ$_{50}$をもってＨＤＡＣ１に結合する化合物は、ＨＤＡＣ６に特異的である。一方、５０ｎＭのＩＣ$_{50}$をもってＨＤＡＣ６に結合する化合物及び６０ｎＭのＩＣ$_{50}$をもってＨＤＡＣ１に結合する化合物は、ＨＤＡＣ６に特異的ではない。

【０１０１】

用語「阻害剤」は、用語アンタゴニストと同義である。

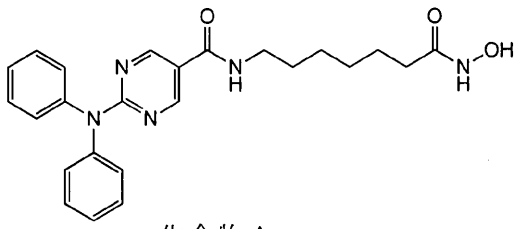
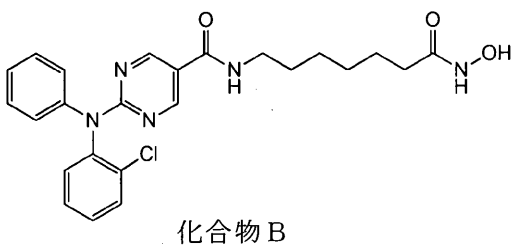
【０１０２】
ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤
本明細書において、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療する化合物及び医薬配合物を提供する。同様に、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療する方法を本明細書で提供する。
【０１０３】
本明細書に開示される化合物、配合物及び方法は、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤を含む。ＨＤＡＣ阻害剤は、任意のＨＤＡＣ阻害剤であり得る。したがって、ＨＤＡＣ阻害剤は、ある特定の種類のヒストン脱アセチル化酵素に対して選択的または非選択的であり得る。ＨＤＡＣ阻害剤は、好ましくは選択的ＨＤＡＣ阻害剤である。ＨＤＡＣ阻害剤は、より好ましくは、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤である。
【０１０４】
一部の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式Ｉの化合物
【０１０５】
【化３１】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
環Ｂはアリールまたはヘテロアリールであり、
R_1は、それぞれＯＨ、ハロまたはC_{1-6}アルキルにより任意に置換され得るアリールまたはヘテロアリールであり、
ＲはＨまたはC_{1-6}アルキルである。
【０１０６】
式Ｉの代表的な化合物としては、これらに限定されないが、化合物Ａ（リコリノスタット）及びＢ、またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。
【０１０７】

【表１】

 化合物Ａ ２－（ジフェニルアミノ）－Ｎ－（７－（ヒドロキシアミノ）－７－オキソヘプチル）ピリミジン－５－カルボキサミド IC_{50}（ｎＭ）　ＨＤＡＣ６＝１０　ＨＤＡＣ３＝８４	 化合物Ｂ ２－（（２－クロロフェニル）（フェニル）アミノ）－Ｎ－（７－（ヒドロキシアミノ）－７－オキソヘプチル）ピリミジン－５－カルボキサミド IC_{50}（ｎＭ）　ＨＤＡＣ６＝４　ＨＤＡＣ３＝７６

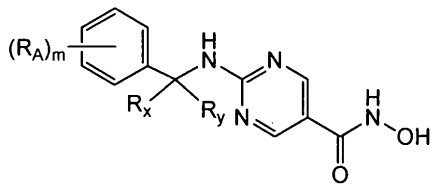
式Ｉの選択的ＨＤＡＣ６阻害剤の調製及び特性は、国際特許出願番号ＰＣＴ／ＵＳ２０１１／０２１９８２号に提供されており、その全ての内容は参照により本明細書に援用される。

【０１０８】

他の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式ＩＩの化合物、

【０１０９】

【化３２】



（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩であり、

式中、

R_x及びR_yは、各々が結合する炭素と共に、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、シクロヘプチルまたはシクロオクチルを形成し、

各R_Aは、独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、ＯＨ、－NO_2、－ＣＮまたは－NH_2であり、

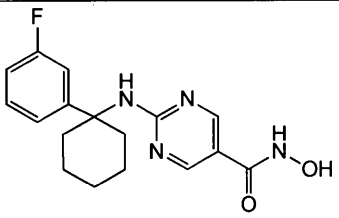
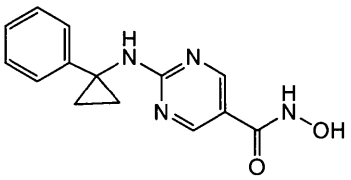
ｍは０、１または２である。

【０１１０】

式ＩＩの代表的な化合物としては、これらに限定されないが、化合物Ｃ及びＤ、またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０１１１】

【表２】

 化合物Ｃ ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）　ＨＤＡＣ６＝７　ＨＤＡＣ１＝２１２３（２８３．５倍）　ＨＤＡＣ２＝２５７０（９３４３．２倍）　ＨＤＡＣ３＝１１２２３（１４９８．８倍）	 化合物Ｄ ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）　ＨＤＡＣ６＝２　ＨＤＡＣ１＝９４（６０倍）　ＨＤＡＣ２＝１２８（８１．９倍）　ＨＤＡＣ３＝２１９（１３９．５倍）

【０１１２】

式ＩＩの選択的ＨＤＡＣ６阻害剤の調製及び特性は、国際特許出願番号ＰＣＴ／ＵＳ２０１１／０６０７９１号に提供されており、その全ての内容は参照により本明細書に援用される。

【０１１３】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は非溶媒和である。他の実施形態では、化合物の１つ以上が溶媒和形態である。当技術分野で知られているように、溶媒和物は、例えば水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒のいずれであってもよい。

【０１１４】

式Ｉ及びＩＩの化合物は中性の形態で示されるが、一部の実施形態では、これらの化合物は薬学的に許容される塩の形態で使用される。「薬学的に許容される塩」は、親化合物が既存の酸または塩基部分をその塩の形態に変換することによって改変される、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、これらに限定されないが、例えばアミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩、例えばカルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられる。薬学的に許容される塩としては、例えば非毒性の無機または有機酸から形成された親化合物における従来の非毒性塩が挙げられる。薬学的に許容される塩は、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から従来の化学的方法により合成され得る。このような塩は一般に、これらの化合物の遊離酸または塩基の形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水中あるいは有機溶媒中またはその２種の混合物中、好ましくは一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体中で反応させることにより調製され得る。適切な塩の一覧は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ　ｅｄ．，Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８５，ｐ．１４１８及びＪｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，６６，２（１９７７）に記載され、その全ての内容は参照により本明細書に援用される。

【０１１５】

ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤

一部の実施形態は、ＢＴＫ阻害剤の使用方法を含む。本方法の一部の実施形態は、同様にＢＴＫ阻害剤を含む。ＢＴＫ阻害剤は、任意のＢＴＫ阻害剤であってもよい。好ましくは、ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブである。

【０１１６】

用語「ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤」及び「ＢＴＫ阻害剤」は、ブルトン型チロ

シンキナーゼ（ＢＴＫ）またはそのホモログの触媒活性を抑制し、これによりＢＴＫ媒介性シグナル伝達を抑制する任意の化合物を指す。

【０１１７】

用語「ブルトンチロシンキナーゼ（ＢＴＫ）」は、米国特許第６，３２６，４６９号（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ－０００００２）に記載されているように、ホモサピエンス由来のブルトン型チロシンキナーゼまたはそのホモログを指す。

【０１１８】

用語「ブルトン型チロシンキナーゼオルソログ」は、ブルトン型チロシンキナーゼのオルソログ（例えば、マウス（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＡＡＢ４７２４６）、イヌ（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＸＰ－５４９１３９）、ラット（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ－００１００７７９９）、ニワトリ（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ－９８９５６４）またはゼブラフィッシュ（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＸＰ－６９８１１７）に由来するオルソログ及びブルトン型チロシンキナーゼの１つ以上の基質に対するキナーゼ活性を示す上記のいずれかの融合タンパク質を指す。

【０１１９】

語句「ＢＴＫ媒介性シグナル伝達」は、ＢＴＫの活性に直接的または間接的のいずれかにより依存するあらゆる生物学的活性を意味する。ＢＴＫ媒介性シグナル伝達の例としては、ＢＴＫ発現細胞の増殖及び生存につながるシグナル、ならびにＢＴＫ発現細胞内の１つ以上のＢＴＫシグナル伝達経路の刺激がある。

【０１２０】

ＢＴＫの「シグナル伝達経路（ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　ｐａｔｈｗａｙ）」または「シグナル伝達経路（ｓｉｇｎａｌ　ｔｒａｎｓｄｕｃｔｉｏｎ　ｐａｔｈｗａｙ）」は、ＢＴＫの活性に起因する少なくとも１つの生化学的反応または生化学的反応群を意味することを意図し、これによってシグナル経路を介して伝達されるとき、シグナル伝達カスケードにおける１つ以上の下流分子の活性化を導くシグナルを発生する。シグナル伝達経路は、細胞表面から細胞の形質膜を通して、また一連のシグナル伝達分子の１つ以上を介して、細胞の細胞質を介して、また場合によっては細胞の核へとシグナルの伝達を導く多数のシグナル伝達分子に関与する。ＢＴＫシグナル伝達経路は、最終的にＮＦ－κＢシグナル伝達経路を介したＮＦ－κＢの活性化を調節（増強または阻害）する。

【０１２１】

一部の実施形態では、ＢＴＫ阻害剤はアンタゴニスト抗ＢＴＫ抗体であり得る。一実施形態では、アンタゴニスト抗ＢＴＫ抗体は、１つの細胞応答において有意なアゴニスト活性を有さない。別の実施形態では、アンタゴニスト抗ＢＴＫ抗体は、複数の細胞応答（例えば、増殖及び分化、または増殖、分化及びＢ細胞については抗体産生）のアッセイにおいて有意なアゴニスト活性を持たない。

【０１２２】

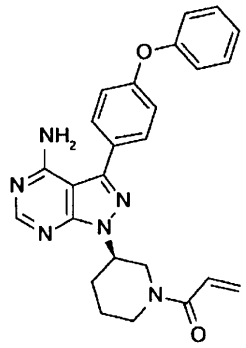
他の実施形態では、ＢＴＫ阻害剤は可逆的または不可逆的のいずれかによる小分子阻害剤であってもよい（Ｄ’Ｃｒｕｚ　ｅｔ　ａｌ．，ＯｎｃｏＴａｒｇｅｔｓ　ａｎｄ　Ｔｈｅｒａｐｙ　２０１３：６　１６１－１７６により近年評価されている）。

【０１２３】

用語「不可逆的ＢＴＫ阻害剤」は、ＢＴＫシグナル伝達活性の抑制をもたらすＢＴＫのアミノ酸残基と共有結合を形成し得るＢＴＫ阻害剤を指す。一実施形態では、ＢＴＫの不可逆的阻害剤は、ＢＴＫのＣｙｓ残基と共有結合を形成する可能性があり、特定の実施形態では、不可逆的阻害剤はＢＴＫのＣｙｓ４８１残基（またはそのホモログ）と共有結合を形成する可能性がある。不可逆的ＢＴＫ阻害剤の例としては、これらに限定されないが、例えばイブルチニブ／ＰＣＩ－３２７６５（以下の構造及び米国特許第８，０８８，７８１号を参照のこと）、ＣＮＸ－７７４、ＣＣ－２９２、ＡＶＬ－１０１及びＡＶＬ－２９１／２９２が挙げられる。

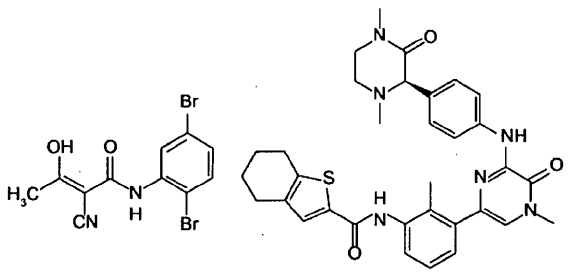
【０１２４】

【化３３】



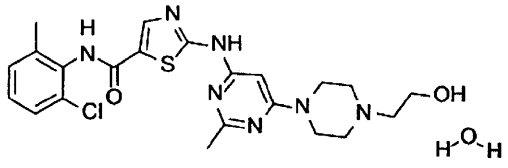
イブルチニブ
（ＰＣＩ－３２７６５）

【０１２５】
用語「可逆的ＢＴＫ阻害剤」は、ＢＴＫに可逆的に結合してＢＴＫシグナル伝達活性を抑制するＢＴＫの阻害剤を指す。可逆的ＢＴＫ阻害剤の例としては、これらに限定されないが、ダサチニブ（Ｓｐｒｙｃｅｌ／ＢＭＳ－３５４８２５、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）［Ｎ－（２－クロロ－６－メチルフェニル）－２－（６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリミジン－４－イルアミノ）チアゾール－５－カルボキサミド］、ＬＦＭ－Ａ１３、ＯＮＯ－ＷＧ－３０７、ＲＮ－４８６、及びＧＤＣ－０８３４が挙げられる。
【０１２６】
【化３４】



LFM-A13

GDC-0834



ダサチニブ

【０１２７】
現在臨床開発中のＢＴＫ阻害剤は、Ａｋｉｎｌｅｙｅにより評価されている。Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ　＆　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　２０１３，６：５９については、その内容全体が参照により本明細書に援用される。
【０１２８】
一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は非溶媒和である。他の実施形態では、化合物の１つ以上が溶媒和形態である。当技術分野で既知であるように、溶媒和物は、例えば水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒のいずれであってもよい。
【０１２９】
組成物、配合物ならびに医薬組成物及び配合物
本明細書において、それを必要とする対象において慢性リンパ性白血病を治療する組成物及び配合物を提供する。一部の実施形態では、それを必要とする対象において慢性リン

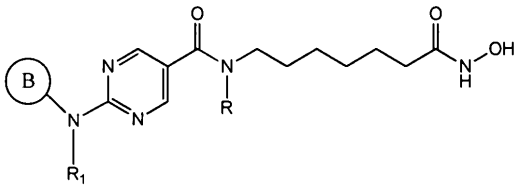
パ性白血病を治療するＨＤＡＣ阻害剤、またはヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物を提供する。一部の実施形態では、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療するＨＤＡＣ阻害剤、または配合物において化合物の一方もしくは両方が単独で投与される時に有効ではないが、その量が併用する時に有効である投与量により投与される、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物を提供する。

【０１３０】

組成物及び配合物における一部の実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤はＨＤＡＣ６選択的阻害剤である。特定の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式Ｉの化合物、

【０１３１】

【化３５】



（Ｉ）

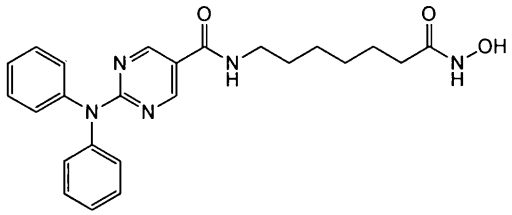
またはその薬学的に許容される塩である。

【０１３２】

実施形態では、式Ｉの化合物は化合物Ａ、

【０１３３】

【化３６】



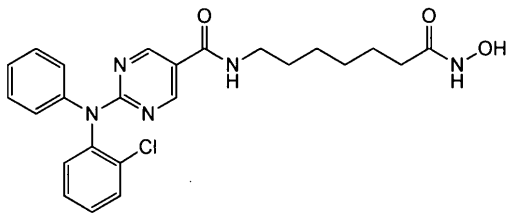
またはその薬学的に許容される塩である。

【０１３４】

さらに他の実施形態では、式Ｉの化合物は化合物Ｂ、

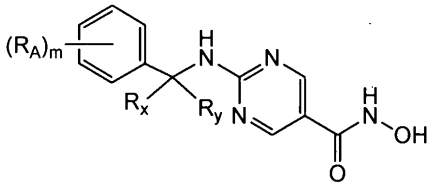
【０１３５】

【化３７】



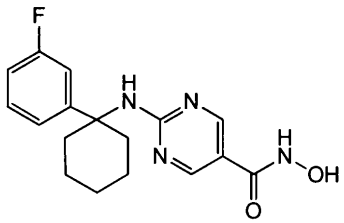
またはその薬学的に許容される塩である。

【０１３６】
他の特定の実施形態では、式ＩＩの化合物はＨＤＡＣ６選択的阻害剤、
【０１３７】
【化３８】

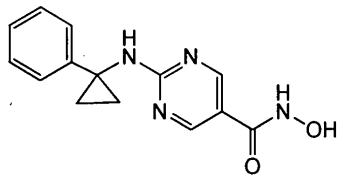


（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩である。
【０１３８】
実施形態では、式ＩＩの化合物は化合物Ｃ、
【０１３９】
【化３９】

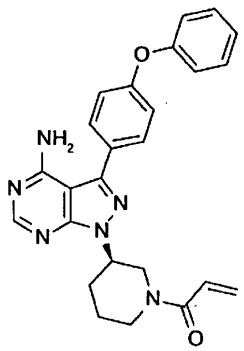


またはその薬学的に許容される塩である。
【０１４０】
他の実施形態では、式ＩＩの化合物は化合物Ｄ、
【０１４１】
【化４０】



またはその薬学的に許容される塩である。
【０１４２】
配合物における一部の実施形態では、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤はイブルチニブ、
【０１４３】

【化４１】



イブルチニブ
（ＰＣＩ－３２７６５）

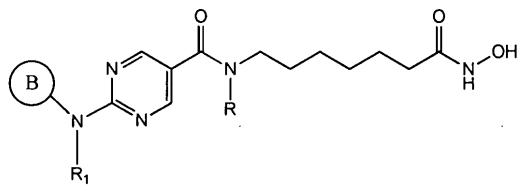
またはその薬学的に許容される塩である。

【０１４４】

一実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む併用療法が本明細書で提供され、ここでＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式Ｉの化合物、

【０１４５】

【化４２】



（Ｉ）

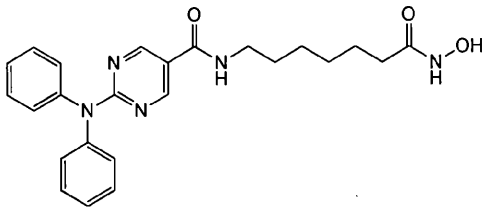
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
環Ｂはアリールまたはヘテロアリールであり、
R_1は、それぞれＯＨ、ハロまたはC_{1-6}アルキルにより任意に置換され得るアリールまたはヘテロアリールであり、
ＲはＨまたはC_{1-6}アルキルであり、
ＢＴＫ阻害剤は任意のＢＴＫ阻害剤である。

【０１４６】

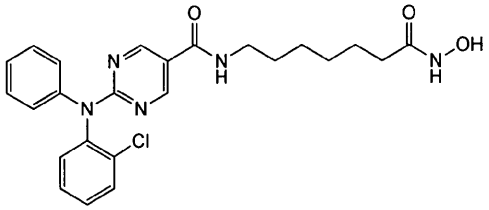
配合物における特定の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は

【０１４７】

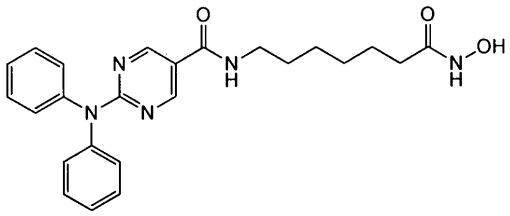
【化４３】



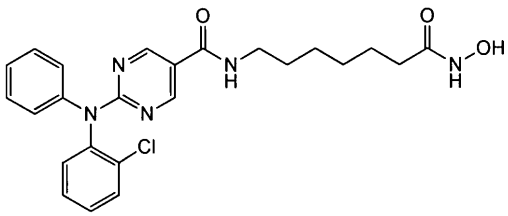
もしくは



またはその薬学的に許容される塩を含み、
ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である。
【０１４８】
一実施形態では、配合物は化合物Ａ、
【０１４９】
【化４４】

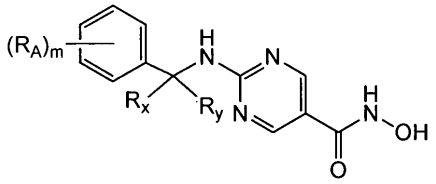


またはその薬学的に許容される塩を含み、
ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である。
一実施形態では、配合物は化合物Ｂ、
【０１５０】
【化４５】



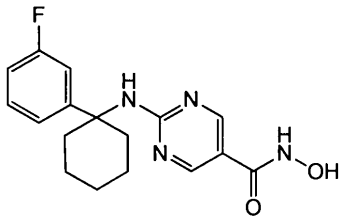
またはその薬学的に許容される塩を含み、
ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である。
【０１５１】
他の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む併用療法が本明細書で提供され、ここでＨＤＡＣ６選択的阻害剤は式ＩＩの化合物、
【０１５２】

【化４６】

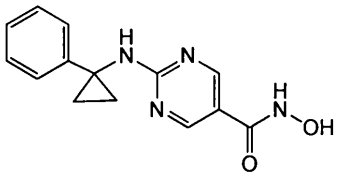


（ＩＩ）

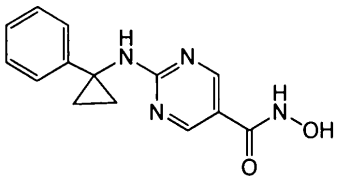
またはその薬学的に許容される塩であり、
式中、
R_x及びR_yは、各々が結合する炭素と共に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルを形成し、
各R_Aは、独立して、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ハロ、ＯＨ、－NO_2、－ＣＮまたは－NH_2であり、
ｍは０、１または２であり、
ＢＴＫ阻害剤は任意のＢＴＫ阻害剤である。
【０１５３】
配合物における特定の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は
【０１５４】
【化４７】



もしくは



またはその薬学的に許容される塩であり、
ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である。
一実施形態では、配合物は化合物Ｄ、
【０１５５】
【化４８】



またはその薬学的に許容される塩を含み、
ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブまたはその薬学的に許容される塩である。
【０１５６】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの式Ｉの化合物及びＢＴＫ阻害剤を含む。
【０１５７】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの式ＩＩの化合物及びＢＴＫ阻害剤を含む

。
【０１５８】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの化合物Ａ及びＢＴＫ阻害剤を含む。
【０１５９】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの化合物Ｂ及びＢＴＫ阻害剤を含む。
【０１６０】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの化合物Ｃ及びＢＴＫ阻害剤を含む。
【０１６１】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの化合物Ｄ及びＢＴＫ阻害剤を含む。
【０１６２】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの式Ｉの化合物及びイブルチニブを含む。
【０１６３】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの式ＩＩの化合物及びイブルチニブを含む
。
【０１６４】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの化合物Ａ及びイブルチニブを含む。
【０１６５】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの化合物Ｂ及びイブルチニブを含む。
【０１６６】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの化合物Ｃ及びイブルチニブを含む。
【０１６７】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの化合物Ｄ及びイブルチニブを含む。
【０１６８】
実施形態では、医薬組成物は少なくとも１つの式Ｉの化合物及びＢＴＫ阻害剤を含む。
【０１６９】
実施形態では、医薬組成物は少なくとも１つの式ＩＩの化合物及びＢＴＫ阻害剤を含む
。
【０１７０】
実施形態では、医薬組成物は少なくとも１つの化合物Ａ及びＢＴＫ阻害剤を含む。
【０１７１】
実施形態では、医薬組成物は少なくとも１つの化合物Ｂ及びＢＴＫ阻害剤を含む。
【０１７２】
実施形態では、医薬組成物は少なくとも１つの化合物Ｃ及びＢＴＫ阻害剤を含む。
【０１７３】
実施形態では、医薬組成物は少なくとも１つの化合物Ｄ及びＢＴＫ阻害剤を含む。
【０１７４】
実施形態では、医薬組成物は少なくとも１つの式Ｉの化合物及びイブルチニブを含む。
【０１７５】
実施形態では、医薬組成物は少なくとも１つの式ＩＩの化合物及びイブルチニブを含む
。
【０１７６】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの化合物Ａ及びイブルチニブを含む。
【０１７７】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの化合物Ｂ及びイブルチニブを含む。
【０１７８】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの化合物Ｃ及びイブルチニブを含む。
【０１７９】
実施形態では、医薬配合物は少なくとも１つの化合物Ｄ及びイブルチニブを含む。
【０１８０】
投与／用量

一部の実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤（式ＩまたはＩＩの化合物）は、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤と同時に投与される。同時投与は通常、両化合物が正確に同じ時間に患者の体内に入ることを意味する。しかし同時投与には、ＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤が異なる時間に患者に投与される可能性も包含されるが、その時間差は、第２の投与化合物が投与される前に第１の投与化合物が患者に作用する時間を与えないほど十分に短い。このような遅延時間は、通常は１分未満、さらに通常的には３０秒未満に相当する。化合物が溶液中に存在する一例として、化合物の配合物を含有する溶液の投与により同時投与が実現され得る。別の例では、１つはＨＤＡＣ阻害剤を含有し、もう１つはブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含有する、別個の溶液による同時投与が用いられ得る。化合物が固体形態である場合の一例では、同時投与は、化合物の配合物を含有する組成物の投与により実現され得る。あるいは、ＨＤＡＣ阻害剤を含む組成物及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む組成物における２つの別個の組成物を投与することにより、同時投与を実現し得る。

【０１８１】

他の実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤は同時に投与されない。一部の実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤はブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤の前に投与される。他の実施形態では、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤はＨＤＡＣ阻害剤の前に投与される。非同時投与における時間差は、１分、５分、１０分、１５分、３０分、４５分、６０分、２時間、３時間、６時間、９時間、１２時間などであってもよい。他の実施形態では、第１の投与化合物は、第２の投与化合物が投与される前に患者に作用する時間が与えられる。一般にその時間差は、第１の投与化合物が患者体内でその作用を完了するまでの時間を超えないか、または第１の投与化合物が患者体内で完全にもしくは実質的に除去されるかもしくは失活する時間を超えない。

【０１８２】

一部の実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤の一方または両方は、治療有効量または薬用量で投与される。「治療有効量」は、単独で患者に投与したときに慢性リンパ性白血病を効果的に治療する、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤（式ＩもしくはＩＩの化合物）またはブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤の量である。特定の対象に与えられた事例で「治療有効量」であることが立証されている量は、たとえこのような投与量が当業者に「治療有効量」であるとみなされても、検討中の疾病または疾患について同様に処置された対象の１００％に対して有効ではない場合がある。治療有効量に対する化合物の量は、がんの種類、がんのステージ、治療する患者の年齢、及びその他の事実に強く依存する。一般に、上記で引用した参考文献に提供されているようなこれらの化合物の治療有効量は、当技術分野で周知である。

【０１８３】

他の実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤の１つまたは両方は、部分治療有効量または薬用量で投与される。部分治療有効量は、単独で患者に投与したとき、経時的に標的の生物学的活性を完全に阻害しないＨＤＡＣ阻害剤（例えば、式ＩまたはＩＩの化合物）またはブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤の量である。

【０１８４】

ＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤の配合物は、治療量または部分治療量のどちらの投与においても慢性リンパ性白血病の治療に有効でなければならない。例えば、部分治療量のブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤は、式ＩまたはＩＩの化合物（ＨＤＡＣ６選択的阻害剤）と組み合わせたとき、その配合物が慢性リンパ性白血病の治療に有効である治療有効量であり得る。

【０１８５】

一部の実施形態では、化合物の配合物は慢性リンパ性白血病の治療において相乗作用（すなわち相加作用よりも優れた作用）を示す。用語「相乗作用」は、例えば、ＨＤＡＣ阻

害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤などの、例えば、がんまたはその症状において症状の進行を遅らせるなど、単独で投与される各薬物の作用の単純な相加よりも高い効果が得られる作用を生み出す２つの薬物の作用を指す。相乗作用は、例えばＳｉｇｍｏｉｄ－Ｅｍａｘ式（Ｈｏｌｆｏｒｄ，Ｎ．Ｈ．Ｇ．及びＳｃｈｅｉｎｅｒ，Ｌ．Ｂ．，Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔ．６：４２９－４５３（１９８１））、Ｌｏｅｗｅ　ａｄｄｉｔｉｖｉｔｙの式（Ｌｏｅｗｅ，Ｓ．及びＭｕｉｓｃｈｎｅｋ，Ｈ．，Ａｒｃｈ．Ｅｘｐ．　Ｐａｔｈｏｌ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１１４：３１３－３２６（１９２６））及びｍｅｄｉａｎ－ｅｆｆｅｃｔ式（Ｃｈｏｕ，Ｔ．Ｃ．及びＴａｌａｌａｙ，Ｐ．，Ａｄｖ．Ｅｎｚｙｍｅ　Ｒｅｇｕｌ．２２：２７－５５（１９８４））などの適切な方法を用いて計算され得る。上記の各式は、実験データに適用し、対応するグラフを生成し、薬物配合物の作用を評価するための助力になり得る。上記の式に関連した対応するグラフは、それぞれ濃度－作用曲線、アイソボログラム曲線及び併用指数曲線である。一部の実施形態では、化合物の配合物は慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）の治療において相乗作用（すなわち相加作用よりも優れた作用）を示す。表１では、相乗作用の決定に使用されるＣＩの範囲を記載する。

【０１８６】

【表３】

表１、併用指数（ＣＩ）法で解析した薬物配合物試験における相乗作用または拮抗作用の説明において推奨される記号

ＣＩの範囲	記号	説明
＜０．１	＋＋＋＋＋	非常に強い相乗作用
０．１～０．３	＋＋＋＋	強い相乗作用
０．３～０．７	＋＋＋	相乗作用
０．７～０．８５	＋＋	中等度の相乗作用
０．８５～０．９０	＋	弱い相乗作用
０．９０～１．１０	±	相加と同程度
１．１０～１．２０	－	弱い拮抗作用
１．２０～１．４５	－－	中等度の拮抗作用
１．４５～３．３０	－－－	拮抗作用
３．３～１０	－－－－	強い拮抗作用
＞１０	－－－－－	非常に強い拮抗作用

【０１８７】

様々な実施形態では、使用する配合物及び治療有効量に応じて、化合物の配合物は、がんの増殖を阻害するか、がんの静止を達成するかまたは実質的にもしくは完全にがんの退縮を達成する可能性さえある。

【０１８８】

ＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤の量は、慢性リンパ性白血病の有効な治療をもたらすはずであるが、その量は、組み合わせるときに患者に対して過度に毒性がない（すなわち、医学的ガイドラインに定められた毒性制限内である）ことが好ましい。一部の実施形態では、過度の毒性を防ぐため、及び／またはより有効な慢性リンパ性白血病の治療を提供するために投与される全投与量に制限が設けられている。通常、本明細書で検討する量は１日あたりであるが、半日及び２日または３日周期もまた本明細書で検討する。

【０１８９】

慢性リンパ性白血病を治療するために、様々な投薬計画を使用してもよい。一部の実施形態では、１日あたりの投与量、例えば上記の任意の例示的な投与量などを、１日あたり１回、２回、３回もしくは４回か、または１日あたり４回を３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日もしくは１０日間投与する。慢性リンパ性白血病のステージ及び重症度に応じて、高容量による短期間の治療（例えば、最大５日まで）、または低用量による長期間の治療（例えば、１０日以上、または数週間、または１ヶ月またはそれ以上）を用いてもよい。一部の実施形態では、１日１回または２回の投与量で隔日で投与する。

【０１９０】

一部の実施形態では、各投薬にＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤の両方が含有されるが、他の実施形態では、各投薬にＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤のいずれかが含有され、別個の投薬として送達される。

【０１９１】

式ＩもしくはＩＩの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和形態の、純粋な形態または適切な医薬組成物は、任意の一般に認められた投与方法または当該分野で公知の薬物を介して投与され得る。化合物は、例えば、経口的、経鼻的、非経口的（静脈内、筋肉内もしくは皮下）、局所的、経皮的、膣内、膀胱内、大槽内または直腸内に投与することができる。剤形は、例えば、錠剤、丸剤、軟カプセルまたは硬ゼラチンカプセル、粉末、溶液、懸濁液、坐剤、エアロゾルなどの固体、半固体、凍結乾燥粉末または液体剤形であってもよく、好ましくは、正確な用量の簡便な投与に適した単位剤形であってもよい。特定の投与経路は経口であり、特に、治療すべき疾患の重篤度に応じて毎日の投薬計画を簡便に調整できるものである。

【０１９２】

上記のように、ＨＤＡＣ阻害剤及びＢＴＫ阻害剤の医薬配合物は、単一の単位用量または別個の剤形で投与され得る。したがって、語句「医薬配合物」は、単一の剤形または別個の剤形のいずれかである２つの薬物の配合物を包含し、すなわち、本出願全体を通じて記載される薬学的に許容される担体及び賦形剤は、ＨＤＡＣ阻害剤及びＢＴＫ阻害剤と単一の単位用量で組み合わせられる可能性があり、同様にこれらの化合物を別々に投与する場合は、ＨＤＡＣ阻害剤及びＢＴＫ阻害剤と個別に組み合わせられ得る。

【０１９３】

助剤及びアジュバント剤は、例えば、保存剤、湿潤剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤、着香剤、乳化剤及び予製剤を含んでもよい。微生物作用の予防は、一般に、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗菌剤及び抗真菌剤により提供される。同様に、例えば、糖、塩化ナトリウムなどの等張剤が包含されてもよい。例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収遅延剤の使用により、注射用医薬形態として長期の吸収がもたらされ得る。助剤は同様に、湿潤剤、乳化剤、ｐＨ緩衝剤、及び、例えばクエン酸、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、ブチル化ヒドロキシトルエンなどの抗酸化剤が挙げられ得る。

【０１９４】

固体剤形は、腸溶性コーティング及び当技術分野で周知のその他のものなどの、コーティング及びシェルと共に調製することができる。これらは、鎮静剤を含有する可能性があり、腸管の特定の部分において１つ以上の活性化合物を遅延的に放出するような組成物であり得る。使用できる埋め込み用組成物の例は、ポリマー物質及びワックスである。活性化合物は同様に、必要に応じて、上記の賦形剤の１つ以上を用いてマイクロカプセル化された形態であり得る。

【０１９５】

経口投与を目的とする液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルが挙げられる。このような剤形は、例えば、本明細書に記載のＨＤＡＣ阻害剤もしくはブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤、またはその薬学的に許容される塩と、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール

、エタノールなどの担体中の任意の医薬アジュバント剤、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミドなど、油、特に綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールならびにソルビタン脂肪酸エステル、またはこれらの物質の混合物などを溶解させ、分散させるなどにより、溶液または懸濁液を形成することによって調製される。

【０１９６】

一般に、目的する投与方法に応じて、薬学的に許容される組成物は、約１～約９９重量％の本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び９９～１重量％の薬学的に許容される賦形剤を含有する。一例では、組成物は、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩が約５～約７５重量％であり、残りは好適な医薬賦形剤である。

【０１９７】

このような剤形の実際の調製方法は、当業者に既知であるか、または明らかである。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄ．（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９９０）を参照のこと。

【０１９８】

方法

本明細書で開示されるＨＤＡＣ阻害剤または医薬組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病の治療方法を本明細書で開示する。したがって、本明細書では、例えばＨＤＡＣ６選択的阻害剤などのＨＤＡＣ阻害剤、または例えばＨＤＡＣ６選択的阻害剤などのＨＤＡＣ阻害剤及びブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を含む配合物の治療有効量を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療する方法を提供する。

【０１９９】

対象は通常、ヒトである。しかし、対象は治療が望まれる任意の哺乳動物であり得る。したがって、本明細書に記載の方法は、ヒト及び動物向けの両用途に適用することができる。

【０２００】

用語「治療（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」または「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」は、本方法が少なくとも異常な細胞増殖を軽減させたことを示す。例えば、本方法は、患者の細胞増殖の速度を抑制し、または慢性リンパ性白血病の継続的な増殖もしくは拡散を防ぎ、または慢性リンパ性白血病の症状が及ぶ全体的な範囲を縮小する可能性すらある。異常な細胞増殖の阻害は、これらに限定されないが、細胞死、アポトーシス、有糸分裂の停止、細胞分裂の阻害、転写、翻訳、形質導入などを包含する様々な機序により発生し得る。

【０２０１】

一実施形態では、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療する方法を本明細書で提供する。

【０２０２】

別の実施形態では、治療有効量の式ＩＩの化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病を治療する方法を本明細書で提供する。

【０２０３】

さらに別の実施形態では、治療有効量の化合物Ａまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病の治療方法を本明細書で提供する。

【０２０４】

別の実施形態では、治療有効量の化合物Ｂまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病の治療方法を本明細書で提供する。

【０２０５】

別の実施形態では、治療有効量の化合物Ｃまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病の治療方法を本明細書で提供する。

【０２０６】

別の実施形態では、治療有効量の化合物Ｄまたはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病の治療方法を本明細書で提供する。

【０２０７】

別の実施形態では、治療有効量の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブを対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病の治療方法を本明細書で提供する。

【０２０８】

別の実施形態では、治療有効量の式ＩＩの化合物またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブを対象に投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病の治療方法を本明細書で提供する。

【０２０９】

別の実施形態では、対象に治療有効量の化合物Ａ及びイブルチニブを投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病の治療方法を本明細書で提供する。

【０２１０】

別の実施形態では、対象に治療有効量の化合物Ｂ及びイブルチニブを投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病の治療方法を本明細書で提供する。

【０２１１】

別の実施形態では、対象に治療有効量の化合物Ｃ及びイブルチニブを投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病の治療方法を本明細書で提供する。

【０２１２】

別の実施形態では、対象に治療有効量の化合物Ｄ及びイブルチニブを投与することを含む、それを必要とする対象の慢性リンパ性白血病の治療方法を本明細書で提供する。

【０２１３】

一実施形態では、慢性リンパ性白血病細胞の細胞生存率は、ＨＤＡＣ阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を含む配合物を対象に投与することにより、慢性リンパ性白血病の対象において減少する。好ましくは、ＨＤＡＣ阻害剤はＨＤＡＣ６選択的阻害剤である。ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、化合物Ａ～Ｄのうち１つを含み得る。好ましくは、ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブである。

【０２１４】

一実施形態では、慢性リンパ性白血病細胞のアポトーシスは、ＨＤＡＣ阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を含む配合物を慢性リンパ性白血病の対象に投与することにより相乗的に増加する。好ましくは、ＨＤＡＣ阻害剤はＨＤＡＣ６選択的阻害剤である。ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、化合物Ａ～Ｄのうち１つを含み得る。好ましくは、ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブである。

【０２１５】

一実施形態では、慢性リンパ性白血病の対象のＴ細胞及び／またはＢ細胞コンパートメントにおける抑制チェックポイント分子の発現は、対象に治療有効量のＨＤＡＣ阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を含む配合物を投与することにより変化する。このような実施形態では、発現が減少する場合、これらのチェックポイント分子は、ＣＤ２７４（ＰＤＬ－１）、ＣＤ２７３（ＰＤＬ－２）、ＣＤ８０（Ｂ７－１）、ＣＤ８６（Ｂ７－２）、ＣＤ１５２（ＣＴＬＡ４）、ＣＤ２７５（Ｂ７ＲＰ１）、ＣＤ２７６（Ｂ７－

Ｈ３）、Ｂ７－Ｈ４（ＶＴＣＮ１）、ＣＤ２７０（ＨＶＥＭ）、ＢＬＴＡ、ＧＡＬ９、ＣＤ３６６（ＴＩＭ３）、Ａ２ａＲ、ＣＤ２７９（ＰＤ－１）、ＫＩＲ及びＣＤ２２３（ＬＡＧ３）からなる群より選択される。一部の実施形態では、これらのチェックポイント分子は、ＣＤ２７４（ＰＤＬ－１）及びＣＤ２７３（ＰＤＬ－２）である。さらに別の実施形態では、チェックポイント分子は調節性Ｔリンパ球（Ｔｒｅｇ）上で減少する。好ましくは、ＨＤＡＣ阻害剤はＨＤＡＣ６選択的阻害剤である。ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、化合物Ａ～Ｄのうち１つを含み得る。好ましくは、ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブである。

【０２１６】

別の実施形態では、抗原提示複合体の発現は、対象に治療有効量のＨＤＡＣ阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を含む配合物を投与することにより、慢性リンパ性白血病の対象において変化する。このような実施形態では、抗原提示複合体分子はＭＨＣ　ＩまたはＭＨＣ　ＩＩであり、発現が増加する。さらなる実施形態では、ＭＨＣ　ＩＩは増加する。好ましくは、ＨＤＡＣ阻害剤はＨＤＡＣ６選択的阻害剤である。ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、化合物Ａ～Ｄのうち１つを含み得る。好ましくは、ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブである。

【０２１７】

別の実施形態では、循環制御性Ｔリンパ球（Ｔｒｅｇ）は、ＨＤＡＣ阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を含む配合物の治療有効量を対象に投与することにより、慢性リンパ性白血病の対象において抑制される。好ましくは、ＨＤＡＣ阻害剤はＨＤＡＣ６選択的阻害剤である。ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、化合物Ａ～Ｄのうち１つを含み得る。好ましくは、ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブである。

【０２１８】

別の実施形態では、慢性リンパ性白血病の対象の慢性リンパ性白血病細胞において、ＨＤＡＣ阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を含む配合物の治療有効量を対象に投与することによりＩＬ－１０の発現が抑制される。好ましくは、ＨＤＡＣ阻害剤はＨＤＡＣ６選択的阻害剤である。ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、化合物Ａ～Ｄのうち１つを含み得る。好ましくは、ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブである。

【０２１９】

別の実施形態では、慢性リンパ性白血病の対象において、ＨＤＡＣ阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を含む配合物の治療的有効量を対象に投与することにより、細胞増殖が低下する。好ましくは、ＨＤＡＣ阻害剤はＨＤＡＣ６選択的阻害剤である。ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、化合物Ａ～Ｄのうち１つを含み得る。好ましくは、ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブである。

【０２２０】

別の実施形態では、循環腫瘍性リンパ球は、ＨＤＡＣ阻害剤、またはＨＤＡＣ阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を含む配合物の治療有効量を対象に投与することにより、慢性リンパ性白血病の対象において抑制される。好ましくは、ＨＤＡＣ阻害剤はＨＤＡＣ６選択的阻害剤である。ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、化合物Ａ～Ｄのうち１つを含み得る。好ましくは、ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブである。

【０２２１】

さらに別の実施形態では、対象の慢性リンパ性白血病を治療する方法であって、過去に対象がＨＤＡＣ６選択的阻害剤を用いた慢性リンパ性白血病の治療に対して無効であり、治療有効量のＨＤＡＣ６選択的阻害剤及び治療有効量のブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤を対象に投与することを含む方法を本明細書で提供する。ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、化合物Ａ～Ｄのうち１つを含み得る。ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブであり得る。

【０２２２】

別の実施形態では、治療が必要な対象の慢性リンパ性白血病を治療する方法であって、過去に対象が慢性リンパ性白血病のＢＴＫ阻害剤を用いた治療に対して無効であり、治療有効量のＨＤＡＣ６選択的阻害剤及び治療有効量のＢＴＫ阻害剤を対象に投与することを

含む方法を本明細書で提供する。ＨＤＡＣ６選択的阻害剤は、化合物Ａ～Ｄのうち１つを含み得る。ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブであり得る。

【０２２３】

別の態様では、治療有効量の式Ｉもしくは式ＩＩ、またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブ、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、それを必要とする対象のＣＬＬを治療する方法を本明細書で提供する。一実施形態では、式Ｉまたは式ＩＩ及びイブルチニブは、相乗効果を生じる投与量及び時間間隔で投与される。

【０２２４】

別の態様では、治療有効量の化合物Ａ、またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブ、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、それを必要とする対象のＣＬＬを治療する方法を本明細書で提供する。一実施形態では、化合物Ａ及びイブルチニブは、相乗効果を生じる投与量及び時間間隔で投与される。

【０２２５】

別の態様では、治療有効量の化合物Ｂ、またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブ、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、それを必要とする対象のＣＬＬを治療する方法を本明細書で提供する。一実施形態では、化合物Ｂ及びイブルチニブは、相乗効果を生じる投与量及び時間間隔で投与される。

【０２２６】

別の態様では、治療有効量の化合物Ｃ、またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブ、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、それを必要とする対象のＣＬＬを治療する方法を本明細書で提供する。一実施形態では、化合物Ｃ及びイブルチニブは、相乗効果を生じる投与量及び時間間隔で投与される。

【０２２７】

別の態様では、治療有効量の化合物Ｄ、またはその薬学的に許容される塩、及びイブルチニブ、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、それを必要とする対象のＣＬＬを治療する方法を本明細書で提供する。一実施形態では、化合物Ｄ及びイブルチニブは、相乗効果を生じる投与量及び時間間隔で投与される。

【０２２８】

一実施形態では、本明細書において、治療に使用するＨＤＡＣ６選択的阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を提供する。

【０２２９】

一実施形態では、本明細書において、治療に使用する式Ｉの化合物及びＢＴＫ阻害剤を提供する。

【０２３０】

一実施形態では、本明細書において、治療に使用する式ＩＩの化合物及びＢＴＫ阻害剤を提供する。

【０２３１】

一実施形態では、本明細書において、治療に使用する化合物Ａ及びＢＴＫ阻害剤を提供する。

【０２３２】

一実施形態では、本明細書において、治療に使用する化合物Ｂ及びＢＴＫ阻害剤を提供する。

【０２３３】

一実施形態では、本明細書において、治療に使用する化合物Ｃ及びＢＴＫ阻害剤を提供する。

【０２３４】

一実施形態では、本明細書において、治療に使用する化合物Ｄ及びＢＴＫ阻害剤を提供する。

【０２３５】

一実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用する

式Ｉの化合物及びＢＴＫ阻害剤を提供する。
【０２３６】
一実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用する式ＩＩの化合物及びＢＴＫ阻害剤を提供する。
【０２３７】
一実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用する化合物Ａ及びＢＴＫ阻害剤を提供する。
【０２３８】
一実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用する化合物Ｂ及びＢＴＫ阻害剤を提供する。
【０２３９】
一実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用する化合物Ｃ及びＢＴＫ阻害剤を提供する。
【０２４０】
一実施形態では、本明細書において、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用する化合物Ｄ及びＢＴＫ阻害剤を提供する。一実施形態では、本明細書において、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤をＢＴＫ阻害剤と組み合わせて使用する、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用するＨＤＡＣ６選択的阻害剤を提供する。
【０２４１】
一実施形態では、本明細書において、式Ｉの化合物をＢＴＫ阻害剤と組み合わせて使用する、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用する式Ｉの化合物を提供する。
【０２４２】
一実施形態では、本明細書において、式Ｉの化合物をＢＴＫ阻害剤と組み合わせて使用する、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用する式ＩＩの化合物を提供する。
【０２４３】
一実施形態では、本明細書において、化合物ＡをＢＴＫ阻害剤と組み合わせて使用する、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用する化合物Ａを提供する。
【０２４４】
一実施形態では、本明細書において、化合物ＢをＢＴＫ阻害剤と組み合わせて使用する、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用する化合物Ｂを提供する。
【０２４５】
一実施形態では、本明細書において、化合物ＣをＢＴＫ阻害剤と組み合わせて使用する、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用する化合物Ｃを提供する。
【０２４６】
一実施形態では、本明細書において、化合物ＤをＢＴＫ阻害剤と組み合わせて使用する、それを必要とする対象のＣＬＬの治療に使用する化合物Ｄを提供する。
【０２４７】
一実施形態では、本明細書において、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を同時、順次または別々に投与する、それを必要とする対象のＣＬＬを治療する併用療法に使用するＨＤＡＣ６選択的阻害剤及びＢＴＫ阻害剤を提供する。
【０２４８】
一実施形態では、本明細書において、式Ｉの化合物及びＢＴＫ阻害剤を同時、順次または別々に投与する、それを必要とする対象のＣＬＬを治療する併用療法に使用する式Ｉの化合物及びＢＴＫ阻害剤を提供する。
【０２４９】
一実施形態では、本明細書において、式ＩＩの化合物及びＢＴＫ阻害剤を同時、順次または別々に投与する、それを必要とする対象のＣＬＬを治療する併用療法に使用する式ＩＩの化合物及びＢＴＫ阻害剤を提供する。
【０２５０】
一実施形態では、本明細書において、化合物Ａ及びＢＴＫ阻害剤を同時、順次または別

々に投与する、それを必要とする対象のＣＬＬを治療する併用療法に使用する化合物Ａ及びＢＴＫ阻害剤を提供する。

【０２５１】

一実施形態では、本明細書において、化合物Ｂ及びＢＴＫ阻害剤を同時、順次または別々に投与する、それを必要とする対象のＣＬＬを治療する併用療法に使用する化合物Ｂ及びＢＴＫ阻害剤を提供する。

【０２５２】

一実施形態では、本明細書において、化合物Ｃ及びＢＴＫ阻害剤を同時、順次または別々に投与する、それを必要とする対象のＣＬＬを治療する併用療法に使用する化合物Ｃ及びＢＴＫ阻害剤を提供する。

【０２５３】

一実施形態では、本明細書において、化合物Ｄ及びＢＴＫ阻害剤を同時、順次または別々に投与する、それを必要とする対象のＣＬＬを治療する併用療法に使用する化合物Ｄ及びＢＴＫ阻害剤を提供する。

【０２５４】

医薬配合物の一実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤とＢＴＫ阻害剤の比は、７００：１～１：４０の範囲である。別の実施形態では、ＨＤＡＣ６選択的阻害剤とＢＴＫ阻害剤の比は、２：１～１：２、例えば２：１、１：１もしくは１：２であるか、１７０：１～１５０：１、例えば１７０：１、１６０：１もしくは１５０：１であるか、３：１～１：１、例えば３：１、２：１もしくは１：１であるかまたは３０：１～１０：１、例えば３０：１、２０：１もしくは１０：１の範囲内である。

【０２５５】

医薬配合物の一実施形態では、式ＩとＢＴＫ阻害剤の比は、７００：１～１：４０の範囲内である。医薬配合物の別の実施形態では、式ＩとＢＴＫ阻害剤の比は、２：１～１：２、例えば２：１、１：１もしくは１：２であるか、１７０：１～１５０：１、例えば１７０：１、１６０：１もしくは１５０：１であるか、３：１～１：１、例えば３：１、２：１もしくは１：１であるかまたは３０：１～１０：１、例えば３０：１、２０：１もしくは１０：１の範囲内である。

【０２５６】

医薬配合物の一実施形態では、式ＩＩとＢＴＫ阻害剤の比は、７００：１～１：４０の範囲内である。医薬配合物の別の実施形態では、式ＩＩとＢＴＫ阻害剤の比は、２：１～１：２、例えば２：１、１：１もしくは１：２であるか、１７０：１～１５０：１、例えば１７０：１、１６０：１もしくは１５０：１であるか、３：１～１：１、例えば３：１、２：１もしくは１：１であるかまたは３０：１～１０：１、例えば３０：１、２０：１もしくは１０：１の範囲内である。

【０２５７】

医薬配合物の一実施形態では、化合物ＡとＢＴＫ阻害剤の比は、７００：１～１：４０の範囲内である。医薬配合物の別の実施形態では、化合物ＡとＢＴＫ阻害剤の比は、２：１～１：２、例えば２：１、１：１もしくは１：２であるか、１７０：１～１５０：１、例えば１７０：１、１６０：１もしくは１５０：１であるか、３：１～１：１、例えば３：１、２：１もしくは１：１であるかまたは３０：１～１０：１、例えば３０：１、２０：１もしくは１０：１の範囲内である。

【０２５８】

医薬配合物の一実施形態では、化合物ＢとＢＴＫ阻害剤の比は、７００：１～１：４０の範囲内である。医薬配合物の別の実施形態では、化合物ＢとＢＴＫ阻害剤の比は、２：１～１：２、例えば２：１、１：１もしくは１：２であるか、１７０：１～１５０：１、例えば１７０：１、１６０：１もしくは１５０：１であるか、３：１～１：１、例えば３：１、２：１もしくは１：１であるかまたは３０：１～１０：１、例えば３０：１、２０：１もしくは１０：１の範囲内である。

【０２５９】

医薬配合物の一実施形態では、化合物ＣとＢＴＫ阻害剤の比は、７００：１～１：４０の範囲内である。医薬配合物の別の実施形態では、化合物ＣとＢＴＫ阻害剤の比は、２：１～１：２、例えば２：１、１：１もしくは１：２であるか、１７０：１～１５０：１、例えば１７０：１、１６０：１もしくは１５０：１であるか、３：１～１：１、例えば３：１、２：１もしくは１：１であるかまたは３０：１～１０：１、例えば３０：１、２０：１もしくは１０：１の範囲内である。

【０２６０】

医薬配合物の一実施形態では、化合物ＤとＢＴＫ阻害剤の比は、７００：１～１：４０の範囲内である。医薬配合物の別の実施形態では、化合物ＤとＢＴＫ阻害剤の比は、２：１～１：２、例えば２：１、１：１もしくは１：２であるか、１７０：１～１５０：１、例えば１７０：１、１６０：１もしくは１５０：１であるか、３：１～１：１、例えば３：１、２：１もしくは１：１であるかまたは３０：１～１０：１、例えば３０：１、２０：１もしくは１０：１の範囲内である。

【０２６１】

医薬配合物の一実施形態では、化合物Ａとイブルチニブの比は、７００：１～１：４０の範囲内である。医薬配合物の別の実施形態では、化合物Ａとイブルチニブの比は、２：１～１：２、例えば２：１、１：１もしくは１：２であるか、１７０：１～１５０：１、例えば１７０：１、１６０：１もしくは１５０：１であるか、３：１～１：１、例えば３：１、２：１もしくは１：１であるかまたは３０：１～１０：１、例えば３０：１、２０：１もしくは１０：１の範囲内である。

【０２６２】

医薬配合物の一実施形態では、化合物Ｂとイブルチニブの比は、７００：１～１：４０の範囲内である。医薬配合物の別の実施形態では、化合物Ｂとイブルチニブの比は、２：１～１：２、例えば２：１、１：１もしくは１：２であるか、１７０：１～１５０：１、例えば１７０：１、１６０：１もしくは１５０：１であるか、３：１～１：１、例えば３：１、２：１もしくは１：１であるかまたは３０：１～１０：１、例えば３０：１、２０：１もしくは１０：１の範囲内である。

【０２６３】

医薬配合物の一実施形態では、化合物Ｃとイブルチニブの比は、７００：１～１：４０の範囲内である。医薬配合物の別の実施形態では、化合物Ｃとイブルチニブの比は、２：１～１：２、例えば２：１、１：１もしくは１：２であるか、１７０：１～１５０：１、例えば１７０：１、１６０：１もしくは１５０：１であるか、３：１～１：１、例えば３：１、２：１もしくは１：１であるかまたは３０：１～１０：１、例えば３０：１、２０：１もしくは１０：１の範囲内である。

【０２６４】

医薬配合物の一実施形態では、化合物Ｄとイブルチニブの比は、７００：１～１：４０の範囲内である。医薬配合物の別の実施形態では、化合物Ｄとイブルチニブの比は、２：１～１：２、例えば２：１、１：１もしくは１：２であるか、１７０：１～１５０：１、例えば１７０：１、１６０：１もしくは１５０：１であるか、３：１～１：１、例えば３：１、２：１もしくは１：１であるかまたは３０：１～１０：１、例えば３０：１、２０：１もしくは１０：１の範囲内である。

【０２６５】

キット

他の実施形態では、キットを提供する。キットには、本明細書に開示される化合物または組成物を含むパッケージ（複数可）が包含される。一部の実施形態では、キットは、ＨＤＡＣ阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩、またはＨＤＡＣ阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩及びＢＴＫ阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩を含む。

【０２６６】

「パッケージ」は、本明細書に提示される化合物または組成物を含む任意の容器を意味する。一部の実施形態では、パッケージは箱または包装であり得る。医薬製品の包装に使

用する包装材料は、当業者に周知である。医薬品包装材料の例には、これらに限定されないが、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ボトルならびに選択した製剤ならびに意図した投与及び治療方法に適した任意の包装材料が挙げられる。

【０２６７】

同様にキットは、パッケージ内に含有されないが、例えばピペットのようにパッケージの外側に付属しているものも含有し得る。

【０２６８】

キットは、開示された化合物または組成物を患者に投与するための説明書をさらに含有し得る。同様にキットは、例えば米国食品医薬品局（ＦＤＡ）などの規制当局に認可された本明細書の化合物の使用に関する説明書を含有し得る。同様にキットは、化合物のラベリングまたは製品添付文書を含有し得る。パッケージ（複数可）及び／または製品添付文書（複数可）は、それ自体が規制当局に承認される場合がある。キットは、パッケージ内に固相または液相（例えば、提供される緩衝液など）の化合物を包含し得る。同様にキットは、本方法の実施を目的とする溶液を調製するための緩衝液、及びある容器から別の容器へ液体を移すためのピペットを包含し得る。

【実施例】

【０２６９】

以下の実施例は、例示を目的とし、ある特定の実施形態を説明するために記載されている。しかし、特許請求の範囲は、本明細書に記載された実施例によっていかなる形でも限定されるものではない。開示された実施形態に対する様々な変更及び改変は当業者には明らかであり、このような変更及び改変は、これらに限定されないが、開示された化学構造、置換基、誘導体、製剤及び／または方法に関連する変更及び改変を包含し、本発明の趣旨及び添付の請求項の範囲を逸脱することなくなされ得る。本明細書のスキーム中の構造における変数の定義は、本明細書に提示される式の対応する位置の定義と相応する。

式Ｉの化合物（例えば、化合物Ａ及びＢ）の合成は、ＰＣＴ／ＵＳ２０１１／０２１９８２で提供され、その内容全体が参照により本明細書に援用される。式ＩＩの化合物（例えば、化合物Ｃ及びＤ）の合成は、ＰＣＴ／ＵＳ２０１１／０６０７９１で提供され、その内容全体が参照により本明細書に援用される。

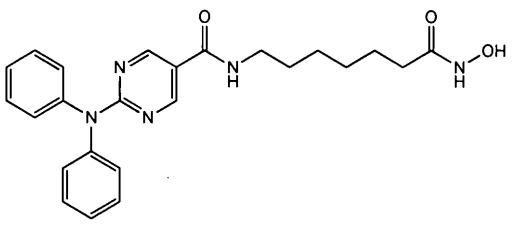
【０２７０】

実施例１

２－（ジフェニルアミノ）－Ｎ－（７－（ヒドロキシアミノ）－７－オキソヘプチル）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物Ａ）

【０２７１】

【化４９】

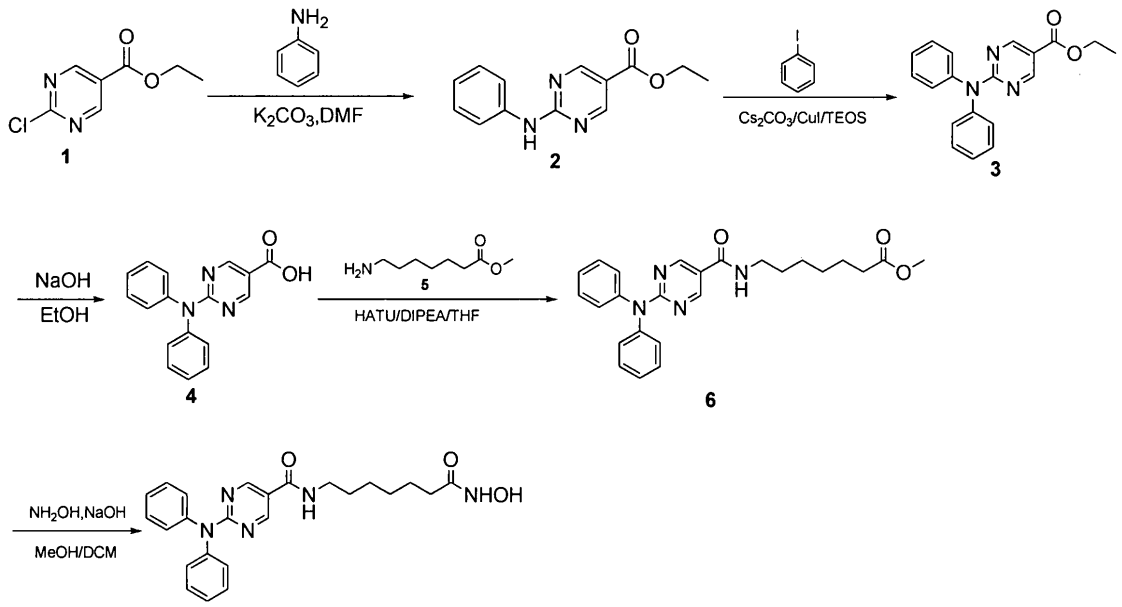


【０２７２】

反応スキーム

【０２７３】

【化５０】



【０２７４】
中間体２の合成
ＤＭＦ（１００ｍｌ）中で、アニリン（３．７ｇ、４０ｍｍｏｌ）、化合物１（７．５ｇ、４０ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１１ｇ、８０ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、１２０℃、N_2下で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍｌ）で希釈し、その後飽和ブライン（２００ｍｌ×３）で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発乾固して、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により精製し、白色固体の目的生成物を得た（６．２ｇ、６４％）。
【０２７５】
中間体３の合成
ＴＥＯＳ（２００ｍｌ）中で、化合物２（６．２ｇ、２５ｍｍｏｌ）、ヨードベンゼン（６．１２ｇ、３０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（９５５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１６．３ｇ、５０ｍｍｏｌ）の混合物を脱気し、窒素でパージした。得られた混合物を１４０℃で１４時間撹拌した。室温まで冷却した後、残留物をＥｔＯＡｃ（２００ｍｌ）で希釈した。９５％ＥｔＯＨ（２００ｍｌ）及びシリカゲル担持NH_4F－H_2O［５０ｇ、水（１５００ｍｌ）中のNH_4F（１００ｇ）をシリカゲル（５００ｇ、１００～２００メッシュ）に加えて前処理した］を加え、得られた混合物を室温に２時間置いた。凝固した物質をろ過し、ＥｔＯＡｃにより洗浄した。ろ液を蒸発乾固し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）で精製して、黄色固体（３ｇ、３８％）を得た。
【０２７６】
中間体４の合成
化合物３（３．０ｇ、９．４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２００ｍｌ）溶液に２Ｎ　ＮａＯＨ（２００ｍｌ）を加えた。混合物を６０℃で３０分間撹拌した。溶媒を蒸発させた後、溶液を２Ｎ　ＨＣｌで中和して白色沈殿物を得た。懸濁液をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍｌ）で抽出して有機層を分離し、水（２×１００ｍｌ）、ブライン（２×１００ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を除去し、褐色固体（２．５ｇ、９２％）を得た。
【０２７７】
中間体６の合成

化合物４（２．５ｇ、８．５８ｍｍｏｌ）、化合物５（２．５２ｇ、１２．８７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３．９１ｇ、１０．３０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（４．４３ｇ、３４．３２ｍｍｏｌ）の混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をろ過した後、ろ液を蒸発乾固し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により精製して褐色固体（２ｇ、５４％）を得た。

【０２７８】

２－（ジフェニルアミノ）－Ｎ－（７－（ヒドロキシアミノ）－７－オキソヘプチル）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物Ａ）の合成

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）及びＤＣＭ（２５ｍＬ）中で、化合物６（２．０ｇ、４．６ｍｍｏｌ）、水酸化ナトリウム（２Ｎ、２０ｍＬ）の混合物を０℃で１０分間撹拌した。ヒドロキシルアミン（５０％）（１０ｍｌ）を０℃に冷却し、混合物に加えた。得られた混合物を室温で２０分撹拌した。溶媒を除去した後、混合物を１Ｍ　ＨＣｌで中和して白色沈殿物を得た。粗生成物をＨＰＬＣ前処理によってろ過精製し、白色固体（９５０ｍｇ、４８％）を得た。

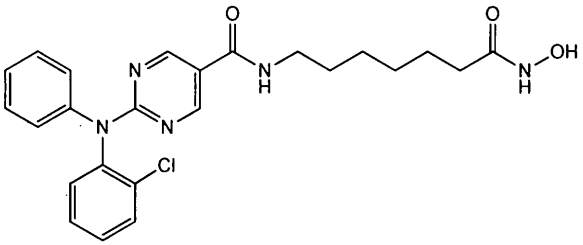
【０２７９】

実施例２

２－（（２－クロロフェニル）（フェニル）アミノ）－Ｎ－（７－（ヒドロキシアミノ）－７－オキソヘプチル）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物Ｂ）の合成

【０２８０】

【化５１】

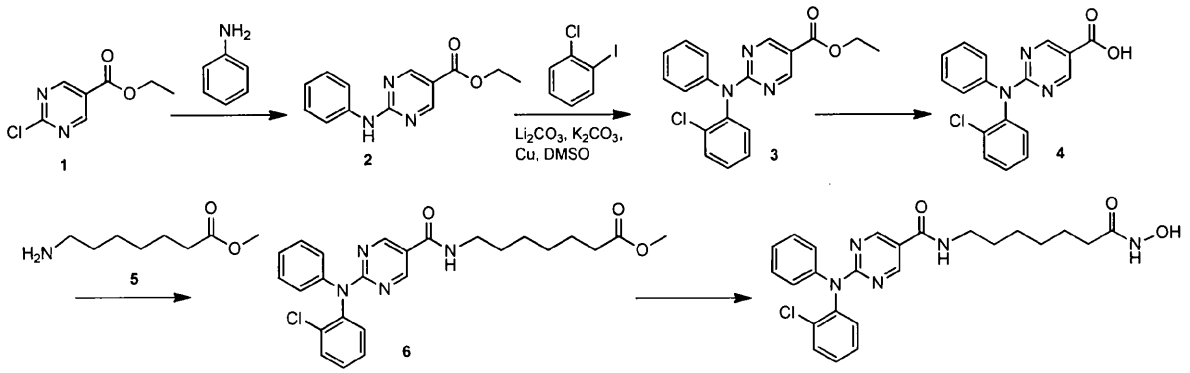


【０２８１】

反応スキーム

【０２８２】

【化５２】

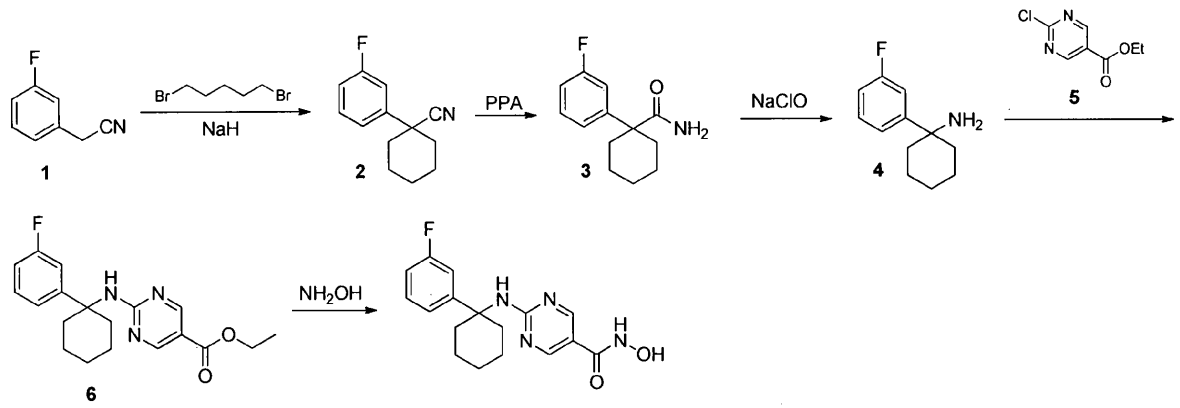


【０２８３】

中間体２の合成

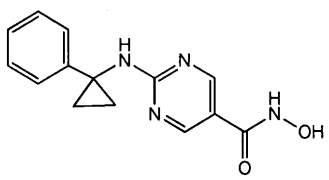
実施例１の中間体２の合成を参照のこと。

【０２８４】
中間体３の合成
ＤＭＳＯ（６９０ｍｌ）中で、化合物２（６９．２ｇ、１当量）、１－クロロ－２－ヨードベンゼン（１３５．７ｇ、２当量）、Li_2CO_3（４２．０４ｇ、２当量）、K_2CO_3（３９．３２ｇ、１当量）、Ｃｕ（１当量４５μｍ）の混合物を脱気し、窒素でパージした。得られた混合物を１４０℃で撹拌した。反応物を後処理して、９３％の収率で化合物３を得た。
【０２８５】
中間体４の合成
実施例１の中間体４の合成を参照のこと。
【０２８６】
中間体６の合成
実施例１の中間体６の合成を参照のこと。
【０２８７】
２－（（２－クロロフェニル）（フェニル）アミノ）－Ｎ－（７－（ヒドロキシアミノ）－７－オキソヘプチル）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物Ｂ）の合成
実施例１の化合物Ａの合成を参照のこと。
【０２８８】
実施例３
２－（（１－（３－フルオロフェニル）シクロヘキシル）アミノ）－Ｎ－ヒドロキシピリミジン－５－カルボキサミド（化合物Ｃ）の合成
【０２８９】
【化５３】



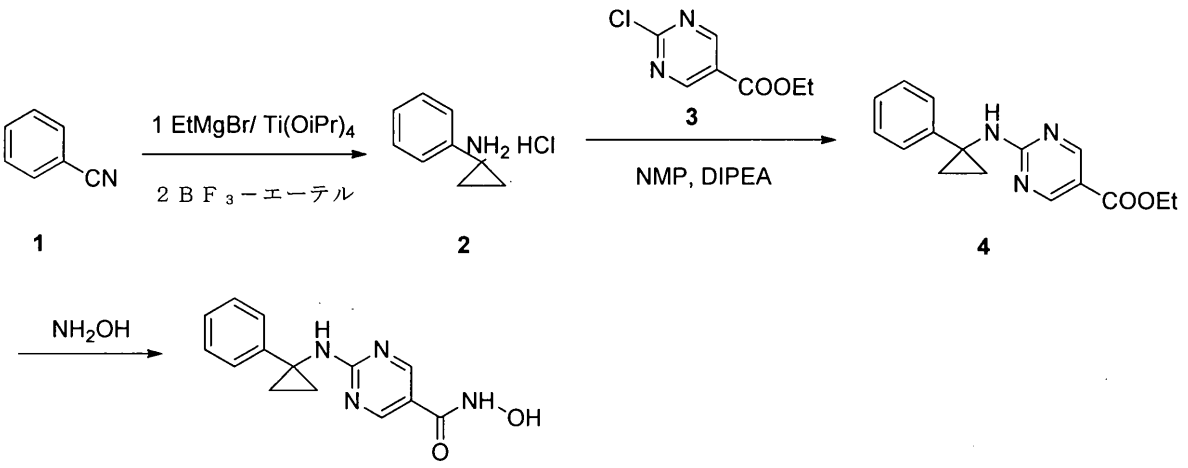
【０２９０】
中間体２の合成
化合物１（１００ｇ、０．７４ｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１０００ｍｌ）溶液に１，５－ジブロモペンタン（１７０ｇ、０．７４ｍｏｌ）を加えた。ＮａＨ（６５ｇ、２．２当量）を滴加し、反応物を氷浴で冷却した。得られた混合物を５０℃で一晩激しく撹拌した。懸濁液を氷水で注意深く急冷し、酢酸エチル（３×５００ｍｌ）で抽出した。混合有機層を濃縮して粗生成物を得たのち、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製することにより、淡色固体の化合物２を得た（１００ｇ、６７％）。
【０２９１】
中間体３の合成
化合物２（１００ｇ、０．４９ｍｏｌ）のＰＰＡ（５００ｍｌ）溶液を１１０℃で約５～６時間加熱した。完了後、得られた混合物を飽和$NaHCO_3$溶液によって約ｐＨ８～９になるまで慎重に調整した。得られた沈殿を回収し、水（１０００ｍｌ）で洗浄して白

色固体の化合物３を得た（９５ｇ、８７％）。
【０２９２】
中間体４の合成
化合物３（９５ｇ、０．４３ｍｏｌ）のｎ－ＢｕＯＨ（８００ｍｌ）溶液にＮａＣｌＯ（２６０ｍｌ、１．４当量）を加えた。その後、３Ｎ　ＮａＯＨ（４００ｍｌ、２．８当量）を０℃で加え、反応物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物をＥＡ（２×５００ｍｌ）で抽出し、混合有機層をブラインで洗浄した。溶媒を減圧除去して粗生成物を得たのち、これをＨＣｌ塩で処理してさらに精製することにより、白色粉末の化合物４を得た（７２ｇ、７３％）。
【０２９３】
中間体６の合成
化合物４（２．２９ｇ、１０ｍｍｏｌ）のジオキサン（５０ｍｌ）溶液に、化合物５（１．８７ｇ、１．０当量）及びＤＩＰＥＡ（２．５８ｇ、２．０当量）を加えた。混合物を１１０～１２０℃で一晩加熱した。得られた混合物をシリカゲルカラムで直接精製することにより、白色固体のカップリング生成物である化合物６を得た（１．３７ｇ、４０％）。
【０２９４】
２－（（１－（３－フルオロフェニル）シクロヘキシル）アミノ）－Ｎ－ヒドロキシピリミジン－５－カルボキサミド（化合物Ｃ）の合成
化合物６（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１０ｍｌ、１：１）溶液に、５０％NH_2OH水溶液（２ｍｌ、過剰量）を加えた。ＮａＯＨ飽和ＭｅＯＨ（２ｍｌ、過剰）溶液を０℃で加え、反応物を３～４時間撹拌した。完了後、得られた混合物を濃縮し、２Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ４～５になるまで酸性化させた。沈殿物を回収し、水（１０ｍｌ）で洗浄して過剰なNH_2OHを除去した。沈殿物を乾燥させて白色粉末の２－（（１－（３－フルオロフェニル）シクロヘキシル）アミノ）－Ｎ－ヒドロキシピリミジン－５－カルボキサミドを得た（７０ｍｇ、７３％）。
【０２９５】
実施例４
Ｎ－ヒドロキシ－２－（（１－フェニルシクロプロピル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物Ｄ）の合成
【０２９６】
【化５４】



【０２９７】
反応スキーム
【０２９８】

【化５５】



【０２９９】

中間体２の合成

化合物１、ベンゾニトリル（２５０ｇ、１．０当量）及びＴｉ（ＯｉＰｒ）$_4$（１３３０ｍｌ、１．５当量）のＭＢＴＥ（３７５０ｍｌ）溶液を約－１０～－５℃の窒素雰囲気下で冷却した。ＥｔＭｇＢｒ（１６１０ｍｌ、３．０Ｍ、２．３当量）を６０分間かけて滴加し、その間の反応内部温度を５℃未満に保った。反応混合物を１５～２０℃まで１時間加温した。ＢＦ$_3$－エーテル（１３００ｍｌ、２．０当量）を６０分かけて滴加し、その間の内部温度を１５℃未満に維持した。反応混合物を１５～２０℃で１～２時間撹拌し、少量のベンゾニトリルが残った時点で停止した。１Ｎ　ＨＣｌ（２５００ｍｌ）を内部温度を３０℃未満に維持して滴加した。内部温度を３０℃未満に維持したままＮａＯＨ（２０％、３０００ｍｌ）を滴加し、ｐＨを約９．０にした。反応混合物をＭＴＢＥ（３Ｌｘ２）及びＥｔＯＡｃ（３Ｌｘ２）で抽出し、混合有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$によって乾燥させ、減圧下（４５℃未満）で濃縮し、赤色油を得た。ＭＴＢＥ（２５００ｍｌ）を油に加えて得た透明な溶液に乾燥ＨＣｌガスをバブリングさせ、固体を沈殿させた。この固体をろ過して真空で乾燥させ、１４３ｇの化合物２を得た。

【０３００】

中間体４の合成

化合物２（６２０ｇ、１．０当量）及びＤＩＰＥＡ（１０８０ｇ、２．２当量をＮＭＰ（３１００ｍｌ）に溶解し、２０分間撹拌した。化合物３（６８０ｇ、１．０２当量）を加え、反応混合物を約８５～９５℃まで４時間加熱した。溶液を室温まで緩徐に冷却した。この溶液をＨ$_2$Ｏ（２０Ｌ）へ注ぎ入れ、強く撹拌することにより溶液から多量の固体を析出させた。混合物をろ過し、５０℃、減圧下で２４時間ケーキを乾燥させ、８９６ｇの化合物４（固体、８６．８％）を得た。

【０３０１】

Ｎ－ヒドロキシ－２－（（１－フェニルシクロプロピル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（化合物Ｄ）の合成

ＭｅＯＨ（１０００ｍｌ）溶液を、撹拌しながら約０～５℃まで冷却した。ＮＨ$_2$ＯＨＨＣｌ（１１０７ｇ、１０当量）を加え、続いてＮａＯＣＨ$_3$（１０００ｇ、１２．０当量）を慎重に加えた。得られた混合物を０～５℃で１時間撹拌し、ろ過して固体を除去した。反応混合物に化合物４（４５０ｇ、１．０当量）を一度に加え、化合物４が消費されるまで１０℃で２時間撹拌した。ＨＣｌ（６Ｎ）を添加することにより反応混合物を約ｐＨ８．５～９に調節し、沈殿を生じさせた。混合物を減圧下で濃縮した。激しく撹拌しながら残留物に水（３０００ｍｌ）を加え、ろ過により沈殿物を回収した。生成物を４５℃のオーブン内で一晩乾燥させた（３４０ｇ、収率７９％）。

【０３０２】
実施例５
他の材料及び方法
実施例５．１
フローサイトメトリーによる免疫表現型解析
末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）のフローサイトメトリー解析を、蛍光色素標識モノクローナル抗体及び生存率解析色素４’，６－ジアミジノ－２－フェニルインドールを用いて行った。データはＬＳＲＩＩサイトメーター（Ｂｅｃｔｏｎ，Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｆｒａｎｋｌｉｎ Ｌａｋｅｓ、ＮＪ）により取得し、ＦｌｏｗＪｏソフトウェア（ＦｌｏｗＪｏ、Ａｓｈｌａｎｄ、ＯＲ）で解析した。ＡｃｃｕＣｈｅｃｋ Ｃｏｕｎｔｉｎｇビーズを使用して絶対細胞数を算出した（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）。
【０３０３】
実施例５．２
ｑＲＴ－ＰＣＲ
ＴＲＩｚｏｌ（登録商標）（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、メーカーが提供するプロトコールにより全ての試料から全ＲＮＡを単離した。ｉＳｃｒｉｐｔ（商標）（ＢｉｏＲａｄ、Ｈｅｒｃｕｌｅｓ、ＣＡ）を用いてｃＤＮＡを生成し、ＩＱ Ｓｙｂｅｒ Ｇｒｅｅｎ Ｓｕｐｅｒｍｉｘ（Ｑｉａｇｅｎ、Ｇｅｒｍａｎｔｏｗｎ、ＭＤ）を全てのｑＲＴ－ＰＣＲ反応に利用した。
【０３０４】
実施例５．３
ＳＹＴＯＸ（登録商標）Ｇｒｅｅｎ（ＴｈｅｒｍｏＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）（ＣｅｌｌＴｏｘ Ａｓｓａｙ）
各細胞株で１ウェルあたり１０，０００～２５，０００個の細胞を播種し、ＤＭＳＯまたはＨＤＡＣ阻害剤を試薬と共に４８時間処理した。メーカーが提供するプロトコールに従い、Ｃｙｔａｔｉｏｎ３ Ｍｏｎｏｍｅｔｅｒ／Ｌｕｍｉｎｏｍｅｔｅｒ（ＢｉｏＴｅｋ、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ、ＶＡ）により１日１回蛍光を記録した。
【０３０５】
実施例５．４
イムノブロッティング
細胞を溶解緩衝液中で溶解し、次いで試料を１０％ゲル上で分離し、ニトロセルロース膜に転写した。バンドは、ＬＩ－ＣＯＲ Ｏｄｙｓｓｅｙ（ＬＩ－ＣＯＲ、Ｌｉｎｃｏｌｎ、ＮＥ）イメージングシステムを用いてブロットをスキャンすることにより検出した。
【０３０６】
実施例５．５
ＨＤＡＣ６阻害剤
化合物Ａは、多発性骨髄腫及びリンパ腫において現在臨床試験に使用されているＨＤＡＣ６阻害剤の注射用（腹腔内）形態である。化合物Ｄは、継続的であるが曝露量が小さい動物飼料（「餌」）において利用可能な選択的ＨＤＡＣ６阻害剤である。
【０３０７】
実施例５．５
動物試験
ｅｕＴＣＬ１とそのＨＤＡＣ６ＫＯとの交配に関する全ての動物試験を、承認された動物実験委員会（ＩＡＣＵＣ）の手順に従って確立されたプロトコールにより実施した。老化ＣＬＬモデル及び促進ＣＬＬモデルの２種類のＣＬＬマウスモデルを使用した。
【０３０８】
Ａ）老化ＣＬＬモデル
出生時
ｅｕＴＣＬ１（ＣＬＬモデルマウス）及び

ｅｕＴＣＬ１／ＨＤＡＣ６ＫＯトランスジェニックマウス
５～７ヶ月目
フローサイトメトリー解析
疾患解析を目的とする
９ヶ月目
フローサイトメトリー解析
疾患解析を目的とする
１２ヶ月目
フローサイトメトリー解析
疾患解析を目的とする
生存率の観察

【０３０９】

Ｂ）促進ＣＬＬモデル
０日目
５×１０^{6}個のｅｕＴＣＬ１またはｅｕＴＣＬ１／１－ＩＤＡＣ６ＫＯ脾細胞の養子移植
３～５週間目
フローサイトメトリー解析
疾患解析を目的とする
９週間目
フローサイトメトリー解析
疾患解析を目的とする
１２週間目
フローサイトメトリー解析
疾患解析を目的とする
生存率の観察

【０３１０】

実施例６
ＨＤＡＣ６はヒト初代Ｂ－ＣＬＬで過剰発現し、その発現の調節によりＣＬＬ細胞株の細胞生存率は変化する

Ｒａｉ分類ステージが０～４の範囲にある２０種のＢ－ＣＬＬに対してＲＴ－ＰＣＲ解析を用いた場合、２０人の患者のうち１５人がＨＤＡＣ６の発現の上昇を示す（図１Ａ）。ＭＴＳ　ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ９６（登録商標）（Ｐｒｏｍｅｇａ）解析を用いて、本実験におけるＣＬＬ細胞株Ｍｅｃ１の生存率を決定し、その結果を図１Ｂに示す。２つのポリクローナルＨＤＡＣ６ＫＤ細胞を、ＨＤＡＣ６　ｓｈＲＮＡ（Ｓｉｇｍａ－Ｐｌａｓｍｉｄ　ＮＭ＿００６０４４）で安定的にトランスフェクトして作製し、その後生存率を解析し、対応する非標的対照（図１Ｂ－左部）と比較した。生存率解析後、Ｍｅｃ１細胞にＨＤＡＣ６過剰発現（Ｈ６ＯＥ）プラスミドを濃度を増加しながらトランスフェクトした。次に、Ｍｅｃ１細胞を２つのＨＤＡＣ６阻害剤により様々な用量で処理し、ＭＴＳによる生存率を評価した（図１Ｂ－右部）。

【０３１１】

実施例７
ＨＤＡＣ６の薬学的阻害により、ＩＬ－１０の発現は用量依存的に減少し、ＣＬＬ細胞株の生存率は低下する

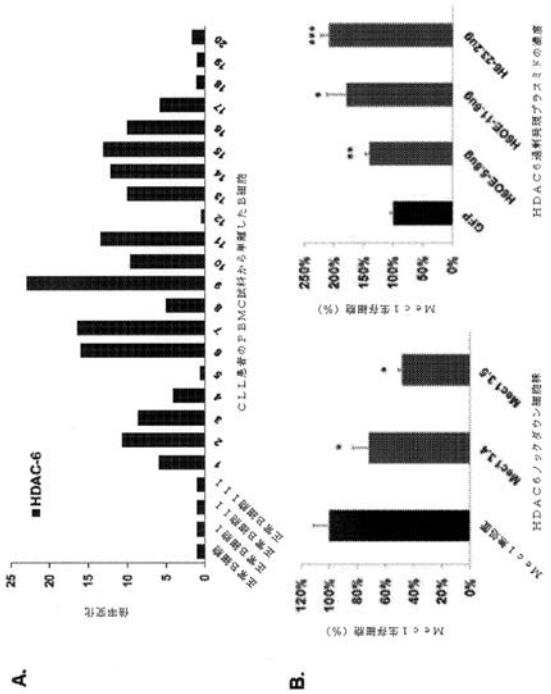
ＯＳＵ－ＣＬＬ細胞を化合物Ａ（図２Ａ）または化合物Ｄ（図２Ｂ）で４８時間処理し、細胞死をＣｅｌｌＴｏｘ　ａｓｓａｙ　ＳｙＴｏｘ（登録商標）Ｇｒｅｅｎ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を用いて測定した。化合物Ａで２４時間処理し、ＬＰＳで刺激したＭｅｃ１細胞は、ＩＬ－１０の産生（重要なＢ細胞生存因子）において用量依存的な減少を示す（図２Ｃ）。

【０３１２】

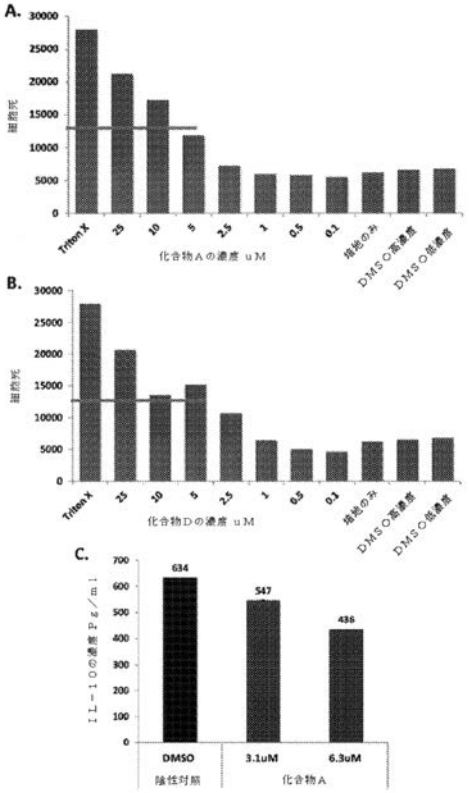
実施例８
化合物Ａ及びイブルチニブによるＣＬＬ細胞株の処理により、生存率は相乗的に低下し、ＢＣＲシグナル伝達経路は変化する
薬物の配合物の活性は、Ｍｅｃ１（図３Ａ）及びＯＳＵ－ＣＬＬ（図３Ｂ）細胞を７２時間処理した後にＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｂｌｕｅ（Ｐｒｏｍｅｇａ）細胞生存率アッセイを用いて測定した。結果は、Ｃｈｏｕ及びＴａｌａｙが考案した併用指数（ＣＩ）法（Ｃｈｏｕ　ＴＣ．Ｃａｎｃｅｒ　ｒｅｓｅａｒｃｈ　２０１０；７０（２）：４４０－６）を用いることにより相乗作用について解析した。Ｍｅｃ１細胞を様々な用量の化合物Ａ（０．５及び１μＭ）単独またはイブルチニブ（０．２及び１μＭ）との配合物を用いて２４時間処理し、ＰＡＲＰ及びｐＥＲＫについてブロットした（図３Ｃ）。これらの結果は、ＣＬＬ細胞生存率に対する化合物Ａ及びイブルチニブの配合物の相乗作用を示す。
【０３１３】
実施例９
ＨＤＡＣ６の生物学的または薬学的操作により、疾患負荷が軽減し、生存率の向上が示される
ｅｕ－ＴＣＬ１及びｅｕＴＣＬ１／ＨＤＡＣ６ＫＯ群から８匹のマウスを選択し、最大３００日目（最後のｅｕＴＣＬ１有効期限終了日に相当）まで老化させた（図４Ａ）。ｅｕＴＣＬ１マウスは２００日目から疾患により死亡し始めたが、ｅｕ－ＴＣＬ１／ＨＤＡＣ６ＫＯマウスは全て生存した（パネル挿入）。これらのマウスの脾臓を死後に測定して比較した（ｐ値＜０．０００５＊＊＊）（図４Ａ）。
【０３１４】
Ｃ５７ＢＬ／６マウス８匹に、５×１０^{6}個のｅｕＴＣＬ１またはｅｕＴＣＬ１－ＨＤＡＣ６ＫＯマウス脾細胞を養子移植した（１群あたりｎ＝４）。ｅｕＴＣＬ１／ＨＤＡＣ６ＫＯ脾細胞を注射したマウスは、ｅｕＴＣＬ１脾細胞注射コホートよりも疾患負荷が低く、生存率の向上がみられた（図４Ｂ）。
【０３１５】
ＣＬＬの老化モデルでは、化合物Ｄで処置したマウスは、化合物Ｄを処置していないマウスよりも有意に低い疾患負荷（９ヶ月齢／処置開始後２５週間目）を示した（図４Ｃ）。
【０３１６】
養子移植実験（図４Ｄ）では、化合物Ｄの餌による処置を受けたマウスは、全生存率がより向上し（図４Ｄ上部）、疾患負荷が有意に低くなる（図４Ｄ下部）。
【０３１７】
ＣＬＬの老化モデルでは、化合物Ｄで処置したマウスは、化合物Ｄで処置していないマウスよりも全生存率がさらに向上する（図４Ｅ）。ここで示されるように、およそ３５０日目に、化合物Ｄ（ＮＴ）で処置されていない全てのマウスが疾患により死亡した。
【０３１８】
実施例１０
インビボ及びインビトロのＨＤＡＣ６の阻害により、ＣＬＬにおけるＢ細胞及びＴ細胞コンパートメントの表現型プロファイルは変化する
ＰＤＬ－１及びＰＤＬ－２の発現が抑制され、ＭＨＣ　ＩＩの発現は、対応する非標的対照と比較したとき、ＨＤＡＣ６ＫＤ　Ｍｅｃ１細胞で増加した（図５Ａ）。
【０３１９】
フローサイトメトリー解析は、化合物Ｄによる処置を受けたマウスにおいて、ＣＤ４＋Ｔ細胞上のＰＤ－１及びＬＡＧ３の正常化を示した（養子移植後１０週間目）（図５Ｂ）。
【０３２０】
さらに、Ｔ－ｒｅｇの数（図５Ｃ）ならびにこれらのＴ－ｒｅｇ上のＰＤ－１及びＬＡＧ３分子の発現（図５Ｄ）は、正常なＣ５７ＢＬ／６ＷＴマウスのそれらとの類似性が認められた。

【０３２１】
化合物Ｄで処置したこれらのマウスから単離したＢ細胞のＰＤ－Ｌ１の発現は、非処置の動物と比較して低下した（図５Ｅ）。
【０３２２】
フローサイトメトリー解析及びゲーティング
Ｂ細胞（悪性腫瘍細胞集団はＣＤ１９＋／ＣＤ５＋／ＣＤ４５Ｒ（Ｂ２２０）＋／ＩｇＭ＋／Ｉｇｋ＋であり、正常Ｂ細胞はＣＤ１９＋／ＣＤ５－／ＣＤ４５Ｒ（Ｂ２２０）＋／ＩｇＭ＋／Ｉｇｋ－である）。Ｔ－ｒｅｇはＣＤ３＋／ＣＤ４＋／ＣＤ２５　ｈｉ／ＩＬ－７Ｒ　ｌｏｗとして同定された。共抑制分子の発現は、ＣＤ２２３（ＬＡＧ３）、ＣＤ２７９（ＰＤ－１）、ＣＤ２７４（ＰＤＬ－１）及びＣＤ２７３（ＰＤＬ－２）である。
【０３２３】
養子移植実験では、フローサイトメトリー解析から、化合物Ｄの飼料で処置したマウス及び化合物Ａを注射により処置したマウスにおいて、ＰＤ－１及びＬＡＧ－３の発現抑制が示された（図５Ｆ）。
【０３２４】
ＣＬＬ老化モデルでは、フローサイトメトリー解析から、化合物Ｄで処置していないマウスと比較したとき、化合物Ｄで処置したマウスにおいてＴ－ｒｅｇに対するＰＤ－１及びＬＡＧ－３の発現の抑制が示された（図５Ｇ）。
【０３２５】
実施例１１
ＢＴＫ阻害剤と化合物Ｄの配合物により、マウスモデルにおける疾患負荷は有意に低下する
養子移植実験では、化合物Ｄとイブルチニブの配合物による投与を受けたマウスは、有意に低い疾患負荷を示した（図６Ａ）。ここで示されるように、飲料水中のイブルチニブ及び飼料中の化合物Ｄによる投与を受ける養子移植ｅｕＴＣＬ１モデルを用いた組み合わせ処置では、いずれかの化合物単独による処置と比較して、腫瘍負荷のさらなる減少が見出された。腫瘍負荷に関して認められたこの作用は、共抑制分子及び循環Ｔ－ｒｅｇ数の減少と同時に発生した。この配合物は良好な忍容性を示し、重大な毒性は認められなかった。
【０３２６】
同様に、化合物Ｄまたはイブルチニブのいずれかを単独で投与したマウスと比較したとき、化合物Ｄ及びイブルチニブの配合物の投与を受けたマウスは、全生存率の向上を有意に示した（図６Ｂ）。ここで示されるように、最新の時点で、配合物群を除いた全てのマウスがこの疾患により死亡している。
【０３２７】
参照による援用
本出願全体を通じて引用される全ての参考文献（引用文献、発行特許、公開特許出願、及び同時係属中の特許出願を含む）の内容は、その全体が参照により明示的に本明細書中に援用される。別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術的用語及び科学的用語は、当業者に共通して理解されるものと同じ意味が付与される。
【０３２８】
等価物
当業者は、本明細書に記載する本発明の具体的な実施形態の多くの等価物を理解するか、または通常の実験のみを使用して確認することが可能である。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲に包含されることを意図する。

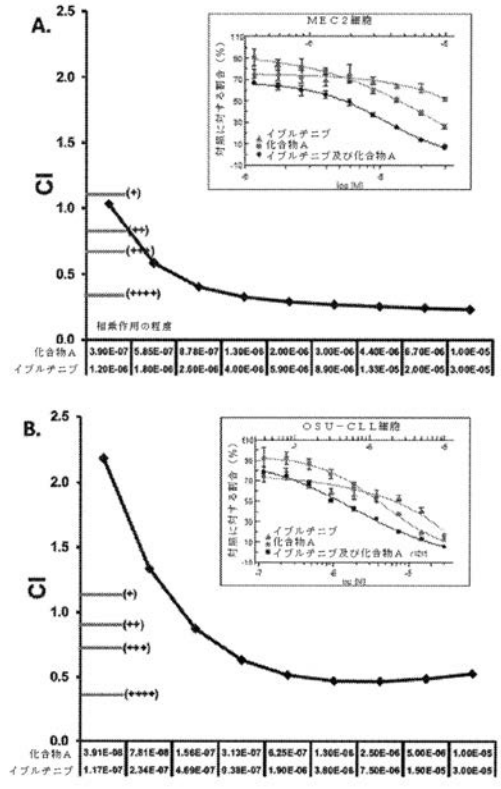
【図１】



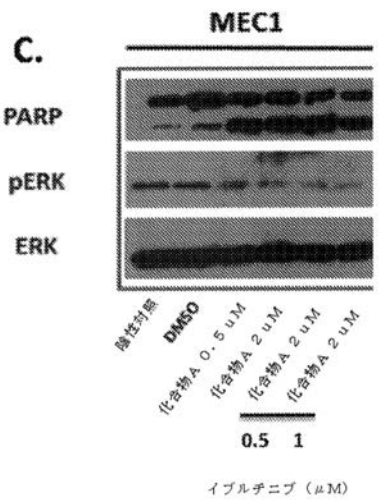
【図２】



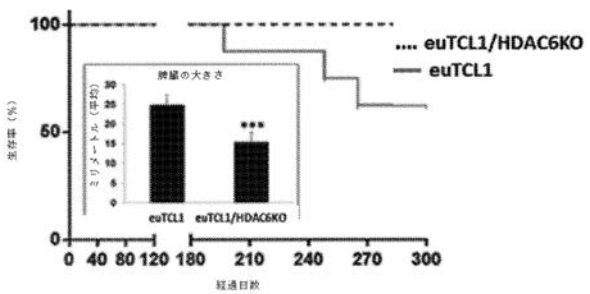
【図３－１】



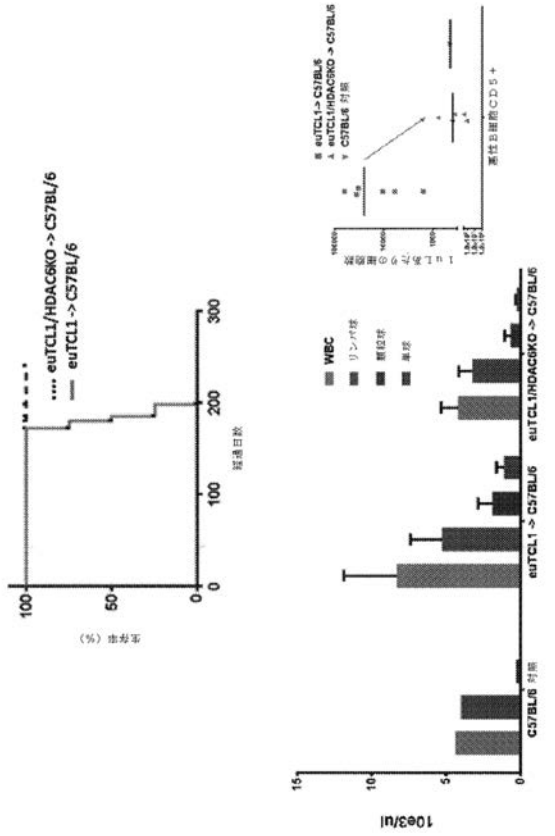
【図３－２】



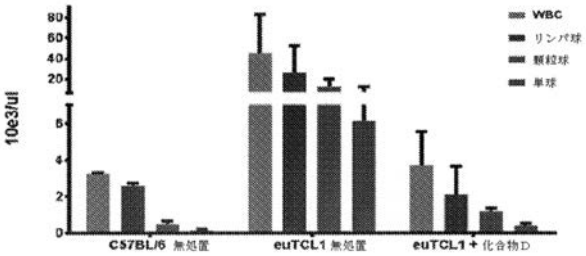
【図４Ａ】



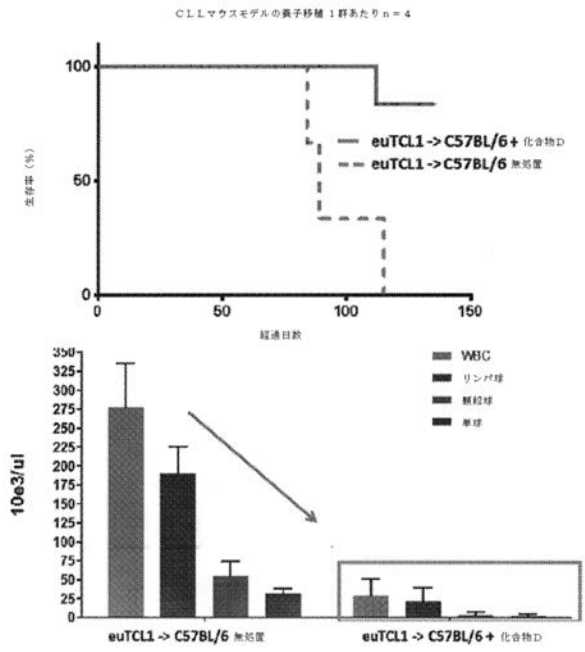
【図４Ｂ】



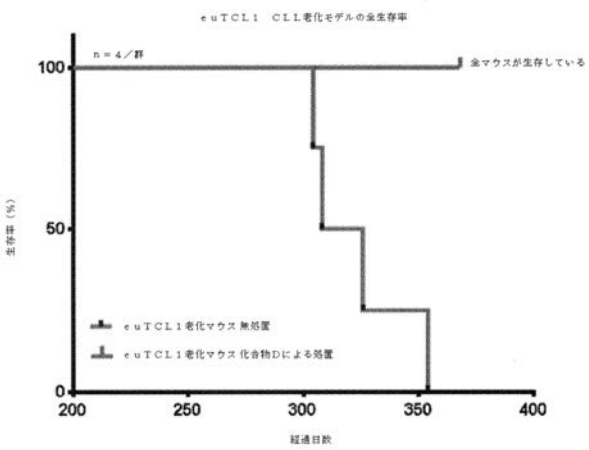
【図４Ｃ】



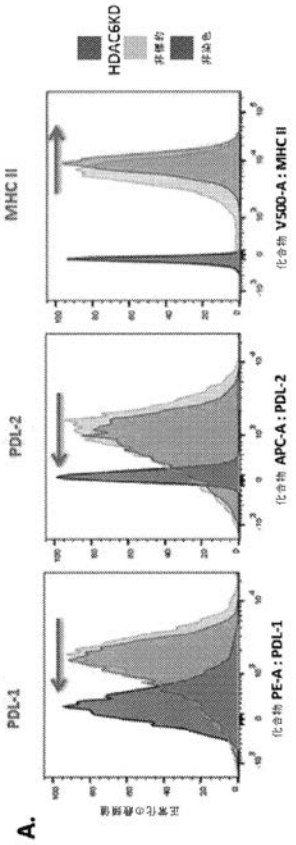
【図４Ｄ】



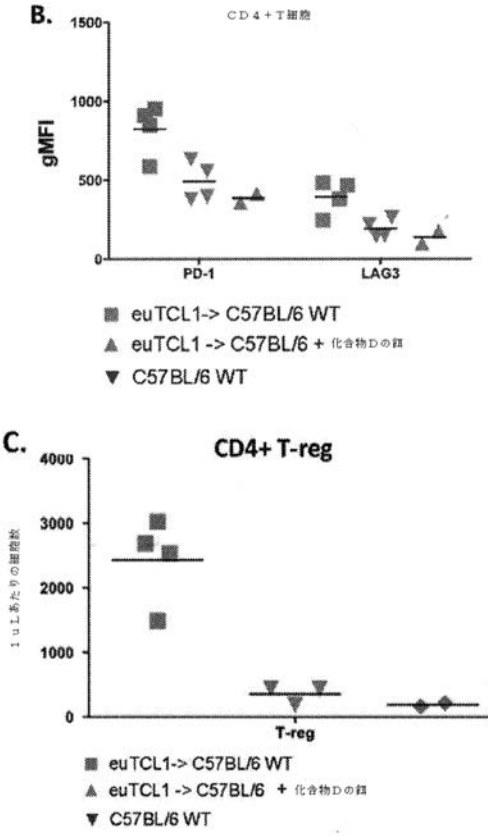
【図４Ｅ】



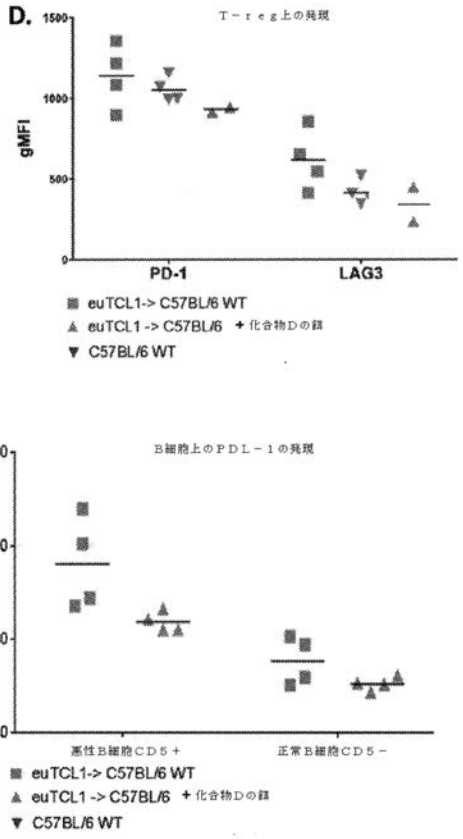
【図５－１】



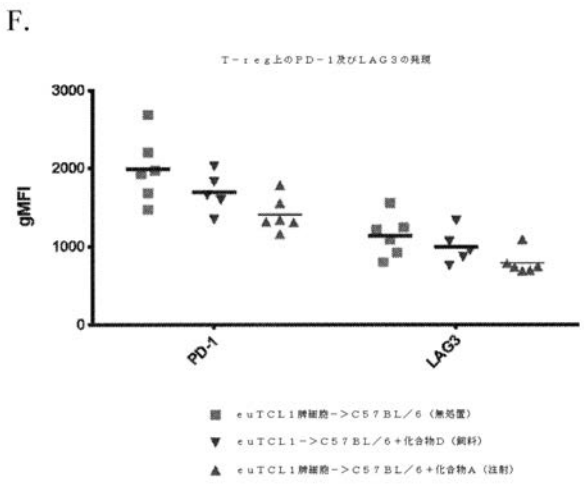
【図５－２】



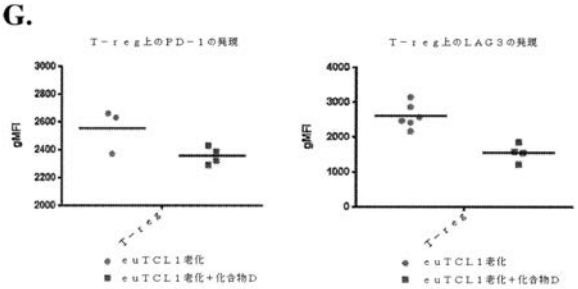
【図５－３】



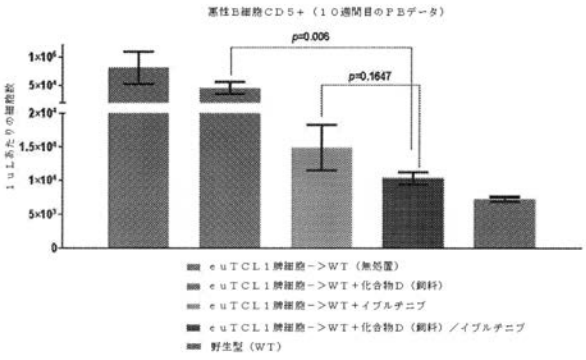
【図５－４】



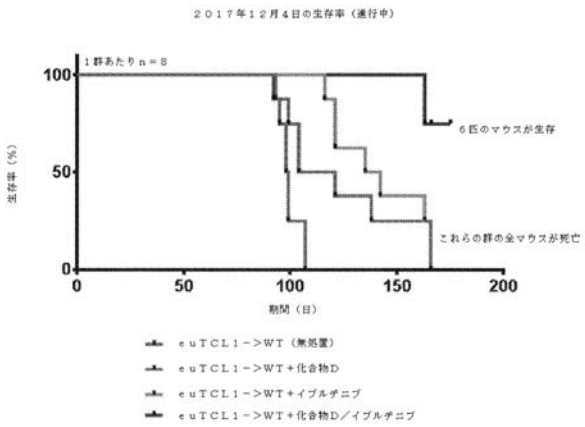
【図５－５】



【図６Ａ】


基性B細胞CD5+（10週間目のPBデータ）
p=0.006
p=0.1647
1×10⁶
5×10⁵
2×10⁵
1.5×10⁵
1×10⁵
5×10⁴
0
1μLあたりの細胞数
euTCL1脾細胞->WT（無処置）
euTCL1脾細胞->WT+化合物D（銅錯）
euTCL1脾細胞->WT+イブルチニブ
euTCL1脾細胞->WT+化合物D（銅錯）/イブルチニブ
野生型（WT）

【図６Ｂ】


2017年12月4日の生存率（進行中）
1群あたりn=8
100
50
0
生存率（%）
0
50
100
150
200
期間（日）
6匹のマウスが生存
これらの群の全マウスが死亡
euTCL1->WT（無処置）
euTCL1->WT+化合物D
euTCL1->WT+イブルチニブ
euTCL1->WT+化合物D/イブルチニブ

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/028435

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 29-34
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See Extra Sheet.

Claims 1-3, 8-10, 13-18, 23-25, and 28 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on the formula (I) as described in the Lack of Unity of Invention (See Extra Sheet). The claims are restricted to a pharmaceutical combination for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof comprising a therapeutically effective amount of a histone deacetylase 6 (HDAC6) selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the HDAC6 selective inhibitor is a compound of Formula I: wherein ring B is aryl, wherein the aryl is phenyl; R1 is aryl, wherein the aryl is phenyl; and R is H, and a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the BTK inhibitor is ibrutinib; and compositions thereof.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 8-10, 13-18, 23-25, 28

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/028435

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/506; A61K 31/4162; A61P 35/02; C07D 239/42 (2017.01)
CPC - A61K 31/4162; A61K 31/506; C07D 239/42 (2017.05)

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2015/0105409 A1 (ACETYLON PHARMACETICALS INC) 16 April 2015 (16.04.2015) entire document	1-3, 8-10, 13-18, 23-25, 28
A	WO 2013/059738 A2 (PHARMACYCLICS INC) 25 April 2013 (25.04.2013) entire document	1-3, 8-10, 13-18, 23-25, 28
A	SANTO et al. Preclinical activity, pharmacodynamic, and pharmacokinetic properties of a selective HDAC6 inhibitor, ACY-1215, in combination with bortezomib in multiple myeloma. Blood 119(11):2579-2589, 2012 [retrieved on 28.07.2017]. Retrieved from the Internet. <URL: http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/119/11/2579.full.pdf>. entire document	1-3, 8-10, 13-18, 23-25, 28

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 July 2017	28 AUG 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/028435

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

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

Group I+: claims 1-28 are drawn to pharmaceuticals combination for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof, and compositions thereof.

Group II+: claims 35-41 are drawn to methods for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a pharmaceutical combination for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof comprising a therapeutically effective amount of a histone deacetylase 6 (HDAC6) selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the HDAC6 selective inhibitor is a compound of Formula I: wherein ring B is aryl, wherein the aryl is phenyl; R1 is aryl, wherein the aryl is phenyl; and R is H, and a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the BTK inhibitor is ibrutinib; and compositions thereof. It is believed that claims 1-3, 8-10, 13-18, 23-25, and 28 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

The first invention of Group II+ is restricted to a method for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a histone deacetylase 6 (HDAC6) selective inhibitor, wherein the HDAC6 selective inhibitor is a compound of Formula I: wherein ring B is aryl, wherein the aryl is phenyl; R1 is aryl, wherein the aryl is phenyl; and R is H.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be to a pharmaceutical combination for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof comprising a therapeutically effective amount of a histone deacetylase 6 (HDAC6) selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the HDAC6 selective inhibitor is a compound of Formula I: wherein ring B is aryl, wherein the aryl is phenyl; R1 is aryl, wherein the aryl is phenyl; and R is C6 alkyl, and a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the BTK inhibitor is ibrutinib; and compositions thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, pharmaceuticals combination for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof, and compositions thereof, are not present in Group II+; and the special technical features of Group II+, methods for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof, are not present in Group I+.

The Groups I+ and II+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the HDAC6 selective inhibitor and BTK inhibitor.

The Groups I+ and II+ share the technical features of a pharmaceutical combination for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof comprising a therapeutically effective amount of a histone deacetylase 6 (HDAC6) selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a pharmaceutical composition for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof comprising a therapeutically effective amount of a histone deacetylase 6 (HDAC6) selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a method for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a histone deacetylase 6 (HDAC6) selective inhibitor. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2015/0105409 A1 to Acetylon Pharmaceuticals teaches a pharmaceutical combination for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof (Abstract; Fig. 7; Para. [0063]; Paras. [0073] and [0074]) comprising a therapeutically effective amount of a histone deacetylase 6 (HDAC6) selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Abstract; Fig. 7; Para. [0063]; Paras. [0073] and [0074]), and a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Abstract; Fig. 7; Para. [0063]; Paras. [0073] and [0074]); a pharmaceutical composition for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof (Abstract; Fig. 7; Para. [0063]; Paras. [0073] and [0074]) comprising a therapeutically effective amount of a histone deacetylase 6 (HDAC6) selective inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Abstract; Fig. 7; Para. [0063]; Paras. [0073] and [0074]), and a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Abstract; Fig. 7; Para. [0063]; Paras. [0073] and [0074]); and a method for treating chronic lymphocytic leukemia in a subject in need thereof (Abstract; Fig. 7; Para. [0063]; Paras. [0073] and [0074]) comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a histone deacetylase 6 (HDAC6) selective inhibitor (Abstract; Fig. 7; Para. [0063]; Paras. [0073] and [0074]).

The inventions listed in Groups I+ and II+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	FI	テーマコード（参考）
	Ａ６１Ｋ　31/519	

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

(74)代理人　100108453
弁理士　村山　靖彦
(74)代理人　100110364
弁理士　実広　信哉
(74)代理人　100133400
弁理士　阿部　達彦
(72)発明者　サイモン・エス・ジョーンズ
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０１４５１・ハーバード・ウェストコット・ロード・４６
(72)発明者　スティーヴン・エヌ・クエイル
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・０２４４５・ブルックライン・リンデン・ストリート・６５・＃１
(72)発明者　エヴァ・サハキアン
アメリカ合衆国・フロリダ・３３６４７・タンパ・サンドパイパー・リッジ・アヴェニュー・８５４０
(72)発明者　ハビエル・ピニージャ・イバルス
アメリカ合衆国・フロリダ・タンパ・デヴォン・パーク・ドライヴ・５０１３

Ｆターム(参考)　4C084 AA20 ZB271 ZC201 ZC202 ZC751
4C086 AA01 AA02 CB06 MA02 MA03 MA04 MA05 NA05 NA06 ZB27 ZC75