



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202045174 A

(43) 公開日：中華民國 109 (2020) 年 12 月 16 日

(21) 申請案號：109106167 (22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 26 日

(51) Int. Cl. : *A61K31/505 (2006.01)* *A61K45/06 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2019/02/28 日本 2019-035668

(71) 申請人：日商富士軟片股份有限公司 (日本) FUJIFILM CORPORATION (JP)
 日本

(72) 發明人：村尾英俊 MURAO, HIDETOSHI (JP)；小椋隼人 OGURA, HAYATO (JP)；齊藤耕一 SAITO, KOICHI (JP)；萩原真二 HAGIWARA, SHINJI (JP)；山浦剛 YAMAURA, TAKESHI (JP)；中谷俊幸 NAKATANI, TOSHIYUKI (JP)；清井仁 KIYOI, HITOSHI (JP)；石川裕一 ISHIKAWA, YUICHI (JP)

(74) 代理人：丁國隆；黃政誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 40 頁

(54) 名稱

組合醫藥

(57) 摘要

本發明的課題在於提供一種對急性骨髓性白血病等腫瘤表現出實際的治療效果之組合醫藥。依本發明，提供一種組合醫藥，其係包含：(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-氰基苯基)胺基)-4-(丙基胺基)嘧啶-5-基)-4-戊炔-1-基)胺基)-1-側氧丙烷-2-基)-4-(二甲胺基)-N-甲基-2-丁烯醯胺等說明書中規定之通式[1]所表示之化合物或其鹽；及選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種。



202045174

【發明摘要】

【中文發明名稱】

組合醫藥

【中文】

本發明的課題在於提供一種對急性骨髓性白血病等腫瘤表現出實際的治療效果之組合醫藥。依本發明，提供一種組合醫藥，其係包含：(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-氰基苯基)胺基)-4-(丙基胺基)嘧啶-5-基)-4-戊炔-1-基)胺基)-1-側氧丙烷-2-基)-4-(二甲胺基)-N-甲基-2-丁烯醯胺等說明書中規定之通式[1]所表示之化合物或其鹽；及選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種。

【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

組合醫藥

【技術領域】

【0001】本發明係有關一種用於血液癌的處置之組合醫藥。

【先前技術】

【0002】已經報導了具有優異的 Fms 樣酪胺酸激酶 3(FLT3)抑制活性並且可用作醫藥品的原料藥之含氮雜環化合物(專利文獻 1 及專利文獻 2)。又，已經報導了用於處置包含上述含氮雜環化合物之 FLT3 突變陽性癌之醫藥組成物(專利文獻 3)。進而，已經報導了含氮雜環化合物的製造方法及其中間物(專利文獻 4)。以下，有時將專利文獻 3 中記載之通式[1]所表示之化合物或其鹽簡稱為化合物 A。

【0003】專利文獻 5 中記載了作為 FLT3 抑制劑之咪唑並噻唑化合物及氮雜胞苷(azacytidine)或阿糖胞苷(cytarabine)的組合療法。

【0004】

[專利文獻 1]國際公開 WO2013/157540 號小冊子

[專利文獻 2]國際公開第 WO2015/056683 號小冊子

[專利文獻 3]國際公開第 WO2016/027904 號小冊子

[專利文獻 4]國際公開第 WO2017/010535 號小冊子

[專利文獻 5]國際公開第 WO2010/111172 號小冊子

【0005】FLT3 在造血細胞的增殖和分化中起到重要作用。雖然在正常的骨髓中，在造血幹細胞和先驅細胞等中確認

到 FLT3 的表達，但在血液癌中，藉由 FLT3 過度的表達或者 FLT3 引發突變而經 FLT3 信號傳遞途徑的活性化而有助於癌的惡性增殖。期望針對該種疾病的新的治療方法。

【發明內容】

【0006】本發明的課題在於提供一種對急性骨髓性白血病等腫瘤表現出實際的治療效果之組合醫藥。

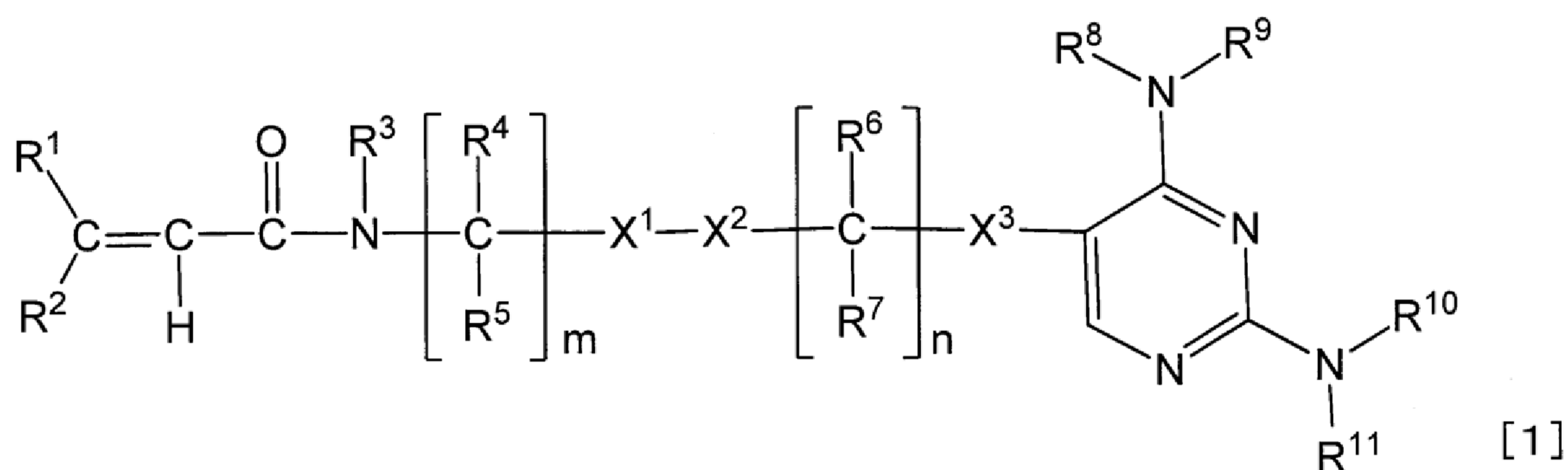
【0007】本發明人等為了解決上述課題而進行了深入研究之結果，發現藉由併用化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種，能夠實現對 FLT3-ITD 突變陽性的白血病細胞株 MV-4-11 及來自於白血病患者之細胞之有關增殖抑制活性之協同效果。基於上述見解而完成了本發明。

【0008】亦即，本發明提供下述內容。

< 1 > 一種組合醫藥，其係包含：

通式[1]所表示之化合物或其鹽；以及

選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種。



式中，

R¹ 表示氫原子或可以被取代之 C₁₋₆ 烷基，

R² 表示氫原子、可以被取代之 C₁₋₆ 烷基、可以被取代之

C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，

R^3 表示氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，

m 表示 1~3 的整數，

m 個 R^4 相同或不同且表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基，選自 m 個中之 1 個 R^4 可以與 R^3 一起形成可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基，

m 個 R^5 相同或不同且表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，

X^1 表示氧原子、 $N(R^{20})$ (式中， R^{20} 表示氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基。)、 $C(=O)$ 、 $C(=O)-N(R^{20})$ (式中， R^{20} 具有與上述相同之含義。)或鍵結鍵，

X^2 表示可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基、可以被取代之 2 價的脂環式烴基或可以被取代之 2 價的芳香族烴基，

n 表示 0~3 的整數，

n 個 R^6 相同或不同且表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基，

n 個 R^7 相同或不同且表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基，

X^3 表示可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基、可以被取代之 C_{2-6} 伸烯基、可以被取代之 C_{2-6} 伸炔基或 $N(R^{20})-C(=O)$ (式中， R^{20} 具有與上述相同之含義。)，

R^8 表示氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，

R^9 表示可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基、可以被取代之 C_{2-6} 炔基或可以被取代之 C_{3-8} 環烷基，

R^8 及 R^9 可以與它們所鍵結之氮原子一起形成可以被取代之環狀胺基，

R^{10} 表示氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，

R^{11} 表示可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基、可以被取代之 C_{2-6} 炔基、可以被取代之 C_{3-8} 環烷基、可以被取代之芳基或可以被取代之雜環基。

<2> 如 <1> 所述之組合醫藥，其中

R^{10} 係氫原子，

X^1 係 $C(=O)-N(R^{20})$ (式中， R^{20} 表示氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基。)

<3> 如 <1> 或 <2> 所述之組合醫藥，其中

X^3 係可以被取代之 C_{2-6} 伸炔基。

<4> 如 <1> 至 <3> 之任一項所述之組合醫藥，其中

通式[1]所表示之化合物為 (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-氰基苯基)胺基)-4-(丙基胺基)嘧啶-5-基)-4-戊炔-1-基)胺基)-1-側氧丙烷-2-基)-4-(二甲胺基)-N-甲基-2-丁烯醯胺。

【0009】 <5> 如 <1> 至 <4> 之任一項所述之組合醫藥，其中

通式[1]所表示之化合物或其鹽的一日給藥量為 10 ~ 450 mg。

<6> 如 <1> 至 <5> 之任一項所述之組合醫藥，其中

通式[1]所表示之化合物或其鹽和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種係作為同一組成物或作為個別的組成物而提供。

< 7 > 如 < 1 > 至 < 6 > 之任一項所述之組合醫藥，其中通式[1]所表示之化合物或其鹽係經口服給藥，嘧啶代謝拮抗劑係藉由點滴而靜脈給藥或者 BCL-2 抑制劑係經口服給藥。

< 8 > 如 < 1 > 至 < 7 > 之任一項所述之組合醫藥，其中作為嘧啶代謝拮抗劑包含選自包括氮雜胞苷、地西他濱 (Decitabine)、瓜地西他濱 (guadecitabine)、阿糖胞苷及吉西他濱 (gemcitabine) 之群組中的化合物或者其鹽或其水合物。

< 9 > 如 < 1 > 至 < 8 > 之任一項所述之組合醫藥，其中作為 BCL-2 抑制劑包含維奈托克 (venetoclax) 或其鹽。

< 10 > 如 < 1 > 至 < 8 > 之任一項所述之組合醫藥，其中作為嘧啶代謝拮抗劑包含地西他濱或者其鹽或其水合物，地西他濱或者其鹽或其水合物的一日給藥量為 $1 \sim 80 \text{ mg/m}^2$ 。

< 11 > 如 < 1 > 至 < 6 > 及 < 9 > 之任一項所述之組合醫藥，其中

通式[1]所表示之化合物或其鹽和 BCL-2 抑制劑係作為同一組成物而提供。

< 12 > 如 < 11 > 所述之組合醫藥，其中

相對於組合醫藥總量，其係含有 0.3 ~ 50 質量% 的通式[1]所表示之化合物或其鹽，且含有 40 ~ 99.7 質量% 的 BCL-2 抑制劑。

< 13 > 如 < 11 > 或 < 12 > 所述之組合醫藥，其係錠劑。

< 14 > 如 < 1 > 至 < 13 > 之任一項所述之組合醫藥，其係

用於處置血液癌。

< 15 > 如 < 1 > 至 < 14 > 之任一項所述之組合醫藥，其係用於處置急性骨髓性白血病。

【0010】 (A) 一種將化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種用於腫瘤的處置之方法，其係包括將化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種給藥至需要腫瘤的處置之對象(包括人類之哺乳動物)之方法。

(B) 一種腫瘤的處置方法，其係包括將化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種給藥至需要腫瘤的處置之對象(包括人類之哺乳動物)。

(C) 組合使用用於製造抗腫瘤劑之化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種。

(D) 用於在腫瘤的治療中使用之化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種的組合。

[發明之效果]

【0011】 化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種的組合，對急性骨髓性白血病等腫瘤發揮治療效果。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

【0012】 除了特別記載之情況以外，本發明中“~”所表示之範圍包含兩端的值。

“對象”係指，需要其預防或者治療之人類、小鼠、猴子、

家畜等哺乳動物，較佳為需要其預防或者治療之人類。

“預防”係指，抑制發作、降低發作風險或延遲發作等。

“治療”係指，對成為對象的疾病或狀態進行改善或抑制進行(維持或延遲)等。

“處置”係指，對各種疾病的預防或治療等。

【0013】“腫瘤”係指，良性腫瘤或惡性腫瘤。

“良性腫瘤”係指，腫瘤細胞及其排列採取接近來自於其之正常細胞之形態，並且不具有浸潤性或轉移性之腫瘤。

“惡性腫瘤”係指，腫瘤細胞的形態或其排列與來自於其之正常細胞不同，並且顯示浸潤性或轉移性之腫瘤。

“每次給藥量”係指，對人類每次給藥化合物 A 的量。人類為成人為較佳。

【0014】作為鹵素原子，可以列舉氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

作為 C_{1-6} 烷基，可以列舉甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、異戊基及己基等直鏈狀或支鏈狀 C_{1-6} 烷基。

作為 C_{1-3} 烷基，可以列舉甲基、乙基、丙基或異丙基。

作為 C_{2-6} 烯基，可以列舉乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、1,3-丁二烯基、戊烯基及己烯基等直鏈狀或支鏈狀的 C_{2-6} 烯基。

作為 C_{2-6} 炔基，可以列舉乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基等直鏈狀或支鏈狀的 C_{2-6} 炔基。

作為 C_{3-8} 環烷基，可以列舉環丙基、環丁基、環戊基及環己基等 C_{3-8} 環烷基。

【0015】作為芳基，可以列舉苯基或萘基。

作為芳基 C₁₋₆ 烷基，可以列舉苄基、二苯甲基、三苯甲基、苯乙基及萘基甲基等芳基 C₁₋₆ 烷基。

【0016】作為 C₁₋₆ 烷氧基，可以列舉甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、環丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、環丁氧基、戊氧基及己氧基等直鏈狀、環狀或支鏈狀的 C₁₋₆ 烷氧基。

作為 C₁₋₃ 烷氧基，可以列舉甲氧基、乙氧基、丙氧基或異丙氧基。

作為 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基，可以列舉甲氧基甲基及 1-乙氧基乙基等 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基。

作為芳基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基，可以列舉苄氧基甲基及苯乙基氧基甲基等芳基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基。

【0017】作為 C₂₋₆ 烷醯基，可以列舉乙醯基、丙醯基、戊醯基、異戊醯基及三甲基乙醯基等直鏈狀或支鏈狀的 C₂₋₆ 烷醯基。

作為芳醯基，可以列舉苯甲醯基或萘甲醯基。

作為雜環式羰基，可以列舉菸鹼醯基(nicotinoyl)、壬醯基、吡咯烷基羰基或呋喃甲醯基(furoyl)。

作為(α -取代)胺基乙醯基，可以列舉從胺基酸(可以列舉甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、精胺酸、離胺酸、組胺酸、羥離胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、脯胺酸及羥脯胺酸等胺基酸。)衍生之 N 末端可以被保護之(α -取代)胺基乙醯基。

作為醯基，可以列舉甲醯基、琥珀醯基、戊二醯基、馬來醯基、鄰苯二甲醯基、 C_{2-6} 烷醯基、芳醯基、雜環式羰基或(α -取代)胺基乙醯基。

【0018】 作為醯基 C_{1-6} 烷基，可以列舉乙醯基甲基、苯甲醯基甲基及 1-苯甲醯基乙基等醯基 C_{1-6} 烷基。

作為醯氧基 C_{1-6} 烷基，可以列舉乙醯氧基甲基、丙醯基氧基甲基、三甲基乙醯氧基甲基、苯甲醯氧基甲基及 1-(苯甲醯氧基)乙基等醯氧基 C_{1-6} 烷基。

作為 C_{1-6} 烷氧基羰基，可以列舉甲氧基羰基、乙氧基羰基、異丙氧基羰基、第三丁氧基羰基及 1,1-二甲基丙氧基羰基等直鏈狀或支鏈狀的 C_{1-6} 烷氧基羰基。

作為芳基 C_{1-6} 烷氧基羰基，可以列舉苄氧基羰基及苯乙氧基羰基等芳基 C_{1-6} 烷氧基羰基。

作為芳氧基羰基，可以列舉苯氧基羰基或萘氧基羰基。

【0019】 作為 C_{1-6} 烷胺基，可以列舉甲胺基、乙胺基、丙胺基、異丙胺基、丁胺基、第二丁胺基、第三丁胺基、戊胺基及己胺基等直鏈狀或支鏈狀的 C_{1-6} 烷胺基。

作為二(C_{1-6} 烷基)胺基，可以列舉二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二異丙胺基、二丁胺基、二(第三丁基)胺基、二戊胺基、二己胺基、(乙基)(甲基)胺基及(甲基)(丙基)胺基等直鏈狀或支鏈狀的二(C_{1-6} 烷基)胺基。

作為二(C_{1-3} 烷基)胺基，可以列舉二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基、二異丙胺基、(乙基)(甲基)胺基及(甲基)(丙基)胺基等直鏈狀或支鏈狀的二(C_{1-3} 烷基)胺基。

【0020】 作為 C_{1-6} 烷基磺醯基，可以列舉甲基磺醯基、乙

基磺醯基及丙基磺醯基等 C₁₋₆ 烷基磺醯基。

作為芳基磺醯基，可以列舉苯磺醯基、對甲苯磺醯基或萘磺醯基。

作為 C₁₋₆ 烷基磺醯氧基，可以列舉甲基磺醯氧基及乙基磺醯氧基等 C₁₋₆ 烷基磺醯氧基。

作為芳基磺醯氧基，可以列舉苯磺醯氧基或對甲苯磺醯氧基。

【0021】 作為環狀胺基，可以列舉氮雜環丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、哌啶基、四氫吡啶基、高哌啶基、四氫咪唑基、咪唑啉基、咪唑基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、哌啞基、高哌啞基、三唑基、四唑基、咪啉基、硫代咪啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶基等作為形成上述環之雜原子包含一個以上的氮原子，還可以包含一個以上的氧原子或硫原子之環狀胺基。

【0022】 作為單環的含氮雜環基，可以列舉氮雜環丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、哌啶基、四氫吡啶基、吡啶基、高哌啶基、八氫偶氮基、四氫咪唑基、咪唑啉基、咪唑基、吡唑啶基、吡唑啉基、吡唑基、哌啞基、吡啞基、嗒啞基、嘧啶基、高哌啞基、三唑基及四唑基等作為形成上述環之雜原子僅包含氮原子之單環的含氮雜環基。

作為單環的含氧雜環基，可以列舉四氫呋喃基、呋喃基、四氫吡喃基或吡喃基。

作為單環的含硫雜環基，可以列舉噻吩基。

作為單環的含氮/氧雜環基，可以列舉嘔唑基、異嘔唑基、嘔二唑基、及咪啉基等作為形成上述環之雜原子僅包含氮原子

及氧原子之單環的含氮/氧雜環基。

作為單環的含氮/硫雜環基，可以列舉噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、硫代咪啉基、1-氧化硫代咪啉基及 1,1-二氧化硫代咪啉基等作為形成上述環之雜原子僅包含氮原子及硫原子之單環的含氮/硫雜環基。

作為單環的雜環基，可以列舉單環的含氮雜環基、單環的含氧雜環基、單環的含硫雜環基、單環的含氮/氧雜環基或單環的含氮/硫雜環基。

【0023】 作為二環式含氮雜環基，可以列舉吡啶基、吡啶基、異吡啶基、異吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、吡唑并吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吡啶基、吡嗪基、喹啉基、二氫喹啉基、喹啉基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基及奎寧環基等作為形成上述環之雜原子僅包含氮原子之二環式的含氮雜環基。

作為二環式含氧雜環基，可以列舉 2,3-二氫苯并呋喃基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、吡喃基(chromanyl)、吡喃基(chromenyl)、異吡喃基、1,3-苯并二氧戊基、1,3-苯并二氧雜烷基及 1,4-苯并二氧雜烷基等作為形成上述環之雜原子僅包含氧原子之二環式的含氧雜環基。

作為二環式的含硫雜環基，可以列舉 2,3-二氫苯并噻吩基及苯并噻吩基等作為形成上述環之雜原子僅包含硫原子之二環式的含硫雜環基。

作為二環式的含氮/氧雜環基，可以列舉苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并呋喃二唑基、苯并咪啉基、二氫吡喃吡啶基、二氫二氧并吡啶基及二氫吡啶基吡嗪基等作為形成上述環之雜原

子僅包含氮原子及氧原子之二環式的含氮/氧雜環基。

作為二環式的含氮/硫雜環基，可以列舉苯并噻唑基、苯并異噻唑基及苯并噻二唑基等作為形成上述環之雜原子包含氮原子及硫原子之二環式的含氮/硫雜環基。

作為二環式的雜環基，可以列舉二環式的含氮雜環基、二環式的含氧雜環基、二環式的含硫雜環基、二環式的含氮/氧雜環基或二環式的含氮/硫雜環基。

【0024】作為雜環基，可以列舉單環的雜環基或二環式的雜環基。

【0025】作為 C_{1-6} 伸烷基，可以列舉伸甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基及伸己基等直鏈狀或支鏈狀的 C_{1-6} 伸烷基。

作為 C_{1-3} 伸烷基，可以列舉伸甲基、伸乙基或伸丙基。

作為 C_{2-6} 伸烯基，可以列舉伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基及伸戊烯基等直鏈狀或支鏈狀的 C_{2-6} 伸烯基。

作為 C_{2-6} 伸炔基，可以列舉伸乙炔基、伸丙炔基、伸丁炔基及伸戊炔基等直鏈狀或支鏈狀的 C_{2-6} 伸炔基。

【0026】作為 2 價的脂環式烴基，可以列舉 1,2-伸環丁基、1,3-伸環丁基、1,2-環戊烯基、1,3-環戊烯基、1,2-伸環己基、1,3-伸環己基、1,4-伸環己基、雙環(3.2.1)伸辛基、雙環(2.2.0)伸己烯及雙環(5.2.0)壬烯基等從脂環式烴環去除 2 個氫原子而形成之基團。

【0027】作為 2 價的芳香族烴基，可以列舉伸苯基、伸萘基、伸蒽基、伸芴基、伸戊二烯基、伸蒽基及伸芘基(Pyrenylene)等從芳香族烴環去除 2 個氫原子而形成之基團。

【0028】作為甲矽烷基，可以列舉三甲基甲矽烷基、三乙

基甲矽烷基或三丁基甲矽烷基。

【0029】作為胺基保護基，包含能夠用作通常的胺基的保護基之所有基團，例如，可以列舉 T.W.格林(T.W.Greene)等人、有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、第696~926頁、2007年、約翰·威利父子出版公司(John Wiley & Sons,INC.)中所記載之基團。具體而言，可以列舉芳基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、醯基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、芳基 C₁₋₆ 烷氧基羰基、芳氧基羰基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、芳基磺醯基或甲矽烷基。

【0030】作為亞胺基保護基，包含能夠用作通常的亞胺基的保護基之所有基團，例如，可以列舉 T.W.格林(T.W.Greene)等人、有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、第696~868頁、2007年、約翰·威利父子出版公司(John Wiley & Sons,INC.)中所記載之基團。具體而言，可以列舉芳基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、醯基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、芳基 C₁₋₆ 烷氧基羰基、芳氧基羰基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、芳基磺醯基或甲矽烷基。

【0031】作為羥基保護基，包含能夠用作通常的羥基的保護基之所有基團，例如，可以列舉 T.W.格林(T.W.Greene)等人、有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、第16~299頁、2007年、約翰·威利父子出版公司(JohnWiley & Sons,INC.)中所記載之基團。具體而言，例如，可以列舉 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、芳基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、芳基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、醯基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、芳基 C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、芳基磺醯基

醯基、甲矽烷基、四氫呋喃基或四氫吡喃基。

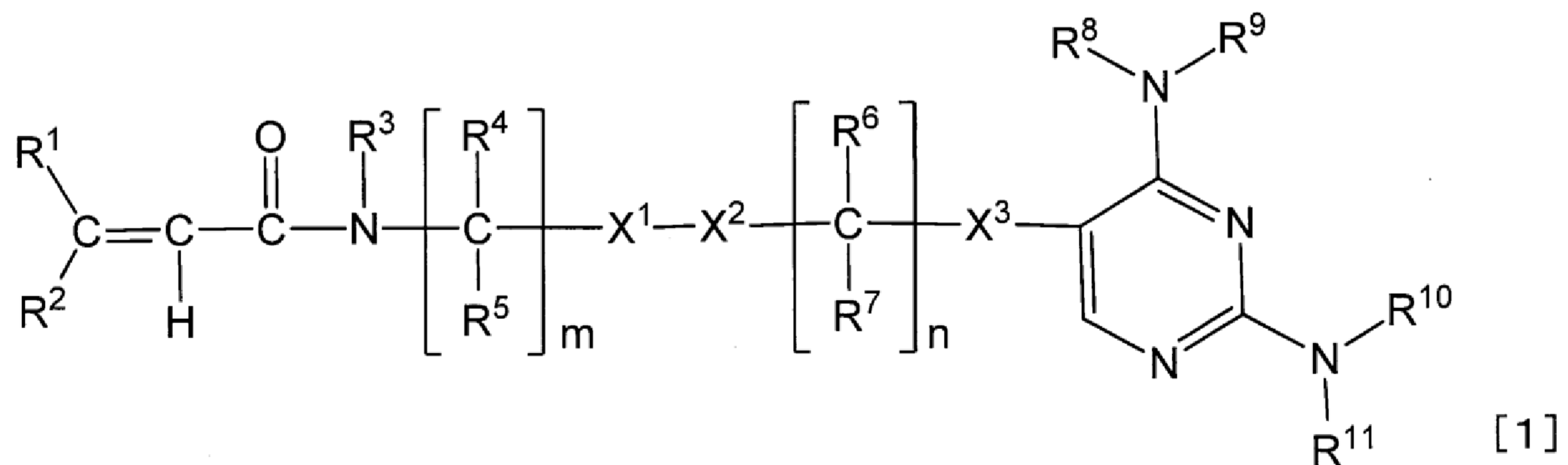
【0032】作為羧基保護基，包含能夠用作通常的羧基的保護基之所有基團，例如，可以列舉 T.W.格林(T.W.Greene)等人、有機合成中的保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)第4版、第533~643頁、2007年、約翰·威利父子出版公司(John Wiley & Sons,INC.)中所記載之基團。具體而言，可以列舉 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、芳基、芳基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、芳基 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、醯基 C₁₋₆ 烷基、醯氧基 C₁₋₆ 烷基或甲矽烷基。

【0033】

< 通式[1]的化合物及其鹽 >

本發明中的化合物 A 係通式[1]所表示之化合物及其鹽。

【0034】



【0035】(式中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、X¹、X²、X³、m 及 n 具有與上述相同之含義。)

【0036】R¹ 表示氫原子或可以被取代之 C₁₋₆ 烷基，較佳為氫原子。

其他取代基為任意的情況下，R¹ 的 C₁₋₆ 烷基可以被選自鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基及可以被保護之羥基中的一

個以上的基團取代。

【0037】 R^1 的可以被取代之 C_{1-6} 烷基的 C_{1-6} 烷基較佳為 C_{1-3} 烷基。

【0038】 R^2 表示氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，較佳為氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基，更佳為可以被取代之 C_{1-6} 烷基。

其他取代基為任意的情況下， R^2 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基可以被選自如下中的一個以上的基團取代：可以被選自取代基群組 A 中的一個以上的基團取代之 C_{1-6} 烷胺基、可以被選自取代基群組 A 中的一個以上的基團取代之二(C_{1-6} 烷基)胺基、以及可以被選自取代基群組 A 中的一個以上的基團取代之雜環基中的一個以上的基團。

【0039】取代基群組 A：鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基、可以被保護之羥基、可以被選自取代基群組 B 中的一個以上的基團取代之 C_{1-6} 烷基、可以被選自取代基群組 B 中的一個以上的基團取代之 C_{3-8} 環烷基、可以被選自取代基群組 B 中的一個以上的基團取代之芳基、可以被選自取代基群組 B 中的一個以上的基團取代之 C_{1-6} 烷氧基、可以被選自取代基群組 B 中的一個以上的基團取代之 C_{1-6} 烷胺基、可以被選自取代基群組 B 中的一個以上的基團取代之二(C_{1-6} 烷基)胺基、可以被選自取代基群組 B 中的一個以上的基團取代之雜環基、側氧基。

【0040】取代基群組 B：鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基、可以被保護之羥基、可以被鹵素原子或羥基取代之 C_{1-6} 烷基、可以被鹵素原子或羥基取代之 C_{1-6} 烷氧基、芳基、雜環基、側氧基。

【0041】 R^2 的可以被取代之 C_{1-6} 烷基較佳為可以被二(C_{1-6} 烷基)胺基取代之 C_{1-6} 烷基，更佳為可以被二(C_{1-3} 烷基)胺基取代之 C_{1-3} 烷基，進一步較佳為二甲胺基甲基。

【0042】 R^2 的可以被取代之 C_{1-6} 烷基的 C_{1-6} 烷基較佳為 C_{1-3} 烷基，更佳為甲基。

關於 R^2 的可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基中的各自的取代基，較佳為可以被選自取代基群組 A-1 中的一個以上的基團取代之二(C_{1-6} 烷基)胺基或可以被選自取代基群組 A-1 中的一個以上的基團取代之雜環基，更佳為可以被選自取代基群組 A-1 中的一個以上的基團取代之二(C_{1-6} 烷基)胺基。

其中，可以被選自取代基群組 A-1 中的一個以上的基團取代之二(C_{1-6} 烷基)胺基的二(C_{1-6} 烷基)胺基較佳為二(C_{1-3} 烷基)胺基，更佳為二甲胺基。

可以被選自取代基群組 A-1 中的一個以上的基團取代之雜環基的雜環基較佳為氮雜環丁烷基、哌啶基或咪啉基。

【0043】取代基群組 A-1：鹵素原子、可以被保護之羥基、可以被羥基取代之 C_{1-6} 烷基。

【0044】 R^3 為氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，較佳為氫原子或 C_{1-6} 烷基，更佳為 C_{1-6} 烷基。

其他取代基為任意的情況下， R^3 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基可以被鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基、可以被保護之羥基、可以被選自取代基群組 A 中的一個以上的基團取代之芳基及可以被選自取代基群組 A 中的一個以上的基團取代

之雜環基中的一個以上的基團取代。

【0045】 R^3 的可以被取代之 C_{1-6} 烷基的 C_{1-6} 烷基較佳為 C_{1-3} 烷基，更佳為甲基。

【0046】 m 為 1~3 的整數，較佳為 1 或 2 的整數，更佳為 1 的整數。

【0047】 m 個 R^4 相同或不同且表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基，較佳為氫原子。

其他取代基為任意的情況下， R^4 的 C_{1-6} 烷基可以被選自鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基及可以被保護之羥基中的一個以上的基團取代。

【0048】選自 m 個中之一個 R^4 可以與 R^3 一起形成可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基，可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基的 C_{1-6} 伸烷基較佳為 C_{1-3} 伸烷基，更佳為伸丙基。可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基的取代基較佳為鹵素原子、羥基或 C_{1-3} 烷氧基，更佳為氟原子、羥基或甲氧基，進一步較佳為氟原子或甲氧基。

【0049】 m 個 R^5 相同或不同且表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，較佳為可以被取代之 C_{1-6} 烷基。

其他取代基為任意的情況下， R^5 的 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基可以被選自鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基及可以被保護之羥基中的一個以上的基團取代。

【0050】 R^5 的可以被取代之 C_{1-6} 烷基的 C_{1-6} 烷基較佳為 C_{1-3} 烷基，更佳為甲基。

【0051】 n 為 0~3 的整數，較佳為 0 或 1 的整數，更佳為

0 的整數。

【0052】 n 個 R^6 相同或不同且表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基，較佳為氫原子或 C_{1-6} 烷基，更佳為氫原子。

【0053】 n 個 R^7 相同或不同且表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基，較佳為氫原子或 C_{1-6} 烷基，更佳為氫原子。

【0054】其他取代基為任意的情況下， R^6 及 R^7 的 C_{1-6} 烷基可以被鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基或可以被保護之羥基取代。

【0055】 R^8 表示氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，較佳為氫原子。

其他取代基為任意的情況下， R^8 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基可以被選自鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基及可以被保護之羥基中的一個以上的基團取代。

【0056】 R^9 為可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基、可以被取代之 C_{2-6} 炔基或可以被取代之 C_{3-8} 環烷基，較佳為可以被取代之 C_{1-6} 烷基或可以被取代之 C_{3-8} 環烷基，更佳為可以被取代之 C_{1-6} 烷基。

其他取代基為任意的情況下， R^9 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{3-8} 環烷基可以被選自如下中的一個以上的基團取代：鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基、可以被保護之羥基及可以被選自取代基群組 A 中的一個以上的基團取代之 C_{1-6} 烷氧基。

【0057】 R^9 的可以被取代之 C_{1-6} 烷基較佳為不具有取代基之 C_{1-6} 烷基。

R^9 的可以被取代之 C_{1-6} 烷基的 C_{1-6} 烷基較佳為 C_{1-3} 烷基。

R^9 的可以被取代之 C_{1-6} 烷基的取代基較佳為鹵素原子或 C_{1-3} 烷氧基，更佳為甲氧基。

【0058】 R^8 及 R^9 可以與它們所鍵結之氮原子一起形成可以被取代之環狀胺基，可以被取代之環狀胺基的環狀胺基較佳為咪啉基。

其他取代基為任意的情況下， R^8 及 R^9 與它們所鍵結之氮原子一起形成之環狀胺基可以被選自鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基、可以被保護之羥基及側氧基中的一個以上的基團取代。

【0059】 R^{10} 係氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，較佳為氫原子。

其他取代基為任意的情況下， R^{10} 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基可以被選自如下中的一個以上的基團取代：鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基、可以被保護之羥基及可以被選自取代基群組 A 中的一個以上的基團取代之 C_{1-6} 烷氧基。

【0060】 R^{11} 為可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基、可以被取代之 C_{2-6} 炔基、可以被取代之 C_{3-8} 環烷基、可以被取代之芳基或可以被取代之雜環基，較佳為可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之芳基或可以被取代之雜環基，更佳為可以被取代之芳基或可以被取代之雜環基，更佳為可以被取代之芳基。

其他取代基為任意的情況下， R^{11} 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基、芳基或雜環基可以被選自如下中的一個以上的基團取代：鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基、可以被保護之羥基及可以被選自取代基群組 A 中的一個以上的基

團取代之 C_{1-6} 烷氧基。

【0061】 R^{11} 的可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{3-8} 環烷基、可以被取代之芳基或可以被取代之雜環基的各自的取代基較佳為可以被選自取代基群組 A-2 中的一個以上的基團取代之 C_{1-6} 烷氧基。

【0062】取代基群組 A-2：鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基、雜環基。

【0063】 R^{11} 的可以被取代之 C_{1-6} 烷基較佳為經取代之 C_{1-6} 烷基，更佳為經取代之 C_{1-3} 烷基，進一步較佳為經取代之乙基。

R^{11} 為經取代之 C_{1-6} 烷基之情況下， C_{1-6} 烷基的取代基較佳為雜環基，更佳為吡啶基、吡咯啶基或咪啉基。

【0064】 R^{11} 的可以被取代之芳基較佳為經取代之芳基，更佳為經取代之苯基。

【0065】 R^{11} 為經取代之苯基之情況下，苯基的取代基較佳為鹵素原子、氰基或胺甲醯基，更佳為氟原子或氰基。

【0066】 R^{11} 為經取代之苯基之情況下，苯基在鄰位不具有取代基，在間位或對位具有取代基為較佳，僅在對位具有取代基為更佳。

間位或對位的較佳取代基如上述。

【0067】 R^{11} 的可以被取代之雜環基較佳為可以被取代之吡啶基、可以被取代之吡啶基、可以被取代之吡啶并吡啶基或可以被取代之異喹啉基。

【0068】 X^1 為氧原子、 $N(R^{20})$ (式中， R^{20} 具有與上述相同之含義。)、 $C(=O)$ 、 $C(=O)-N(R^{20})$ (式中， R^{20} 具有與上述

相同之含義。)或鍵結鍵，較佳為 $C(=O)-N(R^{20})$ (式中， R^{20} 具有與上述相同之含義。)

【0069】 R^{20} 為氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，較佳為氫原子。

其他取代基為任意的情況下， R^{20} 的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基可以被選自鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基及可以被保護之羥基中的一個以上的基團取代。

【0070】 X^2 為可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基、可以被取代之 2 價的脂環式烴基或可以被取代之 2 價的芳香族烴基，較佳為可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基或可以被取代之 2 價的脂環式烴基。

其他取代基為任意的情況下， X^2 的 C_{1-6} 伸烷基、2 價的脂環式烴基或 2 價的芳香族烴基可以被選自鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基及可以被保護之羥基中的一個以上的基團取代。

【0071】 X^2 的可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基較佳為未經取代之 C_{1-6} 伸烷基。

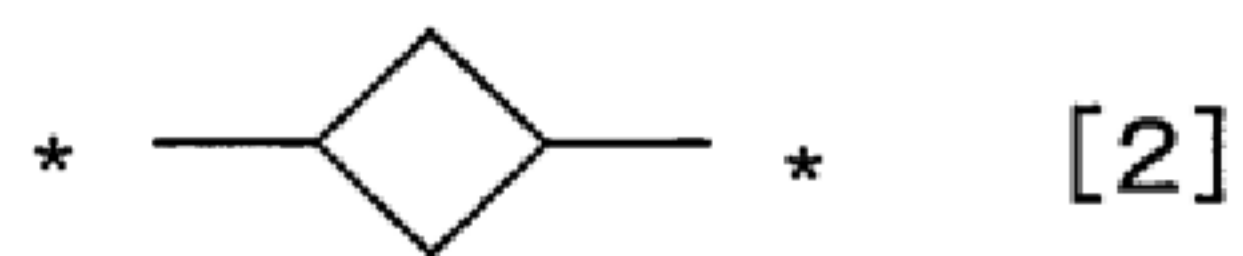
X^2 的可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基的 C_{1-6} 伸烷基較佳為伸甲基、伸乙基或三伸甲基，更佳為三伸甲基。

X^2 的可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基的取代基較佳為 C_{1-6} 烷基，更佳為 C_{1-3} 烷基，進一步較佳為乙基。

【0072】 X^2 的可以被取代之 2 價的脂環式烴基較佳為未經取代之 2 價的脂環式烴基。

【0073】 X^2 的可以被取代之 2 價的脂環式烴基的 2 價的脂環式烴基較佳為伸環丁基或伸環己基，更佳為伸環丁基。

X^2 為伸環丁基之情況下，較佳為下述式[2]



[2]

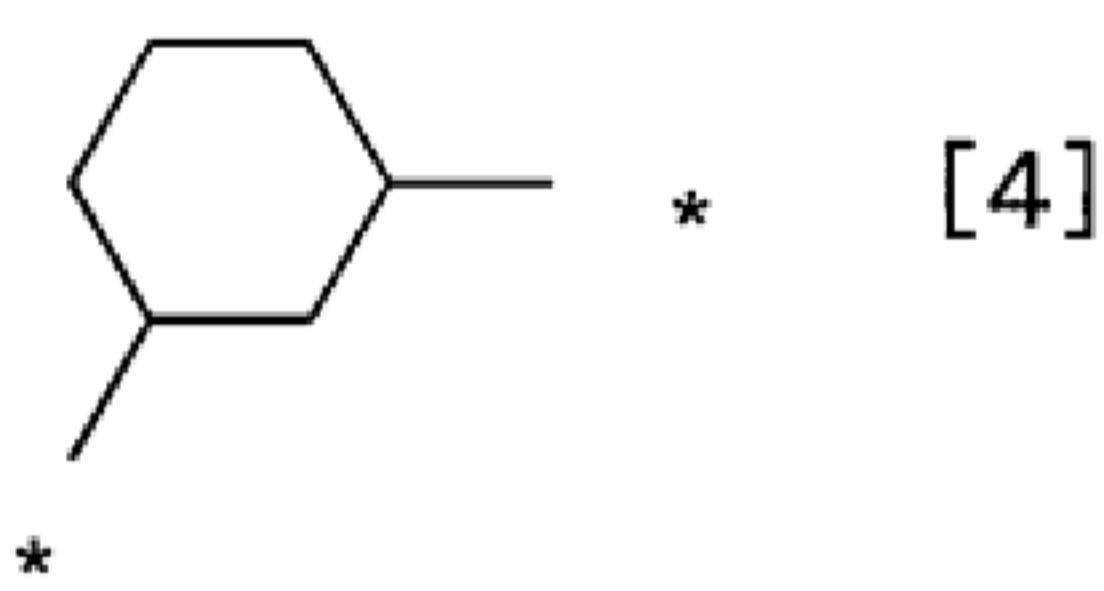
(式中，*表示鍵結位置。)所表示之伸環丁基，更佳為下述式[3]



[3]

(式中，*表示鍵結位置。)所表示之伸環丁基。

X^2 為伸環己基之情況下，較佳為下述式[4]

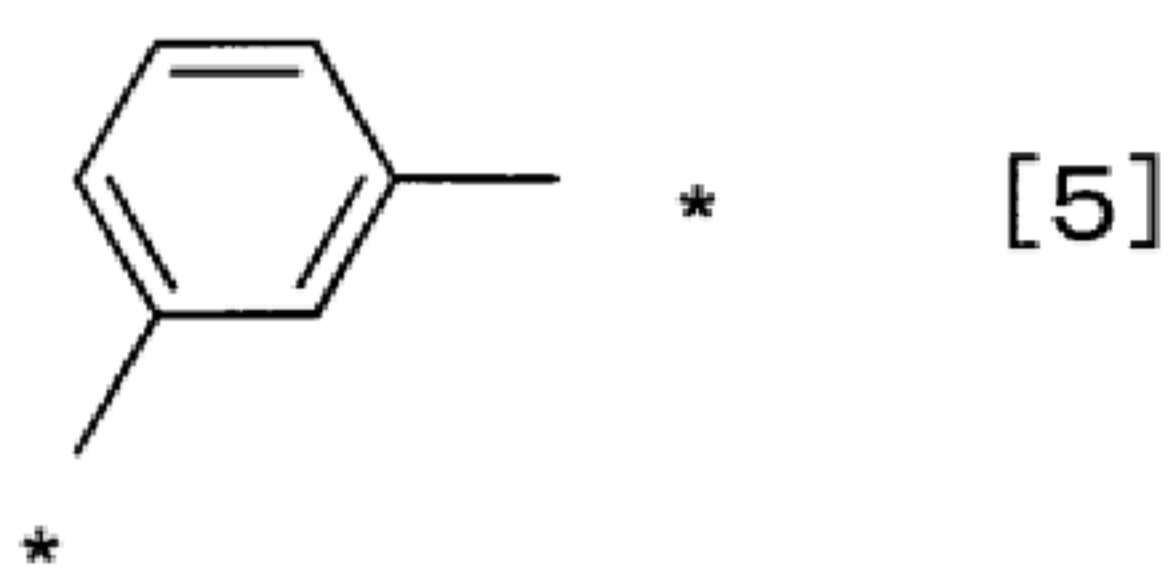


[4]

(式中，*表示鍵結位置。)所表示之伸環己基。

【0074】 X^2 的可以被取代之 2 價的芳香族烴基的 2 價的芳香族烴基較佳為伸苯基。

X^2 為伸苯基之情況下，較佳為下述式[5]



[5]

(式中，*表示鍵結位置。)所表示之伸苯基。

【0075】 X^2 的可以被取代之 2 價的芳香族烴基的取代基較佳為鹵素原子或 C_{1-6} 烷基。

取代基為鹵素原子之情況下，較佳為氯原子。

取代基為 C_{1-6} 烷基之情況下，較佳為 C_{1-3} 烷基，更佳為甲基。

【0076】 X^3 係可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基、可以被取代之 C_{2-6} 伸烯基、可以被取代之 C_{2-6} 伸炔基或 $N(R^{20})-C(=O)$ (式中， R^{20} 具有與上述相同之含義。)較佳為可以被取代之 C_{2-6}

伸炔基或 $N(R^{20})-C(=O)$ (式中， R^{20} 具有與上述相同之含義。)，更佳為可以被取代之 C_{2-6} 伸炔基。

其他取代基為任意的情況下， X^3 的 C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6} 伸烯基或 C_{2-6} 伸炔基可以被選自鹵素原子、氰基、可以被保護之胺基及可以被保護之羥基中的一個以上的基團取代。

【0077】 X^3 的可以被取代之 C_{2-6} 伸炔基的 C_{2-6} 伸炔基較佳為伸乙炔基。

【0078】作為通式[1]的化合物的鹽，能夠列舉通常已知之胺基等鹼性基、羥基及羧基等酸性基中的鹽。

作為鹼性基中的鹽，例如，可以列舉：與鹽酸、氫溴酸、硝酸及硫酸等礦酸的鹽；與甲酸、乙酸、檸檬酸、草酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、蘋果酸、酒石酸、天冬胺酸、三氯乙酸及三氟乙酸等有機羧酸的鹽；以及與甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、均三甲苯磺酸及萘磺酸等磺酸的鹽等。

在上述鹽中，作為較佳的鹽，可以列舉藥理學上可接受之鹽。更佳之鹽為琥珀酸鹽。

【0079】鹽可以為酸酐、水合物或溶劑化物。

【0080】作為化合物 A (通式[1]所表示之化合物)，具體而言，可以列舉專利文獻 3 的 0130 段以後之表 1-1~表 1-4 中記載之化合物。

特佳的化合物為 (S,E)-N-(1-((5-(2-((4-氰基苯基)胺基)-4-(丙基胺基)嘧啶-5-基)-4-戊炔-1-基)胺基)-1-側氧丙烷-2-基)-4-(二甲胺基)-N-甲基-2-丁烯醯胺 (專利文獻 3 的化合物 38)，在本說明書中，特別地將該化合物稱為化合物 A1。

化合物 A1 有時稱為 (S,E)-N- { 1-[(5- { 2-[(4-氰基苯基)

胺基]-4-(丙基胺基)嘧啶-5-基} 戊-4-炔-1-基)胺基]-1-側氧丙烷-2-基} -4-(二甲胺基)-N-甲基丁-2-烯醯胺。

另外，作為化合物 A，可以係專利文獻 1 的通式[1]所表示之化合物或鹽，能夠援用和參閱其說明，並且該等內容被併入本申請說明書中。

【0081】又，作為化合物 A 的其他較佳的化合物，可以列舉以下。

(S,E)-4-(二甲基胺基)-N-(1-((5-(2-((3-氟苯基)胺基)-4-(丙基胺基)嘧啶-5-基)戊-4-炔-1-基)胺基)-1-側氧丙烷-2-基)-N-甲基丁-2-烯醯胺：(S,E)-4-(dimethylamino)-N-(1-((5-(2-((3-fluorophenyl)amino)-4-(propylamino)pyrimidin-5-yl)pent-4-yn-1-yl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-N-methylbut-2-enamide(專利文獻 3 的化合物 34)、

(E)-4-(二甲胺基)-N-((S)-1-(((1s,3R)-3-((2-((3-氟苯基)胺基)-4-(丙基胺基)嘧啶-5-基)乙炔基)環丁基)胺基)-1-側氧丙烷-2-基)-N-甲基丁-2-烯醯胺：(E)-4-(dimethylamino)-N-((S)-1-(((1s,3R)-3-((2-((3-fluorophenyl)amino)-4-(propylamino)pyrimidin-5-yl)ethynyl)cyclobutyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-N-methylbut-2-enamide(專利文獻 3 的化合物 39)、

(E)-N-((S)-1-(((1s,3R)-3-((4-(環丙基胺基)-2-((4-氟苯基)胺基)嘧啶-5-基)乙炔基)環丁基)胺基)-1-側氧丙烷-2-基)-4-(二甲胺基)-N-甲基丁-2-烯醯胺：(E)-N-((S)-1-(((1s,3R)-3-((4-(cyclopropylamino)-2-((4-fluorophenyl)amino)pyrimidin-5-yl)ethynyl)cyclobutyl)amino)-1-oxopropan-

2-yl)-4-(dimethylamino)-N-methylbut-2-enamide(專利文獻 3 的化合物 40)、

(E)-4-(二甲基胺基)-N-((S)-1-(((1s,3R)-3-((2-((4-氟苯基)胺基)-4-(甲基胺基)嘓啶-5-基)乙炔基)環丁基)胺基)-1-側氧丙烷-2-基)-N-甲基丁-2-烯醯胺：(E)-4-(dimethylamino)-N-(((S)-1-(((1s,3R)-3-((2-((4-fluorophenyl)amino)-4-(methylamino)pyrimidin-5-yl)ethynyl)cyclobutyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-N-methylbut-2-enamide(專利文獻 3 的化合物 41)。

以下，示出較佳化合物的結構。

	結構		結構
34		40	
38		41	
39			

【0082】接著，對化合物 A 的製造方法進行說明。例如，能夠由專利文獻 4 中記載之方法來製造化合物 A。又，能夠由專利文獻 2 中記載之方法來製造鹽。

【0083】

< BCL-2 抑制劑及嘓啶代謝拮抗劑 >

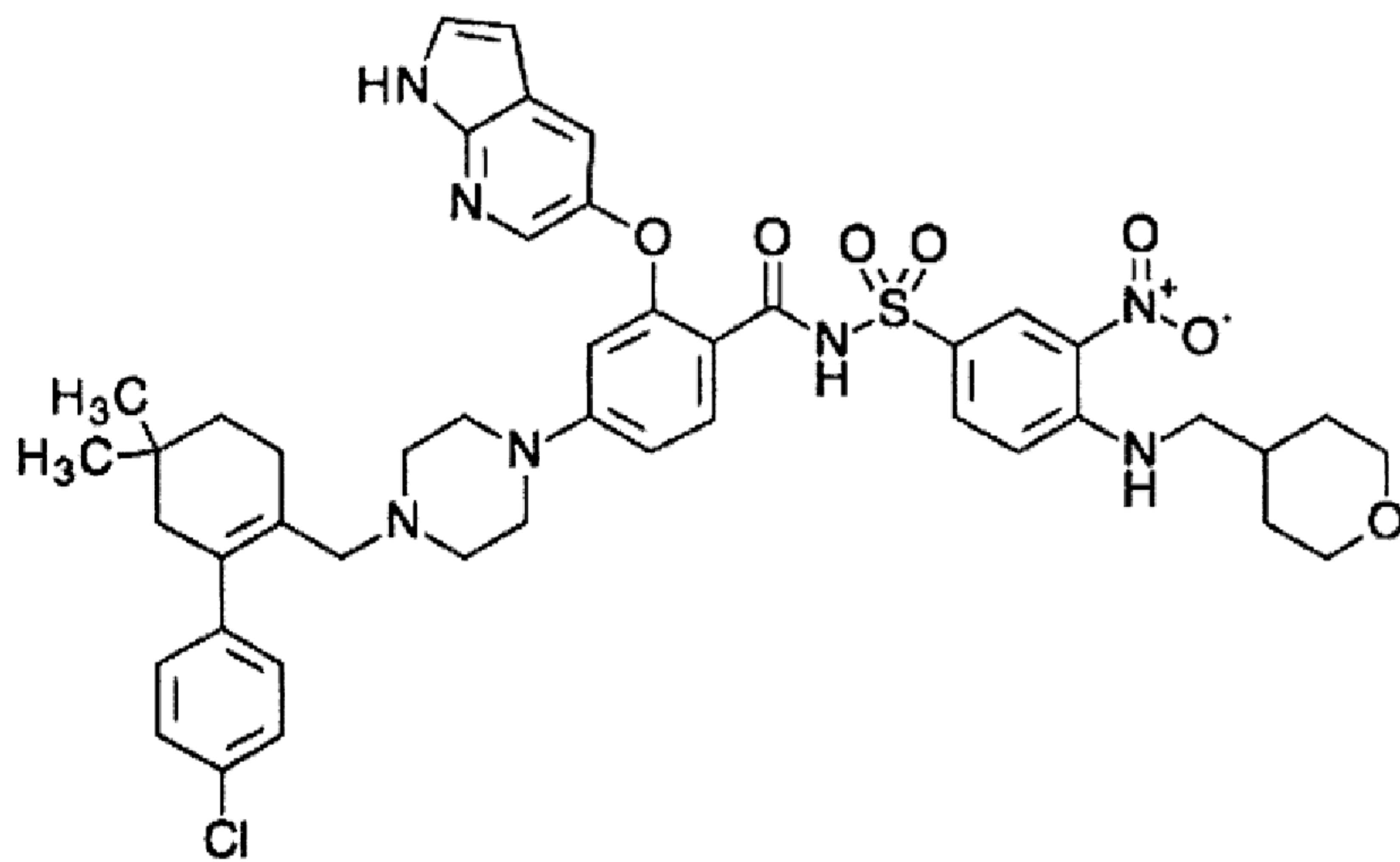
BCL-2 抑制劑係將作為抗細胞凋亡性蛋白質之 BCL-2(B 細胞淋巴瘤-2)作為目標之藥劑。

作為 BCL-2 抑制劑，可以列舉維奈托克(venetoclax)、4-[4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己烯-1-基]甲基]-1-哌啶基]-N-[[4-[[[(1R)-3-(4-嗎啶基)-1-[(苯硫基)甲基]丙基]胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基]磺醯基]苯甲醯胺(周知為 ABT-263，記載於 PCT 公開第 WO09/155386 號中)；

Tetrocarcin A；抗黴素；棉子酚((-)BL-193)；Obatoclax；乙基-2-胺基-6-環戊基-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧乙基)-4H 色酮-3-羧酸酯(HA14-1)；Oblimersen(G3139、Genasense(註冊商標))；Bak BH3 Peptide；(-)-棉子酚乙酸(AT-101)；4-[4-[(4'-氯[1,1'-聯苯]-2-基)甲基]-1-哌啶基]-N-[[4-[[[(1R)-3-(二甲胺基)-1-[(苯硫基)甲基]丙基]胺基]-3-硝基苯基]磺醯基]-苯甲醯胺(ABT-737、CAS852808-04-9)；及 Navitoclax(ABT-263、CAS923564-51-6)等，但並無特別限定。較佳為 BCL-2 抑制劑為維奈托克(venetoclax)或其鹽。

【0084】 維奈托克(venetoclax)係對干預許多血液癌之抗細胞凋亡性蛋白質 BCL-2 具有強烈的親和性而選擇性地鍵結之選擇性 BCL-2 抑制劑。認為 BCL-2 蛋白質藉由與細胞凋亡促進性蛋白質鍵結而有助於白血病細胞之生存，但維奈托克藉由與 BCL-2 鍵結而釋放細胞凋亡促進性蛋白質以促進白血病細胞的細胞凋亡。以下，示出維奈托克的結構。

【0085】



【0086】嘧啶代謝拮抗劑具有與細胞中的複製 DNA 所需要之基質或酵素類似之結構，被引入到細胞內之後，藉由各自的酵素作用而成為活性物質以抑制 DNA 或者 RNA 的合成或 DNA 甲基化。

【0087】作為嘧啶代謝拮抗劑，能夠較佳地使用選自包括氮雜胞苷、地西他濱、瓜地西他濱、阿糖胞苷及吉西他濱之群組中的化合物或者其鹽或其水合物，但並無特別限定。作為上述化合物的鹽，能夠列舉作為通式[1]的化合物的鹽而進行敘述者，較佳為藥理學上可接受之鹽。

【0088】

< 組合醫藥 >

在本發明的組合醫藥中，化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種可以作為同一組成物而提供，或亦可以作為個別的組成物而提供。

【0089】化合物 A 的一日給藥量較佳為 10 ~ 450 mg。

將化合物 A 一日給藥(BID 給藥)2 次時，每次給藥量為 5 ~ 225 mg 為較佳。BID 給藥時之每次給藥量為 10 ~ 150 mg 為較佳，15 ~ 100 mg 為更佳。BID 給藥時之每次給藥量的下限值為

5mg，較佳為 10mg，進一步較佳為 15mg，特佳為 20mg。BID 給藥時之每次給藥量的上限值為 225mg，較佳為 200mg，進一步較佳為 150mg，特佳為 130mg。

【0090】將化合物 A 一日給藥(TID 給藥)3 次時，每次給藥量為 5~150mg 為較佳。TID 給藥時之每次給藥量為 10~150mg 為較佳，15~100mg 為更佳。TID 給藥時之每次給藥量的下限值為 5mg，較佳為 10mg，進一步較佳為 15mg，特佳為 20mg。

【0091】化合物 A 經口服給藥為較佳。

作為化合物 A 的劑型的例子，可以列舉口服製劑，例如，可以列舉膠囊劑。給藥劑型能夠利用各本領域具有通常知識者所公知的常規製劑方法來製造。

【0092】使用嘧啶代謝拮抗劑之情況下，作為嘧啶代謝拮抗劑的一日給藥量， $1\sim 3000\text{mg}/\text{m}^2$ 為較佳。

嘧啶代謝拮抗劑為地西他濱或者其鹽或其水合物之情況下，地西他濱或者其鹽或其水合物的一日給藥量為 $1\sim 80\text{mg}/\text{m}^2$ 為較佳。

【0093】嘧啶代謝拮抗劑係藉由點滴而靜脈給藥為較佳。

作為嘧啶代謝拮抗劑的劑型的例子，可以列舉點滴用製劑，例如，可以列舉液體製劑。給藥劑型能夠利用各本領域具有通常知識者所公知的常規製劑方法來製造。

【0094】使用 BCL-2 抑制劑之情況下，化合物 A 和 BCL-2 抑制劑能夠作為同一組成物而提供。

使用 BCL-2 抑制劑之情況下，作為 BCL-2 抑制劑的一日給藥量為 20mg~600mg 為較佳。

相對於組合醫藥總量，含有 0.3~50 質量%的通式[1]所表示之化合物或其鹽，且含有 40~99.7 質量%(較佳為 50~99.7 質量%，更佳為 60~99.7 質量%)的 BCL-2 抑制劑為較佳。其中，兩者的合計不超過 100 質量%。

作為包含化合物 A 和 BCL-2 抑制劑之同一組成物，可以列舉口服製劑，例如，可以列舉錠劑。錠劑等給藥劑型能夠利用各本領域具有通常知識者所公知的常規製劑方法來製造。

【0095】 本發明的組合醫藥能夠有效地使用於腫瘤，尤其血液癌(例如，急性骨髓性白血病)的處置中。本發明的組合醫藥能夠用作抗癌劑。

【0096】 本發明提供一種將化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種用於腫瘤的處置之方法，其包括將化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種給藥至需要腫瘤的處置之對象(包括人類之哺乳動物)之方法。

本發明提供一種腫瘤的處置方法，其包括將化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種給藥至需要腫瘤的處置之對象(包括人類之哺乳動物)。

【0097】 本發明提供一種組合使用用於製造抗腫瘤劑之化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種。

本發明提供一種用於使用於腫瘤的治療之化合物 A 和選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種的組合。

[實施例]

【0098】以下，藉由實施例對本發明進行進一步詳細的說明，但本發明並不限於該等實施例。

【0099】

<化合物 A1 的琥珀酸鹽的製備>

依據上述專利文獻 4 的實施例中記載之方法合成(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-氰基苯基)胺基)-4-(丙基胺基)嘧啶-5-基)-4-戊炔-1-基)胺基)-1-側氧丙烷-2-基)-4-(二甲胺基)-N-甲基-2-丁烯醯胺，並且藉由上述專利文獻 2 的實施例中記載之方法製成琥珀酸鹽並使用於以下試驗中。

【0100】

<基於併用抗癌劑對 FLT3-ITD 突變陽性的白血病細胞株 MV-4-11 的增殖抑制活性的評價>

作為被驗物質，使用了地西他濱(以下，亦稱為 Decitabine 或 DEC)、維奈托克(以下，亦稱為 Venetoclax 或 VEN)及化合物 A1 的琥珀酸鹽。

使用了將地西他濱(Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. 製 Cat.#A2232)、維奈托克(LC Laboraories Cat.# V-3579)及化合物 A1 的琥珀酸鹽溶解於二甲基亞砷(DMSO)者。

【0101】關於作為人類 FLT3-ITD 突變陽性的白血病細胞株之 MV-4-11 細胞在 10%血清培養基 RPMI-1640 中進行了繼代培養。本試驗中，在 CO₂ 恆溫箱(37°C、設定為 5%CO₂，水蒸氣飽和)中進行了所有的細胞培養。使用 10%血清培養基稀釋成 1000cells/well/20μL，並播種到 384 孔(well)板上。

【0102】將地西他濱、維奈托克及化合物 A1 的琥珀酸鹽溶解到 DMSO 中，並分別製備了 20mmol/L DMSO 溶液。用

DMSO 依次稀釋之後，進一步用 10% 血清培養基稀釋，分別製備了濃度為最終處理濃度的 10 倍的被測物質溶液。將化合物 A1 溶液的最高濃度設為 40nmol/L 或 20nmol/L，將地西他濱溶液的最高濃度設為 60 μ mol/L，將維奈托克溶液的最高濃度設為 1.2 μ mol/L，以 1/2 的公比組合使用了 9 種濃度。

【0103】向各孔(well)中分別添加 2.5 μ L 化合物 A1 溶液，進一步向各孔(well)中分別添加 2.5 μ L 地西他濱溶液或維奈托克溶液。除此之外，設置了在播種了細胞之孔(well)中僅添加了未加入藥劑之溶劑之群組(陽性對照群組)以及僅添加了培養基之孔(well)中僅添加了未加入藥劑之溶劑之群組(陰性對照群組)。

【0104】在添加藥劑之後培養 3 天，以細胞內的 ATP 量為指標並使用 CellTiter Glo(註冊商標)Reagent(PROMEGA Co.製 Cat.# G7570)評價了細胞生存率。

【0105】將陰性對照群組的發光訊號量設為細胞生存率抑制 100%，將陽性對照群組的發光訊號量設為細胞生存率抑制 0%，並求出了抑制率。關於細胞生存率抑制 50%之濃度(IC50 值)使用 XLFit 軟體 Ver.3(註冊商標)(CTC 公司製)來進行了計算。藉由將抑制率除以 100 而計算出抑制效果(Fa、受劑量影響的分數(the fraction affected by the dose))。

【0106】關於本發明的併用效果，基於抑制效果的值並使用 CalcuSyn(BIOSOFT 公司)計算出成為併用效果的定量性指標之併用係數(組合指數(Combination Index): CI)，並對其進行了判定。

【0107】表 1 中示出，併用化合物 A1 和地西他濱(固定濃

度比 1:3000)及併用化合物 A1 和維奈托克(固定濃度比 1:120)時之 CI 的結果(4 次試驗的平均)。表中的 Fa 0.5 附近及 Fa 0.75 附近表示，對併用了藥劑時之細胞生存率分別抑制約 50% 及約 75% 之效果。

【0108】[表 1]

	Fa 0.5 附近	Fa 0.75 附近
地西他濱	+++	+++
維奈托克	++	+++

【0109】表中，CI 的判定基準依 CalcuSyn 手冊，如下所述。

- +++：小於 0.7、較強協同效果
- ++：0.7 以上～小於 0.85、中等協同效果
- ＋：0.85 以上～小於 0.90、較弱協同效果
- ±：0.90 以上～小於 1.10、相加效果
- ：1.10 以上～小於 1.20、較弱拮抗效果
- ：1.20 以上～小於 1.45、中等拮抗效果
- ：1.45 以上、較強拮抗效果。

【0110】當併用化合物 A1 和地西他濱時，在抑制效果 0.5 附近及 0.75 附近確認到較強協同效果。

當併用化合物 A1 和維奈托克時，在抑制效果 0.5 附近確認到中等協同效果，在 0.75 附近確認到較強協同效果。

【0111】

<基於併用現有抗癌劑對來自於白血病患者之細胞之增殖抑制活性的評價>

作為被驗物質使用地西他濱、維奈托克及化合物 A1，並將

其分別溶解於 DMSO 中而使用於本評價中。

使用從白血病患者 2 例(FLT3-ITD 突變陽性 1 例、FLT3-ITD 突變陰性 1 例)的骨髓或周邊血中單獨分離之單核細胞，並在 MethoCult™H4534 Classic Without EPO (STEMCELL technologies 製，Cat.# H4534)中進行了培養。在本試驗中，在 CO₂ 恆溫箱(37°C、設定為 5%CO₂，水蒸氣飽和)中進行了所有的細胞培養。使用培養基稀釋成 5000cells/well/90μL，並播種到 96 孔(well)板上。

【0112】將地西他濱、維奈托克及化合物 A1 溶解到 DMSO 中，並分別製備了 20mmol/L DMSO 溶液。用 DMSO 依次稀釋之後，進一步用培養基稀釋，分別製備了濃度為最終處理濃度的 10 倍的被測物質溶液。將化合物 A1 溶液的最高濃度設為 800nmol/L，將地西他濱溶液的最高濃度設為 8μmol/L，將維奈托克溶液的最高濃度設為 800nmol/L，以 1/5 的公比組合使用了 6 種濃度。

向各孔(well)中分別添加 10μL 的將化合物 A1 溶液和地西他濱溶液或維奈托克溶液分別以等量混合之溶液。除此之外，設置了在播種了細胞之孔(well)中僅添加了未加入藥劑之溶劑之群組(陽性對照群組)以及僅添加了培養基之孔(well)中僅添加了未加入藥劑之溶劑之群組(陰性對照群組)。

【0113】在添加藥劑之後培養 7 或 8 天，以細胞內的 ATP 量為指標並使用 CellTiter Glo(註冊商標)Reagent (PROMEGA Co.製 Cat.# G7570)評價了細胞生存率。

將陰性對照群組的發光訊號量設為細胞生存率抑制 100%，將陽性對照群組的發光訊號量設為細胞生存率抑制 0%，並求出

了抑制率。關於細胞生存率抑制 50% 之濃度 (IC50 值) 使用 XLFit 軟體 Ver.3 (註冊商標) (CTC 公司製) 來進行了計算。藉由將抑制率除以 100 而計算出抑制效果 (Fa、受劑量影響的分數 (the fraction affected by the dose))。

【0114】關於本發明的併用效果，基於抑制效果的值並使用 CalcuSyn (BIOSOFT 公司)，計算成為併用效果的定量性指標之併用係數 (Combination Index : CI)，並對其進行了判定。

表 2 中示出，併用化合物 A1 和地西他濱 (固定濃度比 1:10) 及併用化合物 A1 和維奈托克 (固定濃度比 1:1) 時之 CI 的結果。表中的 Fa 0.5 附近及 Fa 0.75 附近表示，對併用了藥劑時之細胞生存率分別抑制約 50% 及約 75% 之效果。

【0115】 [表 2]

◇來自於 FLT3-ITD 突變陽性白血病患者之細胞

	Fa 0.5 附近	Fa 0.75 附近
地西他濱	+++	+++
維奈托克	+++	+++

◇來自於 FLT3-ITD 突變陽性白血病患者之細胞

	Fa 0.5 附近	Fa 0.75 附近
地西他濱	+++	+++
維奈托克	+++	+++

【0116】表中，CI 的判定基準依 CalcuSyn 手冊，如下所述。

+++ : 小於 0.7、較強協同效果

++ : 0.7 以上 ~ 小於 0.85、中等協同效果

+ : 0.85 以上 ~ 小於 0.90、較弱協同效果

± : 0.90 以上 ~ 小於 1.10、相加效果

- : 1.10 以上 ~ 小於 1.20、較弱拮抗效果

-- : 1.20 以上 ~ 小於 1.45、中等拮抗效果

--- : 1.45 以上、較強拮抗效果。

【0117】來自於 FLT3-ITD 突變陽性及陰性白血病患者之細胞中，當併用了化合物 A1 和地西他濱時，在抑制效果 0.5 附近及 0.75 附近確認到較強協同效果。

在來自於相同突變陽性及陰性白血病患者之細胞中，當併用了化合物 A1 和維奈托克時，在抑制效果 0.5 附近及 0.75 附近確認到較強協同效果。

[產業上利用之可能性]

【0118】本發明的組合醫藥對急性骨髓性白血病等腫瘤顯示出治療效果，因此有用。

【符號說明】

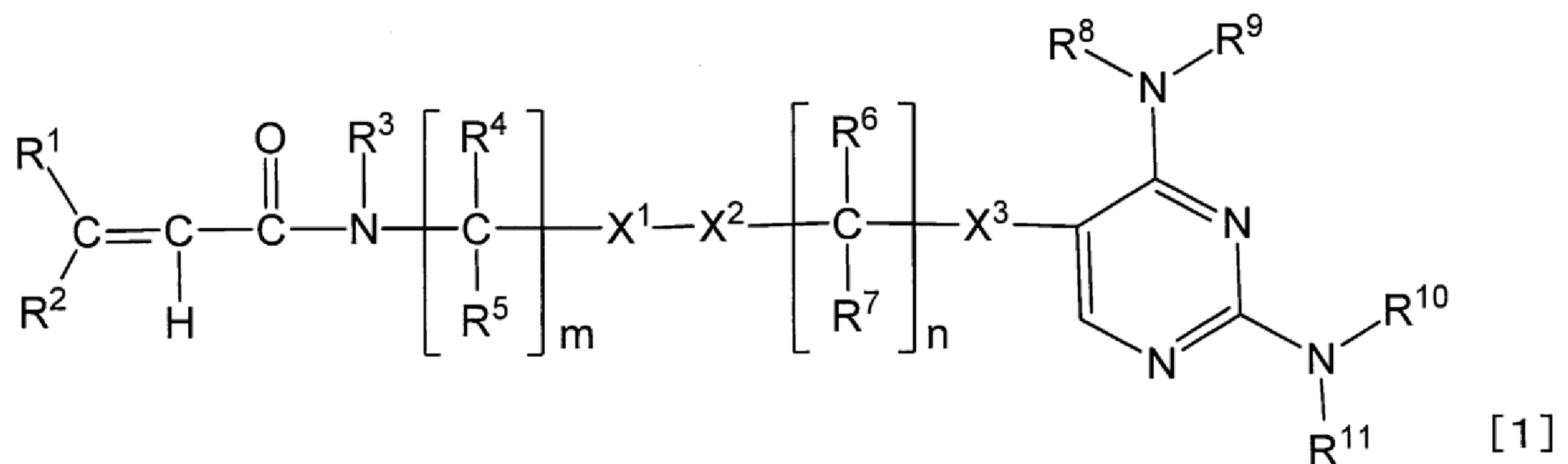
無。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種組合醫藥，其包含：

通式[1]所表示之化合物或其鹽、以及

選自包括 BCL-2 抑制劑及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種；



式中，

R^1 表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基，

R^2 表示氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，

R^3 表示氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，

m 表示 1~3 的整數，

m 個 R^4 相同或不同且表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基，選自 m 個中之 1 個 R^4 可以與 R^3 一起形成可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基，

m 個 R^5 相同或不同且表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，

X^1 表示氧原子、 $N(R^{20})$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)-N(R^{20})$ 或鍵結鍵， $N(R^{20})$ 式中， R^{20} 表示氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基， $C(=O)-$

$N(R^{20})$ 式中， R^{20} 具有與前述相同之含義，

X^2 表示可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基、可以被取代之 2 價的脂環式烴基或可以被取代之 2 價的芳香族烴基，

n 表示 0~3 的整數，

n 個 R^6 相同或不同且表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基，

n 個 R^7 相同或不同且表示氫原子或可以被取代之 C_{1-6} 烷基，

X^3 表示可以被取代之 C_{1-6} 伸烷基、可以被取代之 C_{2-6} 伸烯基、可以被取代之 C_{2-6} 伸炔基或 $N(R^{20})-C(=O)$ ， $N(R^{20})-C(=O)$ 式中， R^{20} 具有與前述相同之含義，

R^8 表示氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，

R^9 表示可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基、可以被取代之 C_{2-6} 炔基或可以被取代之 C_{3-8} 環烷基，

R^8 及 R^9 可以與它們所鍵結之氮原子一起形成可以被取代之環狀胺基，

R^{10} 表示氫原子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基，

R^{11} 表示可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基、可以被取代之 C_{2-6} 炔基、可以被取代之 C_{3-8} 環烷基、可以被取代之芳基或可以被取代之雜環基。

【請求項 2】 如請求項 1 之組合醫藥，其中

R^{10} 係氫原子，

X^1 係 $C(=O)-N(R^{20})$ ， $C(=O)-N(R^{20})$ 式中， R^{20} 表示氫原

子、可以被取代之 C_{1-6} 烷基、可以被取代之 C_{2-6} 烯基或可以被取代之 C_{2-6} 炔基。

【請求項 3】如請求項 1 或 2 之組合醫藥，其中

X^3 係可以被取代之 C_{2-6} 伸炔基。

【請求項 4】如請求項 1 或 2 之組合醫藥，其中

通式[1]所表示之化合物為(S,E)-N-(1-((5-(2-((4-氰基苯基)胺基)-4-(丙基胺基)嘧啶-5-基)-4-戊炔-1-基)胺基)-1-側氧丙烷-2-基)-4-(二甲胺基)-N-甲基-2-丁烯醯胺。

【請求項 5】如請求項 1 或 2 之組合醫藥，其中

通式[1]所表示之化合物或其鹽的一日給藥量為 10 ~ 450 mg。

【請求項 6】如請求項 1 或 2 之組合醫藥，其中

通式[1]所表示之化合物或其鹽和選自包括維奈托克或其鹽及嘧啶代謝拮抗劑之群組中的至少一種係作為同一組成物或作為個別的組成物而提供。

【請求項 7】如請求項 1 或 2 之組合醫藥，其中

通式[1]所表示之化合物或其鹽係經口服給藥，嘧啶代謝拮抗劑係藉由點滴而靜脈給藥。

【請求項 8】如請求項 1 或 2 之組合醫藥，其中

作為嘧啶代謝拮抗劑包含選自包括氮雜胞苷(azacytidine)、地西他濱、瓜地西他濱(guadecitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)及吉西他濱(gemcitabine)之群組中的化合物或者其鹽或其水合物。

【請求項 9】如請求項 1 或 2 之組合醫藥，其中

作為 BCL-2 抑制劑包含維奈托克或其鹽。

【請求項 10】如請求項 1 或 2 之組合醫藥，其中

作為嘧啶代謝拮抗劑包含地西他濱或者其鹽或其水合物，地西他濱或者其鹽或其水合物的一日給藥量為 $1 \sim 80 \text{ mg/m}^2$ 。

【請求項 11】如請求項 1 或 2 之組合醫藥，其中

通式[1]所表示之化合物或其鹽和 BCL-2 抑制劑係作為同一組成物而提供。

【請求項 12】如請求項 11 之組合醫藥，其中

相對於組合醫藥總量，其含有 0.3 ~ 50 質量%的通式[1]所表示之化合物或其鹽，且含有 40 ~ 99.7 質量%的 BCL-2 抑制劑。

【請求項 13】如請求項 11 之組合醫藥，其係錠劑。

【請求項 14】如請求項 1 或 2 之組合醫藥，其係用於處置血液癌。

【請求項 15】如請求項 1 或 2 之組合醫藥，其係用於處置急性骨髓性白血病。