

(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2020-524681

(P2020-524681A)

(43) 公表日 令和2年8月20日(2020.8.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	
A 6 1 K 31/7084 (2006.01)	A 6 1 K 31/7084	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-570386 (P2019-570386)	(71) 出願人 500287019 レ ラボラトワール セルヴィエ フランス国、エフ-92284 シュレス ネ・セデックス、リュ・ドゥ・ヴェルダン 35
(86) (22) 出願日 平成30年6月21日 (2018.6.21)	
(85) 翻訳文提出日 令和2年2月7日 (2020.2.7)	
(86) 国際出願番号 PCT/EP2018/066551	(71) 出願人 504389991 ノバルティス アーゲー スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 35
(87) 国際公開番号 W02018/234433	
(87) 国際公開日 平成30年12月27日 (2018.12.27)	(74) 代理人 110001508 特許業務法人 津国
(31) 優先権主張番号 62/523,389	(72) 発明者 ウエイ, アンドリュウ オーストラリア国、3127 ビクトリア 、サレー・ヒルズ、ザ・アベニュー 14
(32) 優先日 平成29年6月22日 (2017.6.22)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	最終頁に続く
(31) 優先権主張番号 17189550.1	
(32) 優先日 平成29年9月6日 (2017.9.6)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 欧州特許庁 (EP)	

(54) 【発明の名称】 血液ガンのためのMCL-1阻害剤と標準治療処置との組み合わせ、その使用及び医薬組成物

(57) 【要約】

Mcl-1阻害剤と、第2の抗ガン剤(ここで、第2の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラピン及び低メチル化剤から選択される)とを含む組み合わせ並びにその組成物及び使用。

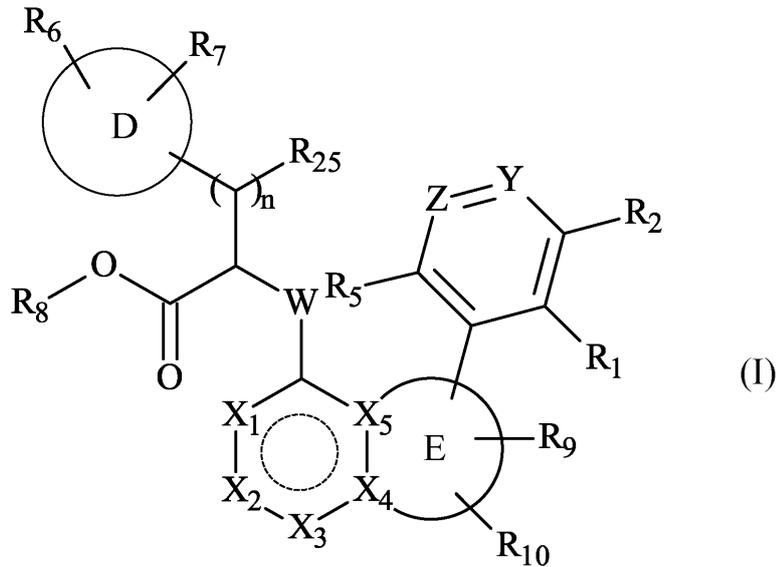
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

同時、連続的又は別個の使用のための、

(a) 式 (I) :

【化 1 1】



10

20

[式中、

D は、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を表し、

E は、フリル、チエニル又はピロリル環を表し、

X₁、X₃、X₄ 及び X₅ は、互いに独立して、炭素原子又は窒素原子を表し、

X₂ は、C - R₂₆ 基又は窒素原子を表し、

【化 1 2】



30

は、環が芳香族であることを意味し、

Y は、窒素原子又は C - R₃ 基を表し、

Z は、窒素原子又は C - R₄ 基を表し、

R₁ は、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 (C₂ ~ C₆) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 (C₂ ~ C₆) アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) ポリハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C₁ ~ C₆) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルコキシ基、- S - (C₁ ~ C₆) アルキル基、シアノ基、ニトロ基、- C_{Y8}、- アルキル (C₀ ~ C₆) - NR₁₁R₁₁'、- O - アルキル (C₁ ~ C₆) - NR₁₁R₁₁'、- O - アルキル (C₁ ~ C₆) - R₁₂、- C(O) - OR₁₁、- O - C(O) - R₁₁、- C(O) - NR₁₁R₁₁'、- NR₁₁ - C(O) - R₁₁'、- NR₁₁ - C(O) - OR₁₁'、- アルキル (C₁ ~ C₆) - NR₁₁ - C(O) - R₁₁'、- SO₂ - NR₁₁R₁₁' 又は - SO₂ - アルキル (C₁ ~ C₆) を表し、

40

R₂、R₃、R₄ 及び R₅ は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 (C₂ ~ C₆) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 (C₂ ~ C₆) アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) ポリハロアルキル、ヒドロキシ基、ヒドロキシ (C₁ ~ C₆) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルコキシ基、- S - (C₁ ~ C₆) アルキル基、シアノ基、ニトロ

50

基、 $- \text{アルキル} (C_0 \sim C_6) - \text{NR}_{11} \text{R}_{11}'$ 、 $- \text{O} - \text{Cy}_1$ 、 $- \text{アルキル} (C_0 \sim C_6) - \text{Cy}_1$ 、 $- \text{アルケニル} (C_2 \sim C_6) - \text{Cy}_1$ 、 $- \text{アルキニル} (C_2 \sim C_6) - \text{Cy}_1$ 、 $- \text{O} - \text{アルキル} (C_1 \sim C_6) - \text{NR}_{11} \text{R}_{11}'$ 、 $- \text{O} - \text{アルキル} (C_1 \sim C_6) - \text{R}_{12}$ 、 $- \text{C}(\text{O}) - \text{OR}_{11}$ 、 $- \text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}_{11}$ 、 $- \text{C}(\text{O}) - \text{NR}_{11} \text{R}_{11}'$ 、 $- \text{NR}_{11} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}_{11}'$ 、 $- \text{NR}_{11} - \text{C}(\text{O}) - \text{OR}_{11}'$ 、 $- \text{アルキル} (C_1 \sim C_6) - \text{NR}_{11} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}_{11}'$ 、 $- \text{SO}_2 - \text{NR}_{11} \text{R}_{11}'$ 又は $- \text{SO}_2 - \text{アルキル} (C_1 \sim C_6)$ を表し、

又は、

ペア (R_1, R_2) 、 (R_2, R_3) 、 (R_3, R_4) 、 (R_4, R_5) の置換基は、それらを有している炭素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、ハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $- \text{アルキル} (C_0 \sim C_6) - \text{NR}_{11} \text{R}_{11}'$ 、 $- \text{NR}_{13} \text{R}_{13}'$ 、 $- \text{アルキル} (C_0 \sim C_6) - \text{Cy}_1$ 又はオキソから選択される1～2個の基により置換されていてもよいと理解され、

R_6 及び R_7 は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ ポリハロアルキル、ヒドロキシ基、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ基、 $- \text{S} - (C_1 \sim C_6)$ アルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $- \text{アルキル} (C_0 \sim C_6) - \text{NR}_{11} \text{R}_{11}'$ 、 $- \text{O} - \text{アルキル} (C_1 \sim C_6) - \text{NR}_{11} \text{R}_{11}'$ 、 $- \text{O} - \text{Cy}_1$ 、 $- \text{アルキル} (C_0 \sim C_6) - \text{Cy}_1$ 、 $- \text{アルケニル} (C_2 \sim C_6) - \text{Cy}_1$ 、 $- \text{アルキニル} (C_2 \sim C_6) - \text{Cy}_1$ 、 $- \text{O} - \text{アルキル} (C_1 \sim C_6) - \text{R}_{12}$ 、 $- \text{C}(\text{O}) - \text{OR}_{11}$ 、 $- \text{O} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}_{11}$ 、 $- \text{C}(\text{O}) - \text{NR}_{11} \text{R}_{11}'$ 、 $- \text{NR}_{11} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}_{11}'$ 、 $- \text{NR}_{11} - \text{C}(\text{O}) - \text{OR}_{11}'$ 、 $- \text{アルキル} (C_1 \sim C_6) - \text{NR}_{11} - \text{C}(\text{O}) - \text{R}_{11}'$ 、 $- \text{SO}_2 - \text{NR}_{11} \text{R}_{11}'$ 又は $- \text{SO}_2 - \text{アルキル} (C_1 \sim C_6)$ を表し、

又は、

ペア (R_6, R_7) の置換基は、2つの隣接する炭素原子上でグラフト化されている場合、それらを有している炭素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、 $- \text{NR}_{13} \text{R}_{13}'$ 、 $- \text{アルキル} (C_0 \sim C_6) - \text{Cy}_1$ 又はオキソから選択される基により置換されていてもよいと理解され、

W は、 $- \text{CH}_2$ - 基、 $- \text{NH}$ - 基又は酸素原子を表し、

R_8 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル基、 $- \text{CHR}_a \text{R}_b$ 基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル $(C_1 \sim C_6)$ 基又はヘテロアリールアルキル $(C_1 \sim C_6)$ 基を表し、

R_9 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル基、 $- \text{Cy}_2$ 、 $- \text{アルキル} (C_1 \sim C_6) - \text{Cy}_2$ 、 $- \text{アルケニル} (C_2 \sim C_6) - \text{Cy}_2$ 、 $- \text{アルキニル} (C_2 \sim C_6) - \text{Cy}_2$ 、 $- \text{Cy}_2 - \text{Cy}_3$ 、 $- \text{アルキニル} (C_2 \sim C_6) - \text{O} - \text{Cy}_2$ 、 $- \text{Cy}_2 - \text{アルキル} (C_0 \sim C_6) - \text{O} - \text{アルキル} (C_0 \sim C_6) - \text{Cy}_3$ 、ハロゲン原子、シアノ基、 $- \text{C}(\text{O}) - \text{R}_{14}$ 又は $- \text{C}(\text{O}) - \text{NR}_{14} \text{R}_{14}'$ を表し、

、

R_{10} は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル基、アリールアルキル $(C_1 \sim C_6)$ 基、シクロアルキルアルキル $(C_1 \sim C_6)$ 基、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ ポリハロアルキル又は $- \text{アルキル} (C_1 \sim C_6) - \text{O} - \text{Cy}_4$ を表し、

又は、

10

20

30

40

50

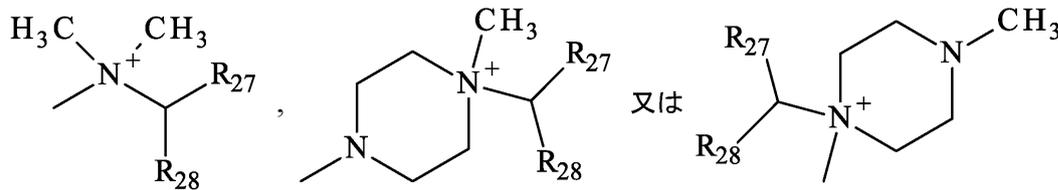
ペア (R_9, R_{10}) の置換基は、2つの隣接する炭素原子上でグラフト化されている場合、それらを有している炭素原子と共に、5~7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有してもよく、

R_{11} 及び R_{11}' は、互いに独立して、水素原子、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基又は -アルキル ($C_0 \sim C_6$) - Cy_1 を表し、又は、

ペア (R_{11}, R_{11}') の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5~7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有してもよく、当該窒素は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表す1~2個の基により置換されていてもよいと理解され、可能性のある置換基の1つ以上の炭素原子は、重水素化されていてもよいと理解され、

R_{12} は、- Cy_5 、- Cy_5 - アルキル ($C_0 \sim C_6$) - O - アルキル ($C_0 \sim C_6$) - Cy_6 、- Cy_5 - アルキル ($C_0 \sim C_6$) - Cy_6 、- Cy_5 - アルキル ($C_0 \sim C_6$) - NR_{11} - アルキル ($C_0 \sim C_6$) - Cy_6 、- Cy_5 - Cy_6 - O - アルキル ($C_0 \sim C_6$) - Cy_7 、- Cy_5 - アルキル ($C_0 \sim C_6$) - O - アルキル ($C_0 \sim C_6$) - Cy_9 、- Cy_5 - アルキル ($C_0 \sim C_6$) - Cy_9 、- NH - C(O) - NH - R_{11} 、- Cy_5 - アルキル ($C_0 \sim C_6$) - NR_{11} - アルキル ($C_0 \sim C_6$) - Cy_9 、- C(O) - $NR_{11}R_{11}'$ 、- $NR_{11}R_{11}'$ 、- OR₁₁、- NR_{11} - C(O) - R_{11}' 、- O - アルキル ($C_1 \sim C_6$) - OR₁₁、- SO₂ - R_{11} 、- C(O) - OR₁₁、

【化13】



を表し、

該定義されたアンモニウムは、双性イオン型として存在するか又は一価のアニオン性カウンターイオンを有する可能性があり、

R_{13} 、 R_{13}' 、 R_{14} 及び R_{14}' は、互いに独立して、水素原子又は場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_a は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_b は、- O - C(O) - O - R_c 基、- O - C(O) - NR_cR_c' 基又は - O - P(O)(OR_c)₂ 基を表し、

R_c 及び R_c' は、互いに独立して、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_8$) アルキル基、シクロアルキル基、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基又は ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

又は、

ペア (R_c, R_c') の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5~7個の環員で構成されている非芳香族環を形成しており、同環は、該窒素原子に加えて、酸素及び窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有してもよく、当該窒素は、直鎖又は分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表す基により置換されていてもよいと理解され、

Cy_1 、 Cy_2 、 Cy_3 、 Cy_4 、 Cy_5 、 Cy_6 、 Cy_7 、 Cy_8 及び Cy_{10} は、互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を表し、

Cy_9 は、

10

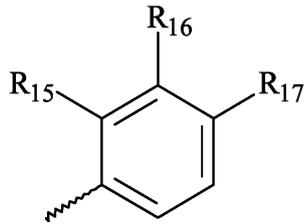
20

30

40

50

【化14】



を表し、

又は、

Cy_9 は、 $-O-P(O)(OR_{20})_2$; $-O-P(O)(O^-M^+)_2$; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; ヒドロキシ; ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -ヘテロシクロアルキル; 又は $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ から選択される基により置換されているヘテロアリール基を表し、

R_{15} は、水素原子; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ 基; 直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル基; $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ 基; 又は $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -ヘテロシクロアルキル基を表し、

R_{16} は、水素原子; ヒドロキシ基; ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル基; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -ヘテロシクロアルキル基; $(CH_2)_r-U-V-O-P(O)(OR_{20})_2$ 基; $-O-P(O)(O^-M^+)_2$ 基; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ 基; $-(CH_2)_p-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$ 基; 又は $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ 基を表し、

R_{17} は、水素原子; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ 基; $-O-P(O)(OR_{20})_2$ 基; $-O-P(O)(O^-M^+)_2$ 基; ヒドロキシ基; ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル基; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -ヘテロシクロアルキル基; $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ 基; 又はアルドン酸を表し、

M^+ は、薬学的に許容し得る一価のカチオンを表し、

U は、結合又は酸素原子を表し、

V は、 $-(CH_2)_s$ -基又は $-C(O)-$ 基を表し、

R_{18} は、水素原子又は($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル基を表し、

R_{19} は、水素原子又はヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル基を表し、

R_{20} は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_6$)アルキル基を表し、

R_{21} 及び R_{21}' は、互いに独立して、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_6$)アルキル基又はヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル基を表し、

又は、

ペア(R_{21}, R_{21}')の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5~7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_6$)アルキル基を表す基により置換されていてもよいと理解され、

R_{22} は、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル基、 $-(CH_2)_p-NR_{24}R_{24}'$ 基又は $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ 基を表し、

R_{23} は、水素原子又は($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル基を表し、

又は、

ペア(R_{22}, R_{23})の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5~18個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素

10

20

30

40

50

原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～5個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖(C₁～C₆)アルキル基又はヘテロシクロアルキル基を表す基により置換されていてもよいと理解され、

R₂₄及びR_{24'}は、互いに独立して、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖(C₁～C₆)アルキル基を表し、

又は、

ペア(R₂₄, R_{24'})の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖(C₁～C₆)アルキル基を表す基により置換されていてもよいと理解され、

R₂₅は、水素原子、ヒドロキシ基又はヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル基を表し、

R₂₆は、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖(C₁～C₆)アルキル基又はシアノ基を表し、

R₂₇は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖(C₁～C₆)アルキル基を表し、

R₂₈は、-O-P(O)(O⁻)(O⁻)基、-O-P(O)(O⁻)(OR₃₀)基、-O-P(O)(OR₃₀)(OR_{30'})基、-O-SO₂-O⁻基、-O-SO₂-OR₃₀基、-CY₁₀、-O-C(O)-R₂₉基、-O-C(O)-OR₂₉基又は-O-C(O)-NR₂₉R_{29'}基を表し、

R₂₉及びR_{29'}は、互いに独立して、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖(C₁～C₆)アルキル基又は直鎖もしくは分岐鎖アミノ(C₁～C₆)アルキル基を表し、

R₃₀及びR_{30'}は、互いに独立して、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖(C₁～C₆)アルキル基又はアリーラルキル(C₁～C₆)基を表し、

nは、0又は1に等しい整数であり、

pは、0、1又は2に等しい整数であり、

qは、1、2、3又は4に等しい整数であり、

r及びsは、独立して、0又は1に等しい整数であり、

-「アリーラル」は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、インダニル又はインデニル基を意味し、

-「ヘテロアリーラル」は、少なくとも1つの芳香族部分を有し、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、5～10個の環員で構成される、任意の単環式又は二環式の基を意味し、

-「シクロアルキル」は、3～10個の環員を含有する、任意の単環式又は二環式の非芳香族炭素環基を意味し、

-「ヘテロシクロアルキル」は、3～10個の環員を含有し、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、任意の単環式又は二環式の非芳香族炭素環基を意味し、同非芳香族炭素環基は、縮合、架橋又はスピロ環系を含んでもよいと理解され、

該定義されたアリーラル、ヘテロアリーラル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びにアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシは、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖(C₁～C₆)アルキル、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖(C₂～C₆)アルケニル基、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖(C₂～C₆)アルキニル基、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖(C₁～C₆)アルコキシ、場合により置換されている(C₁～C₆)アルキル-S-、ヒドロキシ、オキソ(又は該当する場合、N-オキシド)、ニトロ、シアノ、-C(O)-OR'、-O-C(O)-R'、-C(O)-NR'R''、-NR'R''、-(C=NR')-OR''、直鎖もしくは分岐鎖(C₁～C₆)ポリハロアルキル、トリフルオロメトキシ又はハロゲンから選択される1～4個の基により置換されている可能性があり、R'及びR''は、互いに独立して、水素原子又は場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖(C₁～C₆)アルキル基を表すと理解され、先の可能性のある置換基の1つ以上の炭素原子は

10

20

30

40

50

、重水素化されていてもよいと理解される]

で示されるM c l - 1 阻害剤

もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、アトロブ異性体又は薬学的に許容し得る酸もしくは塩基とのそれらの付加塩と、

(b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラビン及び低メチル化剤から選択される) と

を含む、

組み合わせ。

【請求項 2】

第 2 の抗ガン剤が、イダルピシン、ダウノルピシン及びミトキサントロンから選択されるアントラサイクリンである、請求項 1 記載の組み合わせ。 10

【請求項 3】

第 2 の抗ガン剤が、デシタビン、アザシチジン及びグアデシタビンから選択される低メチル化剤である、請求項 1 記載の組み合わせ。

【請求項 4】

第 2 の抗ガン剤が、イダルピシンである、請求項 1 記載の組み合わせ。

【請求項 5】

第 2 の抗ガン剤が、シタラビンである、請求項 1 記載の組み合わせ。

【請求項 6】

第 2 の抗ガン剤が、デシタビンである、請求項 1 記載の組み合わせ。 20

【請求項 7】

第 2 の抗ガン剤が、アザシチジンである、請求項 1 記載の組み合わせ。

【請求項 8】

式 (I) で示される M c l - 1 阻害剤が、(2 R) - 2 - { [(5 S_a) - 5 - { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 6 - (5 - フルオロフラン - 2 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキシ } - 3 - (2 - { [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] メトキシ } フェニル) プロパン酸である、請求項 1 記載の組み合わせ。

【請求項 9】

式 (I) で示される M c l - 1 阻害剤が、(2 R) - 2 - { [(5 S_a) - 5 - { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 6 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキシ } - 3 - (2 - { [2 - (2 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] メトキシ } フェニル) プロパン酸である、請求項 1 記載の組み合わせ。 30

【請求項 10】

併用処置中における (2 R) - 2 - { [(5 S_a) - 5 - { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 6 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキシ } - 3 - (2 - { [2 - (2 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] メトキシ } フェニル) プロパン酸の用量が、25 mg ~ 1500 mg である、請求項 9 記載の組み合わせ。 40

【請求項 11】

(2 R) - 2 - { [(5 S_a) - 5 - { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 6 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキシ } - 3 - (2 - { [2 - (2 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] メトキシ } フェニル) プロパン酸が、併用処置中に 1 日 1 回投与される、請求項 9 又は請求項 10 記載の組み合わせ。

【請求項 12】

M c l - 1 阻害剤が経口投与される、請求項 1 記載の組み合わせ。

【請求項 13】

M c l - 1 阻害剤が静脈内投与される、請求項 1 記載の組み合わせ。 50

- 【請求項 14】
 ガンの処置における使用のための、請求項 1 記載の組み合わせ。
- 【請求項 15】
 ガンが、急性骨髄性白血病又は急性リンパ球性白血病である、請求項 14 記載の使用のための組み合わせ。
- 【請求項 16】
 M c l - 1 阻害剤と第 2 の抗ガン剤とが、ガンの処置に併せて治療上有効な量で提供される、請求項 14 又は請求項 15 記載の使用のための組み合わせ。
- 【請求項 17】
 M c l - 1 阻害剤と第 2 の抗ガン剤とが、ガンの処置に相乗的に有効な量で提供される、請求項 14 又は請求項 15 記載の使用のための組み合わせ。 10
- 【請求項 18】
 M c l - 1 阻害剤と第 2 の抗ガン剤とが、有効なガン処置を提供し、最終的に副作用を低減しながら、ガンの処置における各化合物に必要とされる用量の減少を可能にする、相乗的に有効な量で提供される、請求項 14 又は請求項 15 記載の使用のための組み合わせ。
- 【請求項 19】
 寛解を達成している患者における急性骨髄性白血病の処置における使用のための、請求項 15 記載の組み合わせ。
- 【請求項 20】
 1 種以上の賦形剤をさらに含む、請求項 1 記載の組み合わせ。 20
- 【請求項 21】
 第 3 の抗ガン剤をさらに含む、請求項 1 記載の組み合わせ。
- 【請求項 22】
 第 2 の抗ガン剤が、シタラピンであり、第 3 の抗ガン剤が、ダウノルピシン又はイダルピシンである、請求項 21 記載の組み合わせ。
- 【請求項 23】
 ガンの処置のための医薬の製造における、請求項 1 記載の組み合わせの使用。
- 【請求項 24】
 ガンが、急性骨髄性白血病又は急性リンパ球性白血病である、請求項 23 記載の使用。 30
- 【請求項 25】
 同時、連続的又は別個の投与のための、
 (a) 請求項 1 で定義された式 (I) で示される M c l - 1 阻害剤と、
 (b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラピン及び低メチル化剤から選択される) とを
 別個に又は共に含有する医薬であって、
 M c l - 1 阻害剤と第 2 の抗ガン剤とが、ガンの処置に有効な量で提供される、
 医薬。
- 【請求項 26】
 併せて治療上有効量の、 40
 (a) 請求項 1 で定義された式 (I) で示される M c l - 1 阻害剤と
 (b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラピン及び低メチル化剤から選択される) とを、
 それを必要とする対象に投与することを含む、
 ガンを処置する方法。
- 【請求項 27】
 (i) 少なくとも 1 種の化学療法処置に抵抗性であるかもしくは (i i) 化学療法による処置後に再発しているか又は (i) と (i i) との両方である患者を感作するための方法
 であって、
 併せて治療上有効量の、 50

(a) 請求項 1 に定義された式 (I) で示される M c l - 1 阻害剤と、
 (b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラビン
 及び低メチル化剤から選択される) とを、
 前記患者に投与することを含む、
 方法。

【請求項 2 8】

式 (I) で示される M c l - 1 阻害剤が、(2 R) - 2 - { [(5 S_a) - 5 - { 3 -
 クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニ
 ル } - 6 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキ
 シ } - 3 - (2 - { [2 - (2 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] メトキシ }
 フェニル) プロパン酸である、請求項 2 6 又は請求項 2 7 記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、M c l - 1 阻害剤と第 2 の抗ガン剤との組み合わせに関する (ここで、第 2
 の抗ガン剤は、アントラサイクリン (例えば、イダルビシン、ダウノルビシン . . .) 、
 シタラビン (シトシンアラビノシド又は a r a - C としても公知) 及び低メチル化剤 (例
 えば、デシタビン、アザシチジン . . .) から選択される) 。本発明は、M c l - 1 阻害
 剤と第 2 の抗ガン剤との組み合わせに関する (ここで、第 2 の抗ガン剤は、イダルビシン
 、ダウノルビシン、ミトキサントロン、シタラビン、デシタビン、アザシチジン及びグア
 デシタビン、とりわけ、イダルビシン、ダウノルビシン、シタラビン、デシタビン及びア
 ザシチジンから選択される) 。また、本発明は、ガン、特に、血液ガン、とりわけ、急性
 骨髄性白血病 (A M L) 、骨髄異形成症候群、急性リンパ球性白血病 (A L L) 及びリン
 パ腫の処置における前記組み合わせの使用に関する。また、このような組み合わせの投与
 に適した医薬製剤も提供される。

20

【0002】

各 A M L 症例において複数のクローン内に複数の獲得突然変異が存在すると、選択的タ
 ーゲティングの概念の成功が特に困難となる。本発明は、多様でマルチクローナルな分
 子構成を有するガンを、有望な様式で細胞アポトーシスを効果的に活性化可能な、M c l
 - 1 阻害剤と細胞傷害剤との組み合わせにより、うまく処置することによって、M c l -
 1 阻害剤又は標準治療 (S O C) による化学療法を別個に使用して達成されるのを超えて
 、ガン細胞の幅広い細胞死をもたらすことができるという概念を提唱する。このアプロ
 ーチにより、誘引化学療法の設定における寛解率の増強及び微小残存疾患のクリアランスの
 向上をもたらすことができ、これにより、一例として、A M L における疾患再発率の低下
 及びより高い全体的な治癒率をもたらすことができる。A M L は、デジタル P C R 及び R
 T - q P C R を使用する処理によりクローン組成の変化を連続的に定量的に測定する能力
 によって、モデル例として提唱される。

30

【0003】

低用量 S O C 化学療法と組み合わせた場合、M c l - 1 阻害剤は、アポトーシス閾値を
 低下させることによって、白血病幹細胞及び前駆細胞のターゲティングを増強するこ
 とができた。このアプローチを、多様な分子異常及び細胞遺伝学的異常で構成される残存 A
 M L 幹細胞及び前白血病幹細胞クローンを排除するための維持療法アプローチとして寛解
 後の設定において使用することができる。白血病前駆細胞及び前白血病前駆細胞の根絶を
 実証する原理は、S O C 化学療法と組み合わせた M c l - 1 阻害剤への曝露後の寛解後設
 定において、分化単核細胞で測定されたクローン性微小残存疾患又は前白血病クローンの
 レベルを低下させることにより実証されるであろう。

40

【0004】

発明の背景

アポトーシスは、発ガン性ストレス及び化学療法剤を含む種々の細胞傷害性刺激により

50

開始される高度にレギュレーションされた細胞死経路である。アポトーシスの回避は、ガンの特徴であり、多くの化学療法剤の効力は、内因性ミトコンドリア経路の活性化により決まることが示されている。Bcl-2ファミリータンパク質の3つの異なるサブグループにより、内因性アポトーシス経路：(i)アポトーシス促進性BH3(Bcl-2ホモロジー3)onlyタンパク質；(ii)生存促進性メンバー、例えば、Bcl-2自体、Bcl-x1、Bcl-w、Mcl-1及びBcl-2a1；並びに(iii)アポトーシス促進性エフェクタータンパク質BAK及びBAXが制御される(Czabotar et al., Nature Reviews Molecular Cell Biology 2014, 15, 49-63)。Bcl-2ファミリーの抗アポトーシスメンバーの過剰発現は、多くのガン、特に、血液悪性腫瘍、例えば、マンツル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫/びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(FL/DLCL)及び多発性骨髄腫において観察される(Adams and Cory, Oncogene 2007, 26, 1324-1337)。近年開発されたBH3模倣剤、例えば、ABT-199(venetoclax)、ABT-263(navitoclax)及びS63845による抗アポトーシスタンパク質Bcl-2、Bcl-x1、Bcl-w及びMcl-1の薬理的阻害が、アポトーシスを誘引し、ガンにおいて腫瘍退縮を引き起こす治療戦略として出現した(Zhang et al., Drug Resist. Updat. 2007, 10, 207-217; Kotschy et al., Nature 2016, 538, 477-482)。それにもかかわらず、BH3模倣物に対する抵抗性のメカニズムが観察されており(Choudhary et al., Cell Death and Disease 2015, 6, e1593)、併用療法の使用は、有効性を改善し、抵抗性の発生を遅延させるか又は阻止することさえできる。

10

20

【0005】

急性骨髄性白血病(AML)は、造血幹細胞のクローントランスフォーメーションから生じる急速で致死的な血液ガンであり、正常な骨髄機能の麻痺及び深刻な汎血球減少症からの合併症による死をもたらす。AMLは、成人白血病全体の25%を占め、米国、オーストラリア及びヨーロッパで最も高い発生率を示している(WHO. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer)。世界中で、毎年約88,000の新たな症例が診断されている。AMLは、全ての白血病のうち生存率が最も低い状態が続いており、5年生存率はわずか24%と予想されている。

【0006】

AMLの処置のための現在の治療法には、シタラピン単独又はアントラサイクリン、例えば、ダウノルピシンもしくはイダルピシンとの組み合わせでの投与が含まれる。低用量シタラピン処置及び脱メチル化剤、例えば、アザシチジンやデシタピンも、集中化学療法に適格でない患者の低強度選択肢として推奨される(Dohner et al., DOI 10.1182/blood-2016-08-733196)。AMLのための標準治療(アントラサイクリンと組み合わせたシタラピン)は、40年以上前に考えられたが、この疾患のためのターゲット化療法の導入の成功は、依然として難しい目標であった。AMLにおけるターゲット化療法の概念は、この疾患が薬剤抵抗性及び疾患再発の主な原因としての白血病サブクローンの急速な増殖を伴う、マルチクローン階層として進行するという認識によって妨げられてきた(Ding et al., Nature 2012, 481, 506-510)。近年の臨床研究から、AMLの処置におけるBcl-2阻害剤の有効性が実証されている(Konopleva et al., American Society of Hematology 2014, 118)。

30

40

【0007】

血液ガン、特に、AML、骨髄異形成症候群、ALL及びリンパ腫の処置のため、とりわけ、AMLの処置のための、新たな処置及び治療が依然として必要とされている。本発明は、Mcl-1阻害剤と第2の抗ガン剤との新規な組み合わせを提供する(ここで、第2の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラピン及び低メチル化剤、とりわけ、イダルピシン、ダウノルピシン、ミトキサントロン、シタラピン、デシタピン、アザシチジン及びグアデシタピン、より好ましくは、イダルピシン、ダウノルピシン、シタラピン、デシタピン及びアザシチジンから選択される)。結果から、第2の抗ガン剤と組み合わせたMcl-1阻害剤(ここで、第2の抗ガン剤は、イダルピシン、シタラピン及びデシタピン

50

から選択される)が、AML細胞系において相乗的に相互作用することが示される(図1;表3、4及び5)。また、本発明者らは、Mcl-1阻害剤と第2の抗ガン剤との組み合わせ(ここで、第2の抗ガン剤は、イダルビシン又はデシタピンから選択される)が、初代ヒトAMLサンプルにおいて相乗的なアポトーシス促進活性を示すことも示す(図2及び6;表6)。また、本発明者らは、初代AMLサンプルのサブセットが、Mcl-1阻害剤とシタラピンとの組み合わせに感受性であったが、正常ヒトCD34+前駆細胞が、同じ用量に対して抵抗性であったことも示す(図3)。また、本発明者らは、デシタピンと組み合わせたMcl-1阻害剤が、処置中に体重を減少させることなく十分に耐受され、さらに、*in vivo*での患者由来異種移植モデルにおいてヒトAMLに対する活性の増強をもたらすことも示す(図4、5及び6)。最後に、本発明者らは、Mcl-1阻害剤とシタラピンとの組み合わせにより、ALL患者の処置に利益を提供することができたことを示す(表7)。

10

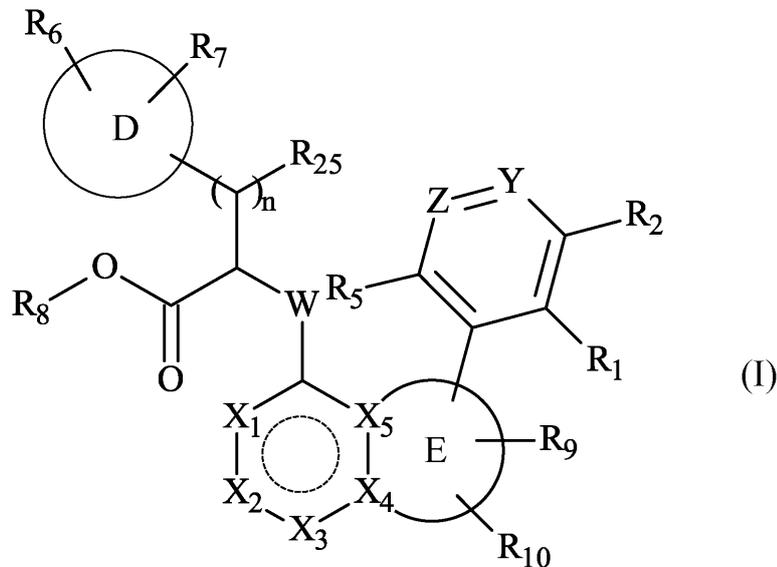
【0008】

発明の概要

本発明は、同時、連続的又は別個の使用のための、

(a)式(I):

【化1】



20

30

[式中、

Dは、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を表し、

Eは、フリル、チエニル又はピロリル環を表し、

X₁、X₃、X₄及びX₅は、互いに独立して、炭素原子又は窒素原子を表し、

X₂は、C-R₂₆基又は窒素原子を表し、

【化2】

40



は、環が芳香族であることを意味し、

Yは、窒素原子又はC-R₃基を表し、

Zは、窒素原子又はC-R₄基を表し、

R₁は、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₂~C₆)アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₂~C₆)アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)ポリハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C

50

$C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ基、 $-S-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-Cy_8$ 、 $-$ アルキル ($C_0 \sim C_6$) $-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O-$ アルキル ($C_1 \sim C_6$) $-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O-$ アルキル ($C_1 \sim C_6$) $-R_{12}$ 、 $-C(O)-OR_{11}$ 、 $-O-C(O)-R_{11}$ 、 $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$ 、 $-$ アルキル ($C_1 \sim C_6$) $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$ 又は $-SO_2-$ アルキル ($C_1 \sim C_6$) を表し、

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) ポリハロアルキル、ヒドロキシ基、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ基、 $-S-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-$ アルキル ($C_0 \sim C_6$) $-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O-Cy_1$ 、 $-$ アルキル ($C_0 \sim C_6$) $-Cy_1$ 、 $-$ アルケニル ($C_2 \sim C_6$) $-Cy_1$ 、 $-$ アルキニル ($C_2 \sim C_6$) $-Cy_1$ 、 $-O-$ アルキル ($C_1 \sim C_6$) $-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O-$ アルキル ($C_1 \sim C_6$) $-R_{12}$ 、 $-C(O)-OR_{11}$ 、 $-O-C(O)-R_{11}$ 、 $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$ 、 $-$ アルキル ($C_1 \sim C_6$) $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$ 又は $-SO_2-$ アルキル ($C_1 \sim C_6$) を表し、
又は、

ペア (R_1, R_2)、(R_2, R_3)、(R_3, R_4)、(R_4, R_5) の置換基は、それらを有している炭素原子と共に、5~7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、ハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-$ アルキル ($C_0 \sim C_6$) $-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{13}R_{13}'$ 、 $-$ アルキル ($C_0 \sim C_6$) $-Cy_1$ 又はオキソから選択される1~2個の基により置換されていてもよいと理解され、

R_6 及び R_7 は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) ポリハロアルキル、ヒドロキシ基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ基、 $-S-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-$ アルキル ($C_0 \sim C_6$) $-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O-$ アルキル ($C_1 \sim C_6$) $-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O-Cy_1$ 、 $-$ アルキル ($C_0 \sim C_6$) $-Cy_1$ 、 $-$ アルケニル ($C_2 \sim C_6$) $-Cy_1$ 、 $-$ アルキニル ($C_2 \sim C_6$) $-Cy_1$ 、 $-O-$ アルキル ($C_1 \sim C_6$) $-R_{12}$ 、 $-C(O)-OR_{11}$ 、 $-O-C(O)-R_{11}$ 、 $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$ 、 $-$ アルキル ($C_1 \sim C_6$) $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$ 又は $-SO_2-$ アルキル ($C_1 \sim C_6$) を表し、
又は、

ペア (R_6, R_7) の置換基は、2つの隣接する炭素原子上でグラフト化されている場合、それらを有している炭素原子と共に、5~7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、 $-NR_{13}R_{13}'$ 、 $-$ アルキル ($C_0 \sim C_6$) $-Cy_1$ 又はオキソから選択される基により置換されていてもよいと理解され、

W は、 $-CH_2-$ 基、 $-NH-$ 基又は酸素原子を表し、

R_8 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_8$) アルキル基、 $-CHR_aR_b$ 基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル ($C_1 \sim C_6$) 基又はヘテロアリールアルキル ($C_1 \sim C_6$) 基を表し、

R_9 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐

10

20

30

40

50

鎖 (C₂ ~ C₆) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 (C₂ ~ C₆) アルキニル基、-C_y₂、-アルキル (C₁ ~ C₆) -C_y₂、-アルケニル (C₂ ~ C₆) -C_y₂、-アルキニル (C₂ ~ C₆) -C_y₂、-C_y₂-C_y₃、-アルキニル (C₂ ~ C₆) -O-C_y₂、-C_y₂-アルキル (C₀ ~ C₆) -O-アルキル (C₀ ~ C₆) -C_y₃、ハロゲン原子、シアノ基、-C(O)-R₁₄ 又は -C(O)-NR₁₄R₁₄' を表し、

R₁₀ は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 (C₂ ~ C₆) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 (C₂ ~ C₆) アルキニル基、アリールアルキル (C₁ ~ C₆) 基、シクロアルキルアルキル (C₁ ~ C₆) 基、直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) ポリハロアルキル又は -アルキル (C₁ ~ C₆) -O-C_y₄ を表し、

10

又は、

ペア (R₉, R₁₀) の置換基は、2つの隣接する炭素原子上でグラフト化されている場合、それらを有している炭素原子と共に、5~7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有してもよく、

R₁₁ 及び R₁₁' は、互いに独立して、水素原子、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルキル基又は -アルキル (C₀ ~ C₆) -C_y₁ を表し、

又は、

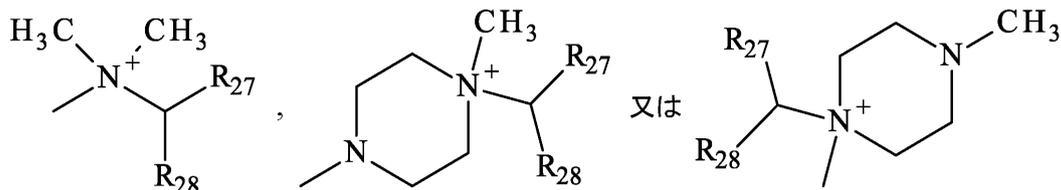
ペア (R₁₁, R₁₁') の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5~7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有してもよく、当該窒素は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルキル基を表す1~2個の基により置換されていてもよいと理解され、可能性のある置換基の1つ以上の炭素原子は、重水素化されていてもよいと理解され、

20

R₁₂ は、-C_y₅、-C_y₅-アルキル (C₀ ~ C₆) -O-アルキル (C₀ ~ C₆) -C_y₆、-C_y₅-アルキル (C₀ ~ C₆) -C_y₆、-C_y₅-アルキル (C₀ ~ C₆) -NR₁₁-アルキル (C₀ ~ C₆) -C_y₆、-C_y₅-C_y₆-O-アルキル (C₀ ~ C₆) -C_y₇、-C_y₅-アルキル (C₀ ~ C₆) -O-アルキル (C₀ ~ C₆) -C_y₉、-C_y₅-アルキル (C₀ ~ C₆) -C_y₉、-NH-C(O)-NH-R₁₁、-C_y₅-アルキル (C₀ ~ C₆) -NR₁₁-アルキル (C₀ ~ C₆) -C_y₉、-C(O)-NR₁₁R₁₁'、-NR₁₁R₁₁'、-OR₁₁、-NR₁₁-C(O)-R₁₁'、-O-アルキル (C₁ ~ C₆) -OR₁₁、-SO₂-R₁₁、-C(O)-OR₁₁、

30

【化3】



40

を表し、

該定義されたアンモニウムは、双性イオン型として存在するか又は一価のアニオン性カウンターイオンを有する可能性があり、

R₁₃、R₁₃'、R₁₄ 及び R₁₄' は、互いに独立して、水素原子又は場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルキル基を表し、

R_a は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルキル基を表し、

R_b は、-O-C(O)-O-R_c 基、-O-C(O)-NR_cR_c' 基又は -O-P(O)(OR_c)₂ 基を表し、

50

R_c 及び R_c' は、互いに独立して、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_8$) アルキル基、シクロアルキル基、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基又は ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

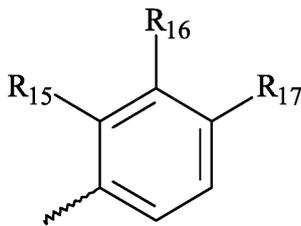
又は、

ペア (R_c, R_c') の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5~7個の環員で構成されている非芳香族環を形成しており、同環は、該窒素原子に加えて、酸素及び窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有してもよく、当該窒素は、直鎖又は分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表す基により置換されていてもよいと理解され、

$Cy_1, Cy_2, Cy_3, Cy_4, Cy_5, Cy_6, Cy_7, Cy_8$ 及び Cy_{10} は、互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を表し、

Cy_9 は、

【化4】



を表し、

又は、

Cy_9 は、 $-O-P(O)(OR_{20})_2$; $-O-P(O)(O^-M^+)_2$; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; ヒドロキシ; ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -ヘテロシクロアルキル; 又は $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ から選択される基により置換されているヘテロアリール基を表し、

R_{15} は、水素原子; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ 基; 直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基; $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ 基; 又は $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -ヘテロシクロアルキル基を表し、

R_{16} は、水素原子; ヒドロキシ基; ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -ヘテロシクロアルキル基; $(CH_2)_r-U-V-O-P(O)(OR_{20})_2$ 基; $-O-P(O)(O^-M^+)_2$ 基; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ 基; $-(CH_2)_p-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$ 基; 又は $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ 基を表し、

R_{17} は、水素原子; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ 基; $-O-P(O)(OR_{20})_2$ 基; $-O-P(O)(O^-M^+)_2$ 基; ヒドロキシ基; ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -ヘテロシクロアルキル基; $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ 基; 又はアルドン酸を表し、

M^+ は、薬学的に許容し得る一価のカチオンを表し、

U は、結合又は酸素原子を表し、

V は、 $-(CH_2)_s$ -基又は $-C(O)-$ 基を表し、

R_{18} は、水素原子又は ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_{19} は、水素原子又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_{20} は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_{21} 及び R_{21}' は、互いに独立して、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

又は、

10

20

30

40

50

ペア (R_{21}, R_{21}') の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表す基により置換されていてもよいと理解され、

R_{22} は、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、 $-(CH_2)_p-NR_{24}R_{24}'$ 基又は $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ 基を表し、

R_{23} は、水素原子又は ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、又は、

ペア (R_{22}, R_{23}) の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5～18個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～5個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基又はヘテロシクロアルキル基を表す基により置換されていてもよいと理解され、

R_{24} 及び R_{24}' は、互いに独立して、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

又は、

ペア (R_{24}, R_{24}') の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表す基により置換されていてもよいと理解され、

R_{25} は、水素原子、ヒドロキシ基又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_{26} は、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基又はシアノ基を表し、

R_{27} は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_{28} は、 $-O-P(O)(O^-)(O^-)$ 基、 $-O-P(O)(O^-)(OR_{30})$ 基、 $-O-P(O)(OR_{30})(OR_{30}')$ 基、 $-O-SO_2-O^-$ 基、 $-O-SO_2-OR_{30}$ 基、 $-Cy_{10}$ 、 $-O-C(O)-R_{29}$ 基、 $-O-C(O)-OR_{29}$ 基又は $-O-C(O)-NR_{29}R_{29}'$ 基を表し、

R_{29} 及び R_{29}' は、互いに独立して、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基又は直鎖もしくは分岐鎖アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_{30} 及び R_{30}' は、互いに独立して、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基又はアリアルキル ($C_1 \sim C_6$) 基を表し、

n は、0又は1に等しい整数であり、

p は、0、1又は2に等しい整数であり、

q は、1、2、3又は4に等しい整数であり、

r 及び s は、独立して、0又は1に等しい整数であり、

「アリアル」は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、インダニル又はインデニル基を意味し、

「ヘテロアリアル」は、少なくとも1つの芳香族部分を有し、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、5～10個の環員で構成される、任意の単環式又は二環式の基を意味し、

「シクロアルキル」は、3～10個の環員を含有する、任意の単環式又は二環式の新芳香族炭素環基を意味し、

「ヘテロシクロアルキル」は、3～10個の環員を含有し、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、任意の単環式又は二環式の新芳香族炭素環基を意味し、同非芳香族炭素環基は、縮合、架橋又はスピロ環系を含んでもよいと理解され、

10

20

30

40

50

該定義されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びにアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシは、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、場合により置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキル-S-、ヒドロキシ、オキソ (又は該当する場合、N-オキシド)、ニトロ、シアノ、 $-C(O)-OR'$ 、 $-O-C(O)-R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-(C=NR')-OR'$ 、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) ポリハロアルキル、トリフルオロメトキシ又はハロゲンから選択される1~4個の基により置換されている可能性があり、 R' 及び R'' は、互い独立して、水素原子又は場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表すと理解され、先の可能性のある置換基の1つ以上の炭素原子は、重水素化されていてもよいと理解される]

で示されるMcl-1阻害剤

もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体又は薬学的に許容し得る酸もしくは塩基とのそれらの付加塩と、

(b) 第2の抗ガン剤 (ここで、第2の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラピン及び低メチル化剤から選択される) と

を含む、組み合わせに関する。

【0009】

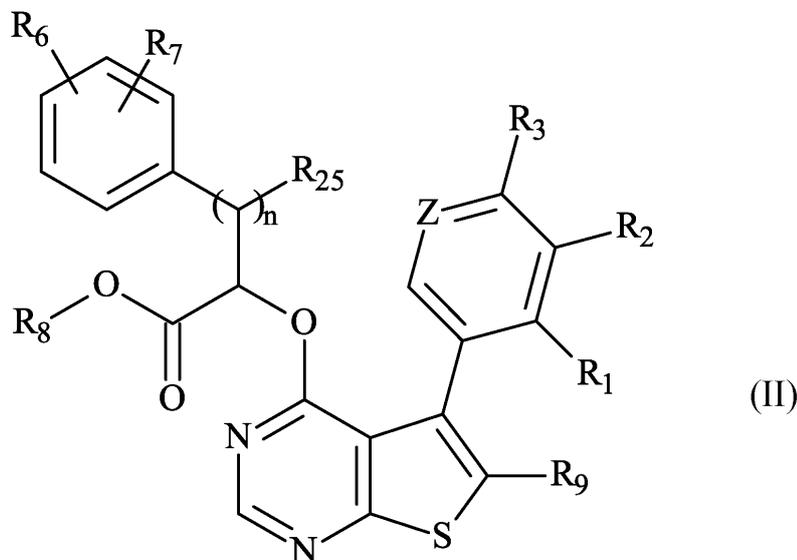
式(I)で示される前記化合物、それらの合成、ガンの処置におけるそれらの使用及びその医薬製剤は、WO第2015/097123号、WO第2016/207216号、WO第2016/207217号、WO第2016/207225号、WO第2016/207226号及びWO第2017/125224号に記載されており、それらの内容は、参照により組み入れられる。

【0010】

本発明の第1の態様によれば、同時、連続的又は別個の使用のための、

(a) 式(I)で示されるMcl-1阻害剤の特定の場合である式(II)：

【化5】



[式中、

Zは、窒素原子又はC-R₄基を表し、

R₁は、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ基、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、直鎖もしくは分岐

鎖 ($C_1 \sim C_6$) ポリハロアルキル、ヒドロキシ基、シアノ、 $-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-Cy_8$ 又はハロゲン原子を表し、

R_2 、 R_3 及び R_4 は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) ポリハロアルキル、ヒドロキシ基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ基、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O-Cy_1$ 、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-Cy_1$ 、 $-アルケニル(C_2 \sim C_6)-Cy_1$ 、 $-アルキニル(C_2 \sim C_6)-Cy_1$ 、 $-O-アルキル(C_1 \sim C_6)-R_{12}$ 、 $-C(O)-OR_{11}$ 、 $-O-C(O)-R_{11}$ 、 $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$ 、 $-アルキル(C_1 \sim C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$ 又は $-SO_2-アルキル(C_1 \sim C_6)$ を表し、

又は、

ペア (R_2, R_3)、(R_3, R_4) のうちの一方の置換基は、それらを有している炭素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、 $-NR_{13}R_{13}'$ 、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-Cy_1$ 又はオキソから選択される基により置換されていてもよいと理解され、

R_6 及び R_7 は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) ポリハロアルキル、ヒドロキシ基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ基、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O-Cy_1$ 、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-Cy_1$ 、 $-アルケニル(C_2 \sim C_6)-Cy_1$ 、 $-アルキニル(C_2 \sim C_6)-Cy_1$ 、 $-O-アルキル(C_1 \sim C_6)-R_{12}$ 、 $-C(O)-OR_{11}$ 、 $-O-C(O)-R_{11}$ 、 $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$ 、 $-アルキル(C_1 \sim C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$ 又は $-SO_2-アルキル(C_1 \sim C_6)$ を表し、

又は、

ペア (R_6, R_7) の置換基は、2つの隣接する炭素原子上でグラフト化されている場合、それらを有している炭素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、 $-NR_{13}R_{13}'$ 、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-Cy_1$ 又はオキソから選択される基により置換されていてもよいと理解され、

R_8 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_8$) アルキル基、アリアル基、ヘテロアリアル基、アリアルアルキル ($C_1 \sim C_6$) 基又はヘテロアリアルアルキル ($C_1 \sim C_6$) 基を表し、

R_9 は、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、 $-Cy_2$ 、 $-アルキル(C_1 \sim C_6)-Cy_2$ 、 $-アルケニル(C_2 \sim C_6)-Cy_2$ 、 $-アルキニル(C_2 \sim C_6)-Cy_2$ 、 $-Cy_2-Cy_3$ 、 $-アルキニル(C_2 \sim C_6)-O-Cy_2$ 、 $-Cy_2-アルキル(C_0 \sim C_6)-O-アルキル(C_0 \sim C_6)-Cy_3$ 、ハロゲン原子、シアノ基、 $-C(O)-R_{14}$ 又は $-C(O)-NR_{14}R_{14}'$ を表し、

R_{11} 及び R_{11}' は、互いに独立して、水素原子、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基又は $-アルキル(C_0 \sim C_6)-Cy_1$ を表し、
又は、

10

20

30

40

50

ペア (R_{11} , R_{11}') の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5 ~ 7 個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有してもよく、当該窒素は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表す基により置換されていてもよいと理解され、可能性のある置換基の 1 つ以上の炭素原子は、重水素化されていてもよいと理解され、

R_{12} は、 $-Cy_5$ 、 $-Cy_5$ -アルキル ($C_0 \sim C_6$)、 $-Cy_6$ 、 $-Cy_5$ -アルキル ($C_0 \sim C_6$)、 $-O$ -アルキル ($C_0 \sim C_6$)、 $-Cy_6$ 、 $-Cy_5$ -アルキル ($C_0 \sim C_6$)、 $-NR_{11}$ -アルキル ($C_0 \sim C_6$)、 $-Cy_6$ 、 $-Cy_5$ - Cy_6 - O -アルキル ($C_0 \sim C_6$)、 $-Cy_7$ 、 $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-O$ -アルキル ($C_1 \sim C_6$)、 $-OR_{11}$ 、 $-SO_2-R_{11}$ 、 $-C(O)-OR_{11}$ 又は $-NH-C(O)-NH-R_{11}$ を表し、

R_{13} 、 R_{13}' 、 R_{14} 及び R_{14}' は、互いに独立して、水素原子又は場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_{25} は、水素原子、ヒドロキシ基又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、 Cy_1 、 Cy_2 、 Cy_3 、 Cy_5 、 Cy_6 、 Cy_7 及び Cy_8 は、互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を表し、

n は、0 又は 1 に等しい整数であり、

「アリール」は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、インダニル又はインデニル基を意味し、

「ヘテロアリール」は、少なくとも 1 つの芳香族部分を有し、酸素、硫黄及び窒素から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、5 ~ 10 個の環員で構成される、任意の単環式又は二環式の基を意味し、

「シクロアルキル」は、3 ~ 10 個の環員を含有する、任意の単環式又は二環式 of 非芳香族炭素環基を意味し、

「ヘテロシクロアルキル」は、3 ~ 10 個の環員を含有し、酸素、硫黄及び窒素から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、任意の単環式又は二環式 of 非芳香族炭素環基を意味し、同非芳香族炭素環基は、縮合、架橋又はスピロ環系を含んでもよいと理解され、

該定義されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びにアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシは、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、場合により置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキル-S-、ヒドロキシ、オキソ (又は該当する場合、N-オキシド)、ニトロ、シアノ、 $-C(O)-OR'$ 、 $-O-C(O)-R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-(C=NR')-OR'$ 、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) ポリハロアルキル、トリフルオロメトキシ又はハロゲンから選択される 1 ~ 4 個の基により置換されている可能性があり、 R' 及び R'' は、互いに独立して、水素原子又は場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表すと理解され、先の可能性のある置換基の 1 つ以上の炭素原子は、重水素化されていてもよいと理解される]

で示される Mcl-1 阻害剤

もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体又は薬学的に許容し得る酸もしくは塩基とのそれらの付加塩と、

(b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラピン及び低メチル化剤から選択される) と

を含む、組み合わせが提供される。

【0011】

第 1 の実施態様では、本発明は、同時、連続的又は別個の使用のための、

10

20

30

40

50

(a) 化合物 1 : (2R) - 2 - { [(5S_a) - 5 - { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 6 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキシ } - 3 - (2 - { [2 - (2 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] メトキシ } フェニル) プロパン酸又はその薬学的に許容し得る塩と、

(b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラビン及び低メチル化剤から選択される) とを含む、組み合わせを提供する。

【 0 0 1 2 】

代替的には、本発明は、同時、連続的又は別個の使用のための、

(a) 化合物 2 : (2R) - 2 - { [(5S_a) - 5 - { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 6 - (5 - フルオロフラン - 2 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキシ } - 3 - (2 - { [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] メトキシ } フェニル) プロパン酸又はその薬学的に許容し得る塩と、

(b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラビン及び低メチル化剤から選択される) とを含む、組み合わせを提供する。

【 0 0 1 3 】

特定の実施態様では、第 2 の抗ガン剤は、イダルビシン、ダウノルビシン及びミトキサントロン、とりわけ、イダルビシン及びダウノルビシン、さらにとりわけ、イダルビシンから選択されるアントラサイクリンである。

【 0 0 1 4 】

特定の実施態様では、第 2 の抗ガン剤は、デシタビン、アザシチジン及びグアデシタビン、とりわけ、デシタビン及びアザシチジン、さらにとりわけ、デシタビンから選択される低メチル化剤である。

【 0 0 1 5 】

特定の実施態様では、第 2 の抗ガン剤は、イダルビシン、ダウノルビシン、シタラビン、デシタビン及びアザシチジン、より好ましくは、イダルビシン、シタラビン及びデシタビンである。

【 0 0 1 6 】

別の実施態様では、本発明は、ガンの処置、とりわけ、血液ガンの処置における使用のための、本明細書に記載された組み合わせを提供する。AML、骨髄異形成症候群、急性リンパ球性白血病及びリンパ腫の処置が特に好ましい。とりわけ、AMLの処置が好ましい。

【 0 0 1 7 】

別の実施態様では、本発明は、ガンの処置、とりわけ、血液ガンの処置、さらにとりわけ、AML、骨髄異形成症候群、急性リンパ球性白血病及びリンパ腫の処置のための医薬の製造における、本明細書に記載された組み合わせの使用を提供する。

【 0 0 1 8 】

別の実施態様では、本発明は、同時、連続的又は別個の投与のための、

(a) 式 (I) で示される M c 1 - 1 阻害剤と、

(b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラビン及び低メチル化剤から選択される) とを、

又は、

(a) 本明細書に記載された式 (II) で示される M c 1 - 1 阻害剤と、

(b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラビン及び低メチル化剤から選択される) とを、

別個に又は共に含有する医薬であって、

M c 1 - 1 阻害剤と第 2 の抗ガン剤とが、ガンの処置に有効な量で提供される、医薬を提供する。

【 0 0 1 9 】

10

20

30

40

50

別の実施態様では、本発明は、併せて治療上有効量の、

(a) 式(I)で示されるMcl-1阻害剤と、

(b) 第2の抗ガン剤(ここで、第2の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラビン及び低メチル化剤から選択される)とを、
又は、

(a) 本明細書に記載された式(II)で示されるMcl-1阻害剤と、

(b) 第2の抗ガン剤(ここで、第2の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラビン及び低メチル化剤から選択される)とを、
それを必要とする対象に投与することを含む、ガンを処置する方法を提供する。

【0020】

別の実施態様では、Mcl-1阻害剤は、(2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-クロロ-2-メチル-4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル}-6-(4-フルオロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ}-3-(2-{[2-(2-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル]メトキシ}フェニル)プロパン酸(化合物1)である。

【0021】

別の実施態様では、Mcl-1阻害剤は、(2R)-2-{[(5S_a)-5-{3-クロロ-2-メチル-4-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]フェニル}-6-(5-フルオロフラン-2-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ}-3-(2-{[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]メトキシ}フェニル)プロパン酸(化合物2)である。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、2つの独立した実験でのAML細胞系統であるOCI-AML3における、イダルビシンと組み合わせた化合物2(Mcl-1阻害剤)により得られた細胞増殖の阻害(左側)及びLoewe過剰阻害(右側)についての例示的な細胞増殖阻害効果及び相乗作用組み合わせマトリックスを例証する。効果マトリックス中の値は、0(阻害なし)~100(全阻害)の範囲である。相乗作用マトリックス中の値は、試験された濃度での化合物2及びイダルビシンの単剤活性に基づいて計算された理論的相加性を超える程度の増殖阻害を表す。

【図2】図2は、Mcl-1阻害剤とイダルビシンとの組み合わせが、AMLにおいて相乗活性を有することを例証する。多様な細胞遺伝学的及び分子的特徴を有する患者由来の一連の初代AMLサンプルを、化合物2もしくはイダルビシン単独又は組み合わせで48時間インキュベートし、LC₅₀殺傷効果を決定した。これから、大部分の初代AMLサンプルにおいて、この組み合わせの実質的な相乗作用が示された。

【図3】図3は、シタラビン、化合物2(Mcl-1阻害剤)及び化合物2とシタラビンとの組み合わせについての、健常CD34+ドナー細胞と比較した初代AMLサンプルに対する比較活性を例証する。シタラビン、化合物2及び化合物2とシタラビンとの組み合わせ(nM)への曝露後に媒体対照に対して正規化された初代AML細胞及び正常CD34+細胞(灰色の線)の生存率を示す。

【図4】図4は、治療中に正常な体重が維持されることを例証する。NSGマウスを、0.4mg/kgもしくは0.8mg/kg デシタピンのIP注射又は25mg/kg 化合物2(Mcl-1阻害剤)と組み合わせた0.4mg/kgもしくは0.8mg/kg デシタピン(IV)により、1週間にわたって処置した。

【図5】図5は、治療中のNSGマウスにおける血液毒性を例証する。NSGマウスを0.4mg/kgもしくは0.8mg/kg デシタピンのIP注射又は25mg/kg 化合物2(Mcl-1阻害剤)と組み合わせた0.4mg/kgもしくは0.8mg/kg デシタピン(IV)により、1週間にわたって処置し、白血球(WBC)、血小板、ヘモグロビン(Hb)、赤血球(RBC)計数を、Hemavet血液分析器を使用して決定した。

【図6】図6は、いずれかの薬剤単独と比較して、化合物2(Mcl-1阻害剤)と組み

10

20

30

40

50

合わせたデシタピンの優れた有効性を例証する。NRG-SG3マウスに、 10^6 個初代AML細胞(AML54)を移植した。生着を、末梢血中のhCD45の検出により6週目に確認した。ついで、マウスのコホートを、a)媒体、b)25mg/kg化合物2(Mc1-1阻害剤)IV($\times 2$ 日)、c)0.4mg/kg/日デシタピンIP($\times 5$ 日)又はd)化合物2+デシタピンの組み合わせで処置した。マウスを処置後8日目に安楽死させ、白血病負荷を、示された処置後に、hCD45+細胞の割合を示す赤くなった大腿骨のフローサイトメトリー染色により評価した。

【0023】

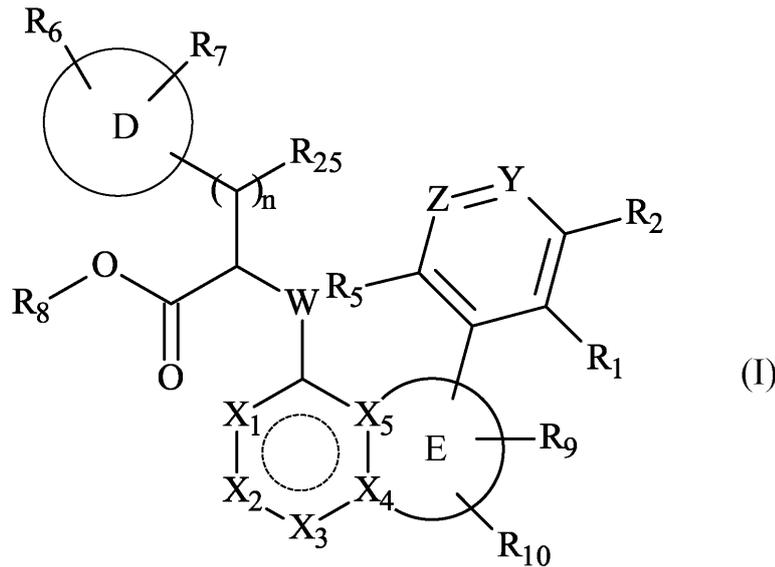
発明の詳細な説明

したがって、本発明は、実施態様E1において、同時、連続的又は別個の使用のための

10

(a)式(I):

【化6】



20

[式中、

30

Dは、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を表し、

Eは、フリル、チエニル又はピロリル環を表し、

X₁、X₃、X₄及びX₅は、互いに独立して、炭素原子又は窒素原子を表し、

X₂は、C-R₂₆基又は窒素原子を表し、

【化7】



40

は、環が芳香族であることを意味し、

Yは、窒素原子又はC-R₃基を表し、

Zは、窒素原子又はC-R₄基を表し、

R₁は、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₂~C₆)アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₂~C₆)アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)ポリハロアルキル基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)アルコキシ基、-S-(C₁~C₆)アルキル基、シアノ基、ニトロ基、-Cy₈、-アルキル(C₀~C₆)-NR₁₁R₁₁'、-O-アルキル(C₁~C₆)-NR₁₁R₁₁'、-O-アルキル(C₁~C₆)-R₁₂、-C(O)-OR₁₁、-O-C(O)-R₁₁、-C(O)-N

50

R_{11} 、 R_{11}' 、 $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$ 、 $-アルキル(C_1 \sim C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$ 又は $-SO_2-アルキル(C_1 \sim C_6)$ を表し、

R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) ポリハロアルキル、ヒドロキシ基、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ基、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O-Cy_1$ 、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-Cy_1$ 、 $-アルケニル(C_2 \sim C_6)-Cy_1$ 、 $-アルキニル(C_2 \sim C_6)-Cy_1$ 、 $-O-アルキル(C_1 \sim C_6)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O-アルキル(C_1 \sim C_6)-R_{12}$ 、 $-C(O)-OR_{11}$ 、 $-O-C(O)-R_{11}$ 、 $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$ 、 $-アルキル(C_1 \sim C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$ 又は $-SO_2-アルキル(C_1 \sim C_6)$ を表し、
又は、

ペア (R_1, R_2)、(R_2, R_3)、(R_3, R_4)、(R_4, R_5) の置換基は、それらを有している炭素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、ハロゲン、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{13}R_{13}'$ 、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-Cy_1$ 又はオキソから選択される1～2個の基により置換されているともよいと理解され、

R_6 及び R_7 は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) ポリハロアルキル、ヒドロキシ基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ基、 $-S-(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O-アルキル(C_1 \sim C_6)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O-Cy_1$ 、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-Cy_1$ 、 $-アルケニル(C_2 \sim C_6)-Cy_1$ 、 $-アルキニル(C_2 \sim C_6)-Cy_1$ 、 $-O-アルキル(C_1 \sim C_6)-R_{12}$ 、 $-C(O)-OR_{11}$ 、 $-O-C(O)-R_{11}$ 、 $-C(O)-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-NR_{11}-C(O)-OR_{11}'$ 、 $-アルキル(C_1 \sim C_6)-NR_{11}-C(O)-R_{11}'$ 、 $-SO_2-NR_{11}R_{11}'$ 又は $-SO_2-アルキル(C_1 \sim C_6)$ を表し、
又は、

ペア (R_6, R_7) の置換基は、2つの隣接する炭素原子上でグラフト化されている場合、それらを有している炭素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、 $-NR_{13}R_{13}'$ 、 $-アルキル(C_0 \sim C_6)-Cy_1$ 又はオキソから選択される基により置換されているともよいと理解され、

W は、 $-CH_2-$ 基、 $-NH-$ 基又は酸素原子を表し、

R_8 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_8$) アルキル基、 $-CHR_aR_b$ 基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル ($C_1 \sim C_6$) 基又はヘテロアリールアルキル ($C_1 \sim C_6$) 基を表し、

R_9 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、 $-Cy_2$ 、 $-アルキル(C_1 \sim C_6)-Cy_2$ 、 $-アルケニル(C_2 \sim C_6)-Cy_2$ 、 $-アルキニル(C_2 \sim C_6)-Cy_2$ 、 $-Cy_2-Cy_3$ 、 $-アルキニル(C_2 \sim C_6)-O-Cy_2$ 、 $-Cy_2-アルキル(C_0 \sim C_6)-O-アルキル(C_0 \sim C_6)-Cy_3$ 、

10

20

30

40

50

ハロゲン原子、シアノ基、 $-C(O)-R_{14}$ 又は $-C(O)-NR_{14}R_{14}'$ を表し、

R_{10} は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、アリールアルキル ($C_1 \sim C_6$) 基、シクロアルキルアルキル ($C_1 \sim C_6$) 基、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) ポリハロアルキル又は $-アルキル(C_1 \sim C_6) - O - Cy_4$ を表し、

又は、

ペア (R_9, R_{10}) の置換基は、2つの隣接する炭素原子上でグラフト化されている場合、それらを有している炭素原子と共に、5~7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有してもよく、

10

R_{11} 及び R_{11}' は、互いに独立して、水素原子、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基又は $-アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_1$ を表し、

又は、

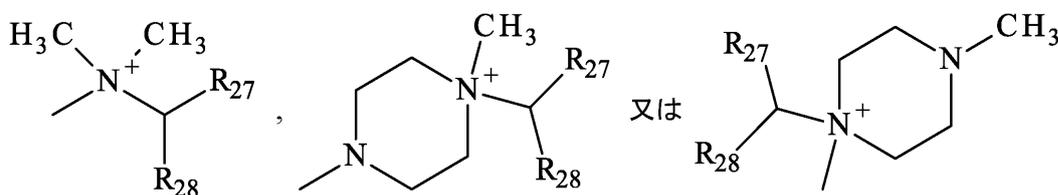
ペア (R_{11}, R_{11}') の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5~7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有してもよく、当該窒素は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表す1~2個の基により置換されていてもよいと理解され、可能性のある置換基の1つ以上の炭素原子は、重水素化されていてもよいと理解され、

20

R_{12} は、 $-Cy_5$ 、 $-Cy_5 - アルキル(C_0 \sim C_6) - O - アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_6$ 、 $-Cy_5 - アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_6$ 、 $-Cy_5 - アルキル(C_0 \sim C_6) - NR_{11} - アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_6$ 、 $-Cy_5 - Cy_6 - O - アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_7$ 、 $-Cy_5 - アルキル(C_0 \sim C_6) - O - アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_9$ 、 $-Cy_5 - アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_9$ 、 $-NH - C(O) - NH - R_{11}$ 、 $-Cy_5 - アルキル(C_0 \sim C_6) - NR_{11} - アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_9$ 、 $-C(O) - NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{11}R_{11}'$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{11} - C(O) - R_{11}'$ 、 $-O - アルキル(C_1 \sim C_6) - OR_{11}$ 、 $-SO_2 - R_{11}$ 、 $-C(O) - OR_{11}$ 、

30

【化8】



を表し、

該定義されたアンモニウムは、双性イオン型として存在するか又は一価のアニオン性カウターイオンを有する可能性があり、

40

R_{13} 、 R_{13}' 、 R_{14} 及び R_{14}' は、互いに独立して、水素原子又は場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_a は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_b は、 $-O - C(O) - O - R_c$ 基、 $-O - C(O) - NR_cR_c'$ 基又は $-O - P(O)(OR_c)_2$ 基を表し、

R_c 及び R_c' は、互いに独立して、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_8$) アルキル基、シクロアルキル基、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基又は ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

又は、

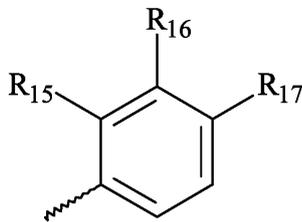
50

ペア ($R_c, R_{c'}$) の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5～7個の環員で構成されている非芳香族環を形成しており、同環は、該窒素原子に加えて、酸素及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、当該窒素は、直鎖又は分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表す基により置換されていてもよいと理解され、

$Cy_1, Cy_2, Cy_3, Cy_4, Cy_5, Cy_6, Cy_7, Cy_8$ 及び Cy_{10} は、互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を表し、

Cy_9 は、

【化9】



10

を表し、

又は、

Cy_9 は、 $-O-P(O)(OR_{20})_2$; $-O-P(O)(O^-M^+)_2$; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$; ヒドロキシ; ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -ヘテロシクロアルキル; 又は $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ から選択される基により置換されているヘテロアリール基を表し、

20

R_{15} は、水素原子; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ 基; 直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基; $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ 基; 又は $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -ヘテロシクロアルキル基を表し、

R_{16} は、水素原子; ヒドロキシ基; ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -ヘテロシクロアルキル基; $(CH_2)_r-U-V-O-P(O)(OR_{20})_2$ 基; $-O-P(O)(O^-M^+)_2$ 基; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ 基; $-(CH_2)_p-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$ 基; 又は $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ 基を表し、

30

R_{17} は、水素原子; $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$ 基; $-O-P(O)(OR_{20})_2$ 基; $-O-P(O)(O^-M^+)_2$ 基; ヒドロキシ基; ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基; $-(CH_2)_r-U-(CH_2)_s$ -ヘテロシクロアルキル基; $-U-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ 基; 又はアルドン酸を表し、

M^+ は、薬学的に許容し得る一価のカチオンを表し、

U は、結合又は酸素原子を表し、

V は、 $-(CH_2)_s$ -基又は $-C(O)$ -基を表し、

40

R_{18} は、水素原子又は ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_{19} は、水素原子又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_{20} は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

R_{21} 及び R_{21}' は、互いに独立して、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基又はヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表し、

又は、

ペア (R_{21}, R_{21}') の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 ($C_1 \sim C_6$) アルキル基を表す基

50

により置換されていてもよいと理解され、

R_{22} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、 $-(CH_2)_p-N$
 $R_{24} R_{24}'$ 基又は $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$
 基を表し、

R_{23} は、水素原子又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表し、
 又は、

ペア (R_{22}, R_{23}) の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5 ~ 18 個
 の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素
 原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含有してもよ
 く、得られた環は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基又はヘテロ
 シクロアルキル基を表す基により置換されていてもよいと理解され、

R_{24} 及び R_{24}' は、互いに独立して、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C$
 $6)$ アルキル基を表し、

又は、

ペア (R_{24}, R_{24}') の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5 ~ 7 個
 の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素
 原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有してもよ
 く、得られた環は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表す基
 により置換されていてもよいと理解され、

R_{25} は、水素原子、ヒドロキシ基又はヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表し、

R_{26} は、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基又
 はシアノ基を表し、

R_{27} は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表し、

R_{28} は、 $-O-P(O)(O^-)(O^-)$ 基、 $-O-P(O)(O^-)(OR_{30})$
 基、 $-O-P(O)(OR_{30})(OR_{30}')$ 基、 $-O-SO_2-O^-$ 基、 $-O-SO$
 $2-OR_{30}$ 基、 $-Cy_{10}$ 、 $-O-C(O)-R_{29}$ 基、 $-O-C(O)-OR_{29}$ 基
 又は $-O-C(O)-NR_{29}R_{29}'$ 基を表し、

R_{29} 及び R_{29}' は、互いに独立して、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$
) アルキル基又は直鎖もしくは分岐鎖アミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表し、

R_{30} 及び R_{30}' は、互いに独立して、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$
) アルキル基又はアリアルアルキル $(C_1 \sim C_6)$ 基を表し、

n は、0 又は 1 に等しい整数であり、

p は、0、1 又は 2 に等しい整数であり、

q は、1、2、3 又は 4 に等しい整数であり、

r 及び s は、独立して、0 又は 1 に等しい整数であり、

- 「アリアル」は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、インダニル又はインデニル基を
 意味し、

- 「ヘテロアリアル」は、少なくとも 1 つの芳香族部分を有し、酸素、硫黄及び窒素か
 ら選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、5 ~ 10 個の環員で構成される、任意の
 単環式又は二環式の基を意味し、

- 「シクロアルキル」は、3 ~ 10 個の環員を含有する、任意の単環式又は二環式の非
 芳香族炭素環基を意味し、

- 「ヘテロシクロアルキル」は、3 ~ 10 個の環員を含有し、酸素、硫黄及び窒素から
 選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、任意の単環式又は二環式の非芳香族炭素環
 基を意味し、同非芳香族炭素環基は、縮合、架橋又はスピロ環系を含んでもよいと理解さ
 れ、

該定義されたアリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基
 並びにアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシは、場合により置換されている直
 鎖もしくは分岐鎖 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、場合により置換されている直鎖もしくは分岐
 鎖 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 $(C_2 \sim$

10

20

30

40

50

C₆)アルキニル基、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)アルコキシ、場合により置換されている(C₁~C₆)アルキル-S-、ヒドロキシ、オキソ(又は該当する場合、N-オキシド)、ニトロ、シアノ、-C(O)-OR'、-O-C(O)-R'、-C(O)-NR'R''、-NR'R''、-(C=NR')-OR'、直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)ポリハロアルキル、トリフルオロメトキシ又はハロゲンから選択される1~4個の基により置換されている可能性があり、R'及びR''は、互いに独立して、水素原子又は場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)アルキル基を表すと理解され、先の可能性のある置換基の1つ以上の炭素原子は、重水素化されていてもよいと理解される]

で示されるMcl-1阻害剤

もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体又は薬学的に許容し得る酸もしくは塩基とのそれらの付加塩と、

(b)第2の抗ガン剤(ここで、第2の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラピン及び低メチル化剤から選択される)とを含む、組み合わせを提供する。

【0024】

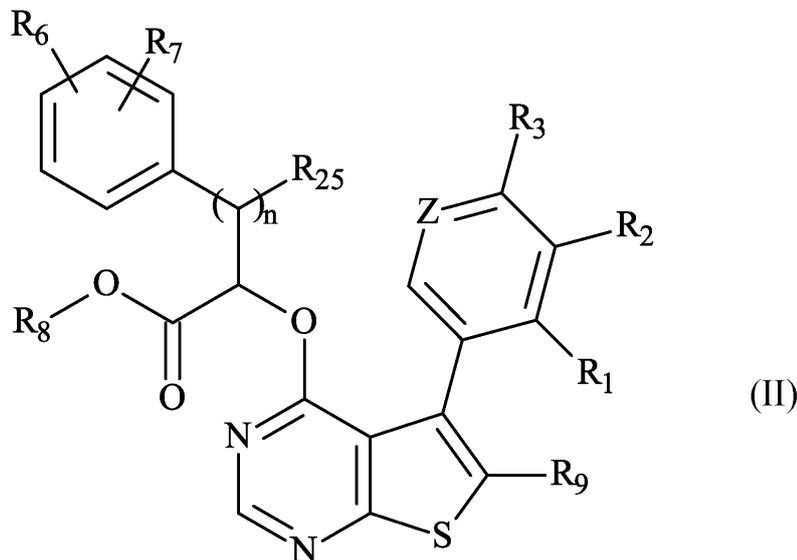
本発明の更に列挙される実施態様(E)が、本明細書に記載される。各実施態様において特定された特徴は、本発明の更なる実施態様を提供するために、他の特定された特徴と組み合わせることができると認識されるであろう。

【0025】

E2.同時、連続的又は別個の使用のための、

(a)式(I)で示されるMcl-1阻害剤の特定の場合である式(II):

【化10】



[式中、

Zは、窒素原子又はC-R₄基を表し、

R₁は、直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₂~C₆)アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₂~C₆)アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)アルコキシ基、-S-(C₁~C₆)アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)ポリハロアルキル、ヒドロキシ基、シアノ、-NR₁₁R₁₁'、-C_{y8}又はハロゲン原子を表し、

R₂、R₃及びR₄は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₂~C₆)アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₂~C₆)アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)ポリハロアルキル、ヒドロキシ基、直鎖もしくは分岐鎖(C₁~C₆)アルコキシ基、-S-(C₁~C₆)アルキル基、シアノ基、ニトロ基、-アルキル(C₀~C₆)-NR₁₁R₁₁

10

20

30

40

50

$1'$ 、 $-O-Cy_1$ 、 $-アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_1$ 、 $-アルケニル(C_2 \sim C_6) - Cy_1$ 、 $-アルキニル(C_2 \sim C_6) - Cy_1$ 、 $-O-アルキル(C_1 \sim C_6) - R_{11}$ 、 $-C(O) - OR_{11}$ 、 $-O - C(O) - R_{11}$ 、 $-C(O) - NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{11} - C(O) - R_{11}'$ 、 $-NR_{11} - C(O) - OR_{11}'$ 、 $-アルキル(C_1 \sim C_6) - NR_{11} - C(O) - R_{11}'$ 、 $-SO_2 - NR_{11}R_{11}'$ 又は $-SO_2 - アルキル(C_1 \sim C_6)$ を表し、

又は、

ペア(R_2, R_3)、(R_3, R_4)のうちの一方の置換基は、それらを有している炭素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_6$)アルキル基、 $-NR_{13}R_{13}'$ 、 $-アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_1$ 又はオキソから選択される基により置換されていてもよいと理解され、

10

R_6 及び R_7 は、互いに独立して、水素原子、ハロゲン原子、直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_6$)アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖($C_2 \sim C_6$)アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖($C_2 \sim C_6$)アルキニル基、直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_6$)ポリハロアルキル、ヒドロキシ基、直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_6$)アルコキシ基、 $-S - (C_1 \sim C_6)$ アルキル基、シアノ基、ニトロ基、 $-アルキル(C_0 \sim C_6) - NR_{11}R_{11}'$ 、 $-O - Cy_1$ 、 $-アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_1$ 、 $-アルケニル(C_2 \sim C_6) - Cy_1$ 、 $-アルキニル(C_2 \sim C_6) - Cy_1$ 、 $-O - アルキル(C_1 \sim C_6) - R_{12}$ 、 $-C(O) - OR_{11}$ 、 $-O - C(O) - R_{11}$ 、 $-C(O) - NR_{11}R_{11}'$ 、 $-NR_{11} - C(O) - R_{11}'$ 、 $-NR_{11} - C(O) - OR_{11}'$ 、 $-アルキル(C_1 \sim C_6) - NR_{11} - C(O) - R_{11}'$ 、 $-SO_2 - NR_{11}R_{11}'$ 又は $-SO_2 - アルキル(C_1 \sim C_6)$ を表し、

20

又は、

ペア(R_6, R_7)の置換基は、2つの隣接する炭素原子上でグラフト化されている場合、それらを有している炭素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、得られた環は、直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_6$)アルキル基、 $-NR_{13}R_{13}'$ 、 $-アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_1$ 又はオキソから選択される基により置換されていてもよいと理解され、

30

R_8 は、水素原子、直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_8$)アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールアルキル($C_1 \sim C_6$)基又はヘテロアリールアルキル($C_1 \sim C_6$)基を表し、

R_9 は、直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_6$)アルキル基、直鎖もしくは分岐鎖($C_2 \sim C_6$)アルケニル基、直鎖もしくは分岐鎖($C_2 \sim C_6$)アルキニル基、 $-Cy_2$ 、 $-アルキル(C_1 \sim C_6) - Cy_2$ 、 $-アルケニル(C_2 \sim C_6) - Cy_2$ 、 $-アルキニル(C_2 \sim C_6) - Cy_2$ 、 $-Cy_2 - Cy_3$ 、 $-アルキニル(C_2 \sim C_6) - O - Cy_2$ 、 $-Cy_2 - アルキル(C_0 \sim C_6) - O - アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_3$ 、ハロゲン原子、シアノ基、 $-C(O) - R_{14}$ 又は $-C(O) - NR_{14}R_{14}'$ を表し、

40

R_{11} 及び R_{11}' は、互いに独立して、水素原子、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_6$)アルキル基又は $-アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_1$ を表し、

又は、

ペア(R_{11}, R_{11}')の置換基は、それらを有している窒素原子と共に、5～7個の環員で構成されている芳香族環又は非芳香族環を形成しており、これらの環は、該窒素原子に加えて、酸素、硫黄及び窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を含有してもよく、当該窒素は、水素原子又は直鎖もしくは分岐鎖($C_1 \sim C_6$)アルキル基を表す基により置換されていてもよいと理解され、可能性のある置換基の1つ以上の炭素原子は、重水素化されていてもよいと理解され、

R_{12} は、 $-Cy_5$ 、 $-Cy_5 - アルキル(C_0 \sim C_6) - Cy_6$ 、 $-Cy_5 - アルキ$

50

ル (C₀ ~ C₆) - O - アルキル (C₀ ~ C₆) - Cy₆、 - Cy₅ - アルキル (C₀ ~ C₆) - NR₁₁ - アルキル (C₀ ~ C₆) - Cy₆、 - Cy₅ - Cy₆ - O - アルキル (C₀ ~ C₆) - Cy₇、 - C(O) - NR₁₁R₁₁'、 - NR₁₁R₁₁'、 - OR₁₁、 - NR₁₁ - C(O) - R₁₁'、 - O - アルキル (C₁ ~ C₆) - OR₁₁、 - SO₂ - R₁₁、 - C(O) - OR₁₁ 又は - NH - C(O) - NH - R₁₁ を表し、

R₁₃、 R₁₃'、 R₁₄ 及び R₁₄' は、互いに独立して、水素原子又は場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルキル基を表し、

R₂₅ は、水素原子、ヒドロキシ基又はヒドロキシ (C₁ ~ C₆) アルキル基を表し、 Cy₁、 Cy₂、 Cy₃、 Cy₅、 Cy₆、 Cy₇ 及び Cy₈ は、互いに独立して、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を表し、

n は、0 又は 1 に等しい整数であり、

- 「アリール」は、フェニル、ナフチル、ピフェニル、インダニル又はインデニル基を意味し、

- 「ヘテロアリール」は、少なくとも 1 つの芳香族部分を有し、酸素、硫黄及び窒素から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、5 ~ 10 個の環員で構成される、任意の単環式又は二環式の基を意味し、

- 「シクロアルキル」は、3 ~ 10 個の環員を含有する、任意の単環式又は二環式の新芳香族炭素環基を意味し、

- 「ヘテロシクロアルキル」は、3 ~ 10 個の環員を含有し、酸素、硫黄及び窒素から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、任意の単環式又は二環式の新芳香族炭素環基を意味し、同非芳香族炭素環基は、縮合、架橋又はスピロ環系を含んでもよいと理解され、

該定義されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びにアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシは、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルキル、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 (C₂ ~ C₆) アルケニル基、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 (C₂ ~ C₆) アルキニル基、場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルコキシ、場合により置換されている (C₁ ~ C₆) アルキル - S - 、ヒドロキシ、オキソ (又は該当する場合、N - オキシド)、ニトロ、シアノ、 - C(O) - OR'、 - O - C(O) - R'、 - C(O) - NR'R''、 - NR'R''、 - (C = NR') - OR'、直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) ポリハロアルキル、トリフルオロメトキシ又はハロゲンから選択される 1 ~ 4 個の基により置換されている可能性があり、R' 及び R'' は、互いに独立して、水素原子又は場合により置換されている直鎖もしくは分岐鎖 (C₁ ~ C₆) アルキル基を表すと理解され、先の可能性のある置換基の 1 つ以上の炭素原子は、重水素化されていてもよいと理解される]

で示される Mcl - 1 阻害剤

もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体又は薬学的に許容し得る酸もしくは塩基とのそれらの付加塩と、

(b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラピン及び低メチル化剤から選択される) とを含む、E1 記載の組み合わせ。

【0026】

E3 . 第 2 の抗ガン剤が、イダルピシン、ダウノルピシン及びミトキサントロン、とりわけ、イダルピシン及びダウノルピシン、さらにとりわけ、イダルピシンから選択されるアントラサイクリンである、E1 又は E2 記載の組み合わせ。

【0027】

E4 . 第 2 の抗ガン剤が、デシタピン、アザシチジン及びゲアデシタピン、とりわけ、デシタピン及びアザシチジン、さらにとりわけ、デシタピンから選択される低メチル化剤である、E1 又は E2 記載の組み合わせ。

【0028】

10

20

30

40

50

E 5 . 第 2 の抗ガン剤が、イダルビシン、ダウノルビシン、シタラビン、デシタビン及びアザシチジンから選択される、E 1 又は E 2 記載の組み合わせ。

【 0 0 2 9 】

E 6 . 第 2 の抗ガン剤が、イダルビシンである、E 1 又は E 2 記載の組み合わせ。

【 0 0 3 0 】

E 7 . 第 2 の抗ガン剤が、シタラビンである、E 1 又は E 2 記載の組み合わせ。

【 0 0 3 1 】

E 8 . 第 2 の抗ガン剤が、デシタビンである、E 1 又は E 2 記載の組み合わせ。

【 0 0 3 2 】

E 9 . 第 2 の抗ガン剤が、アザシチジンである、E 1 又は E 2 記載の組み合わせ。

10

【 0 0 3 3 】

E 1 0 . M c l - 1 阻害剤が、(2 R) - 2 - { [(5 S _a) - 5 - { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 6 - (5 - フルオロフラン - 2 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキシ } - 3 - (2 - { [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] メトキシ } フェニル) プロパン酸である、E 1 ~ E 9 のいずれか 1 つ記載の組み合わせ。

【 0 0 3 4 】

E 1 1 . M c l - 1 阻害剤が、(2 R) - 2 - { [(5 S _a) - 5 - { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 6 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキシ } - 3 - (2 - { [2 - (2 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] メトキシ } フェニル) プロパン酸である、E 1 ~ E 9 のいずれか 1 つ記載の組み合わせ。

20

【 0 0 3 5 】

E 1 2 . 同時、連続的又は別個の使用のための、

(a) (2 R) - 2 - { [(5 S _a) - 5 - { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 6 - (5 - フルオロフラン - 2 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキシ } - 3 - (2 - { [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] メトキシ } フェニル) プロパン酸又は (2 R) - 2 - { [(5 S _a) - 5 - { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 6 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキシ } - 3 - (2 - { [2 - (2 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] メトキシ } フェニル) プロパン酸から選択される M c l - 1 阻害剤と、

30

(b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、イダルビシン、シタラビン、デシタビン及びアザシチジンから選択される) と

を含む、E 1 又は E 2 記載の組み合わせ。

【 0 0 3 6 】

E 1 3 . 併用処置中における (2 R) - 2 - { [(5 S _a) - 5 - { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 6 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキシ } - 3 - (2 - { [2 - (2 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] メトキシ } フェニル) プロパン酸の用量が、2 5 mg ~ 1 5 0 0 mg である、E 1 1 又は E 1 2 記載の組み合わせ。

40

【 0 0 3 7 】

E 1 4 . (2 R) - 2 - { [(5 S _a) - 5 - { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 6 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] オキシ } - 3 - (2 - { [2 - (2 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] メトキシ } フェニル) プロパン酸が、併用処置中に週 1 回投与される、E 1 1、E 1 2 又は E 1 3 記載の組み合わせ。

【 0 0 3 8 】

50

- E 1 5 . M c l - 1 阻害剤が経口投与される、E 1 ~ E 1 4 のいずれか 1 つ記載の組み合わせ。
 【 0 0 3 9 】
- E 1 6 . M c l - 1 阻害剤が静脈内投与される、E 1 ~ E 1 4 のいずれか 1 つ記載の組み合わせ。
 【 0 0 4 0 】
- E 1 7 . ガンの処置における使用のための、E 1 ~ E 1 6 のいずれか 1 つ記載の組み合わせ。
 【 0 0 4 1 】
- E 1 8 . ガンが、急性骨髄性白血病である、E 1 7 記載の組み合わせ。 10
 【 0 0 4 2 】
- E 1 9 . ガンが、急性リンパ球性白血病である、E 1 7 記載の組み合わせ。
 【 0 0 4 3 】
- E 2 0 . M c l - 1 阻害剤と第 2 の抗ガン剤とが、ガンの処置に併せて治療上有効な量で提供される、E 1 7 ~ E 1 9 のいずれか 1 つ記載の使用のための組み合わせ。
 【 0 0 4 4 】
- E 2 1 . M c l - 1 阻害剤と第 2 の抗ガン剤とが、ガンの処置に相乗的に有効な量で提供される、E 2 0 記載の使用のための組み合わせ。
 【 0 0 4 5 】
- E 2 2 . M c l - 1 阻害剤と第 2 の抗ガン剤とが、有効なガン処置を提供し、最終的に副作用を低減しながら、ガンの処置における各化合物に必要とされる用量の減少を可能にする、相乗的に有効な量で提供される、E 2 1 記載の使用のための組み合わせ。 20
 【 0 0 4 6 】
- E 2 3 . 寛解を達成している患者における急性骨髄性白血病の処置における使用のための、E 1 ~ E 1 6 のいずれか 1 つ記載の組み合わせ。
 【 0 0 4 7 】
- E 2 4 . 1 種以上の賦形剤をさらに含む、E 1 ~ E 2 3 のいずれか 1 つ記載の組み合わせ。
 【 0 0 4 8 】
- E 2 5 . 第 3 の抗ガン剤をさらに含む、E 1 記載の組み合わせ。 30
 【 0 0 4 9 】
- E 2 6 . 第 2 の抗ガン剤が、シタラピンであり、第 3 の抗ガン剤が、ダウノルピシン又はイダルピシンである、E 2 5 記載の組み合わせ。
 【 0 0 5 0 】
- E 2 7 . ガンの処置のための医薬の製造における、E 1 ~ E 2 6 のいずれか 1 つ記載の組み合わせの使用。
 【 0 0 5 1 】
- E 2 8 . ガンが、急性骨髄性白血病である、E 2 7 記載の使用。
 【 0 0 5 2 】
- E 2 9 . ガンが、急性リンパ球性白血病である、E 2 7 記載の使用。 40
 【 0 0 5 3 】
- E 3 0 . 同時、連続的又は別個の投与のための、
 (a) E 1 で定義された式 (I) で示される M c l - 1 阻害剤と、
 (b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラピン及び低メチル化剤から選択される) とを
 別個に又は共に含有する医薬であって、
 M c l - 1 阻害剤と第 2 の抗ガン剤とが、ガンの処置に有効な量で提供される、
 医薬。
 【 0 0 5 4 】
- E 3 1 . 同時、連続的又は別個の投与のための、 50

(a) E 2 で定義された式 (I I) で示される M c 1 - 1 阻害剤と、
 (b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラビン
 及び低メチル化剤から選択される) とを
 別個に又は共に含有する医薬であって、
 M c 1 - 1 阻害剤と第 2 の抗ガン剤とが、ガンの処置に有効な量で提供される、
 医薬。

【 0 0 5 5 】

E 3 2 . 第 2 の抗ガン剤が、イダルビシン、ダウノルビシン、シタラビン、デシタビン及
 びアザシチジンから選択される、E 3 0 又は E 3 1 記載の医薬。

【 0 0 5 6 】

E 3 3 . 併せて治療上有効量の、

(a) E 1 で定義された式 (I) で示される M c 1 - 1 阻害剤と、
 (b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラビン
 及び低メチル化剤から選択される) とを
 それを必要とする対象に投与することを含む、
 ガンを処置する方法。

【 0 0 5 7 】

E 3 4 . 併せて治療上有効量の、

(a) E 2 で定義された式 (I I) で示される M c 1 - 1 阻害剤と、
 (b) 第 2 の抗ガン剤 (ここで、第 2 の抗ガン剤は、アントラサイクリン、シタラビン
 及び低メチル化剤から選択される) とを
 それを必要とする対象に投与することを含む、
 ガンを処置する方法。

【 0 0 5 8 】

E 3 5 . 第 2 の抗ガン剤が、イダルビシン、ダウノルビシン、シタラビン、デシタビン及
 びアザシチジンから選択される、E 3 3 又は E 3 4 記載の方法。

【 0 0 5 9 】

E 3 6 . 式 (I) で示される M c 1 - 1 阻害剤が、(2 R) - 2 - { [(5 S _a) - 5 -
 { 3 - クロロ - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ]
 フェニル } - 6 - (4 - フルオロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル
] オキシ } - 3 - (2 - { [2 - (2 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル] メト
 キシ } フェニル) プロパン酸である、E 3 3 又は E 3 4 記載の方法。

【 0 0 6 0 】

E 3 7 . (i) 少なくとも 1 種の化学療法処置に抵抗性であるかもしくは (i i) 化学療
 法による処置後に再発しているか又は (i) と (i i) との両方である患者を感作するた
 めの方法であって、

併せて治療上有効量の E 1 で定義された式 (I) で示される M c 1 - 1 阻害剤を、本明
 細書に記載された第 2 の抗ガン剤と組み合わせて、前記患者に投与することを含む、
 方法。

【 0 0 6 1 】

E 3 8 . (i) 少なくとも 1 種の化学療法処置に抵抗性であるかもしくは (i i) 化学療
 法による処置後に再発しているか又は (i) と (i i) との両方である患者を感作するた
 めの方法であって、

併せて治療上有効量の E 2 で定義された式 (I I) で示される M c 1 - 1 阻害剤を、本
 明細書に記載された第 2 の抗ガン剤と組み合わせて、前記患者に投与することを含む、
 方法。

【 0 0 6 2 】

「組み合わせ」は、1つの単位剤形 (例えば、カプセル剤、錠剤又は小袋) での固定用
 量の組み合わせ、非固定用量の組み合わせ又は併用投与のためのパーツキットのいずれか
 を指す。同キットの場合、本発明の化合物及び 1 種以上の組み合わせパートナー (例えば

10

20

30

40

50

、以下に説明される別の薬剤、「治療剤」又は「補助剤」とも呼ばれる)が、同時に独立して又は時間間隔内で別個に投与することができ、特に、これらの時間間隔は、組み合わせパートナーが協同的、例えば、相乗効果を示すのを可能にする。

【0063】

本明細書で利用する場合、「同時投与」又は「併用投与」等の用語は、選択された組み合わせパートナーの、それを必要とする単一の対象(例えば、患者)への投与を包含することを意味し、薬剤が必ずしも同じ投与経路により又は同時に投与されるわけではない処置計画を含むことを意図している。

【0064】

「固定用量の組み合わせ」という用語は、有効成分、例えば、式(I)で示される化合物及び1種以上の組み合わせパートナーが両方とも、単一の実体又は投与量の形態で患者に同時に投与されることを意味する。

【0065】

「非固定用量の組み合わせ」という用語は、有効成分、例えば、本発明の化合物及び1種以上の組み合わせパートナーが両方とも、別個の実体として、同時又は連続的のいずれかで、特別な期限なしに患者に投与されることを意味し、ここで、このような投与により、患者の体内における2つの化合物の治療上有効なレベルが提供される。後者は、カクテル療法、例えば、3種以上の有効成分の投与にも適用される。

【0066】

「ガン」は、一群の細胞が制御されない増殖を示す疾患のクラスを意味する。ガンの種類は、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、急性リンパ球性白血病及びリンパ腫を含む血液ガンを含む。また、ガンの種類は、ガン腫、肉腫又は芽腫を含む固形腫瘍も含む。

【0067】

「併せて治療上有効」という用語は、治療剤が処置される温血動物、特に、ヒトにおいて好ましいような時間間隔で、別々に(経時的に互い違いの様式、特に、順序特異的な様式で)与えることができ、それでも、(好ましくは相乗的な)相互作用(共同治療効果)を示すことを意味する。これが当てはまるかどうかは、とりわけ、両方の化合物が少なくとも特定の時間間隔の間に、処置されるヒトの血液中に存在することを示す血中レベルを追跡することによって決定することができる。

【0068】

「標準治療剤」又は「標準治療化学療法」は、イダルビシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン、シタラビン、デシタピン、グアデシタピン又はアザシチジンを意味する。特に、「標準治療剤」又は「標準治療」化学療法は、イダルビシン、ダウノルビシン、シタラビン、デシタピン又はアザシチジンを意味する。

【0069】

「相乗的に有効」又は「相乗作用」は、2種以上の薬剤の投与後に観察される治療効果がそれぞれの単剤の投与後に観察される治療効果の合計よりも大きいことを意味する。

【0070】

本明細書で使用する場合、任意の疾患又は障害を「処置する」、「処置すること」又は「処置」という用語は、一実施態様において、疾患又は障害を改善すること(すなわち、疾患又はその臨床兆候の少なくとも1つの発生を遅らせ、停止させ又は減少させること)を指す。別の実施態様では、「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、患者により識別できない場合があるものを含む少なくとも1つの身体的パラメータを緩和し又は改善することを指す。更に別の実施態様では、「処置する」、「処置すること」又は「処置」は、疾患又は障害を、物理的(例えば、識別可能な兆候の安定化)、生理学的(例えば、身体的パラメータの安定化)のいずれか又は両方でモジュレーションすることを指す。

【0071】

本明細書で使用する場合、対象は、このような対象が生物学的、医学的又は生活の質においてこのような処置から利益を得る場合、処置を「必要とする」。

【0072】

10

20

30

40

50

「寛解」という用語は、ガンの徴候及び症状の減少又は消失を指す。

【0073】

別の態様では、(i)少なくとも1種の化学療法処置に抵抗性であるかもしくは(ii)化学療法による処置後に再発しているか又は(i)と(ii)との両方であるヒトを感作するための方法であって、本明細書に記載されたように、式(I)で示されるMcl-1阻害剤を第2の抗ガン剤と組み合わせて、患者に投与することを含む、方法が提供される。感作される患者は、本明細書に記載されたように、式(I)で示されるMcl-1阻害剤の第2の抗ガン剤との組み合わせでの投与を含む処置に応答性の患者又はこのような処置に対する抵抗性を生じていない患者である。

【0074】

「医薬」は、1種以上の賦形剤の存在下で1種以上の有効成分を含有する、医薬組成物又は幾つかの医薬組成物の組み合わせを意味する。

【0075】

「AML」は、急性骨髄性白血病を意味する。

【0076】

「ALL」は、急性リンパ球性白血病を意味する。

【0077】

本発明の医薬組成物において、有効成分の重量比(組成物の総重量に対する有効成分の重量)は、5~50%である。

【0078】

本発明の医薬組成物の中でも、経口、非経口及び特に、静脈内、経皮(per- or trans-cutaneous)、鼻、直腸、経舌、眼又は呼吸経路による投与に適切なもの、より具体的には、錠剤、糖衣錠、舌下錠、硬ゼラチンカプセル剤、グロセット剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、注射用製剤、エアロゾル剤、点眼剤又は点鼻剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、皮膚ゲル剤等が、とりわけ使用されるのであろう。

【0079】

本発明の医薬組成物は、希釈剤、潤滑剤、バインダー、崩壊剤、安定剤、保存剤、吸収剤、着色剤、甘味料、香味料等から選択される1種以上の賦形剤又は担体を含む。

【0080】

非限定的な例として、以下を挙げることができる。

希釈剤として：ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、グリセロール、

潤滑剤として：シリカ、タルク、ステアリン酸並びにそのマグネシウム及びカルシウム塩、ポリエチレングリコール、

バインダーとして：ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及びポリビニルピロリドン、

崩壊剤として：アガー、アルギン酸及びそのナトリウム塩、発泡性混合物。

【0081】

組み合わせの化合物は、同時に又は連続的に投与することができる。投与経路は、好ましくは、静脈内注入又は注射であり、対応する医薬組成物は、有効成分の即時放出又は遅延放出を可能にし得る。組み合わせの化合物は、更に、それぞれが有効成分の1つを含有する2つの別個の医薬組成物の形態又は有効成分が混合されている単一の医薬組成物の形態で投与することができる。

【0082】

有用な投与計画は、患者の性別、年齢及び体重、投与経路、ガンの性質並びに任意の関連する処置の性質に応じて変化し、週あたり25mg~1500mg、より好ましくは、週あたり50mg~1400mgの範囲のMcl-1阻害剤である。本明細書に記載された第2の抗ガン剤の用量は、単独で投与される場合に使用される用量と同じであろう。

【0083】

10

20

30

40

50

薬理データ

実施例 1：急性骨髄性白血病（AML）細胞系統における、MCL-1 阻害剤とイダルビシン、シタラビン及びデシタビンとの組み合わせの増殖に対する *in vitro* 効果材料及び方法

細胞系統は、表 1 に示されるように供給され、FBS が補充された基礎培地中で維持した。加えて、全ての培地に、ペニシリン（100 IU/mL）、ストレプトマイシン（100 μ g/mL）及び L-グルタミン（2 mM）を含有させた。

【0084】

細胞系統を 5% CO₂ を含有する加湿大気中 37 °C で培養し、T-150 フラスコ中で増大させた。全ての場合において、細胞を凍結ストックから解凍し、適切な希釈液を使用して 1 継代を通して増大させ、CASY細胞カウンターを使用して計数して生存率について評価し、その後、150 μ L/ウェルを表 1 に示される密度で 96 ウェルプレートに播種した。全ての細胞系統を社内でマイコプラズマ汚染がないことを確認した。化合物のストック溶液を DMSO 中 5 mM の濃度で調製し、-20 °C で保存した。

10

【0085】

単剤としての化合物の活性を分析するために、細胞を、細胞アッセイプレート中において播種し、個々に直接分注された各化合物の 9 つの 2 倍系列希釈物で処理した。細胞生存率に対する化合物の効果を 37 °C / 5% CO₂ での 3 日間のインキュベーション後に、CellTiterGlo を使用して、試薬 75 μ L/ウェルで細胞内 ATP レベルを定量することにより評価した。全ての実験をトリPLICATEで行った。発光を多目的プレートリーダーで定量した。単剤 IC₅₀ を、標準的な 4 パラメータカーブフィッティングを使用して計算した。IC₅₀ は、CTG シグナルが媒体（DMSO）対照について測定されたシグナルの 50% に減少する化合物濃度として定義される（表 2）。

20

【0086】

シタラビン（表 3）、イダルビシン（表 4）及びデシタビン（表 5）と組み合わせた化合物の活性を分析するために、細胞を細胞アッセイプレートに播種し、個々に又は、図 1 に示されたチェッカーボード様式での全ての可能性のある順列でのいずれかで、直接分注された、各化合物の 7 又は 8 の 3 . 16 倍系列希釈物で処理した。単剤及びそれらのチェッカーボード組み合わせの細胞生存率に対する効果を 37 °C / 5% CO₂ での 3 日間のインキュベーション後に、CellTiterGlo を使用して、試薬 75 μ L/ウェルで細胞内 ATP レベルを定量することにより評価した。2 つの独立した実験（それぞれをダブリケートで実施）を行った。発光を多目的プレートリーダーで定量した。

30

【0087】

化合物組み合わせ間の可能性のある相乗的相互作用を、過剰阻害 2 D マトリックスを使用し、Loewe 相加モデルに従って評価し、相乗スコアとして報告する（Lehar et al., Nature Biotechnology 2009, 27(7), 659-66）。全ての計算を、Horizon のウェブサイトでする可能なChalice（商標）バイオインフォマティクス・ソフトウェアを使用して行った。

【0088】

表 1 に示された倍加時間は、細胞の解凍から 96 ウェルプレートへの播種までに行われた異なる継代（T-150 フラスコ中）で得られた倍加時間の平均である。

40

【0089】

相乗スコア

SS ~ 0 相加的

SS 1 弱く相乗的

SS 2 相乗的

【0090】

【表 1】

表1. 組み合わせ実験に使用された13種のAML細胞系統についての同一性及びアッセイ条件

細胞系統	培地	%FBS	供給元	倍加時間 (時間)	播種された細胞数/ウェル
MV4;11	RPMI	10	ATCC Cat# CRL-9591	31.0	56520
MOLM-13	RPMI	10	DSMZ Cat# ACC554	32.4	56520
PL-21	RPMI	10	DSMZ Cat# ACC536	32.4	56520
ML-2	RPMI	10	DSMZ Cat# ACC15	31.6	56520
Nomo-1	RPMI	10	DSMZ Cat# ACC552	43.5	56520
THP-1	RPMI	10	ATCC Cat# TIB-202	49.6	56520
HL-60	IMDM	20	ATCC Cat# CCL240	34.8	56520
Kasumi-1	RPMI	20	ATCC Cat# CRL2724	59.4	56520
OCI-AML3	MEM アルファ	20	DSMZ Cat# ACC582	25.7	56520
EOL-1	RPMI	10	DSMZ Cat# ACC386	37.6	113040
GDM-1	RPMI	10	ATCC Cat# CRL2627	31.6	56520
KG1	IMDM	20	ATCC Cat# CCL246	45.7	56520
KG1a	IMDM	20	ATCC Cat# CCL246.1	36.5	56520

10

20

【 0 0 9 1 】

【表 2】

表2. 13種の AML 細胞系統における化合物 1、化合物 2、シタラビン、イダルビシン及び
デシタビンについての単剤 IC₅₀ 値を示す。

細胞系統	化合物 1		化合物 2		シタラビン		イダルビシン		デシタビン	
	開始 濃度 [μM]	IC ₅₀ [μM]								
MV4;11	0.01	0.001	0.01	0.001	2.0	0.14	0.1	0.001	5.0	0.4
MOLM-13	0.01	0.002	0.10	0.004	2.0	0.19	0.1	0.003	5.0	0.4
PL-21	0.10	0.065	2.00	0.238	2.0	0.10	2.0	0.023	5.0	> 5
ML-2	0.10	0.005	0.10	0.022	0.1	0.03	0.1	0.010	40.0	14.0
Nomo-1	0.05	0.013	0.05	0.022	2.0	0.99	0.1	0.028	5.0	> 5
THP-1	0.10	0.017	2.00	0.051	2.0	> 2	0.1	0.024	30.0	> 30
HL-60	0.10	0.025	2.00	0.086	2.0	0.74	0.1	0.002	30.0	14.0
Kasumi-1	2.00	0.033	2.00	0.066	2.0	1.02	0.1	0.003	30.0	5.5
OCI-AML3	2.00	0.146	2.00	0.340	2.0	> 2	0.1	0.020	30.0	8.0
EOL-1	0.10	0.001	0.10	0.002	2.0	0.09	0.1	0.002	5.0	0.49
GDM-1	0.10	0.008	0.10	0.027	0.1	0.03	0.1	0.008	80.0	41.0
KG1	30.00	0.390	2.00	0.413	2.0	0.17	0.1	0.006	30.0	5.8
KG1a	30.00	2.000	30.00	2.200	2.0	0.24	0.1	0.010	30.0	14.0

10

20

【 0 0 9 2 】

【表 3】

表 3. 示された AML 細胞系統におけるシタラビンと組み合わせた Mcl-1 阻害剤についての相乗スコア。スコア ≥ 2.0 が観察された場合、相互作用は相乗的であるとみなした。化合物の開始濃度、最大阻害の平均及び相乗スコアの標準偏差(sd)を示す。

細胞系統	化合物 1	化合物 2	シタラビン	組み合わせ 化合物 1+ シタラビン		組み合わせ 化合物 2+ シタラビン	
	開始濃度 [μM]	開始濃度 [μM]	開始濃度 [μM]	相乗スコア の平均	相乗スコア エラー (sd)	相乗スコア の平均	相乗スコア エラー (sd)
MV4;11	0.1	0.3	2.0	2.3	0.1	5.3	2.7
MOLM-13	0.1	0.3	2.0	3.6	1.2	2.7	0.1
PL-21	0.3	2.0	2.0	2.4	0.1	2.5	0.5
ML-2	0.1	0.3	2.0	2.7	0.3	3.2	0.2
Nomo-1	-	0.3	2.0	ND	ND	2.0	0.3
THP-1	-	0.3	2.0	ND	ND	0.6	0.4
HL-60	-	0.3	2.0	ND	ND	1.0	0.0
Kasumi-1	-	0.3	2.0	ND	ND	3.3	0.4
OCI-AML3	2	2.0	2.0	2.7	0.2	2.9	0.3
EOL-1	-	0.1	2.0	ND	ND	2.7	0.4
GDM-1	0.1	0.3	2.0	3.1	0.0	4.2	0.4
KG1	-	2.0	2.0	ND	ND	0.9	0.1
KG1a	-	5.0	2.0	ND	ND	1.5	0.5

10

20

【 0 0 9 3 】

30

【表 4】

表 4. 示された AML 細胞系統におけるイダルビシンと組み合わせた Mcl-1 阻害剤についての相乗スコア。スコア ≥ 2.0 が観察された場合、相互作用は相乗的であるとみなした。化合物の開始濃度、最大阻害の平均及び相乗スコアの標準偏差 (sd) を示す。

細胞系統	化合物 1	化合物 2	イダルビシン	組み合わせ 化合物 1+ イダルビシン		組み合わせ 化合物 2+ イダルビシン	
	開始濃度 [μM]	開始濃度 [μM]	開始濃度 [μM]	相乗スコ アの平均	相乗スコ アエラー (sd)	相乗スコ アの平均	相乗スコ アエラー (sd)
MV4;11	0.1	0.3	0.1	1.0	0.1	4.9	0.1
MOLM-13	0.1	0.3	0.1	1.6	1.3	3.4	0.5
PL-21	0.3	2.0	0.1	1.0	0.1	1.6	0.6
ML-2	0.1	0.3	0.1	3.7	0.4	4.7	0.2
Nomo-1	-	0.3	0.1	ND	ND	2.2	0.0
THP-1	-	0.3	0.1	ND	ND	1.1	0.3
HL-60	-	0.3	0.1	ND	ND	1.8	0.3
Kasumi-1	-	0.3	0.1	ND	ND	3.1	0.5
OCI-AML3	2	2.0	0.1	5.5	0.6	8.2	1.0
EOL-1	-	0.1	0.1	ND	ND	3.9	1.2
GDM-1	0.1	0.3	0.1	4.0	1.3	4.7	1.1
KG1	-	2.0	0.1	ND	ND	1.8	0.9
KG1a	-	5.0	0.1	ND	ND	1.4	0.4

【 0 0 9 4 】

【表 5】

表5. 示された AML 細胞系統におけるデシタビンと組み合わせた Mcl-1 阻害剤についての相乗スコア。スコア \geq 2.0 が観察された場合、相互作用は相乗的であるとみなした。化合物の開始濃度、最大阻害の平均及び相乗スコアの標準偏差 (sd) を示す。

細胞系統	化合物 1	化合物 2	デシタビン	組み合わせ 化合物1+ デシタビン		組み合わせ 化合物2+ デシタビン	
	開始濃度 [μ M]	開始濃度 [μ M]	開始濃度 [μ M]	相乗スコ アの平均	相乗スコ アエラー (sd)	相乗スコ アの平均	相乗スコ アエラー (sd)
MV4;11	0.1	0.3	5.0	4.1	1.9	8.1	1.6
MOLM-13	0.1	0.3	5.0	4.8	1.0	5.4	1.3
PL-21	0.3	2.0	5.0	1.5	0.2	1.6	0.1
ML-2	0.1	0.3	5.0	4.3	0.4	3.7	0.7
Nomo-1	-	0.3	5.0	ND	ND	4.1	1.0
THP-1	-	0.3	5.0	ND	ND	1.7	0.4
HL-60	-	0.3	5.0	ND	ND	2.3	0.2
Kasumi-1	-	0.3	5.0	ND	ND	4.8	0.4
OCI-AML3	2	2.0	5.0	6.6	0.7	7.1	0.0
EOL-1	-	0.1	5.0	ND	ND	6.3	1.2
GDM-1	0.1	0.3	5.0	4.5	0.3	4.3	0.6
KG1	-	2.0	5.0	ND	ND	2.8	0.4
KG1a	-	5.0	5.0	ND	ND	2.7	0.8

10

20

【0095】

結果

本発明の Mcl-1 阻害剤をシタラビン、イダルビシン及びデシタビンと組み合わせることの増殖に対する効果を 13 種の AML 細胞系統のパネルにおいて評価した。単剤としての Mcl-1 阻害剤により、試験された 13 種の AML 系統の大部分の成長が強力に阻害された (IC₅₀ 値 1 nM ~ 2.2 μ M - 表 2)。標準治療剤であるシタラビン、イダルビシン及びデシタビンとの組み合わせにおいて、試験された細胞系統の大部分についての相乗的成長阻害 (すなわち、2 超の相乗スコア (Lehar et al, 2009)) が観察された (表 3、4 及び 5)。これらのデータから、血液ガンの処置のための Mcl-1 阻害剤と標準治療剤との組み合わせが、AML 患者の処置に有益であることができたことが示される。

30

【0096】

実施例 2：初代ヒト AML サンプルにおける MCL-1 阻害剤とイダルビシンとの組み合わせの相乗的なアポトーシス促進活性

材料及び方法：患者 AML 細胞

AML を患う患者からの骨髓サンプルを Alfred Hospital Human research ethics committee により承認されたガイドラインに従ってインフォームド・コンセント後に収集した。

40

【0097】

単核細胞を密度勾配遠心分離 Ficoll-Hypaque (GE Healthcare, Australia) 密度勾配遠心分離により単離し、赤血球溶解を以前に記載されているように (Rijal et al., Blood 2015, 125, 2815-2824)、0.156 M NH₄Cl、0.017 M Tris-HCl p

50

H7.2を使用して行った。次いで、細胞を、2% ウシ胎児血清 (FBS; Sigma, Australia) を含有するリン酸緩衝生理食塩水中に再懸濁させた。次いで、単核細胞を、ペニシリン及びストレプトマイシン (GIBCO) 並びに15% 熱不活化ウシ胎児血清 (Sigma) を含有するRPMI-1640 (GIBCO, Australia) 培地に懸濁させた。細胞を、使用前に、2% FBSを含有するリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 中で洗浄した。

【0098】

細胞生存率アッセイ

AML患者サンプルから新鮮に精製された単核細胞を 2.5×10^5 個/mLの濃度に調節し、ウェルあたり細胞100 μ Lを96ウェルプレート (Sigma) に分割した。次いで、細胞を1 nM~10 μ Mの5 log濃度範囲にわたって、イダルビシン及び化合物2で48時間処理した。組み合わせアッセイのために、薬剤を1 nM~10 μ Mの1:1の比率で加え、細胞を37、5% CO₂ でインキュベーションした。次いで、細胞をSytox blue核酸染色 (Invitrogen, Australia) で染色し、蛍光を、LSR-II Fortessa (Becton Dickinson, Australia) を使用するフローサイトメトリー分析により測定した。FACSDivaソフトウェアをデータ収集に使用し、FlowJoソフトウェアを分析に使用した。芽球細胞を前方及び側方散乱特性を使用してゲーティングした。Sytox blueを排除する生存細胞を、各薬剤について6つの濃度で決定し、50%致死濃度 (LC₅₀, μ M) を決定した。

【0099】

【表 6】

表6. 初代ヒト AML サンプルにおける相乗的なアポトーシス促進活性

患者 AML	化合物 2 (μM)	イダルビシン (μM)	化合物 2+ イダルビシン (μM)
AH6214498	0.0008676	0.001114	0.0004251
AH6223646	0.1476	0.3153	0.0008576
AH6607085	0.1427	0.563	0.0009918
AH6229985	0.004826	0.001379	0.001667
AH0979006	0.06177	0.001069	0.004134
AH6220847	0.2097	0.01442	0.004207
AH6208654	9.424	0.308	0.004915
6200840	0.2268	0.3844	0.006903
AH6210946	0.0556	0.1054	0.01187
AH6217528	1.157	0.03348	0.02817
AH1081582	4.355	0.1839	0.08559
AH0131936	10.65	0.8862	0.09514
AH0607688	22.87	0.5928	0.5928
AH6208160	21.62	1.75	0.6885
AH6627892	14.16	2.204	0.936
AH6202849	13.01	2.874	1.145
AH6181414_2	15.5	3.468	1.703
AH6615742	14.51	2.934	2.932
AH0465385	23.02	5.128	4.969
AH6120264	0.6793	0.328	5.077
AH6219953	38.83	4.367	6.111
AH1228742	5365	404	90.68
AH6224104	607.8	192.3	192.3

10

20

30

40

50

【 0 1 0 0 】

結果

本発明の M c l - 1 阻害剤をイダルビシンと組み合わせることの生存に対する効果を幾つかの初代ヒト A M L サンプルにおいて評価した (図 2 ; 表 6) 。 幾つかのサンプルが単剤療法としての A M L の処置のための M c l - 1 阻害剤及び標準治療剤に感受性であったとしても、単剤療法では効果がないか又は効果が不十分であるより多くのサンプルが、血液ガンの処置のための M c l - 1 阻害剤と標準治療剤との組み合わせに対して相乗的に感受性である。このことは、この組み合わせにより、A M L 患者の処置に利益を提供することができたことを示している。

【 0 1 0 1 】

実施例 3 : 白血病芽球は、C D 3 4 + 造血前駆体より、シタラピンと組み合わせた M c l - 1 阻害剤に対して高い感受性を示した

材料及び方法 : コロニーアッセイ

コロニー形成アッセイをAML患者からの新鮮に精製され、凍結された単核画分に行った。

【0102】

初代細胞を $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$ 個で35mmディッシュ (Griener-bio, Germany) においてダブリケートで培養した。細胞を0.6% アガー (Difco, Australia) : AIM DM 2 × (NaHCO₃、デキストラン、Pen / Strept、Bメルカプトエタノール及びアスパラギンが補充されたIMDM粉末 - Invitrogen) : ウシ胎児血清 (Sigma) (比率2 : 1 : 1) に播種した。最適な成長条件のために、全てのプレートに、GM-CSF (プレートあたり100ng)、IL-3 (100ng/プレート R&D Systems, USA)、SCF (100ng/プレート R&D Systems) 及びEPO (4U/プレート) を含有させた。高湿インキュベーター中において、37℃、5% CO₂ で、薬剤の存在下及び非存在下において2~3週間成長させた。インキュベーション後、プレートを生理食塩水中の2.5% グルタルアルデヒドで固定し、Oxford OptronixからのGelCount (Abingdon, United Kingdom) を使用してスコアリングした。

10

【0103】

結果

クローン形成アッセイにおいて、初代AMLサンプル及び正常ヒトCD34+前駆細胞のサブセットは、100nM 化合物2に対して抵抗性であった。対照的に、10nM 標準治療剤、例えば、シタラピンは、白血病及び正常前駆細胞の両方のクローン原性成長に対して毒性であった。最後に、初代AMLサンプルのサブセットは、10nM 化合物2 + シタラピンに対して感受性であったが、正常ヒトCD34+前駆細胞は、この用量ではほとんど影響を受けなかった (図3)。

20

【0104】

実施例4：デシタピンと組み合わせたMcl-1阻害剤は、*in vivo* で十分耐容性である

デシタピンと組み合わせた化合物2の耐容性を決定するために、NSGマウスを

a) 0.4mg/kgもしくは0.8mg/kg デシタピンのIP注射又は

b) 25mg/kg 化合物2と組み合わせた0.4mg/kgもしくは0.8mg/kg デシタピン (IV) で1週間にわたって処置し、白血球 (WBC)、血小板、ヘモグロビン (Hb)、赤血球 (RBC) 計数を、Hemavet血液分析器を使用して決定した。

30

【0105】

デシタピンと組み合わせた化合物2は、十分に耐容性であり (図5)、マウスの体重は、処置の間減少しなかった (図4)。

【0106】

まとめると、実施例2、3及び4から、血液ガンの処置のためのMcl-1阻害剤と標準治療剤との組み合わせが、追加の化学療法を必要とせず、許容可能な治療安全性ウィンドウで、特定のAMLを処置するための新規なアプローチであることが示される。

【0107】

実施例5：デシタピンと組み合わせたMcl-1阻害剤は、*in vivo* でPDX AMLを相乗的に阻害する

40

材料及び方法

AML患者サンプルAML54からの骨髓白血病芽球を増大させるためにNOD-⁻IL2R⁻cnull (NRG) マウス (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, USA) に静脈内注射した。NRG-SG3マウスを、ヒトCD45陽性 (hCD45+) 細胞についての末梢血のフローサイトメトリー分析により白血病発生についてモニタリングした。患者初代AMLのマウスモデルを確立するために、 1×10^6 個 白血病芽球を尾静脈注射によりNRG-SG3マウスに注射し、動物をhCD45+細胞についての末梢血のフローサイトメトリー分析を使用して、白血病進行についてモニタリングした。安楽死させた動物の大腿骨由来の骨髓中のhCD45+細胞計数を使用して、白血病浸潤の程度を決定した。骨髓細胞を、2% ウシ胎児血清が補充されたPBS中で大腿骨をすすぐことに

50

より抽出した。AMLに対する有効性を決定するために、マウスのコホートを媒体対照、デシタピン（0.4 mg/kg）毎日IP 5日間、化合物2（Mcl-1阻害剤、2.5 mg/kg）又は化合物2と組み合わせたデシタピン週2回静脈内注射で処置した。薬剤の有効性を媒体でのマウスの大腿骨から単離された骨髓中のhCD45+細胞のフローサイトメトリー分析により決定した。

【0108】

結果

図6に示されたように、化合物2と組み合わせたデシタピンにより処置されたマウスにおいて、ヒトAML細胞数が顕著に減少し、hCD45+細胞は、骨髓白血球の9%未満を占めた。これらの結果から、血液ガンの処置のためのMcl-1阻害剤と標準治療剤との組み合わせにより、AML54のPDXモデルにおいて大部分のヒトAML芽球細胞が効果的に殺傷されることが示される。

10

【0109】

実施例6：初代ヒトALLサンプルにおいてMCL-1阻害剤を標準治療剤と組み合わせることの相乗的なアポトーシス促進活性

材料及び方法：初代ALL患者サンプル

ALL患者からの骨髓又は末梢血サンプルを、The Alfred Hospital Human research ethics committeeにより承認されたガイドラインに従ってインフォームド・コンセント後に収集した。単核細胞をFicoll-Paque（GE Healthcare, Australia）密度勾配遠心分離により単離し、続けて、赤血球を塩化アンモニウム（NH₄Cl）溶解バッファー中において、37℃で10分間枯渇させた。次いで、細胞を2%ウシ胎児血清（Sigma, Australia）を含有するリン酸緩衝生理食塩水中に再懸濁させた。次いで、単核細胞をペニシリン及びストレプトマイシン（GIBCO）並びに15%熱不活化ウシ胎児血清（Sigma）を含有するRPMI-1640（GIBCO, Australia）培地に懸濁させた。

20

【0110】

細胞生存率

ALL患者サンプルから新鮮に精製された単核細胞を 2.5×10^5 個/mlの濃度に調節し、ウェルあたり細胞100µLを96ウェルプレート（Sigma）に分割した。次いで、細胞を1nM~10µMの6log濃度範囲にわたって、示された薬剤で48時間処理した。組み合わせアッセイのために、薬剤を1nM~10µMの1:1の比率で加え、37℃、5%CO₂でインキュベーションした。次いで、細胞をSytox blue核酸染色（Invitrogen, Australia）で染色し、蛍光を、LSR-II Fortessa（Becton Dickinson, Australia）を使用するフローサイトメトリー分析により測定した。FACS Divaソフトウェアをデータ収集に使用し、FlowJoソフトウェアを分析に使用した。芽球細胞を前方及び側方散乱特性を使用してゲーティングした。Sytox blueを排除する生存細胞を、各薬剤について6つの濃度で決定し、50%致死濃度（LC₅₀、µM）を決定した。

30

【0111】

【表 7】

表7. 初代ヒト ALL サンプルにおける相乗的なアポトーシス促進活性

患者 AML	化合物 2 (μM)	シタラビン (μM)	化合物 2 + シタラビン (μM)
AH6198549	0.0159	10.62	0.0131
AH7024700	1.31	35.89	0.0283
AH7008157	0.0129	> 100	0.0144
TB 17-06-18	8.489	> 100	0.0718
TB 15-06-05	0.9755	> 100	0.4898
TB 10-05-02	> 10	> 100	33.69
TB 11-08-06	> 10	> 100	0.2241
AH6258921	2.959	> 100	10.34
AH6196680	1.061	> 100	1.834
TB120803	2.143	> 100	7.803
AH7104727	3.213	> 100	22.55
AH6031524	7.048	51.65	> 10
AH6184311	4.882	87.96	10.4
TB151005	> 10	> 100	> 100
01-046-2018	1.301	> 100	2.837

10

20

【0112】

結果

本発明の Mcl-1 阻害剤をシタラビンと組み合わせることの生存に対する効果を幾つかの初代ヒト ALL サンプルにおいて評価した (表 7)。幾つかのサンプルが、単剤療法としての ALL の処置のための Mcl-1 阻害剤及び標準治療剤に感受性であっても、単剤療法が無効であるか又は効果が不十分であるより多くのサンプルが、血液ガンの処置のための Mcl-1 阻害剤と標準治療剤との組み合わせに対して相乗的に感受性であり、このことは、この組み合わせにより、ALL 患者の処置に利益を提供することができたことを示している。

30

【0113】

実施例 7：デシタピンと組み合わせた Mcl-1 阻害剤は、*in vivo* で PDX AML を相乗的に阻害する

材料及び方法

原発性患者 AML のマウスモデルを確立するために、 1×10^6 個 白血病芽球を尾静脈注射により NOD-IL2Rc^{nu/nu} (NRG-SG3) マウス (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) に注射し、動物を、hCD45+細胞についての末梢血のフローサイトメトリー分析を使用して、白血病進行についてモニタリングした。安楽死させた動物の大腿骨由来の骨髓中の hCD45+細胞計数を使用して、白血病浸潤の程度を決定した。骨髓細胞を、2% ウシ胎児血清が補充された PBS 中で大腿骨をすすぐことにより抽出した。化合物 1 + デシタピンの有効性を決定するために、マウスに 2.5 mg/kg 化合物 1 週 2 回 IV 及び 0.4 mg/kg デシタピン毎日 IP (D1 ~ D5) を受けさせた。薬剤の有効性を紅潮した大腿骨から単離された骨髓中の hCD45+細胞のフローサイトメトリー分析により決定した。胸骨をホルマリン中で固定し、切片化し、ヘマトキシ

40

50

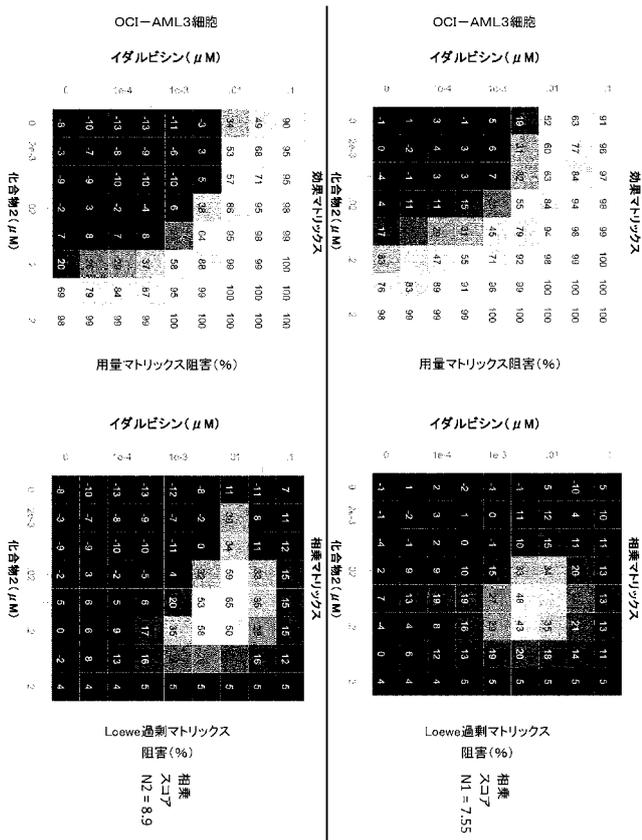
リン及びエオシン又は抗hCD45で染色して、白血病負荷及び細胞充実性を評価した。

【0114】

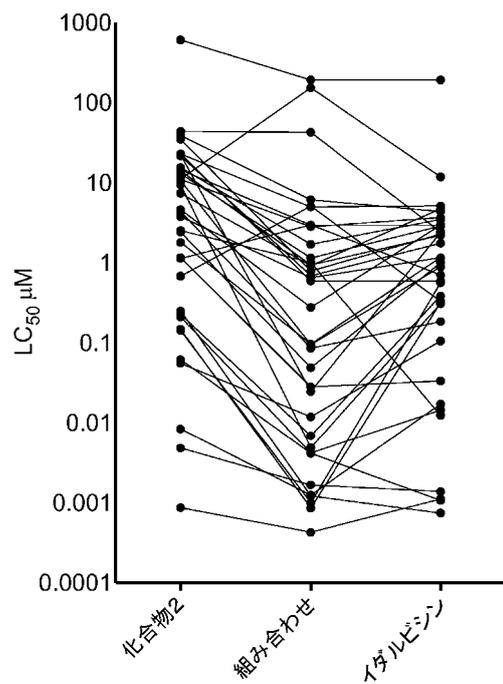
結果

得られた結果から、血液ガンの処置のためのMcl-1阻害剤と標準治療剤との組み合わせにより、AML患者の処置に利益を提供することができたことが示される。

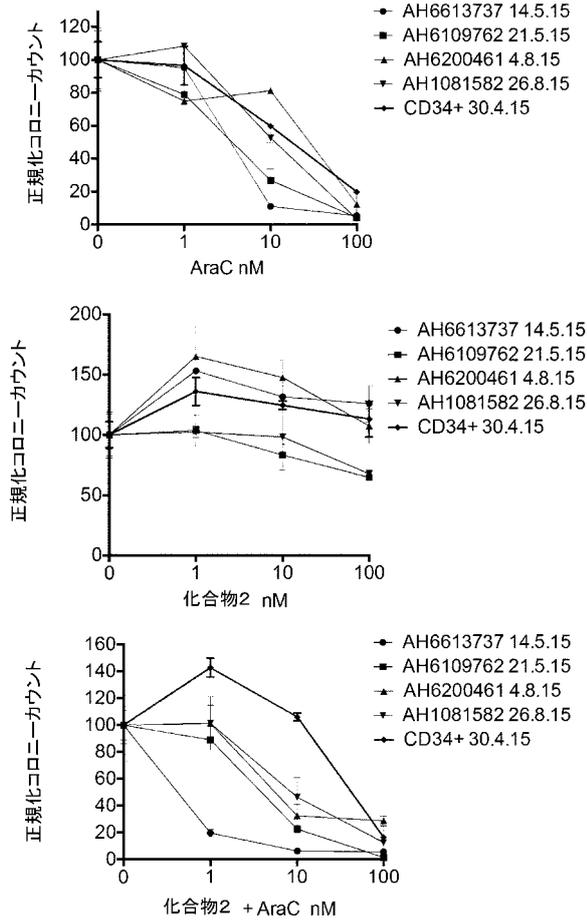
【図1】



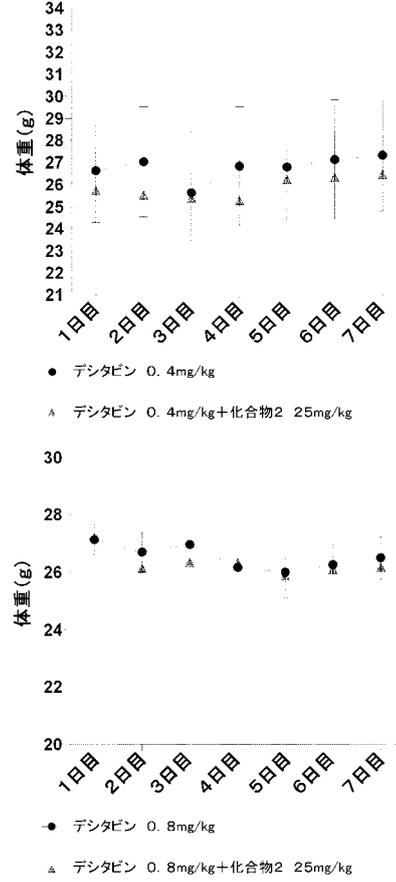
【図2】



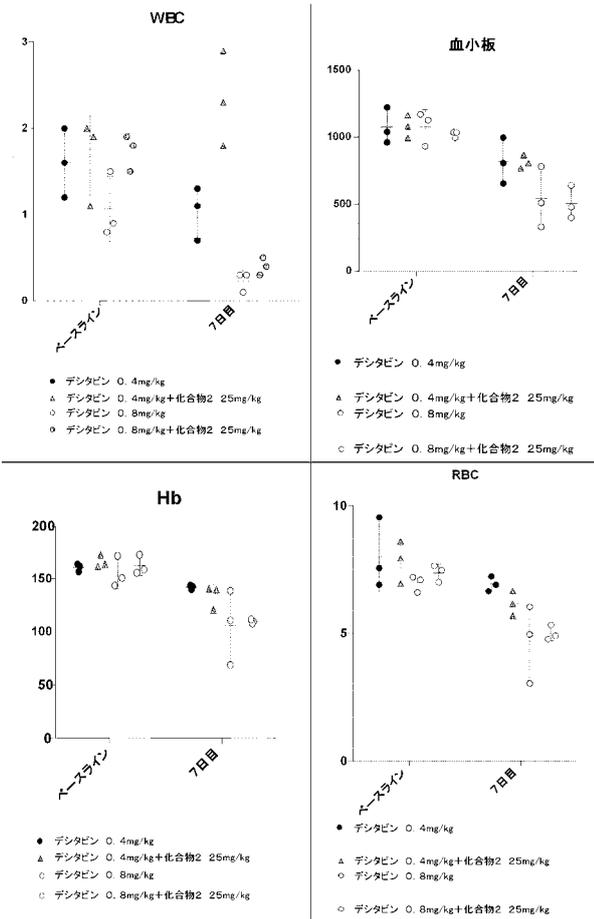
【 図 3 】



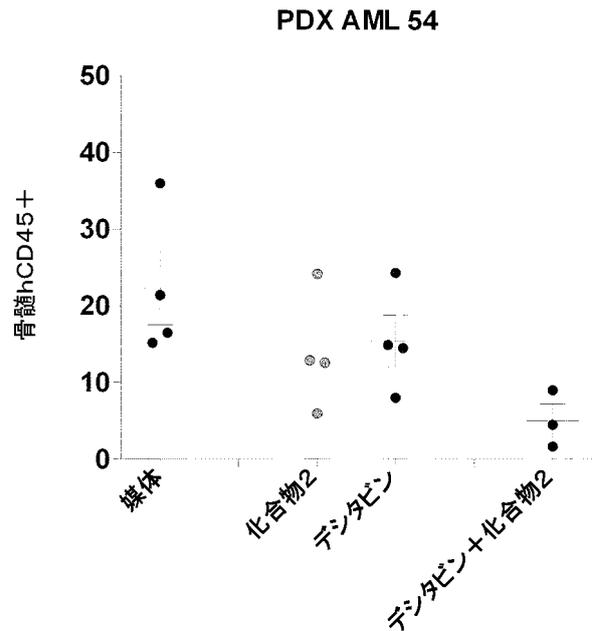
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2018/066551

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/519 A61K31/5377 A61K31/55 A61P35/00 A61K45/06 ADD.		
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) A61K A61P 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) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LETAI ANTHONY: "S63845, an MCL-1 Selective BH3 Mimetic: Another Arrow in Our Quiver", CANCER CELL, CELL PRESS, US, vol. 30, no. 6, 12 December 2016 (2016-12-12), pages 834-835, XP029845244, ISSN: 1535-6108, DOI: 10.1016/J.CCELL.2016.11.016 page 834, column 3, last paragraph - page 835, column 1, paragraph first ----- -/--	1-28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 August 2018		31/08/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bareyt, Sébastien

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/066551

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MICHELLE A. LEVY ET AL: "Therapeutic inhibition of BCL-2 and related family members", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 26, no. 3, 9 February 2017 (2017-02-09), pages 293-301, XP055448127, UK ISSN: 1354-3784, DOI: 10.1080/13543784.2017.1290078 paragraphs [03.6], [03.8]; table 3 -----	1-28

1

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
			A 6 1 P	35/02

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

- (72) 発明者 マウジャレッド, ドニア
オーストラリア国、3 0 7 5 ビクトリア、ララー、パーフリー・アベニュー 1 3
- (72) 発明者 ボミリオ, ジョヴァンナ
オーストラリア国、3 0 4 4 ビクトリア、パスコー・ベール、プレゼント・ストリート 3 3
- (72) 発明者 ジェネステ, オリヴィエ
フランス国、9 2 5 0 0 リュエイユ - マルメゾン、リュ・クルヴェル・デュヴァル 1 7
- (72) 発明者 マラグノ, アナ - レティシア
フランス国、7 8 2 9 0 クロアジー - シュル - セーヌ、アレ・アナスタジ 4

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZB26 ZC75
4C086 AA01 AA02 CB27 EA10 EA16 MA02 MA03 MA04 MA52 MA65
NA05 NA06 NA14 ZB26 ZB27 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA31 MA02 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZB27 ZC75