

(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2014-533299

(P2014-533299A)

(43) 公表日 平成26年12月11日 (2014. 12. 11)

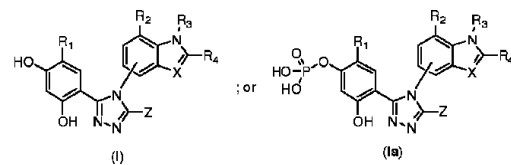
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/437 (2006. 01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/44 (2006. 01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-542393 (P2014-542393)	(71) 出願人	504151848
(86) (22) 出願日	平成24年11月14日 (2012. 11. 14)		シンタ ファーマシューティカルズ コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成26年6月25日 (2014. 6. 25)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン ハートウェル アベニュー 4 5
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/064967	(74) 代理人	100140109
(87) 国際公開番号	W02013/074594		弁理士 小野 新次郎
(87) 国際公開日	平成25年5月23日 (2013. 5. 23)	(74) 代理人	100075270
(31) 優先権主張番号	61/559, 486		弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成23年11月14日 (2011. 11. 14)	(74) 代理人	100101373
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 竹内 茂雄
		(74) 代理人	100118902
			弁理士 山本 修
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 BRAF阻害剤とHSP90阻害剤の組合せ療法

(57) 【要約】

BRAF阻害剤と、以下の式 (I) [式中、諸変数は、本明細書で定義される] によるHsp90阻害剤又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩を含んでなる医薬組合せ。また提供されるのは、本明細書に記載される医薬組合せを使用して、増殖性障害を治療することの必要な被験者においてそれを治療するための方法である。



$$\begin{aligned} & \text{R}_2 \text{は、} -\text{H}、-\text{OH}、-\text{SH}、-\text{NR}_7\text{H}、-\text{OR}_{15}、-\text{SR}_{15}、-\text{NHR}_{15} \\ & \text{、} -\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}、-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{SH}、-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}、-\text{S}(\text{C} \\ & \text{H}_2)_m\text{OH}、-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{SH}、-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}、-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{10} \\ & \text{R}_{11}、-\text{SC}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}、-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}、-\text{OC}(\text{O}) \\ & \text{R}_7、-\text{SC}(\text{O})\text{R}_7、-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{R}_7、-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_7、-\text{SC}(\text{O}) \\ & \text{OR}_7、-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})\text{OR}_7、-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7、-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7、 \\ & -\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_7、-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7、-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7、 \\ & -\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_7、-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}、-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O}) \\ & \text{NR}_{10}\text{R}_{11}、-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}、-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}_7、-\text{S} \\ & \text{S}(\text{O})_p\text{R}_7、-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{R}_7、-\text{OS}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}、-\text{SS}(\text{O}) \\ & \text{NR}_{10}\text{R}_{11}、-\text{NR}_7\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_{10}\text{R}_{11}、-\text{OS}(\text{O})_p\text{OR}_7、-\text{S} \end{aligned}$$

$S(O)_p OR_7$ 、 $-NR_7 S(O)_p OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、
 $-NR_7 C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7 C(S)OR_7$ 、
 $-OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_7 C(S)NR_{10}R_{11}$ 、
 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7 C(NR_8)R_7$ 、
 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7 C(NR_8)OR_7$ 、
 $-OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、又は $-NR_7 C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ であり；

R_3 は、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-(CH_2)_m C(O)OR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-S(O)_p R_7$ 、 $-S(O)_p OR_7$ 、又は $-S(O)_p NR_{10}R_{11}$ であり；

R_4 は、 $-H$ 、 $-OH$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8 C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_p R_7$ 、 $-OS(O)_p R_7$ 、 $-S(O)_p OR_7$ 、 $-NR_8 S(O)_p R_7$ 、 $-S(O)_p NR_{10}R_{11}$ であるか；又は R_3 と R_4 は、それらへ付く炭素原子と一緒に、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリールを形成し；

R_7 と R_8 は、それぞれの出現につき、独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、又は置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_{10} と R_{11} は、それぞれの出現につき、独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、又は置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は R_{10} と R_{11} は、それらへ付く窒素と一緒に、置換されていてもよいヘテロシクリル又は置換されていてもよいヘテロアリールを形成し；

R_{15} は、それぞれの出現につき、独立して、低級アルキルであり；

p は、それぞれの出現につき、独立して、1又は2であり；そして

m は、それぞれの出現につき、独立して、1、2、3、又は4である]によるHsp90阻害剤又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩を含んでなる医薬組成物。

【請求項2】

Hsp90阻害剤が3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩である、請求項1の医薬組成物。

【請求項3】

Hsp90阻害剤が5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H

10

20

30

40

50

- インドール - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩である、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 4】

B R A F 阻害剤が、ベムラフェニブ、G D C - 0 8 7 9、P L X - 4 7 2 0、及びソラフェニブからなる群より選択される、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 5】

B R A F 阻害剤がベムラフェニブである、請求項 4 の医薬組成物。

【請求項 6】

H s p 9 0 阻害剤が 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩であって、B R A F 阻害剤がベムラフェニブである、請求項 1 の医薬組成物。

10

【請求項 7】

H s p 9 0 阻害剤が 5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩であって、B R A F 阻害剤がベムラフェニブである、請求項 1 の医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 の医薬組成物の有効量を被験者へ投与することを含んでなる、該被験者において癌を治療する方法。

20

【請求項 9】

癌が、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍 (G I S T)、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、精巣腫瘍、卵巣癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、バレット食道癌、又は結腸癌である、請求項 8 の方法。

【請求項 10】

癌が、乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、黒色腫、膵臓癌、又は結直腸癌である、請求項 9 の方法。

【請求項 11】

30

癌が黒色腫である、請求項 10 の方法。

【請求項 12】

黒色腫が切除不能であるか又は転移性である、請求項 11 の方法。

【請求項 13】

黒色腫が B R A F ^{V 6 0 0 E} 突然変異を有する、請求項 11 又は 12 の方法。

【請求項 14】

癌が非小細胞肺癌である、請求項 10 の方法。

【請求項 15】

癌が乳癌である、請求項 10 の方法。

【請求項 16】

40

請求項 1 の医薬組成物の有効量を被験者へ投与することを含んでなる、該被験者において乳癌、胃癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、黒色腫、膵臓癌、又は結直腸癌を治療する方法。

【請求項 17】

H S P 阻害剤が 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩であって、B R A F 阻害剤がベムラフェニブである、請求項 16 の方法。

【請求項 18】

被験者において癌又は腫瘍細胞の増殖を阻害する方法であって、(a) 請求項 1 に定義されるような式 (I) 若しくは (I a) の化合物の有効量と該細胞を接触させる工程、及

50

び (b) B R A F 阻害剤の有効量へ該細胞を曝露する工程を含んでなり、ここで B R A F 阻害剤は、ベムラフェニブ、G D C - 0 8 7 9、P L X - 4 7 2 0、及びソラフェニブからなる群より選択される、前記方法。

【請求項 1 9】

該化合物が 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩であって、B R A F 阻害剤がベムラフェニブである、請求項 1 8 の方法。

【請求項 2 0】

該化合物が 5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 H - 1、2、4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩であって、B R A F 阻害剤がベムラフェニブである、請求項 1 8 の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連特許への相互参照

[0001] 本出願は、米国仮特許出願番号 6 1 / 5 5 9 , 4 8 6 (2 0 1 1 年 1 1 月 1 4 日出願) に対する優先権の利益を主張する。上記出願の内容は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。

20

【発明の概要】

【0002】

背景技術

[0002] 悪性の癌細胞を引き起こすゲノム異常を解明することに多大な進歩がなされてきたが、現在利用可能な化学療法は、不満足なままであって、癌と診断された患者の大多数で、予後は暗澹としたままである。ほとんどの化学療法剤は、悪性の表現型の発症に関与すると考えられる特異的な分子標的に作用する。しかしながら、細胞の増殖は、複雑なシグナル伝達経路のネットワークによって調節されて、大多数の悪性腫瘍は、これら経路中の多数の遺伝子異常によって促進される。故に、癌を有する患者を治療するのに、1 つの分子標的に作用する治療薬剤が完全に有効であることは、ありそうにない。

30

【0003】

[0003] 熱ショックタンパク質 (H S P) は、温度上昇や、紫外線、栄養欠乏、酸素欠乏といった他の環境ストレスに応答して上方調節される、一群のシャペロンタンパク質である。H S P は、他の細胞タンパク質 (クライアントタンパク質と呼ばれる) ヘシャペロンとして作用し、それらの適正な折り畳みを促進して、誤って折り畳まれたクライアントタンパク質の再折り畳みを支援する。それ自身のクライアントタンパク質のセットをそれぞれ有する、いくつかの H S P ファミリーが知られている。H s p 9 0 ファミリーは、ストレス下でない細胞中のタンパク質の約 1 ~ 2 % を占めて、ストレス下の細胞中では約 4 ~ 6 % へ増加する最も豊富な H S P ファミリーの 1 つである。H s p 9 0 の阻害は、ユビキチンプロテアソーム経路を介したそのクライアントタンパク質の分解をもたらす。他のシャペロンタンパク質と異なり、H s p 9 0 のクライアントタンパク質は、ほとんどがシグナル伝達に関与するプロテインキナーゼ又は転写因子であって、そのクライアントタンパク質のいくつかは、癌の進行に関与することが示されてきた。

40

【0004】

発明の要約

[0004] 今回、ある種のトリアゾロン H s p 9 0 阻害剤と B R A F 阻害剤の組合せがその単剤の副作用プロファイルをさらに高めることなく、ある種の癌を有する被験者を治療するのに驚くほど有効であることが見出されている。本明細書に開示する特別な組合せ療法は、驚くべき、そして有意な抗癌効果を明示する。

【0005】

50

【0005】 ある態様において、本発明は、式 (I) 若しくは (I a) による H s p 9 0 阻害剤又は表 1 若しくは表 2 中の化合物を、癌のような増殖性障害の治療のために、B R A F 阻害剤との組合せにおいて利用する方法を提供する。ある態様において、該方法には、式 (I) 若しくは (I a) による H s p 9 0 阻害剤又は表 1 若しくは表 2 中の化合物と B R A F 阻害剤を癌を有する被験者へ投与する工程を含んでなる、該被験者を治療することが含まれる。ある態様において、H s p 9 0 阻害剤と B R A F 阻害剤の投与は、同時になされる。別の態様において、H s p 9 0 阻害剤と B R A F 阻害剤の投与は、連続的になされる。別の態様において、H s p 9 0 阻害剤と B R A F 阻害剤の投与は、非依存的に投与される。これらの態様のいずれにおいても、B R A F 阻害剤は、P L X - 4 0 3 2 (ベムラフェニブ)、G D C - 0 8 7 9、P L X - 4 7 2 0、又はソラフェニブ (ネクサパール (登録商標)) であってよい。これらの態様のいずれにおいても、H s p 9 0 阻害剤は、表 1 又は表 2 に表される化合物であってよい。これらの態様のいずれにおいても、B R A F 阻害剤は、P L X - 4 0 3 2 であってよい。

10

20

30

40

50

【0006】

【0006】 いくつかの態様において、癌は、E G F R、K - R a s、c - M e t、H E R 2、B - R a f、P I 3 K、及び / 又は A L K タンパク質の中に突然変異又は転座を有する場合がある。いくつかの態様において、癌は、野生型の E G F R 及び K - R a s を発現する場合がある。いくつかの態様において、癌は、突然変異した E G F R と野生型 K - R a s を発現する場合がある。いくつかの態様において、癌は、野生型 E G F R と突然変異した K - R a s タンパク質を発現する場合がある。いくつかの態様において、癌は、A L K 陽性 (「A L K +」) であってよい。いくつかの態様において、癌は、E M L 4 - A L K 転座を有する場合がある。いくつかの態様において、癌は、H E R 2 突然変異を有する場合がある。いくつかの態様において、癌は、P I 3 K 突然変異を有する場合がある。いくつかの態様において、癌は、B - R a f タンパク質突然変異を有する場合がある。

【0007】

【0007】 いくつかの態様において、本発明はまた、該組合せ療法の投与用のキットを提供する。ある態様において、該キットには、式 (I) 若しくは (I a) による H s p 9 0 阻害剤又は表 1 若しくは表 2 中の化合物と B R A F 阻害剤を含有する別々の医薬組成物が含まれる。別の態様において、該キットには、H s p 9 0 阻害剤と B R A F 阻害剤を共に含有する 1 つの医薬組成物が含まれる。これらの態様のいずれにおいても、それぞれの医薬組成物には、1 以上の医薬的に許容される担体又は希釈剤が含まれる。これらの態様のいずれにおいても、B R A F 阻害剤は、P L X - 4 0 3 2 (ベムラフェニブ)、G D C - 0 8 7 9、P L X - 4 7 2 0、又はソラフェニブ (ネクサパール (登録商標)) であってよい。これらの態様の 1 つにおいて、H s p 9 0 阻害剤は、表 1 又は表 2 に表される化合物であってよい。これらの態様のいずれにおいても、B R A F 阻害剤は、P L X - 4 0 3 2 であってよい。

【0008】

【0008】 ある態様において、本発明には、式 (I) 若しくは (I a) による H s p 9 0 阻害剤又は表 1 若しくは表 2 中の化合物の、B R A F 阻害剤との組合せにおいて癌を治療するための医薬品の製造への使用が含まれる。

【0009】

【0009】 ある態様において、本方法には、式 (I) 若しくは (I a) による H s p 9 0 化合物又は表 1 若しくは表 2 中の化合物と B R A F 阻害剤が含まれる医薬組合せの有効量を投与することによる、被験者における薬剤耐性癌の治療が含まれる。ある態様において、該方法は、式 (I) 若しくは (I a) による H s p 9 0 化合物又は表 1 若しくは表 2 中の化合物と B R A F 阻害剤の医薬組合せに加えた 1 以上の治療薬剤の投与をさらに含む。ある態様において、式 (I) 若しくは (I a) による H s p 9 0 化合物又は表 1 若しくは表 2 中の化合物を B R A F 阻害剤と一緒に利用する組合せ治療は、薬剤耐性癌の被験者における発現を一部又は完全に阻止するか又はそれを抑制することに役立つ。この態様において、本明細書に記載される組合せは、H s p 9 0 阻害剤が多剤耐性癌細胞の発現を阻害

するので、被験者へ与えられる B R A F 阻害剤の減量を可能にする場合がある。ある態様において、B R A F 阻害剤は、P L X - 4 0 3 2 (ベムラフェニブ)、G D C - 0 8 7 9、P L X - 4 7 2 0、又はソラフェニブ(ネクスバル(登録商標))であってよい。別の態様において、B R A F 阻害剤は、P L X - 4 0 3 2 であってよい。

【図面の簡単な説明】

【0010】

[0010] 本発明の上述の目的と他の目的、特徴、及び利点は、付帯の図(ここでは、同様の参照符号が異なる図を通して同じ部分を意味する)において図解されるような、本発明のいくつかの態様の以下のより個別的な(particular)記載より明らかであろう。この図は、必ずしも一定の比率ではなく、むしろ、本発明の原理を図解することに力点が置かれている。

10

【図1】[0011]図1は、指定濃度でのガネテスピブ(「化合物1」として言及される)又はB E Z 2 3 5 で24時間処理したA 3 7 5 細胞中の指定した分析物のウェスタンブロット分析を示す。

【図2】[0012]図2は、指定濃度でのガネテスピブで24時間処理したA 3 7 5 細胞中の指定した分析物のウェスタンブロット分析を示す。

【図3】[0013]図3は、指定濃度でのガネテスピブ、P L X - 4 0 3 2、又はA Z D 6 2 4 4 で24時間処理したA 3 7 5 細胞中の指定した分析物のウェスタンブロット分析を示す。

【図4】[0014]図4は、ガネテスピブ、P L X - 4 0 3 2、又はそれらの組合せで72時間処理したA 3 7 5 細胞における細胞傷害性の評価を示す。

20

【図5】[0015]図5は、指定濃度でのガネテスピブ、A Z D 6 2 4 4、又はP L X - 4 0 3 2 で24時間処理したR P M I - 7 9 5 1 細胞中の指定した分析物のウェスタンブロット分析を示す。

【図6】[0016]図6は、A 3 7 5 異種移植片移植後のP L X 4 0 3 2 とガネテスピブの組合せによる、有意な生体内処理の結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

定義

他に特定しなければ、本明細書に使用する下記の用語は、以下のように定義される：

30

[0017] 本明細書に使用するように、「アルキル」という用語は、1～10個の炭素原子を有する、飽和又は不飽和で直鎖又は分岐鎖の非環式炭化水素を意味する。代表的な直鎖アルキルには、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、及びn-デシルが含まれ；一方、代表的な分岐鎖アルキルには、イソプロピル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、2,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルペンチル、2,4-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルヘキシル、2,4-ジメチルヘキシル、2,5-ジメチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,2-ジメチルヘキシル、3,3-ジメチルペンチル、3,3-ジメチルヘキシル、4,4-ジメチルヘキシル、2-エチルペンチル、3-エチルペンチル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、4-エチルヘキシル、2-メチル-2-エチルペンチル、2-メチル-3-エチルペンチル、2-メチル-4-エチルペンチル、2-メチル-2-エチルヘキシル、2-メチル-3-エチルヘキシル、2-メチル-4-エチルヘキシル、2,2-ジエチルペンチル、3,3-ジエチルヘキシル、2,2-ジエチルヘキシル、3,3-ジエチルヘキシル、等が含まれる。「(C₁-C₆)アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を有する、飽和で直鎖又は分岐鎖の非環式炭化水素を意味する。本明細書に記載される化合物に含まれるアルキル基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。不飽和アルキルの例には、ビニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブチレニル、1-ペンテニル、2-ペン

40

50

テニル、3 - メチル - 1 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、2 , 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、1 - ヘプテニル、2 - ヘプテニル、3 - ヘプテニル、1 - オクテニル、2 - オクテニル、3 - オクテニル、1 - ノネニル、2 - ノネニル、3 - ノネニル、1 - デセニル、2 - デセニル、3 - デセニル、アセチレニル、プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、3 - メチル - 1 - ブチニル、4 - ペンチニル、1 - ヘキシニル、2 - ヘキシニル、5 - ヘキシニル、1 - ヘプチニル、2 - ヘプチニル、6 - ヘプチニル、1 - オクチニル、2 - オクチニル、7 - オクチニル、1 - ノニニル、2 - ノニニル、8 - ノニニル、1 - デシニル、2 - デシニル、9 - デシニル、等が含まれる。本明細書に記載される化合物に含まれるアルキル基は、1 以上の置換基で置換されていてもよい。

10

【0012】

[0018] 本明細書に使用するように、「シクロアルキル」という用語は、3 ~ 20 個の炭素原子を有する、飽和又は不飽和で単環若しくは多環式(non-aromatic)炭化水素を意味する。代表的なシクロアルキルには、シクロプロピル、1 - メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、オクタヒドロペンタレニル、シクロヘキセニル、シクロオクテニル、シクロヘキシニル、等が含まれる。本明細書に記載される化合物に含まれるシクロアルキル基は、1 以上の置換基で置換されていてもよい。

【0013】

[0019] 本明細書に使用するように、「アルキレン」という用語は、2 つの付加点を有するアルキル基を意味する。「(C₁ - C₆) アルキレン」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。直鎖(C₁ - C₆) アルキレン基が好ましい。アルキレン基の非限定的な例には、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、n - プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、イソプロピレン(-CH₂CH(CH₃)-)、等が含まれる。アルキレン基は、飽和でも不飽和でもあってよくて、1 以上の置換基で置換されていてもよい。

20

【0014】

[0020] 本明細書に使用するように、「低級」という用語は、4 個までの原子を有する基を意味する。例えば、「低級アルキル」は、1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル残基を意味し、「低級アルコキシ」は、「-O-(C₁ - C₄) アルキル」を意味する。

30

【0015】

[0021] 本明細書に使用するように、「ハロアルキル」という用語は、全部を含めて1 個以上の水素残基がハロ基(複数)に置き換わったアルキル基を意味し、ここでそれぞれのハロ基は、-F、-Cl、-Br、及び-I より独立して選択される。例えば、「ハロメチル」という用語は、1 ~ 3 個の水素残基(複数)がハロ基に置き換わったメチルを意味する。代表的なハロアルキル基には、トリフルオロメチル、プロモメチル、1 , 2 - ジクロロエチル、4 - ヨードブチル、2 - フルオロペンチル、等が含まれる。

【0016】

[0022] 本明細書に使用するように、「アルコキシ」は、別の部分へ酸素リンカーを介して付くアルキル基である。本明細書に記載される化合物に含まれるアルコキシ基は、1 以上の置換基で置換されていてもよい。

40

【0017】

[0023] 本明細書に使用するように、「ハロアルコキシ」は、別の部分へ酸素リンカーを介して付くハロアルキル基である。

【0018】

[0024] 本明細書に使用するように、「芳香族環」又は「アリール」という用語は、6 ~ 15 個の炭素原子を含有し、その中の少なくとも1 つの環が芳香族である、単環若しくは多環式炭化水素を意味する。好適なアリール基の例には、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、及びナフチル、並びに、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフチルのような、ベンゾ縮合炭素環式部分が含まれる。本明細書に記

50

載される化合物に含まれるアリール基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。1つの態様において、アリール基は、本明細書では「(C₆)アリール」として言及される、6個の炭素原子を含む、単環式環である。

【0019】

[0025] 本明細書に使用するように、「アラルキル」という用語は、別の基へ(C₁-C₆)アルキレン基によって付くアリール基を意味する。代表的なアラルキル基には、ベンジル、2-フェニル-エチル、ナフト-3-イル-メチル、等が含まれる。本明細書に記載される化合物に含まれるアラルキル基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0020】

[0026] 本明細書に使用するように、「ヘテロシクリル」という用語は、典型的には5~20個の環員と少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、単環式又は多環式で飽和又は不飽和の非芳香族環又は環系を意味する。複素環式環系は、飽和環(複数)又は不飽和の非芳香族環(複数)、又はこれらの混合物を含有し得る。3~10員の複素環は、5個までのヘテロ原子を含有し得て、7~20員の複素環は、7個までのヘテロ原子を含有し得る。典型的には、複素環は、少なくとも1個の炭素原子環員を有する。それぞれのヘテロ原子は、窒素(酸化(例、N(O))又は四級化され得る)、酸素、及び硫黄(スルホキシド及びスルホンが含まれる)より独立して選択される。複素環は、どのヘテロ原子又は炭素原子を介しても付いてよい。代表的な複素環には、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリンジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、等が含まれる。ヘテロ原子は、当業者に知られた保護基で置換されてよく、例えば、窒素原子は、tert-ブトキシカルボニル基で置換されてよい。さらに、本明細書に記載される化合物に含まれるヘテロシクリルは、1以上の置換基で置換されていてもよい。本定義では、そのような置換された複素環式基の安定した異性体だけが考慮される。

10

20

【0021】

[0027] 本明細書に使用するように、「ヘテロアリール」という用語又は類似の用語は、少なくとも1個のヘテロ原子を含有し、その中の少なくとも1つの環が芳香族である、単環式又は多環式の不飽和残基を意味する。多環式ヘテロアリール環は、少なくとも1個のヘテロ原子を含有しなければならないが、多環式ヘテロアリール部分のすべての環がヘテロ原子を含有するに及ばない。それぞれのヘテロ原子は、窒素(酸化(例、N(O))又は四級化され得る)、酸素、及び硫黄(スルホキシド及びスルホンが含まれる)より独立して選択される。代表的なヘテロアリール基には、ピリジル、1-オキソ-ピリジル、フラニル、ベンゾ[1,3]ジオキサニル、ベンゾ[1,4]ジオキサニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソキノリニル、インドゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、テトラゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、キナゾリニル、プリニル、ピロロ[2,3]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、及びベンゾチエニルが含まれる。1つの態様において、複素芳香族環は、5~8員の単環式ヘテロアリール環であってよい。複素芳香族環又はヘテロアリール環の付加点は、炭素原子でもヘテロ原子でもよい。本明細書に記載される化合物に含まれるヘテロアリール基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。本明細書に使用するように、「(C₅)ヘテロアリール」という用語は、その環の少なくとも1個の炭素原子がヘテロ原子(例えば、酸素、硫黄、又は窒素のような)で置き換わっている、5員の複素芳香族環を意味する。代表的な(C₅)ヘテロアリールには、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチ

30

40

50

アゾリル、ピラジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、等が含まれる。本明細書に使用するように、「(C₆)ヘテロアリール」という用語は、その環の少なくとも1個の炭素原子がヘテロ原子(例えば、酸素、窒素、又は硫黄のような)で置き換わっている、6員の芳香族複素環式環を意味する。代表的な(C₆)ヘテロアリールには、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、等が含まれる。

【0022】

[0028] 本明細書に使用するように、「ヘテロアラルキル」という用語は、別の基へ(C₁ - C₆)アルキレンによって付くヘテロアリール基を意味する。代表的なヘテロアラルキルには、2-(ピリジン-4-イル)-プロピル、2-(チエン-3-イル)-エチル、イミダゾール-4-イル-メチル、等が含まれる。本明細書に記載される化合物に含まれるヘテロアラルキル基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。

10

【0023】

[0029] 本明細書に使用するように、「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、-F、-Cl、-Br、又は-Iを意味する。

【0024】

[0030] アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキル基に適した置換基には、本明細書に記載される化合物の反応性にも生理活性にも有意に悪影響を及ぼすことなく、本明細書に記載される安定した化合物を生成する置換基が含まれる。アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルへの置換基の例には、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ(これらのそれぞれは、独立して、置換されていてもよい)、-C(O)NR^{2 8}R^{2 9}、-C(S)NR^{2 8}R^{2 9}、-C(NR^{3 2})NR^{2 8}R^{2 9}、-NR^{3 3}C(O)R^{3 1}、-NR^{3 3}C(S)R^{3 1}、-NR^{3 3}C(NR^{3 2})R^{3 1}、ハロ、-OR^{3 3}、シアノ、ニトロ、-C(O)R^{3 3}、-C(S)R^{3 3}、-C(NR^{3 2})R^{3 3}、-NR^{2 8}R^{2 9}、-C(O)OR^{3 3}、-C(S)OR^{3 3}、-C(NR^{3 2})OR^{3 3}、-OC(O)R^{3 3}、-OC(S)R^{3 3}、-OC(NR^{3 2})R^{3 3}、-NR^{3 0}C(O)NR^{2 8}R^{2 9}、-NR^{3 3}C(S)NR^{2 8}R^{2 9}、-NR^{3 3}C(NR^{3 2})NR^{2 8}R^{2 9}、-OC(O)NR^{2 8}R^{2 9}、-OC(S)NR^{2 8}R^{2 9}、-OC(NR^{3 2})NR^{2 8}R^{2 9}、-NR^{3 3}C(O)OR^{3 1}、-NR^{3 3}C(S)OR^{3 1}、-NR^{3 3}C(NR^{3 2})OR^{3 1}、-S(O)_kR^{3 3}、-OS(O)_kR^{3 3}、-NR^{3 3}S(O)_kR^{3 3}、-S(O)_kNR^{2 8}R^{2 9}、-OS(O)_kNR^{2 8}R^{2 9}、-NR^{3 3}S(O)_kNR^{2 8}R^{2 9}、グアニジノ、-C(O)SR^{3 1}、-C(S)SR^{3 1}、-C(NR^{3 2})SR^{3 1}、-OC(O)OR^{3 1}、-OC(S)OR^{3 1}、-OC(NR^{3 2})OR^{3 1}、-SC(O)R^{3 3}、-SC(O)OR^{3 1}、-SC(NR^{3 2})OR^{3 1}、-SC(S)R^{3 3}、-SC(S)OR^{3 1}、-SC(O)NR^{2 8}R^{2 9}、-SC(NR^{3 2})NR^{2 8}R^{2 9}、-SC(S)NR^{2 8}R^{2 9}、-SC(NR^{3 2})R^{3 3}、-OS(O)_kOR^{3 1}、-S(O)_kOR^{3 1}、-NR^{3 0}S(O)_kOR^{3 1}、-SS(O)_kR^{3 3}、-SS(O)_kOR^{3 1}、-SS(O)_kNR^{2 8}R^{2 9}、-OP(O)(OR^{3 1})₂、又は-SP(O)(OR^{3 1})₂が含まれる。加えて、アルキル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロシクリル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アラルキル、及びヘテロアラルキル基のどの飽和部分も、=O、=S、又は=N-R^{3 2}で置換されてよい。それぞれのR^{2 8}及びR^{2 9}は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルであり、ここでR^{2 8}又はR^{2 9}によって表されるそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアルキルは、独立して、置換されてい

20

30

40

50

もよい。それぞれの R^{30} 、 R^{31} 、及び R^{33} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルであり、ここで R^{30} 又は R^{31} 又は R^{33} によって表されるそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、及びヘテロアラルキルは、独立して、未置換であってもよい。それぞれの R^{32} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-C(O)R^{33}$ 、 $-C(O)NR^{28}R^{29}$ 、 $-S(O)_kR^{33}$ 、又は $-S(O)_kNR^{28}R^{29}$ であり、ここで R^{32} によって表されるそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、及びヘテロアラルキルは、独立して、置換されていてもよい。変数 k は、0、1、又は2である。いくつかの態様において、好適な置換基には、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ ハロアルコキシ、 $C_1 - C_4$ ヒドロキシアルキル、ハロ、又はヒドロキシルが含まれる。

10

20

30

40

50

【0025】

[0031] ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基が窒素原子を含有する場合、それは、置換されていても未置換であってもよい。ヘテロアリール基の芳香族環中の窒素原子が置換基を有する場合、該窒素は、酸化されていても、四級窒素であってもよい。

【0026】

[0032] 他に示さなければ、反応性の官能基（例えば、カルボキシ、ヒドロキシ、チオール、及びアミノ部分のような）を含有する本明細書に記載される化合物には、その対応する保護化誘導体も含まれる。「保護化誘導体」は、単数又は複数の反応部位が1以上の保護基でブロックされた化合物である。ヒドロキシル基に適した保護基の例には、ベンジル、メトキシメチル、アリル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、アセテート、等が含まれる。好適なアミン保護基の例には、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、tert-ブチル、ベンジル、及びフルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) が含まれる。好適なチオール保護基の例には、ベンジル、tert-ブチル、アセチル、メトキシメチル、等が含まれる。当業者には、他の好適な保護基がよく知られていて、T. W. Green「有機合成の保護基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)」(ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、1981)に見出されるものが含まれる。

【0027】

[0033] 本明細書に使用するように、「本明細書に記載される化合物（複数）」という用語又は類似の用語は、式(I)若しくは(Ia)の化合物又は表1若しくは表2中の化合物、又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩に言及する。この態様の範囲にまた含まれるのは、式(I)若しくは(Ia)の化合物又は表1若しくは表2中の化合物の溶媒和物、包接化合物、水和物、多形、プロドラッグ、又は保護化誘導体である。

【0028】

[0034] 本明細書に記載される化合物は、1以上のキラル中心及び/又は二重結合を含有する場合があつて、それ故に、二重結合異性体（即ち、幾何異性体）、鏡像異性体、又はジアステレオマーのような立体異性体として存在する場合がある。本明細書に記載される化合物が含まれる、本明細書に示すそれぞれの化学構造には、対応する化合物の鏡像異性体、ジアステレオマー、及び幾何異性体のすべて、即ち、立体化学的に純粋な形態（例えば、幾何学的に純粋な、鏡像異性的に純粋な、又はジアステレオマーとして純粋な形態）と異性体の混合物（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び幾何異性体の混合物）の両方が含まれる。ある事例では、一方の鏡像異性体、ジアステレオマー、又は幾何異性体が他の異性体と比べて、優れた活性又は改善された毒性若しくは動態プロファイルを保有するものである。そのような事例では、本明細書に記載される化合物のそのような鏡

像異性体、ジアステレオマー、及び幾何異性体が好ましい。

【0029】

[0035] 開示化合物が構造によって命名又は図示される場合、該化合物又はその医薬的に許容される塩の溶媒和物（例、水和物）も含まれると理解されたい。「溶媒和物」は、溶媒分子が結晶化の間に結晶格子の中へ組み込まれた結晶型を意味する。溶媒和物には、水、又はエタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、及び酢酸エチルのような非水溶媒を含めてよい。溶媒和物の結晶格子へ取り込まれた溶媒分子が水である場合、それは、典型的には、「水和物」と呼ばれる。水和物には、化学量論的水和物、並びに可変量の水を含有する組成物が含まれる。

【0030】

[0036] 開示化合物が構造によって命名又は図示される場合、該化合物は、その溶媒和物も含めて、その結晶型、非結晶型、又はこれらの混合物で存在し得ると理解されたい。該化合物又は溶媒和物は、多形性（即ち、異なる結晶型で生じる能力）を明示する場合もある。これらの異なる結晶型は、典型的には、「多形」として知られている。構造によって命名又は図示される場合、開示される化合物及び溶媒和物（例、水和物）には、そのすべての多形も含まれると理解されたい。多形は、同一の化学組成を有するが、結晶固体状態のパッキング、幾何学的配置、及び他の記述的特性において異なる。故に、多形は、形状、密度、硬度、変形能、安定性、及び溶解の特性といった異なる物理特性を有し得る。多形は、典型的には、異なる融点、IRスペクトル、及びX線粉末回折パターンを明示して、これを同定のために使用し得る。当業者は、例えば、化合物を結晶させるのに使用する条件を変化させるか又は調整することによって、異なる多形が生成され得ることを理解されよう。例えば、温度、気圧、又は溶媒の変化は、異なる多形をもたらす場合がある。加えて、ある条件の下では、ある多形が別の多形へ自発的に変換する場合がある。

【0031】

[0037] 開示化合物が構造によって命名又は図示される場合、該化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、又は多形の包接化合物（「包含化合物」）も含まれると理解されたい。「包接化合物」は、ゲスト分子（例、溶媒又は水）がその中に捕捉された空間（例、チャンネル）を含有する結晶格子の形態をした、本明細書に記載される化合物又はその塩を意味する。

【0032】

[0038] 本明細書に使用するように、そして他に示さなければ、「プロドラッグ」という用語は、ある生物学的条件（試験管内又は生体内）の下で加水分解する、酸化される、又は他のやり方で反応して本明細書に記載される化合物を提供することができる、化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学的条件下でのそのような反応時に活性になっても、その未反応型で活性を有してもよい。本発明において考慮されるプロドラッグの例には、生物加水分解性アミド、生物加水分解性エステル、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性カーボネート、生物加水分解性ウレイド、及びリン酸塩類似体のような生物加水分解性部分を含む、式（I）若しくは（Ia）の化合物又は表1若しくは表2中の化合物の類似体又は誘導体が含まれる。プロドラッグは、典型的には、「バーガーの医化学及び医薬探索（Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery）」（Manfred E. Wolff 監修、第5版（1995））172-178, 949-982 によって記載される方法のような、よく知られた方法を使用して製造することができる。

【0033】

[0039] 冠詞（「a」、「an」、及び「the」）は、文脈によって他に明瞭に示されなければ、その冠詞の文法上の対象が1つ、又は1つより多い（即ち、少なくとも1つ）ことを意味するために本明細書において使用される。例を挙げると、「要素（an element）」は、1つの要素又は1つより多い要素を意味する。

【0034】

[0040] 「～が含まれる」という用語は、本明細書において、「限定されないが、～が含まれる」という句を意味するために使用されて、その句と交換可能的に使用される。

【 0 0 3 5 】

[0041] 「又は」という用語は、本明細書において、文脈が明瞭に他のように示さなければ、「及び／又は」という用語を意味するために使用されて、その用語と交換可能的に使用される。

【 0 0 3 6 】

[0042] 「～のような」という用語は、本明細書において、「限定されないが、～のような」という句を意味するために使用されて、その句と交換可能的に使用される。

【 0 0 3 7 】

[0043] 具体的に述べられないか又は文脈より明らかでなければ、本明細書に使用するように、「約」という用語は、当該技術分野における通常の許容範囲内として、例えば、平均値の2標準偏差以内として理解される。「約」は、表示値の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、又は0.01%以内として理解され得る。文脈より他の点で明瞭でなければ、本明細書に提示されるすべての数値は、「約」という用語によって修飾され得る。

10

【 0 0 3 8 】

[0044] 本明細書に使用するように、「被験者」、「患者」、及び「哺乳動物」という用語は、交換可能的に使用される。「被験者」及び「患者」という用語は、動物（例、ニワトリ、ウズラ、シチメンチョウのようなトリ、又は哺乳動物）、好ましくは、非霊長動物（例、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、モルモット、ラット、ネコ、イヌ、及びマウス）及び霊長動物（例、サル、チンパンジー、及びヒト）が含まれる哺乳動物、そしてより好ましくは、ヒトを意味する。ある態様において、被験者は、家畜（例、ウマ、ウシ、ブタ、又はヒツジ）又はペット（例、イヌ、ネコ、モルモット、又はウサギ）のような非ヒト動物である。別の態様において、被験者は、ヒトである。

20

【 0 0 3 9 】

[0045] 本明細書に使用するように、「H s p 9 0」には、約90キロダルトンの量を有する熱ショックタンパク質のファミリーの各メンバーが含まれる。例えば、ヒトにおいて、高度に保存されたH s p 9 0ファミリーには、細胞質のH s p 9 0 及びH s p 9 0 アイソフォーム、並びにG R P 9 4（これは、小胞体に見出される）及びH S P 7 5 / T R A P 1（これは、ミトコンドリアのマトリックスに見出される）が含まれる。

30

【 0 0 4 0 】

[0046] 癌原遺伝子のR a fファミリー（A - r a f、B - r a f、及びC - r a f）が初めて同定されたのは、マウス肉腫ウイルス3 6 1 1の形質転換遺伝子であるv - r a fとのその相同性によりC - r a fが発見されたときである。後に、v - r a fプローブを使用する低ストリンジェンシー条件下でc D N AライブラリーについてスクリーニングすることによってA - r a fが発見されて、B - r a fは、トリレトロウイルス、M i l l H i l l N o . 2中の形質転換遺伝子であるC - R m i lとのその相同性により発見された。R a fファミリーのタンパク質は、細胞分裂の上方調節と増殖を介した多くのヒト癌の創生及び進行との関連が示唆されてきた、本明細書において「MAPキナーゼ経路」として言及されるR a s / R a f / M E K / E R K経路（M E Kは、「MAPK / E R Kキナーゼ」を表して、E R Kは、「細胞外調節キナーゼ」を表す）に参与している。すべてのr a fタンパク質がセリン／スレオニンキナーゼであって、MAPキナーゼ経路を活性化することが可能である。しかしながら、B - r a fは、この経路を活性化するとき、A - r a f又はC - r a fよりずっと強力であって、癌においては、B - r a fをコードする遺伝子中の突然変異がより一般的である。例えば、悪性黒色腫の60%～70%、未分化甲状腺癌の83%、甲状腺乳頭癌の35%～69%、結腸癌の4%～16%、低グレード卵巣癌の63%、パレット食道癌の15%、急性骨髄性白血病の4%、頭頸部扁平上皮癌の3～4.8%、非小細胞肺癌の2%～3%、胃癌の2%、非ホジキンリンパ腫の2%でB - r a f突然変異が同定されていて、神経膠腫、肉腫、乳癌、胆管癌、及び肝臓癌においてもそれが報告されてきた。ヒト癌において見出されてきたB - r a f中のほとんどの突然変異は、キナーゼドメイン中で生じる点突然変異であって、いくつかの調

40

50

節リン酸化部位 (S 4 4 6、S 4 4 7、D 4 4 8、D 4 4 9、T 5 9 9、及び S 6 0 2) を含有する遺伝子のエクソン 1 1 及び 1 5 に密集している (Beeram, et al., Journal of Clinical Oncology (2005), 23(27): 6771-6790)。最も頻発する突然変異は、B R A F 遺伝子における突然変異の 8 0 % より多くを占めて、B - r a f における V 6 0 0 E 突然変異を生じる、T 1 7 9 9 A 塩基転換型突然変異である。V 6 0 0 E は、G e n B a n k ヌクレオチド配列、N M 0 0 4 3 3 3 における過誤によりかつては V 5 9 9 E と呼称された (遺伝子突然変異は、T 1 7 9 6 A と呼称された)。訂正された G e n B a n k 配列は N T 0 0 7 9 1 4 であって、このタンパク質突然変異は V 6 0 0 E と呼称されて、遺伝子突然変異は、T 1 7 9 9 A と呼称されている。本明細書では、この訂正された番号付けを使用する。この突然変異は、それにより負に荷電した残基が 2 つのリン酸化活性化部位、T 5 9 9 及び S 6 0 2 の近傍に挿入されて、構成的に活性な B - r a f を R a s 非依存的なやり方で生じるので、B - r a f の活性化セグメントにおいてリン酸化を模倣するものと考えられている (Xing, M., Endocrine-Related Cancer (2005), 12: 245-262)。

10

【 0 0 4 1 】

[0047] 癌細胞を 1 7 A A G で処理すると、B - r a f の分解を刺激することが示されて、B - r a f の突然変異型は、野生型よりも分解を受け易いことが示された。例えば、V 6 0 0 E 突然変異を含有する黒色腫細胞系の A 3 7 5 を 1 7 A A G で処理すると、B - r a f は、野生型 B - r a f を含有する C H L 細胞中より速やかに分解された。他の B - r a f 突然変異体 (例、V 6 0 0 D、G 4 6 9 A、G 4 6 9 E、G 5 9 6 R、G 4 6 6 V、及び G 5 9 4 V) も、C O S 細胞中へ遺伝子導入されるとき、野生型の B - r a f より速やかに分解されることが見出された。しかしながら、B - r a f 突然変異体の E 5 8 6 K 及び L 5 9 7 V は、細胞を 1 7 A A G で処理したときに、分解を受け易くはなかった。故に、野生型 B - r a f は、その活性化型において H s p 9 0 のクライアントタンパク質であって、B - r a f のほとんどの突然変異型は、折り畳み、安定性、及び / 又は機能に関して、その野生型タンパク質よりも、H s p 9 0 に依存していると考えられている (Dias, et al., Cancer Res. (2005), 65(23): 10686-10691)。本発明において使用されるような B - r a f 阻害剤には、P L X - 4 0 3 2 (ベムラフェニブ、C A S 番号: 9 1 8 5 0 4 - 6 5 - 1)、G D C - 0 8 7 9 (C A S 番号: 9 0 5 2 8 1 - 7 6 - 7)、P L X - 4 7 2 0 (C A S 番号: 9 1 8 5 0 5 - 8 4 - 7)、及びソラフェニブ (ネクサパール (登録商標)) (C A S 番号: 4 7 5 2 0 7 - 5 9 - 1) が含まれる。

20

30

【 0 0 4 2 】

[0048] 「c - K i t」又は「c - K i t キナーゼ」という用語は、好ましくは、幹細胞因子 (S C F) がその細胞外ドメインへ結合したときに活性化される膜受容体タンパク質チロシンキナーゼを意味する。Yarden, et al., Embo. J., (1987) 11: 3341-3351; Qiu, et al., Embo. J., (1988) 7: 1003-1011。c - K i t キナーゼのアミノ酸配列の全長は、好ましくは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Yarden, et al.; 及び Qiu, et al. に示される通りである。c - K i t キナーゼの突然変異バージョンも「c - K i t」又は「c - K i t キナーゼ」という用語に含まれて、以下の 2 つのクラスへ該当するものが含まれる: (1) ヒト c - K i t キナーゼのコドン 8 1 6 に、又は他の生物種におけるその同等の位置に単一のアミノ酸置換を有するもの (Ma, et al., J. Invest Dermatol., (1999) 112: 165-170)、及び (2) 該タンパク質の推定膜近傍 z 鎖に関連する突然変異を有するもの (Ma, et al., J. Biol. Chem., (1999) 274: 13399-13402)。上記刊行物のいずれも、あらゆる図を含めて、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【 0 0 4 3 】

[0049] 本明細書に使用するように、「B C R - A B L」は、フィラデルフィア染色体を生じる、第 9 染色体上の c - A B L タンパク質チロシンキナーゼ由来の遺伝子配列の第 2 2 染色体上の B C R 配列への転座より生じる融合タンパク質である。米国特許出願シリアル番号 1 0 / 1 9 3 , 6 5 1 (2 0 0 2 年 7 月 9 日出願) の図 1 には、ヒト B C R、A B L、及び B C R - A B L の概略図を見ることができる。B C R 遺伝子中の断裂点に依存

50

して、BCR - ABL融合タンパク質は、サイズにおいて185 ~ 230 kDへ変化し得るが、それらは、形質転換活性のためには、少なくともBCR由来のOLIDメインとABL由来のTKドメインを含有しなければならない。ヒトにおいて見出される最も一般的なBCR - ABL遺伝子産物は、P230 BCR - ABL、P210 BCR - ABL、及びP190 BCR - ABLである。P210 BCR - ABLはCMLに特有であって、P190 BCR - ABLはALLに特有である。

【0044】

[0050] FLT3キナーゼは、細胞増殖の調節及び刺激に關与するチロシンキナーゼ受容体である。Gilliland, et al., Blood (2002), 100: 1532-42。FLT3キナーゼは、その細胞外領域に5つの免疫グロブリン様ドメインを有する上に、その細胞質ドメインの中央に75 ~ 100個のアミノ酸の挿入領域を有する。FLT3キナーゼは、FLT3リガンドの結合時に活性化されて、それが受容体の二量体化を引き起こす。FLT3キナーゼのFLT3リガンドによる二量体化は、細胞内キナーゼ活性だけでなく、Stat5、Ras、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(PI3K)、Erk2、Akt、MAPK、SHC、SHP2、及びSHIPが含まれる下流基質のカスケードを活性化する。Rosnet, et al., Acta Haematol. (1996), 95: 218; Hayakawa, et al., Oncogene (2000), 19: 624; Mizuki, et al., Blood (2000), 96: 3907; Gilliland, et al., Curr. Opin. Hematol. (2002), 9: 274-81。膜結合性と可溶性の両方のFLT3リガンドが結合し、二量体化して、その後でFLT3キナーゼを活性化する。

【0045】

[0051] FLT3キナーゼを発現する正常細胞には、未熟造血細胞(典型的には、CD34+細胞)、胎盤、生殖腺、及び脳が含まれる。Rosnet, et al., Blood (1993), 82: 1110-19; Small, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1994), 91: 459-63; Rosnet, et al., Leukemia (1996), 10: 238-48。しかしながら、FLT3キナーゼを介した増殖の効率的な刺激には、典型的には、他の造血成長因子又はインターロイキンが必要とされる。FLT3キナーゼはまた、樹状細胞の増殖及び分化のその調節を通して、免疫機能において必須の役割を担う。McKenna, et al., Blood (2000), 95: 3489-497。数多くの造血系悪性腫瘍がFLT3キナーゼを発現するが、それが最も顕著であるのは、AMLである。Yokota, et al., Leukemia (1997), 11: 1605-09。他のFLT3発現性の悪性腫瘍には、前駆B細胞性急性リンパ芽球性白血病、骨髓異形成性白血病、T細胞急性リンパ芽球性白血病、及び慢性骨髓性白血病が含まれる。Rasko, et al., Leukemia (1995), 9: 2058-66。

【0046】

[0052] 血液系悪性腫瘍に関連したFLT3キナーゼ突然変異は、活性化突然変異である。言い換えると、FLT3キナーゼは、FLT3リガンドによる結合及び二量体化を必要とせずに構成的に活性化されていて、それ故に、細胞が継続的に増殖するように刺激する。2種類の活性化突然変異が同定されてきた：遺伝子内縦列重複(ITD)とキナーゼドメインの活性化ループ中の点突然変異である。本明細書に使用するように、「FLT3キナーゼ」という用語は、野生型FLT3キナーゼと(活性化突然変異を有するFLT3キナーゼのような)突然変異体FLT3キナーゼの両方を意味する。本発明で提供される化合物は、不適正なFLT3活性によって特徴付けられる、増殖性障害のような病態を治療するのに有用である。不適正なFLT3活性には、細胞中のFLT3の増加又は新生(de novo)発現より生じるFLT3活性の亢進、FLT3発現又は活性の増加、及び構成的な活性化をもたらすFLT3突然変異が含まれる。不適正又は異常なFLT3リガンドとFLT3レベル若しくは活性の存在は、当該技術分野でよく知られた方法を使用して決定することができる。例えば、異常に高いFLT3レベルは、市販のELISAキットを使用して決定することができる。FLT3レベルはまた、フリーサイトメトリー分析、免疫組織化学分析、及びin situ ハイブリダイゼーション技術を使用して決定することができる。

【0047】

[0053] 「表皮増殖因子受容体」又は「EGFR」は、本明細書に使用するように、米国特許出願番号：10/923,354（2004年8月20日出願）の表1に示されるEGFR Genbankアクセッション番号によってコードされるような、EGFR若しくはEGFRファミリーの活性を有する、あらゆる表皮増殖因子受容体（EGFR）タンパク質、ペプチド、又はポリペプチド（例、Her1、Her2、Her3、及び/又はHer4）、又はEGFR遺伝子に由来する、及び/又はEGFR転座によって産生される他のあらゆるEGFR転写産物を意味する。「EGFR」という用語にはまた、EGFRアイソフォーム（例、Her1、Her2、Her3、及び/又はHer4）、突然変異体EGFR遺伝子、EGFR遺伝子のスプライス変異体、及びEGFR遺伝子多形現象に由来する他のEGFRタンパク質、ペプチド、又はポリペプチドが含まれると企図される。

10

【0048】

[0054] EGFRは、細胞の増殖、分化、及び生存において必須の役割を担う増殖因子受容体の受容体チロシンキナーゼファミリーの1型亜群のメンバーである。これら受容体の活性化は、典型的には、特異的なリガンド結合を介して生じ、受容体ファミリーメンバー間のヘテロ若しくはホモ二量体化をもたらして、このチロシンキナーゼドメインの後続の自己リン酸化を伴う。EGFRへ結合する特異的なリガンドには、表皮増殖因子（EGF）、トランスフォーミング増殖因子（TGF）、アンフィレギュリン、及びある種のウイルス増殖因子が含まれる。EGFRの活性化は、細胞増殖（ras/raf/MAPキナーゼ経路）及び生存（PI3キナーゼ/Akt経路）の両方に関連する細胞内シグナル伝達経路のカスケードの引き金になる。このファミリーのメンバーは、EGFRとHER2を含めて、細胞の形質転換に直接的に関連するとみなされてきた。

20

【0049】

[0055] いくつかのヒトの悪性腫瘍は、EGFRの異常又は過剰な発現、及び/又はその特異的なリガンドの過剰発現と関連付けられている。Gullick, Br. Med. Bull. (1991), 47: 87-98; Modjtahedi & Dean, Int. J. Oncol. (1994), 4: 277-96; Salomon, et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. (1995), 19: 183-232。頭頸部癌、乳癌、結腸癌、前立腺癌、肺癌（例、NSCLC、腺癌、及び扁平上皮肺癌）、卵巣癌、消化管癌（胃癌、結腸癌、膵臓癌）、腎細胞癌、膀胱癌、神経膠腫、婦人科系癌、及び前立腺癌が含まれる数多くのヒト癌では、EGFRの異常又は過剰な発現が予後不良と関連付けられてきた。いくつかの事例では、腫瘍EGFRの過剰発現が化学療法抵抗性と予後不良の両方と相関していた。Lei, et al., Anti-cancer Res. (1999), 19:221-28; Veale, et al., Br. J. Cancer (1993); 68:162-65。EGFRにおける突然変異も、多くの種類の癌と関連付けられている。例えば、粘液非産生性BAC患者では、EGFR突然変異がごく一般的である。Finberg, et al., J. Mol. Diagnostics (2007) 9(3): 320-26。

30

【0050】

[0056] c-Metは、Met癌原遺伝子によってコードされる受容体チロシンキナーゼであって、肝細胞増殖因子（HGF）[細胞分散因子（SF）とも呼ばれる]の生物学的効果を伝達する。その教示全体が参照により本明細書に組み込まれる、Jiang et al., Crit. Rev. Oncol. Hemtol. 29: 209-248 (1999)。c-MetとHGFは、数多くの組織で発現されているが、それらの発現は、通常、上皮起源の細胞と間葉起源の細胞にそれぞれ主に限られている。c-MetとHGFは、正常な哺乳動物の発生に必要とされて、細胞遊走、細胞の増殖及び生存、形態分化、及び三次元管状構造の組織化（例、腎尿細管細胞、腺形成、等）に重要であることが示されてきた。c-Met受容体は、数多くのヒト癌において発現されることが示されてきた。c-Metとそのリガンド、HGFはまた、多様なヒト癌（特に、肉腫）において上昇されたレベルで同時発現されていることが示されてきた。しかしながら、その受容体とリガンドは、通常、異なる細胞種によって発現されるので、c-Metのシグナル伝達は、ごく一般的には、腫瘍-間質（腫瘍-宿主）相互作用によって調節されている。さらに、ヒト癌の亜集合では、c-Met遺伝子の増幅、突然変異、及び再編成が観測されてきた。c-Metキナーゼを活性化する生殖細胞変

40

50

異のある家系は、多数の腎臓腫瘍だけでなく他の組織中の腫瘍を起こしやすい。数多くの研究によって、c - M e t 及び / 又は H G F / S F の発現が異なる種類の癌（肺癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、肝臓癌、膵臓癌、脳腫瘍、腎臓癌、卵巣癌、胃癌、皮膚癌、及び骨癌が含まれる）の疾患進行の状態と関連付けられてきた。さらに、肺癌、肝臓癌、胃癌、及び乳癌が含まれる、いくつかの主要なヒト癌では、c - M e t 又は H G F の過剰発現が不良な予後及び疾患アウトカムに関連することが示されてきた。

【 0 0 5 1 】

[0057] 未分化リンパ腫キナーゼ (A L K) チロシンキナーゼ受容体は、ヒトにおいて、A L K 遺伝子によってコードされる酵素である。2 ; 5 染色体転座は、しばしば、未分化大細胞型リンパ腫 (A L C L) と関連付けられる。この転座より、A L K (未分化リンパ腫キナーゼ) 遺伝子とヌクレオホスミン (N P M) 遺伝子からなる融合遺伝子が創出される (第二染色体に由来する A L K の 3 ' 半分が第五染色体由来の N P M の 5 ' 部分へ融合する) 。この N P M - A L K 融合遺伝子の産物は、発癌性である。e m l 4 転座のような、A L K 遺伝子の他のあり得る転座も、癌に関連している可能性がある。

【 0 0 5 2 】

[0058] 癌における A L K の全般的な役割についてはすでに記載されている。例えば、Pulford et al., J. Cell Physiol. 199(3): 330-358 (2004) を参照のこと。非小細胞肺癌 (N S C L C) 、びまん性大細胞型 B 細胞型リンパ腫 (D L B C L) 、未分化大細胞型リンパ腫 (A L C L) 、神経芽腫 (N B L) 、及び炎症性筋線維芽細胞性腫瘍 (I M T) 、非ホジキンリンパ腫 (N H L) 、及び食道扁平上皮癌 (E S C C) が含まれる、多くの小児癌及び成人癌では、未分化リンパ腫キナーゼ (A L K) 遺伝子における異常が確定された病因的役割を有する。上記の疾患は、米国だけで毎年 2 5 万件より多い新たな癌診断数を占める。

【 0 0 5 3 】

[0059] より特別には、非小細胞肺癌では、E M L 4 - A L K 転座と K I F 5 B - A L K 転座が見出されてきた。例えば、Mano H., Cancer Sci. 2008 Dec; 99 (12): 2349-55; Takeuchi K et al., Clin Cancer Res. 2009 May 1; 15(9): 3143-9 を参照のこと。D L B C L では、C L T C - A L K 突然変異が見出されている。例えば、Rudzki Z et al., Pol J Pathol. 2005; 56(1): 37-45 を参照のこと。A L C L では、N P M - A L K 、 M S N - A L K 、及び他の突然変異が見出されてきた。例えば、Lamant L et al., Genes C hromosomes Cancer. 2003 Aug; 37(4): 427-32; Webb TR et al. Expert Rev AntiCancer Ther 2009 Mar; 9(3): 331-56 を参照のこと。食道扁平上皮癌 (E S C C) では、T P M 4 - A L K 突然変異が見出されてきた。例えば、Li R, Morris SW., Med Res Rev. 2008 May; 28(3): 372-412 を参照のこと。N B L では、F 1 1 7 4 L 、 R 1 2 7 5 Q 、及び他の突然変異が見出されてきた。例えば、Van Roy N et al. Genome Med 2009 July 27; 1(7): 74 を参照のこと。I M T では、T P M 3 - A L K 、 T P M 4 - A L K 、 C L T C - A L K 、 R a n B P 2 - A L K 、及び T P M 4 - A L K の突然変異が見出されてきた。例えば、Gleason BC, Hornick JL. J Clin Pathol 2008 Apr; 61(4): 428-37 を参照のこと。A L K 遺伝子又は遺伝子産物におけるこれらの改変、突然変異、又は再編成の検出及び同定の方法は、上記に明らかにした参考文献と其中で引用された参考文献に見出すことができる。

【 0 0 5 4 】

[0060] K R A S 癌遺伝子 (カーステン・ラット肉腫ウイルス遺伝子の細胞相同体) は、多様な癌の発生において必須の遺伝子であって、この遺伝子の突然変異状態は、多くの癌の重要な特徴である。この遺伝子の突然変異状態は、いくつかの癌について診断、予後、及び予測の情報を提供する可能性がある。K R A S 遺伝子は、遺伝子ファミリー (K R A S 、 N R A S 、及び H R A S) の一員である。K R A S は、細胞外の情報 (cues) を統合して細胞内シグナル伝達経路を活性化して、細胞の増殖、分化、及び生存を調節する低分子グアノシン三リン酸 (G T P) - 結合タンパク質の集合体である、R A S 癌遺伝子ファミリーの一員である。K R A S では、主としてアミノ酸残基 G 1 2 、 G 1 3 、又は Q 6

1での単一アミノ酸置換として生じる、形質転換能力を付与する機能獲得型突然変異がしばしば観測される。K R A Sの構成的な活性化は、R A F / M E K / E R K及びP I 3 K / A K T / m T O Rのカスケードが含まれる、腫瘍形成を促進する下流のシグナル伝達経路の永続的な刺激をもたらす。N S C L Cでは、K R A S突然変異がごく広汎に(20~30%)認められて、好ましくない臨床アウトカムと関連付けられている。N S C L C腫瘍では、K R A S中の突然変異がE G F R中のそれと相互に排他的であるらしいが、より重要には、それらは、標的指向されたE G F R T K I療法に対する初回耐性の説明となる可能性がある。膵臓癌(約65%)、結腸癌(約40%)、肺癌(約20%)、及び卵巣癌(約15%)が含まれる多種類の癌では、K R A S遺伝子中の突然変異が一般的である。

10

【0055】

[0061] E G F R、K R A S、B R A F、及び/又はA L Kの過剰発現及び/又は突然変異の検出及び/又は同定の方法及び手順は、文献に知られていて、当業者によって容易に行うことができる。例えば、米国特許第7,700,339号;5,529,925号;5,770,421号;米国特許出願公開公報番号:US2011/0110923;Palmer et al, Biochem. J. (2009), 345-361; Koivunen et al, Clin. Can. Res., 2008, 14, 4275-4283; Anderson, Expert Rev. Mol. Diagn. 11(6), 635-642(2011); Pinto et al, Cancer Genetics 204 (2011), 439-446; Rekhtman et al; Clin Cancer Res 2012; 18: 1167-1176; Massarelli et al, Clin Cancer Res 2007; 13: 2890-2896; Lamy et al, Modern Pathology (2011) 24, 1090-1100; Balschun et al, Expert Rev. Mol. Diagn. 11(8), 799-802 (2011); Vakiani et al, J Pathol 2011; 223, 219-229; Okudela et al, Pathology International 2010; 60: 651-660; John et al, Oncogene (2009) 28, S14-S23; Jimeno et al, J. Clin. Oncol. 27, 1130-1135 (2009); Van Krieken et al, Virchows Archiv. 453, 417-431 (2008);及び、上記に明らかにした参考文献に引用された参考文献を参照のこと。当該技術分野では、E G F R突然変異又はA L K突然変異を構成する発現増加の閾値がよく知られている。さらに、ある癌においてE G F R突然変異が検出されたならば、同じ癌においてK R A S突然変異は、消失するということが一般に認められている。逆に言えば、被験者由来の癌においてK R A S突然変異が陽性と同定されたならば、さらなるE G F R関連の同定に従事することは、必要でない。同様の原則を癌におけるA L K突然変異へ適用することができる。即ち、癌においてA L K突然変異が検出されたならば、E G F R又はK R A Sの突然変異が関与していることは、きわめて稀である。別の言い方をすると、癌においてA L K突然変異が陽性と同定されたならば、同じ癌におけるE G F R突然変異又はK R A S突然変異についてのさらなる同定は、必要でない。

20

30

【0056】

[0062] 本明細書に使用するように、「増殖性障害」又は「過剰増殖性障害」及び他の同等の用語は、細胞の病理学的な増殖が関与する疾患又は医学的状态を意味する。増殖性障害には、癌、平滑筋細胞増殖、全身硬化症、肝硬変、成人呼吸窮迫症候群、特発性心筋症、紅斑性狼瘡、網膜症(例えば、糖尿病性網膜症、又は他の網膜症)、心肥大、良性前立腺肥大及び卵巣嚢腫のような生殖系関連障害、肺線維症、子宮内膜症、線維腫症、過誤腫、リンパ管腫症、サルコイドーシス、及びデスマイド腫瘍が含まれる。非癌性増殖性障害にはまた、乾癬及びその多様な臨床型といった皮膚中の細胞の過剰増殖、ライター症候群、毛孔性紅色皰癬疹、角化障害の過剰増殖変異型(例、日光角化症、老人性角化症)、強皮症、等が含まれる。1つの態様において、増殖性障害は、癌である。

40

【0057】

[0063] ある態様において、本発明は、本明細書に記載されるようなH s p 9 0阻害剤及びB R A F阻害剤の組合せの有効量を被験者へ投与することを含んでなる、該被験者において増殖性障害を治療する方法を提供する。ある態様において、増殖性障害は、癌である。ある態様において、癌は、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍(G I S T)、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、

50

頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、精巣腫瘍、卵巣癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、又は結腸癌であってよい。ある態様において、癌は、固形癌、胃癌、膀胱癌、卵巣癌、黒色腫、又は結直腸癌であってよい。ある態様において、癌は、結腸癌であってよい。ある態様において、癌は、転移性結直腸癌であってよい。ある態様において、癌は、膀胱癌であってよい。ある態様において、癌は、固形癌であってよい。ある態様において、癌は、胃癌であってよい。別の態様において、癌は、黒色腫であってよい。別の態様において、黒色腫は、BRAF突然変異を有する場合がある。ある態様において、癌は、EGFR、K-ras、PI3K、ALK、HER2neu、及び/又はB-Rafタンパク質に突然変異又は転座を有する場合がある。開示の方法のいくつかは、その癌が「薬剤耐性」又は「多剤耐性」になった被験者を治療するのに特に有効であってよい。ある抗癌剤へ最初は反応した癌がその抗癌剤に対して抵抗性になると、その癌を有する被験者を治療するのにその抗癌剤はもはや有効でない。例えば、多くの腫瘍が、最初は抗癌剤での治療へ反応して大きさが減少するか又は寛解へ移行する場合さえあるが、結局はその薬物に対する抵抗性を発現するものである。「薬剤耐性」腫瘍は、抗癌剤の増加投与量の投与にもかかわらず、一見寛解へ移行した後でその増殖が再開すること、及び/又は再び出現することを特徴とする。2種以上の抗癌剤に対する抵抗性を発現した癌は、「多剤耐性」であると言われる。例えば、3種以上の抗癌剤、しばしば5種以上の抗癌剤、そして時には10種以上の抗癌剤に対して癌が抵抗性になるのは、普通のことである。

10

【0058】

[0064] 増殖性の疾患及び癌を治療するために、他の抗増殖又は抗癌療法を本発明の医薬組合せと組み合わせてよい。本発明の新規抗癌剤との組合せにおいて使用し得る他の療法又は抗癌剤には、外科療法、放射線療法（限定されないが、 γ -放射線、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、陽子線療法、小線源療法、全身の放射性同位体が含まれる）、内分泌療法、生体応答調節剤（限定されないが、インターフェロン類、インターロイキン類、及び腫瘍壊死因子（TNF）が含まれる）、温熱療法及び冷凍療法、どの逆効果も弱める薬剤（例、制吐薬）、及び他の承認済み化学療法薬が含まれる。ある態様において、本発明の医薬組合せは、DFMO、バンデタニブ、トラスツズマブ、テモダール、デキサメタゾン、エピルビシン、イホスファミド、ミトキサントロン、ポリノスタット、インターフェロン、リツキシマブ、プレドニゾン、シクロホスファミド、ベンダムスチン、アドリアマイシン、パルプロエート、セレコキシブ、サリドマイド、ネララビン、メトトレキセート、フィルグラスチム、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、テストステロン、クロファラビン、シタラビン、エベロリムス、リツキシマブ、ブスルファン、カペシタビン、ベグフィルグラスチム、メスナ、アムルビシン、オバトクラックス、ゲフィチニブ、シクロスポリン、ダサチニブ、テモゾロミド、チオテパ、プレリキサフォル、ミトタン、ピンクリスチン、ドキシソルビシン、シクスツマブ、エンドスター、フェノフィブラート、メルファラン、スニチニブ、ルビテカン、エノキサパリン、イソトレチノイン、タリキダル、ボマリドミド、アルトレタミン、イダルビシン、ラパマイシン、ゼパリン、エベロリムス、プラバスタチン、カルムスチン、ネルフィナビル、ストレプトゾシン、チラパザミン、アプレピタント、レナリドミド、G-CSF、プロカルバジン、アレムツズマブ、アミホスチン、パルスボダール、ロムスチン、オブリメルセン、テムシロリムス、ピンブラスチン、フィギツマブ、ベリノスタット、ナイアシンアミド、チビファルニブ、エストラムスチン、エルロチニブ、ベバシズマブ、パクリタキセル、ドセタキセル、Abraxane（登録商標）、ペメトレキセド、ボルテゾミブ、セツキシマブ、ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、及びテトラサイクリンより選択される1以上の治療薬剤とともに投与される。ある態様において、1以上の治療薬剤は、エルロチニブ、ベバシズマブ、ボルテゾミブ、パクリタキセル、ドキシソルビシン、ドセタキセル、ミトキサントロン、シタラビン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、ペメトレキセド、及びピンクリスチンより選択される。

20

30

40

【0059】

[0065] 本明細書に使用するように、「医薬的に許容される塩」という用語は、カルボ

50

ン酸官能基のような酸性官能基を有する式 (I) 若しくは (I a) の化合物又は表 1 若しくは表 2 中の化合物と医薬的に許容される無機又は有機塩基より製造される塩を意味する。好適な塩基には、ナトリウム、カリウム、及びリチウムのようなアルカリ金属の水酸化物；カルシウム及びマグネシウムのようなアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウム及び亜鉛のような他の金属の水酸化物；アンモニア、及び未置換又はヒドロキシ置換されたモノ、ジ、又はトリアルキルアミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N - メチル、N - エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ、ビス、又はトリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミン、2 - ヒドロキシ - t e r t - ブチルアミン、又はトリス - (ヒドロキシメチル) メチルアミンのようなモノ、ビス、又はトリス - (2 - ヒドロキシ - 低級アルキルアミン)；N, N - ジメチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) アミン又はトリ (2 - ヒドロキシエチル) アミンのような N, N - ジ低級アルキル - N - (ヒドロキシ低級アルキル) - アミン；N - メチル - D - グルカミンといった有機アミン類；並びにアルギニン、リジン、等のようなアミノ酸が含まれる。「医薬的に許容される塩」という用語はまた、アミン官能基のような塩基性官能基を有する式 (I) 若しくは (I a) の化合物又は表 1 若しくは表 2 中の化合物と医薬的に許容される無機又は有機酸より製造される塩を意味する。好適な酸には、硫酸水素塩、クエン酸、酢酸、シュウ酸、塩酸 (HCl)、臭化水素酸 (HBr)、ヨウ化水素酸 (HI)、硝酸、二硫化水素、リン酸、イソニコチン酸、オレイン酸、タンニン酸、パントテン酸、サッカリン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、重酒石酸、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、ベジル酸、フマル酸、グルコン酸、グルカロン酸、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パモ酸、及び p - トルエンスルホン酸が含まれる。

10

20

【0060】

[0066] 本明細書に使用するように、「医薬的に許容される溶媒和物」という用語は、式 (I) 若しくは (I a) の化合物又は表 1 若しくは表 2 中の化合物の 1 つに対する、1 以上の医薬的に許容される溶媒分子の会合より形成される溶媒和物である。「溶媒和物」という用語には、水和物、例えば、ヘミ水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物、等が含まれる。

【0061】

[0067] 医薬的に許容される担体は、本明細書に記載される化合物 (複数) の生理活性を不当に阻害しない不活性成分を含有し得る。医薬的に許容される担体は、生体適合性であるべきである、即ち、無害で、非炎症性、非免疫原性であって、被験者への投与時に他の望まれない反応がないものであるべきである。Remington, J. P. 「レミントン製剤科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」 (Mack Pub. Co., 第17版、1985) に記載されるような、標準の医薬製剤化技術を利用することができる。非経口投与に適した医薬担体には、例えば、滅菌水、生理学的食塩水、静菌性生理食塩水 (約 0.9% (mg/ml) のベンジルアルコールを含有する生理食塩水)、リン酸緩衝化生理食塩水、ハanks 溶液、乳酸リンゲル液、等が含まれる。当該技術分野では、硬ゼラチン又はシクロデキストリンのようなコーティング剤に組成物を被包化するための方法が知られている。Baker et al. 「生理活性物質の制御放出 (Controlled Release of Biological Active Agents)」 (ジョン・ウィリー・アンド・サンズ、1986) を参照のこと。

30

40

【0062】

[0068] 本明細書に使用するように、「有効量」という用語は、疾患又は障害の重症度、継続期間、進行、又は発現を低下させるか又は改善する、疾患又は障害の発現を遅らせる、疾患又は障害の進展を遅延させるか又は停止させる、疾患又は障害の退縮を引き起こす、疾患又は障害に関連した症状の再発、発症、発現、又は進行を防ぐか又は遅らせる、又は別の療法の治療効果 (複数) を高めるか又は改善するのに十分である、本明細書に記載される化合物の量を意味する。本発明の態様において、疾患又は障害は、増殖性障害である。被験者へ投与される化合物の正確な量は、投与の形式、疾患又は病態の種類及び重症度、並びに、健康全般、年齢、性別、体重、及び耐薬性といった被験者の特性に依存す

50

るものである。例えば、増殖性の疾患又は障害では、有効量の決定は、細胞増殖の度合い、重症度、及び型にも依存する。当業者は、上記や他の因子に依拠して、適正な投与量を決定することができよう。他の治療薬剤と同時投与される場合（例えば、抗癌剤と同時投与される場合）、どの追加治療薬剤（複数）の「有効量」も、使用する薬物の種類に依存するものである。承認済みの治療薬剤については好適な投与量が知られていて、当業者は、被験者の病態、治療される病態（複数）の種類、及び使用されている本発明の化合物の量に従って調整することができる。量が明白に注記されない症例では、有効量が仮定されるべきである。本明細書に記載される化合物の有効量の非限定的な例を本明細書の下記に提供する。具体的な態様において、本発明は、疾患又は障害（例、増殖性障害）又はその1以上の症状を治療する、管理する、又は改善する方法を提供し、該方法は、その必要な被験者へHsp90阻害剤の用量を少なくとも150 µg/kg、少なくとも250 µg/kg、少なくとも500 µg/kg、少なくとも1 mg/kg、少なくとも5 mg/kg、少なくとも10 mg/kg、少なくとも25 mg/kg、少なくとも50 mg/kg、少なくとも75 mg/kg、少なくとも100 mg/kg、少なくとも125 mg/kg、少なくとも150 mg/kg、又は少なくとも200 mg/kgで、又は本明細書に記載される1以上の化合物のそれ以上の用量を毎日1回、2日毎に1回、3日毎に1回、4日毎に1回、5日毎に1回、6日毎に1回、7日毎に1回、8日毎に1回、10日毎に1回、2週毎に1回、3週毎に1回、又は1ヶ月に1回投与することを含んでなる。

10

【0063】

[0069] この組合せ療法において使用される個別のBRAf阻害剤の投与量は、疾患又は障害又はその1以上の症状を治療する、管理する、又は改善するために独立的に与えられる場合の個々の治療薬剤の用量に等しくても、それより低くてもよい。本発明の態様において、組合せ療法で治療される疾患又は障害は、増殖性障害である。ある態様において、増殖性障害は、癌である。ある態様において、BRAf阻害剤のPLX-4032は、約200 mg～約2000 mgの間の用量で投与される。ある態様では、PLX-4032が約480 mg～約960 mgの用量で投与される。ある態様では、PLX-4032が約480 mg～約960 mgの用量で経口投与される。ある態様では、PLX-4032が約480 mg～約960 mgの用量で1日2回経口投与される。ある態様では、PLX-4032が約480 mgの用量で1日2回投与される。ある態様では、PLX-4032が約720 mgで1日2回投与される。ある態様では、PLX-4032が約960 mgで1日2回投与される。疾患又は障害又はその1以上の症状の治療、管理、又は改善のために現在使用されている治療薬剤の推奨投与量は、当該技術分野のどの参考文献からも入手することができる。様々な障害に対する投与量及び治療スケジュールのより詳しい解説については、例えば、「グッドマン・ギルマンの薬理書（Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics）」第9版（Hardman, et al. 監修、ニューヨーク：マクグロウヒル（1996））；「米国医薬品集（Physician's Desk Reference）」第57版（メディカル・エコノミクス社、ニュージャージー州モンツェール（2003））を参照のこと。

20

30

【0064】

[0070] 本明細書に使用するように、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、1以上の療法（例、本発明の化合物のような1以上の治療薬剤）の投与より生じる、疾患又は障害の進行、重症度、及び/又は継続期間の低下又は改善、疾患又は障害の発現の遅延、又は疾患又は障害の1以上の症状（好ましくは、1以上の識別可能な症状）の改善を意味する。「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語には、疾患又は障害を発症するリスクの低下と、疾患又は障害の再発の遅延又は阻害も含まれる。ある態様において、治療されている疾患又は障害は、癌のような増殖性障害である。具体的な態様において、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、必ずしも患者によって識別可能ではない、腫瘍の増殖のような、疾患又は障害の少なくとも1つの測定可能な身体パラメータの改善を意味する。他の態様において、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、身体的には識別可能な症状の安定化による、

40

50

生理学的には身体パラメータの安定化による、又はその両方による、疾患又は障害（例、増殖性障害）の進行の阻害を意味する。別の態様において、増殖性の疾患又は障害を「治療する」、その「治療」、及びそれを「治療すること」という用語は、腫瘍サイズ又は癌性細胞数の低下又は安定化、及び／又は腫瘍形成の遅延を意味する。別の態様において、「治療する」、「治療すること」、及び「治療」及びという用語には、本明細書に記載されるあらゆる疾患又は障害への素因（遺伝的又は環境的）のある患者への予防手段としての本明細書に記載される化合物の投与も含まれる。

【0065】

[0071] 本明細書に使用するように、「治療薬剤」及び「治療薬剤（複数）」という用語は、疾患又は障害（例えば、増殖性障害）又はその1以上の症状の治療に使用し得るあらゆる薬剤（複数）を意味する。ある態様において、「治療薬剤」という用語は、本明細書に記載される化合物を意味する。ある他の態様において、「治療薬剤」という用語は、本明細書に記載される化合物を意味しない。好ましくは、治療薬剤は、疾患又は障害（例えば、増殖性障害）又はその1以上の症状の治療に有用であることが知られているか、そのために使用されてきたか又は現在使用されている薬剤である。

10

【0066】

[0072] 本明細書に使用するように、「相乗的」という用語は、一緒になるときに、個々の療法の相加効果より有効である、本明細書に記載される化合物と別の治療薬剤の組合せに言及する。療法の組合せ（例、治療薬剤の組合せ）の相乗効果は、治療薬剤（複数）の1以上のより低い投与量、及び／又は疾患又は障害（例、増殖性障害）のある被験者への薬剤（複数）のより低頻度の投与の使用を可能にする。1以上の治療薬剤のより低い投与量を利用する、及び／又は治療薬剤をより低い頻度で投与する能力は、疾患又は障害の治療における療法の効力を低下させることなく、該薬剤の被験者への投与に関連した毒性を低下させる。加えて、相乗効果は、疾患又は障害（例、増殖性障害）の予防、管理、又は治療において、向上した薬剤の効力をもたらす可能性がある。最後に、療法の組合せの相乗効果は、一方の治療薬剤単独の使用に関連した有害な副作用又は望まれない副作用を回避するか又は抑制する場合がある。

20

【0067】

[0073] 本明細書に使用するように、「副作用」という句には、治療薬剤の望まれない効果と逆効果が含まれる。副作用は、いつでも望まれないが、望まれない効果が必ずしも逆効果であるわけではない。治療薬剤由来の逆効果は、被験者にとって有害又は不快であるか危険であるかもしれない。副作用には、発熱、悪寒、昏睡、消化管毒性（胃及び腸の潰瘍形成及び糜爛が含まれる）、吐気、嘔吐、神経毒性、腎毒性、腎臓毒性（腎乳頭壊死及び慢性間質性腎炎のような病態が含まれる）、肝毒性（血清肝酵素レベル上昇が含まれる）、骨髄毒性（白血球減少症、骨髄抑制、血小板減少症、及び貧血が含まれる）、口渇、金属味、妊娠の延長化、虚弱、眠気、疼痛（筋肉痛、骨痛、及び頭痛が含まれる）、脱毛、無力症、眩暈、錐体外路症状、坐位不能、心臓血管系障害、及び性機能不全が含まれる。

30

【0068】

[0074] 本明細書に使用するように、「組合せにおいて」という用語は、1より多い治療薬剤の使用に関連する。「組合せにおいて」という用語の使用は、疾患又は障害（例、増殖性障害）のある被験者へ治療薬剤が投与されるときに順序を制限しない。本明細書に記載される化合物のような第一治療薬剤は、抗癌剤のような第二治療薬剤の、疾患又は障害（例、癌のような増殖性障害）のある被験者への投与に先立って（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、又は12週前に）、それと同時に、又はそれに続いて（例、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、又は12週後に）投与することができる。ある態様において、Hsp90阻害剤とBRAF阻害剤は、独立したスケジュールで投薬される。別

40

50

の態様において、H s p 9 0 阻害剤とB R A F 阻害剤は、ほぼ同じスケジュールで投薬される。別の態様において、H s p 9 0 阻害剤とB R A F 阻害剤は、同じ日に同時的又は連続的に投薬される。

【 0 0 6 9 】

[0075] 本明細書に使用するように、「療法（複数）」及び「療法」という用語は、疾患又は障害（例、増殖性障害）又はその1以上の症状の予防、治療、管理、又は改善において使用し得るあらゆるプロトコル（複数）、方法（複数）、及び/又は薬剤（複数）に言及し得る。

【 0 0 7 0 】

[0076] 本明細書に使用するように、「プロトコル」には、投薬スケジュールと投薬レジメンが含まれる。本明細書のプロトコルとは、使用の方法であって、療法プロトコルが含まれる。

10

【 0 0 7 1 】

[0077] 本明細書に使用するように、化合物を「実質的に」含む組成物とは、該組成物が、約80重量%より多く、より好ましくは約90重量%より多く、なおより好ましくは約95重量%より多く、そして最も好ましくは約97重量%より多くの該化合物を含有することを意味する。

【 0 0 7 2 】

[0078] 本明細書に使用するように、「ラセミ混合物」は、約50%の一方の鏡像異性体とその分子の約50%の対応する鏡像異性体を意味する。この組合せには、本明細書に記載される化合物のすべての鏡像異性的に純粋な、鏡像異性的に濃縮された、ジアステレオマーとして純粋な、ジアステレオマーとして濃縮された、及びラセミの混合物が含まれる。鏡像異性体の混合物とジアステレオマーの混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、該化合物をキラル塩複合体として結晶させること、又は該化合物をキラル溶媒において結晶させることといった、よく知られた方法によって、それらの成分の鏡像異性体又はジアステレオマーへ分割することができる。鏡像異性体とジアステレオマーはまた、ジアステレオマーとして又は鏡像異性体的に純粋な中間体、試薬、及び触媒より、よく知られた不斉合成法によって入手することができる。

20

【 0 0 7 3 】

[0079] 本明細書に記載される化合物は、それらの化学構造及び/又は化学名によって明確化される。化合物が化学構造及び化学名の両方によって言及されて、化学構造と化学名が抵触する場合、化合物の同一性を決定するのは、化学構造である。

30

【 0 0 7 4 】

[0080] 被験者（例、獣医学上の使用又は家畜の改良用の非ヒト動物、又は臨床使用のためのヒト）へ投与されるとき、本明細書に記載される化合物は、単離された形態で、又は医薬組成物中の単離型として投与される。本明細書に使用するように、「単離された」は、本明細書に記載される化合物が：（a）植物又は細胞のような天然源、好ましくは、細菌培養物、又は（b）合成有機化学反応の混合物のいずれかの他の成分より分離されることを意味する。好ましくは、本明細書に記載される化合物は、慣用の技術を介して精製される。本明細書に使用するように、「精製された」は、単離されたときに、その単離物が、その単離物の重量にして少なくとも95%、好ましくは、少なくとも98%の本明細書に記載される化合物を立体異性体の混合物として、又はジアステレオマー若しくは鏡像異性的に純粋な単離物として含有することを意味する。

40

【 0 0 7 5 】

[0081] 安定した構造をもたらす置換基の選択及び組合せだけが考慮される。そのような選択及び組合せは、当業者には明らかであって、過度な実験無しに決定してよい。

【 0 0 7 6 】

[0082] 本発明は、本発明の非限定的な態様を例示することを企図した、以下の詳しい記載と説明用の実施例を参考にして、より完全に理解することができる。

【 0 0 7 7 】

50

【化 1】



40

50

$S(O)_p R_7$ 、 $-NR_7 S(O)_p R_7$ 、 $-OS(O)_p NR_{10} R_{11}$ 、 $-SS(O)_p NR_{10} R_{11}$ 、 $-NR_7 S(O)_p NR_{10} R_{11}$ 、 $-OS(O)_p OR_7$ 、 $-SS(O)_p OR_7$ 、 $-NR_7 S(O)_p OR_7$ 、 $-OC(S)R_7$ 、 $-SC(S)R_7$ 、 $-NR_7 C(S)R_7$ 、 $-OC(S)OR_7$ 、 $-SC(S)OR_7$ 、 $-NR_7 C(S)OR_7$ 、 $-OC(S)NR_{10} R_{11}$ 、 $-SC(S)NR_{10} R_{11}$ 、 $-NR_7 C(S)NR_{10} R_{11}$ 、 $-OC(NR_8)R_7$ 、 $-SC(NR_8)R_7$ 、 $-NR_7 C(NR_8)R_7$ 、 $-OC(NR_8)OR_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_7$ 、 $-NR_7 C(NR_8)OR_7$ 、 $-OC(NR_8)NR_{10} R_{11}$ 、 $-SC(NR_8)NR_{10} R_{11}$ 、又は $-NR_7 C(NR_8)NR_{10} R_{11}$ であり；

R_3 は、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-(CH_2)_m C(O)OR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10} R_{11}$ 、 $-S(O)_p R_7$ 、 $-S(O)_p OR_7$ 、又は $-S(O)_p NR_{10} R_{11}$ であり；

R_4 は、 $-H$ 、 $-OH$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアニジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10} R_{11}$ 、 $-NR_8 C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_p R_7$ 、 $-OS(O)_p R_7$ 、 $-S(O)_p OR_7$ 、 $-NR_8 S(O)_p R_7$ 、 $-S(O)_p NR_{10} R_{11}$ であるか；又は R_3 と R_4 は、それらへ付く炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリールを形成し；

R_7 と R_8 は、それぞれの出現につき、独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、又は置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_{10} と R_{11} は、それぞれの出現につき、独立して、 $-H$ 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、又は置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は R_{10} と R_{11} は、それらへ付く窒素と一緒にあって、置換されていてもよいヘテロシクリル又は置換されていてもよいヘテロアリールを形成し；

R_{15} は、それぞれの出現につき、独立して、低級アルキルであり；

p は、それぞれの出現につき、独立して、1又は2であり；そして

m は、それぞれの出現につき、独立して、1、2、3、又は4である]によって表される化合物、又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩を利用する。

【0080】

[0084] ある態様では、式(I)若しくは(Ia)において、 X が CR_4 である。

【0081】

[0085] 別の態様では、式(I)若しくは(Ia)において、 X が N である。

【 0 0 8 2 】

[0086] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、 R_1 が、- H、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキル、又は低級シクロアルコキシであってよい。

【 0 0 8 3 】

[0087] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、 R_1 が、- H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、又はシクロプロボキシであってよい。

【 0 0 8 4 】

[0088] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、 R_3 が、- H、低級アルキル、低級シクロアルキル、- C (O) N (R_{2-7}) ₂、又は - C (O) O H であってよく、ここで R_{2-7} は、- H 又は低級アルキルであってよい。

10

【 0 0 8 5 】

[0089] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、 R_3 が、- H、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、- C (O) O H、- (C H ₂) _m C (O) O H、- C H ₂ O C H ₃、- C H ₂ C H ₂ O C H ₃、又は - C (O) N (C H ₃) ₂ であってよい。

【 0 0 8 6 】

[0090] ある態様では、 R_4 が - H 又は低級アルキルであってよい。

【 0 0 8 7 】

20

[0091] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、 R_4 が、- H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、又はシクロプロピルであってよい。

【 0 0 8 8 】

[0092] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、 R_1 が、- H、- O H、- S H、- N H ₂、低級アルコキシ、又は低級アルキルアミノであってよい。

【 0 0 8 9 】

[0093] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、 R_1 が、- H、- O H、メトキシ、又はエトキシであってよい。

【 0 0 9 0 】

[0094] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、Z が - O H である。

30

【 0 0 9 1 】

[0095] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、Z が - S H である。

【 0 0 9 2 】

[0096] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、 R_2 が、- H、- O H、- S H、- N H ₂、低級アルコキシ、又は低級アルキルアミノであってよい。

【 0 0 9 3 】

[0097] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、 R_2 が、- H、- O H、メトキシ、又はエトキシであってよい。

【 0 0 9 4 】

[0098] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、 R_1 が、- H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、又はシクロプロボキシであってよく； R_3 が、- H、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、- C (O) O H、- (C H ₂) _m C (O) O H、- C H ₂ O C H ₃、- C H ₂ C H ₂ O C H ₃、又は - C (O) N (C H ₃) ₂ であってよく； R_4 が、- H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、又はシクロプロピルであってよく； R_2 が、- H、- O H、- S H、- N H ₂、低級アルコキシ、又は低級アルキルアミノであってよく；そして Z が O H である。

40

【 0 0 9 5 】

[0099] 別の態様では、式 (I) 若しくは (I a) において、 R_1 が、- H、メチル、

50

エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、又はシクロプロボキシであってよく； R_3 が、-H、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、 $-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_mC(O)OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、又は $-C(O)N(CH_3)_2$ であってよく； R_4 が、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、又はシクロプロピルであってよく； R_2 が、-H、-OH、-SH、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、又は低級アルキルアミノであってよく；そしてZがSHである。

【0096】

[00100] 別の態様において、該化合物は：

- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1, 3 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1, 3 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - イソプロピル - インドール - 4 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - イндаゾール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - イндаゾール - 6 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - (1 - エチル - インドール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - (1 - イソプロピル - インドール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - (インドール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - (1 - メトキシエチル - インドール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - イソプロピル - インドール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシフェニル) - 4 - (1 - ジメチルカルバモイル - インドール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - プロピル - インドール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1, 2, 3 - トリメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (2, 3 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - アセチル - 2, 3 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - プロピル - 2, 3 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - *n*-ブチル - インドール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - *n*-ペンチル - インドール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、
- 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - *n*-ヘキシル - インドール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1, 2, 4] トリアゾール、

10

20

30

40

50

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - シクロプロピル - フェニル) - 4 - (1 - (1 - メチルシクロプロピル) - インドール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - シクロプロピル - フェニル) - 4 - (1 , 2 , 3 - トリメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - 3 - エチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 , 3 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - 3 - イソプロピル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 , 2 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (N - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 , 3 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - シクロプロピル - フェニル) - 4 - (1 , 3 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - シクロプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 , 2 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - エチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又は

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - プロピル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はこれらの互変異性体又は医薬的に許容される塩であってよい。

【 0 0 9 7 】

[00101] 別の態様において、該化合物は：

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - エチル - ベンゾイミダゾール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - エチル - ベンゾイミダゾール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール H C L 塩、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (2 - メチル - 3 - エチル - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - エチル - 2 - メチル - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又は

3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はこれらの互変異性体又は医薬的に許容される塩であってよい。

【 0 0 9 8 】

[00102] 別の態様において、該化合物は：

5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニル二水素リン酸塩、

5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 -

10

20

30

40

50

イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルリン酸ナトリウム、

2 - (3, 4 - ジメトキシフェネチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル二水素リン酸塩、

5 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 4 - (5 -メルカプト - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) フェニル二水素リン酸塩、

5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシベンジル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニル二水素リン酸塩、又は

4 - (4 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - エチル - 5 - ヒドロキシフェニル二水素リン酸塩、又はこれらの互変異性体又は医薬的に許容される塩であってよい。

【0099】

[00103] 本明細書に記載される方法において使用され得る H s p 9 0 阻害化合物、並びにその互変異性体又は医薬的に許容される塩を表 1 又は表 2 に図示する。

【0100】

表 1

【0101】

【表 1 - 1】

構造	互変異性体の構造	名称
1		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール
2		3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(1-エチル-インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
3		3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
4		3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(1-イソプロピル-インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
5		3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
6		3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-[1-(2-メトキシエトキシ)-インドール-4-イル]-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール

10

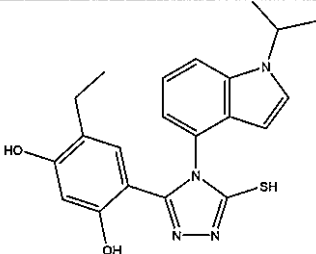
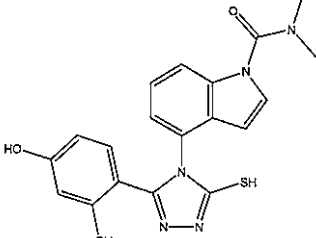
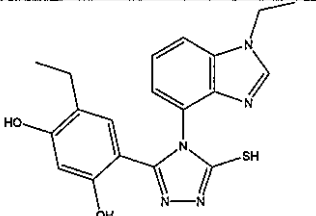
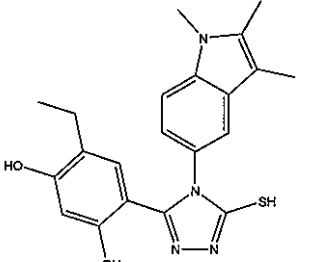
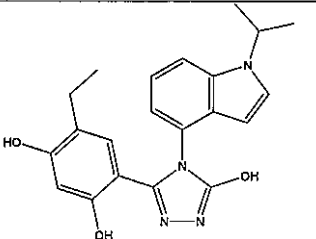
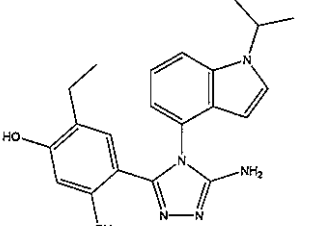
20

30

40

【 0 1 0 2 】

【表 1 - 2】

構造	互変異性体の構造	名称
7		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピルインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
8		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-[1-(ジメチルカルバモイル)-インドール-4-イル]-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
9		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-エチルベンゾイミダゾール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
10		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1,2,3-トリメチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
11		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピルインドール-3-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール
12		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピルインドール-4-イル)-5-アミノ-[1,2,4]トリアゾール

10

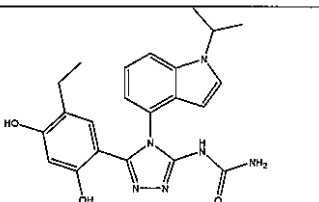
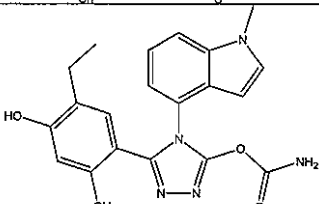
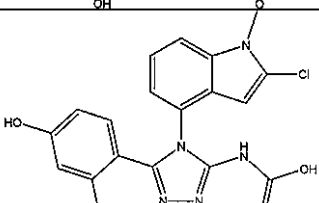
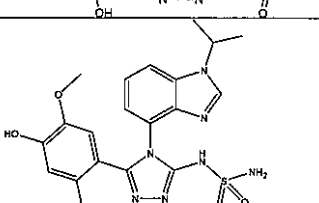
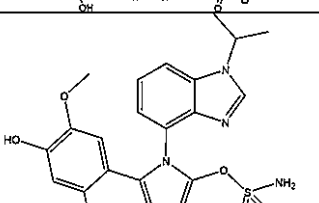
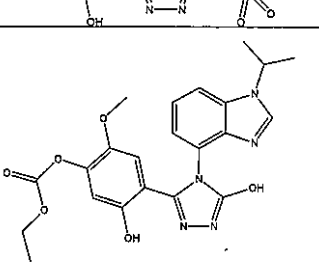
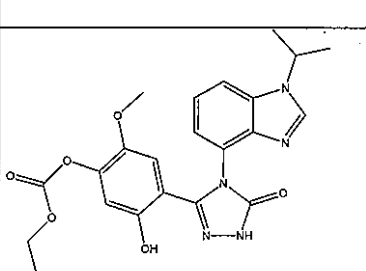
20

30

40

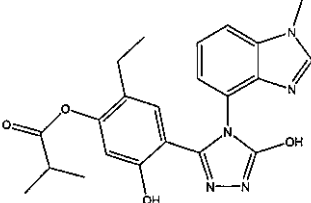
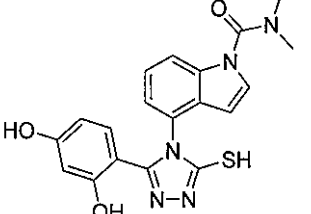
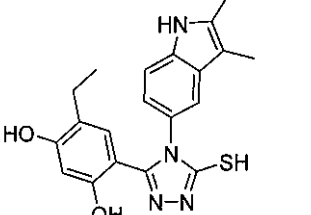
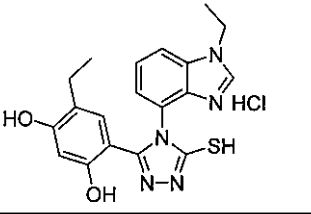
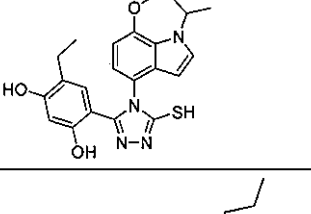
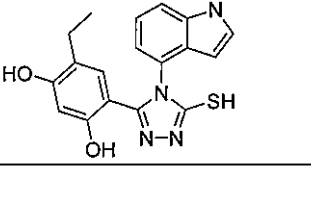
【 0 1 0 3 】

【表 1 - 3】

	構造	互変異性体の構造	名称	
15			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピルインドール-4-イル)-5-ウレイド-[1,2,4]トリアゾール	
16			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-メチルインドール-4-イル)-5-カルバモイルオキシ-[1,2,4]トリアゾール	10
17			3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(1-メチル-2-クロロインドール-4-イル)-5-カルバモイルオキシ-[1,2,4]トリアゾール	
18			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-4-(1-イソプロピルベンゾイミダゾール-4-イル)-5-(スルファモイルアミノ)-[1,2,4]トリアゾール	20
20			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-4-(1-イソプロピルベンゾイミダゾール-4-イル)-5-(スルファモイルオキシ)-[1,2,4]トリアゾール	
21			3-(2-ヒドロキシ-4-エトキシカルボニルオキシ-5-メトキシフェニル)-4-(1-イソプロピルベンゾイミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール	30

【 0 1 0 4 】

【表 1 - 4】

構造	互変異性体の構造	名称
22		3-[2-ヒドロキシ-4-イソブチリルオキシ-5-エチルフェニル]-4-(1-メチルベンゾイミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-[1, 2, 4]トリアゾール
23		3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)-4-(1-ジメチルカルバモイルインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1, 2, 4]トリアゾール
24		3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(2, 3-ジメチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1, 2, 4]トリアゾール
25		3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-メルカプト-[1, 2, 4]トリアゾール HCL 塩
26		3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-メトキシインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1, 2, 4]トリアゾール
27		3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-プロピルインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1, 2, 4]トリアゾール

10

20

30

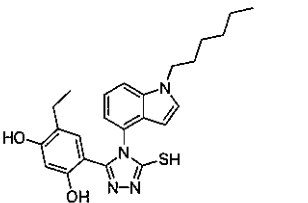
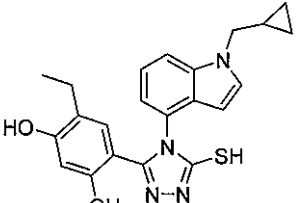
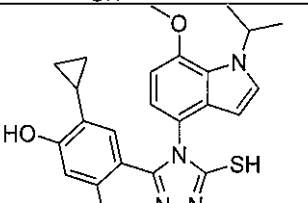
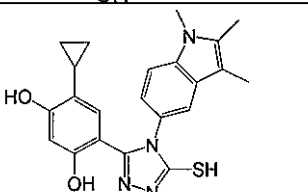
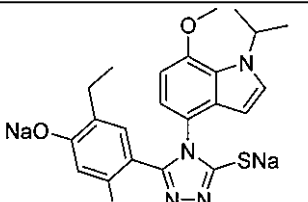
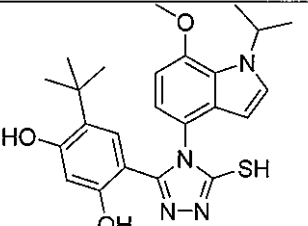
【 0 1 0 5 】

【表 1 - 5】

構造	互変異性体の構造	名称
28		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-アセチル-2,3-ジメチル-インドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
29		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(2-メチル-3-エチルベンゾイミダゾール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
30		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-エチル-2-メチルベンゾイミダゾール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
31		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-プロピル-2,3-ジメチル-インドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
34		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-N-ブチル-インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
35		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-N-ペンチル-インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール

【 0 1 0 6 】

【表 1 - 6】

構造	互変異性体の構造	名称
36		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-N-ヘキシルインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
37		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-シクロプロピルフェニル)-4-(1-(1-メチルシクロプロピル)-インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
38		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-シクロプロピルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-メトキシインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
39		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-シクロプロピルフェニル)-4-(1,2,3-トリメチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
40		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-メトキシインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール 二ナトリウム塩
41		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-TERT-ブチルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-メトキシインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール

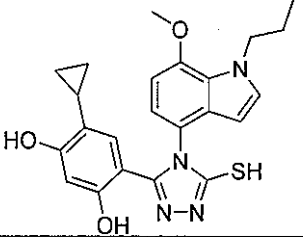
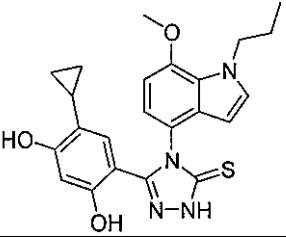
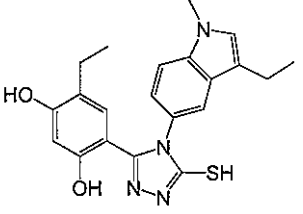
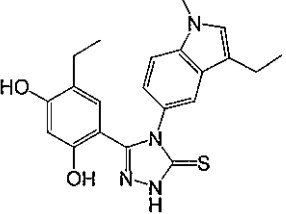
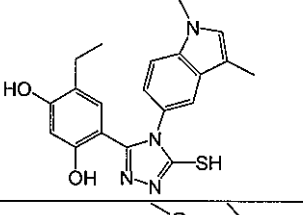
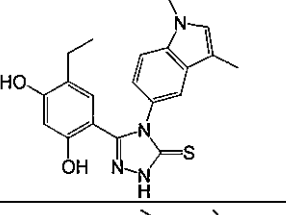
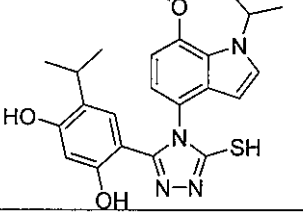
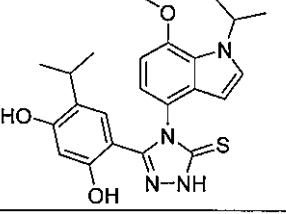
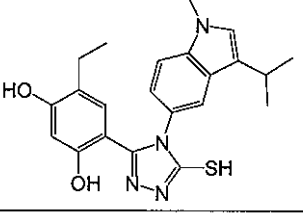
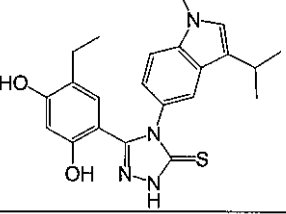
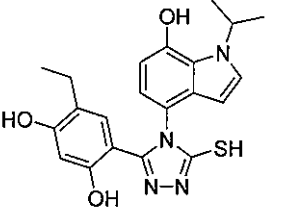
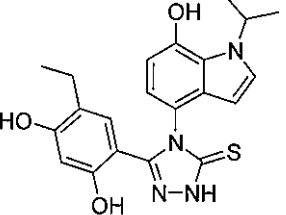
10

20

30

【 0 1 0 7 】

【表 1 - 7】

	構造	互変異性体の構造	名称
42			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-シクロプロピルフェニル)-4-(1-プロピル-7-メトキシインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1, 2, 4]トリアゾール
43			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-メチル-3-エチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1, 2, 4]トリアゾール
44			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1,3-ジメチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1, 2, 4]トリアゾール
45			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-メトキシインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1, 2, 4]トリアゾール
46			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-メチル-3-イソプロピルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1, 2, 4]トリアゾール
48			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-ヒドロキシインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1, 2, 4]トリアゾール

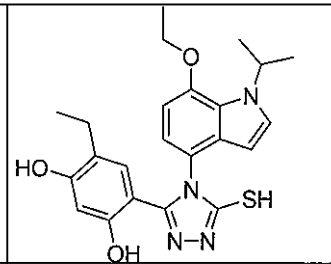
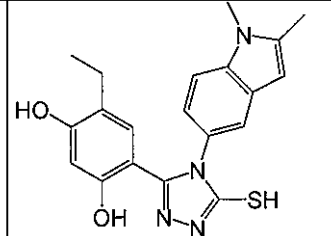
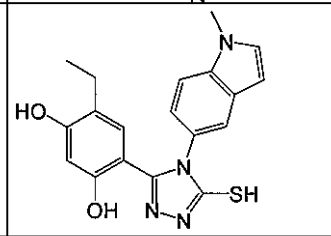
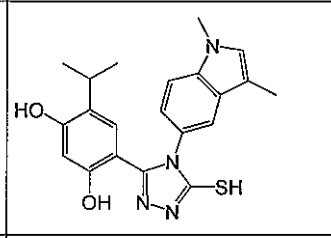
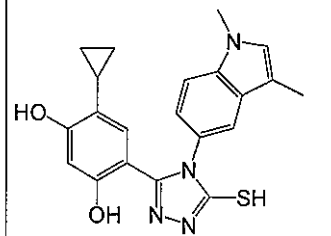
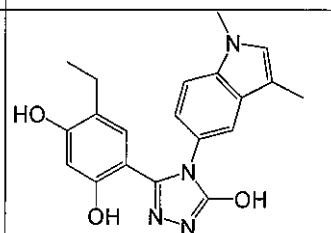
10

20

30

【 0 1 0 8 】

【表 1 - 8】

構造	互変異性体の構造	名称
49		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-エトキシインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
50		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1,2-ジメチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
51		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(N-メチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
55		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1,3-ジメチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
56		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-シクロプロピルフェニル)-4-(1,3-ジメチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
57		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1,3-ジメチルインドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール

10

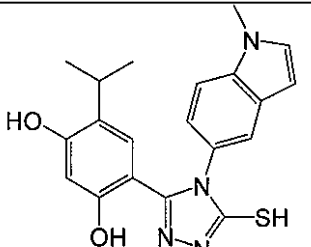
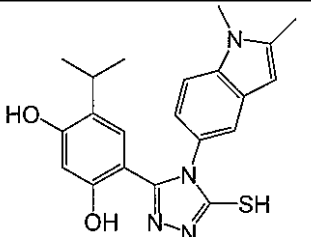
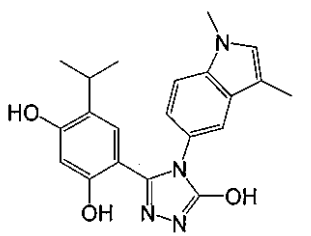
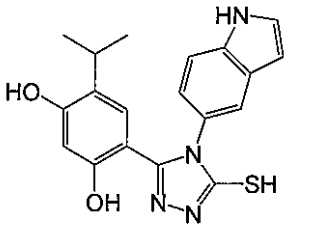
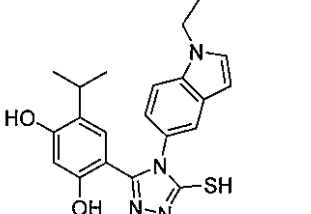
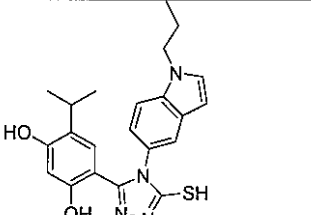
20

30

40

【 0 1 0 9 】

【表 1 - 9】

構造	互変異性体の構造	名称
58		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1H-インドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
59		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1,2-ジメチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
60		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1,3-ジメチルインドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール
62		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1H-インドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
63		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-エチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
64		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-プロピルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール

10

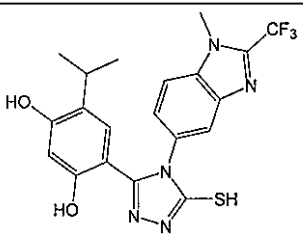
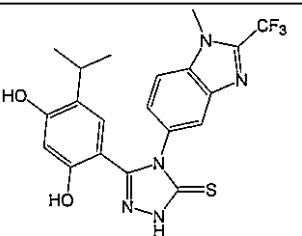
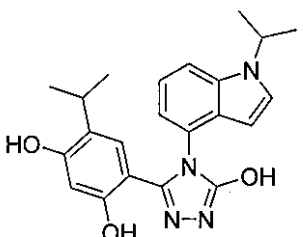
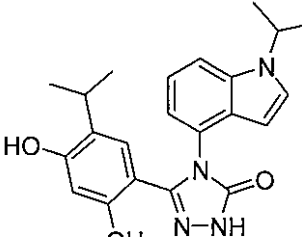
20

30

40

【 0 1 1 0 】

【表 1 - 10】

	構造	互変異性体の構造	名称
65			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-2-トリフルオロメチルベンゾイミダゾール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
66			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-イソプロピルインドール-4-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール

10

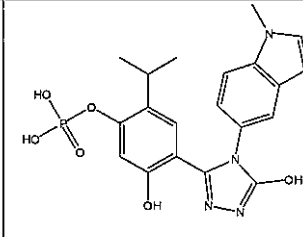
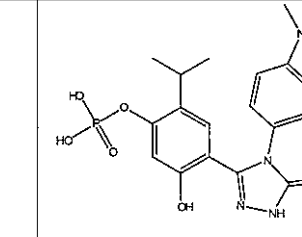
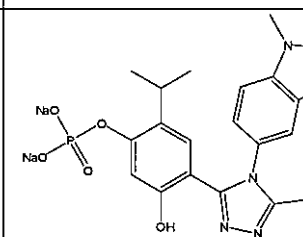
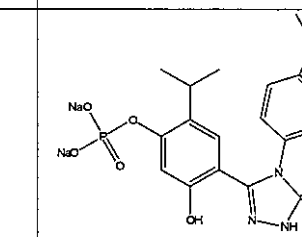
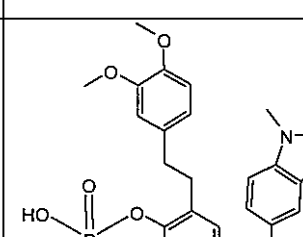
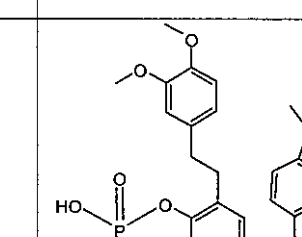
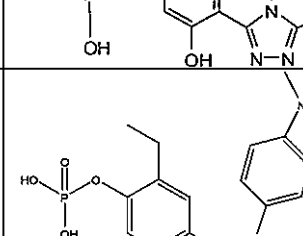
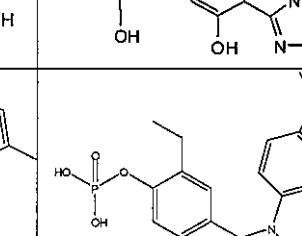
【0111】

表 2 : 式 (I a) による化合物

【0112】

【表 2】

20

番号	構造	互変異性体の構造	名称
1A			5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニル二水素リン酸塩
2A			5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルリン酸ナトリウム
3A			2-(3,4-ジメトキシフェネチル)-5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル二水素リン酸塩
4A			4-(4-(1,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-エチル-5-ヒドロキシフェニル二水素リン酸塩

30

40

【0113】

50

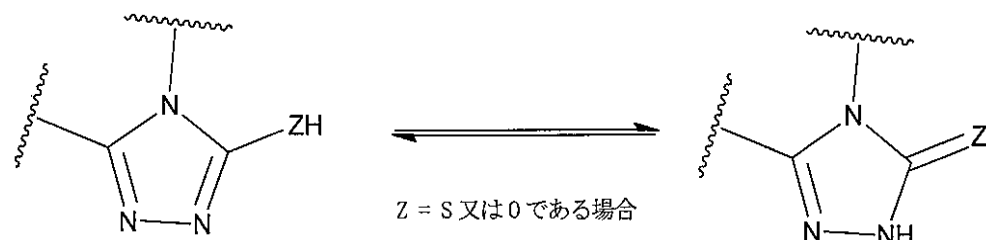
【00104】 開示の組合せ法において使用される H s p 9 0 阻害化合物は、米国特許公開公報番号：2 0 0 6 / 0 1 6 7 0 7 0、及び W O 2 0 0 9 / 0 2 3 2 1 1 に開示される手順に従って製造することができる。

【0 1 1 4】

【00105】 これらのトリアゾロン化合物は、典型的には、下記に示されて表 1 及び表 2 に示す互変異性体の構造によって例示されるような、互変異性体の構造を形成することができる：

【0 1 1 5】

【化 2】



10

【0 1 1 6】

【00106】 いくつかの態様において、本発明は、癌のような増殖性障害の治療、予防、及び改善のための医薬組合せを提供する。具体的な態様において、該組合せは、式 (I) 若しくは (I a) による 1 以上の H s p 9 0 阻害剤又は表 1 若しくは表 2 中の化合物又はこれらの互変異性体又は医薬的に許容される塩を B R A F 阻害剤に加えて含む。

20

【0 1 1 7】

【00107】 ある態様において、本組合せには、H s p 9 0 阻害剤と B R A F 阻害剤の両方を含有する医薬組成物又は単一ユニット剤形が含まれる。本明細書に記載される医薬組合せ及び剤形は、2 種の有効成分を相対的な量において、そして所与の医薬組合せ又は剤形を使用して癌のような増殖性障害を治療することができるようなやり方で製剤化されて含む。好ましい医薬組合せ及び剤形は、式 (I) 若しくは (I a) の化合物又は表 1 若しくは表 2 中の化合物又はそれらの互変異性体又は医薬的に許容される塩を B R A F 阻害剤との組合せにおいて含む。他の態様において、H s p 9 0 阻害剤と B R A F 阻害剤は、この 2 種の化合物の投薬スケジュール、好ましい投与経路、及び利用可能な製剤に依存して、個別又は別々の医薬組成物にあってよい。これらの態様は、1 以上の追加治療薬剤を含有してもよい。

30

【0 1 1 8】

【00108】 本明細書に記載される医薬組合せは、企図される投与経路と適合可能であるように製剤化される。投与経路の例には、非経口（例、静脈内、皮内、皮下）、経口、鼻腔内（例、吸入）、経皮（局所）、経粘膜、及び直腸投与が含まれる。具体的な態様において、該組合せは、ヒトへの静脈内、皮下、筋肉内、経口、鼻腔内、又は局所投与に適合した医薬組成物として、定型的な手順に従って製剤化される。ある態様において、該組合せは、ヒトへの皮下投与のための定型的な手順に従って製剤化される。

40

【0 1 1 9】

【00109】 具体的な態様において、本明細書に記載される組合せ療法は、1 以上の化合物と、該化合物と同じ作用機序を有する少なくとも 1 つの他の療法を含む。別の具体的な態様において、本明細書に記載される組合せ療法は、本明細書に記載される 1 以上の化合物と、該化合物と異なる作用機序を有する少なくとも 1 つの他の療法を含む。ある態様において、本明細書に記載される組合せ療法は、相加又は相乗効果を有する B R A F 阻害剤と一緒に機能することによって、本明細書に記載される 1 以上のトリアゾロン化合物の治療効果を向上させる。ある態様において、本明細書に記載される組合せ療法は、その療法に関連した副作用を抑制する。ある態様において、本明細書に記載される組合せ療法は、その療法の 1 以上の有効投与量を低下させる。

50

【0 1 2 0】

【00110】 具体的な態様において、本明細書に記載される 1 以上のトリアゾロン化合物を含んでなる組合せは、癌又はその 1 以上の症状を予防する、治療する、管理する、又は改善するために、被験者、好ましくはヒトへ投与される。本発明により、本明細書に記載される医薬組合せはまた、癌、特に、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍（GIST）、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、又は結腸癌の治療又は改善において使用されている、使用されてきた、又は有用であることが知られている 1 以上の他の薬剤を含んでよい。本明細書に記載される医薬組合せは、1 以上の賦形剤を含む、医薬組成物及び剤形を利用する。好適な賦形剤は、製剤学の技術分野の当業者によく知られている。

10

【0121】

【00111】 本明細書に記載されるトリアゾロン化合物はまた、当業者によく知られている制御放出手段又は送達デバイスによって製剤化又は投与することができる。例には、米国特許第 3,845,770 号；3,916,899 号；3,536,809 号；3,598,123 号；及び 4,008,719 号、5,674,533 号、5,059,595 号、5,591,767 号、5,120,548 号、5,073,543 号、5,639,476 号、5,354,556 号、及び 5,733,566 号に記載されるものが含まれる。

【0122】

【00112】 いくつかの態様において、本発明はまた、本明細書に記載されるような Hsp90 阻害剤及び BRAF 阻害剤の組合せの有効量を被験者へ投与することを含んでなる、増殖性障害を該被験者において治療する方法を提供する。ある態様において、増殖性障害は、癌である。この態様の 1 つの側面において、癌は、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍（GIST）、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、精巣腫瘍、卵巣癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、バレット食道癌、又は結腸癌である。ある態様において、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫である。ある態様において、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、BRAF^{V600E} 突然変異を有する。

20

【0123】

【00113】 開示の方法のいくつかは、その癌が「薬剤耐性」又は「多剤耐性」になった被験者を治療するのに有効であってよい。ある抗癌剤へ最初は反応した癌がその抗癌剤に対して抵抗性になると、その癌を有する被験者を治療するのにその抗癌剤はもはや有効でない。例えば、多くの腫瘍が、最初は抗癌剤での治療へ反応して大きさが減少するか又は寛解へ移行する場合さえあるが、結局はその薬物に対する抵抗性を発現するものである。「薬剤耐性」腫瘍は、抗癌剤の増加投与量の投与にもかかわらず、一見寛解へ移行した後でその増殖が再開すること、及び / 又は再び出現することの特徴とする。2 種以上の抗癌剤に対する抵抗性を発現した癌は、「多剤耐性」とされる。例えば、3 種以上の抗癌剤、しばしば 5 種以上の抗癌剤、そして時には 10 種以上の抗癌剤に対して癌が抵抗性になるのは、普通のことである。

30

40

【0124】

【00114】 増殖性疾患と癌を治療するために、他の抗増殖又は抗癌療法を本明細書に記載される化合物と組み合わせる。本明細書に記載される新規抗癌剤との組合せにおいて使用し得る他の療法又は抗癌剤には、外科療法、放射線療法（ γ -放射線、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、陽子線療法、小線源療法、及び全身の放射性同位体が含まれる）、内分泌療法、生体応答調節剤（インターフェロン類、インターロイキン類、及び腫瘍壊死因子（TNF）が含まれる）、温熱療法及び冷凍療法、どの逆効果も弱める薬剤（例、制吐薬）、及び他の承認済み化学療法薬が含まれる。

【0125】

【00115】 本明細書に記載される組合せ療法の治療薬剤は、連続的又は同時的に投与す

50

ることができる。ある態様において、H s p 9 0 阻害剤とB R A F 阻害剤の投与は、同時的になされる。別の態様において、H s p 9 0 阻害剤とB R A F 阻害剤の投与は、別々になされる。別の態様において、H s p 9 0 阻害剤とB R A F 阻害剤の投与は、連続的になされる。ある態様において、H s p 9 0 阻害剤とB R A F 阻害剤の投与は、癌が治癒される、安定化する、又は改善するまでなされる。

【0126】

[00116] ある態様において、本方法には、癌又はその1以上の症状を治療する、管理する、又は改善することが含まれ、該方法は、その必要な被験者へ構造式(I)若しくは(Ia)によって表される1以上の化合物又は表1若しくは表2中の化合物をPLX-4032(ベムラフェニブ)、GDC-0879、PLX-4720、又はソラフェニブ(ネクサバル(登録商標))のようなB R A F 阻害剤との組合せにおいて投与することを含んでなり、ここで癌は、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍(GIST)、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、精巣腫瘍、卵巣癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、バレット食道癌、又は結腸癌である。ある態様において、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫である。ある態様において、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、B R A F ^{V600E} 突然変異を有する。ある態様において、癌は、K R A S 突然変異を有する。ある態様において、癌は、A L K 突然変異を有する。ある態様において、癌は、B R A F 突然変異を有する。

10

20

【0127】

[00117] 別の態様において、癌を有する被験者を治療する方法には、該被験者へ3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾールのトリアゾロン化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量をPLX-4032(ベムラフェニブ)、GDC-0879、PLX-4720、又はソラフェニブ(ネクサバル(登録商標))のようなB R A F 阻害剤の有効量との組合せにおいて投与することが含まれる。

【0128】

[00118] 別の態様において、癌を有する被験者を治療する方法には、該被験者へ3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾールのトリアゾロン化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量をPLX-4032の有効量との組合せにおいて投与することが含まれる。別の態様において、癌を有する被験者を治療する方法には、該被験者へ3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾールのトリアゾロン化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩のある量を、相乗治療効果を達成するPLX-4032の量との組合せにおいて投与することが含まれる。ある態様では、PLX-4032が約200mg~約2000mgの間の用量で経口投与される。ある態様では、PLX-4032が約480mg~約960mgの用量で投与される。ある態様では、PLX-4032が約480mg~約960mgの用量で経口投与される。ある態様では、PLX-4032が約480mg~約960mgの用量で1日2回経口投与される。ある態様では、PLX-4032が約480mgの用量で1日2回投与される。ある態様では、PLX-4032が約720mgで1日2回投与される。ある態様では、PLX-4032が約960mgで1日2回投与される。ある態様において、H s p 阻害剤の量は、約2mg/m²~約260mg/m²である。ある態様において、H s p 9 0 阻害剤の量は、約75mg/m²、約85mg/m²、約100mg/m²、約110mg/m²、約115mg/m²、約120mg/m²、約145mg/m²、約150mg/m²、約175mg/m²、約180mg/m²、約200mg/m²、約215mg/m²、又は約260mg/m²である。ある態様において、H s p 9 0 阻害剤は、週1回又は週2回I V 投与される。上記の態様のいずれにおいても、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫であってよい。上記の態様のいずれにおいても、黒色腫、又は切

30

40

50

除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、B R A F^{V 6 0 0 E}突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、K R A S突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、A L K突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、B R A F突然変異を有し得る。

【0129】

[00119] 別の態様において、癌を有する被験者を治療する方法には、該被験者へ5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩のトリアゾロン化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量を P L X - 4 0 3 2 (ベムラフェニブ) 、 G D C - 0 8 7 9 、 P L X - 4 7 2 0 、又はソラフェニブ (ネクサバル (登録商標)) のような B R A F 阻害剤の有効量との組合せにおいて投与することが含まれる。

10

【0130】

[00120] 別の態様において、癌を有する被験者を治療する方法には、該被験者へ5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩のトリアゾロン化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量を P L X - 4 0 3 2 の有効量との組合せにおいて投与することが含まれる。別の態様において、癌を有する被験者を治療する方法には、該被験者へ5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩のトリアゾロン化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩のある量を、相乗治療効果を達成する P L X - 4 0 3 2 の量との組合せにおいて投与することが含まれる。ある態様では、P L X - 4 0 3 2 が約 2 0 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g の間の用量で経口投与される。ある態様では、P L X - 4 0 3 2 が約 4 8 0 m g ~ 約 9 6 0 m g の用量で投与される。ある態様では、P L X - 4 0 3 2 が約 4 8 0 m g ~ 約 9 6 0 m g の用量で経口投与される。ある態様では、P L X - 4 0 3 2 が約 4 8 0 m g ~ 約 9 6 0 m g の用量で1日2回経口投与される。ある態様では、P L X - 4 0 3 2 が約 4 8 0 m g の用量で1日2回投与される。ある態様では、P L X - 4 0 3 2 が約 7 2 0 m g で1日2回投与される。ある態様では、P L X - 4 0 3 2 が約 9 6 0 m g で1日2回投与される。ある態様において、H s p 阻害剤の量は、約 2 m g / m² ~ 約 2 6 0 m g / m² である。ある態様において、H s p 9 0 阻害剤の量は、約 7 5 m g / m² 、約 8 5 m g / m² 、約 1 0 0 m g / m² 、約 1 1 0 m g / m² 、約 1 1 5 m g / m² 、約 1 2 0 m g / m² 、約 1 4 5 m g / m² 、約 1 5 0 m g / m² 、約 1 7 5 m g / m² 、約 1 8 0 m g / m² 、約 2 0 0 m g / m² 、約 2 1 5 m g / m² 、又は約 2 6 0 m g / m² である。ある態様において、H s p 9 0 阻害剤は、週1回又は週2回I V 投与される。上記の態様のいずれにおいても、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫であってよい。上記の態様のいずれにおいても、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、B R A F^{V 6 0 0 E}突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、K R A S突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、A L K突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、B R A F突然変異を有し得る。

20

30

40

【0131】

[00121] 別の態様において、癌を有する被験者を治療する方法には、該被験者へ3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾールのトリアゾロン化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量を P L X - 4 0 3 2 (ベムラフェニブ) 、 G D C - 0 8 7 9 、 P L X - 4 7 2 0 、又はソラフェニブ (ネクサバル (登録商標)) のような B R A F 阻害剤との組合せにおいて投与することを含んでなり、ここで癌は、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍 (G I S T) 、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、精巣腫瘍、卵巣癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、未分化甲状

50

腺癌、甲状腺乳頭癌、パレット食道癌、又は結腸癌である。ある態様において、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫である。ある態様において、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、 $BRAF^{V600E}$ 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 $KRAS$ 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 ALK 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 $BRAF$ 突然変異を有する。

【0132】

[00122] 別の態様において、癌を有する被験者を治療する方法には、該被験者へ5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニル二水素リン酸塩のトリアゾロン化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量を $PLX - 4032$ (ベムラフェニブ)、 $GDC - 0879$ 、 $PLX - 4720$ 、又はソラフェニブ (ネクサパール (登録商標)) のような $BRAF$ 阻害剤との組合せにおいて投与することを含んでなり、ここで癌は、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍 ($GIST$)、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、精巣腫瘍、卵巣癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、パレット食道癌、又は結腸癌である。ある態様において、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫である。ある態様において、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、 $BRAF^{V600E}$ 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 $KRAS$ 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 ALK 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 $BRAF$ 突然変異を有する。

10

20

【0133】

[00123] なお別の態様において、癌を有する被験者 (ここで該被験者は、化学療法剤で治療されているか又は治療されたことがある) を治療する方法には、該被験者へ構造式 (I) 若しくは (Ia) によって表されるトリアゾロン化合物又は表1若しくは表2中の化合物の有効量を $PLX - 4032$ (ベムラフェニブ)、 $GDC - 0879$ 、 $PLX - 4720$ 、又はソラフェニブ (ネクサパール (登録商標)) のような $BRAF$ 阻害剤との組合せにおいて投与することが含まれる。

【0134】

[00124] ある態様において、癌を有する被験者 (ここで該被験者は、化学療法剤で治療されているか又は治療されたことがある) を治療する方法には、該被験者へ構造式 (I) 若しくは (Ia) によって表されるトリアゾロン化合物又は表1若しくは表2中の化合物の有効量を $PLX - 4032$ (ベムラフェニブ)、 $GDC - 0879$ 、 $PLX - 4720$ 、又はソラフェニブ (ネクサパール (登録商標)) のような $BRAF$ 阻害剤との組合せにおいて投与することが含まれ、ここで癌は、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍 ($GIST$)、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、精巣腫瘍、卵巣癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、パレット食道癌、又は結腸癌である。ある態様において、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫である。ある態様において、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、 $BRAF^{V600E}$ 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 $KRAS$ 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 ALK 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 $BRAF$ 突然変異を有する。

30

40

【0135】

[00125] 別の態様において、癌を有する被験者 (ここで該被験者は、化学療法剤で治療されているか又は治療されたことがある) を治療する方法には、該被験者へ3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1, 2, 4] トリアゾール又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量を $PLX - 4032$ (ベムラフェニブ)、 $GDC - 0879$ 、 $PLX - 4720$ 、又はソラフェニブ (ネクサパール (登録商標)) のような $BRAF$ 阻害剤との組合せにおいて投与することが含まれる。

【0136】

50

【00126】 別の態様において、癌を有する被験者（ここで該被験者は、化学療法剤で治療されているか又は治療されたことがある）を治療する方法には、該被験者へ3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1, 2, 4] トリアゾール又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量を PLX - 4032 との組合せにおいて投与することが含まれる。ある態様では、PLX - 4032 が約 200 mg ~ 約 2000 mg の用量で経口投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 480 mg ~ 約 960 mg の用量で投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 480 mg ~ 約 960 mg の用量で経口投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 480 mg ~ 約 960 mg の用量で1日2回経口投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 480 mg の用量で1日2回投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 720 mg で1日2回投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 960 mg で1日2回投与される。ある態様において、Hsp 阻害剤の量は、約 2 mg / m² ~ 約 260 mg / m² である。ある態様において、Hsp 90 阻害剤の量は、約 75 mg / m²、約 85 mg / m²、約 100 mg / m²、約 110 mg / m²、約 115 mg / m²、約 120 mg / m²、約 145 mg / m²、約 150 mg / m²、約 175 mg / m²、約 180 mg / m²、約 200 mg / m²、約 215 mg / m²、又は約 260 mg / m² である。ある態様において、Hsp 90 阻害剤は、週1回又は週2回IV投与される。上記の態様のいずれにおいても、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫であってよい。上記の態様のいずれにおいても、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、BRAF^{V600E} 突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、KRAS 突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、ALK 突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、BRAF 突然変異を有し得る。

10

20

30

40

50

【0137】

【00127】 別の態様において、癌を有する被験者（ここで該被験者は、化学療法剤で治療されているか又は治療されたことがある）を治療する方法には、該被験者へ5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量を PLX - 4032 (ベムラフェニブ)、GDC - 0879、PLX - 4720、又はソラフェニブ（ネクサバル（登録商標））のような BRAF 阻害剤との組合せにおいて投与することが含まれる。

【0138】

【00128】 別の態様において、癌を有する被験者（ここで該被験者は、化学療法剤で治療されているか又は治療されたことがある）を治療する方法には、該被験者へ5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量を PLX - 4032 との組合せにおいて投与することが含まれる。ある態様では、PLX - 4032 が約 200 mg ~ 約 2000 mg の間の用量で経口投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 480 mg ~ 約 960 mg の用量で投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 480 mg ~ 約 960 mg の用量で経口投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 480 mg ~ 約 960 mg の用量で1日2回経口投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 480 mg の用量で1日2回投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 720 mg で1日2回投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 960 mg で1日2回投与される。ある態様において、Hsp 阻害剤の量は、約 2 mg / m² ~ 約 260 mg / m² である。ある態様において、Hsp 90 阻害剤の量は、約 75 mg / m²、約 85 mg / m²、約 100 mg / m²、約 110 mg / m²、約 115 mg / m²、約 120 mg / m²、約 145 mg / m²、約 150 mg / m²、約 175 mg / m²、約 180 mg / m²、約 200 mg / m²、約 215 mg / m²、又は約 260 mg / m² である。ある態様において、Hsp 90 阻害剤は、週1回又は週2回IV投与される。上記の態様の

いずれにおいても、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫であってよい。上記の態様のいずれにおいても、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、 $BRAF^{V600E}$ 突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、 $KRAS$ 突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、 ALK 突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、 $BRAF$ 突然変異を有し得る。

【0139】

[00129] ある態様において、癌を有する被験者（ここで該被験者は、化学療法剤で治療されているか又は治療されたことがある）を治療する方法には、該被験者へ3-（2，4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル）-4-（1-メチル-インドール-5-イル）-5-ヒドロキシ-[1，2，4]トリアゾールのトリアゾロン化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量を $PLX-4032$ （ベムラフェニブ）、 $GDC-0879$ 、 $PLX-4720$ 、又はソラフェニブ（ネクサパール（登録商標））のような $BRAF$ 阻害剤との組合せにおいて投与することが含まれ、ここで癌は、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍（ $GIST$ ）、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、精巣腫瘍、卵巣癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、バレット食道癌、又は結腸癌である。ある態様において、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫である。ある態様において、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、 $BRAF^{V600E}$ 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 $KRAS$ 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 ALK 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 $BRAF$ 突然変異を有する。

10

20

【0140】

[00130] ある態様において、癌を有する被験者（ここで該被験者は、化学療法剤で治療されているか又は治療されたことがある）を治療する方法には、該被験者へ5-ヒドロキシ-4-（5-ヒドロキシ-4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）-2-イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩のトリアゾロン化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量を $PLX-4032$ （ベムラフェニブ）、 $GDC-0879$ 、 $PLX-4720$ 、又はソラフェニブ（ネクサパール（登録商標））のような $BRAF$ 阻害剤との組合せにおいて投与することが含まれ、ここで癌は、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍（ $GIST$ ）、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、精巣腫瘍、卵巣癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、バレット食道癌、又は結腸癌である。ある態様において、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫である。ある態様において、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、 $BRAF^{V600E}$ 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 $KRAS$ 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 ALK 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 $BRAF$ 突然変異を有する。

30

【0141】

[00131] ある態様において、癌を有する被験者（ここで該被験者は、他の療法に反応しないことが判明しているが、もはや上記の療法を受けていない）を治療する方法には、該被験者へ構造式（I）若しくは（Ia）によって表されるトリアゾロン化合物又は表1若しくは表2中の化合物の有効量を $PLX-4032$ （ベムラフェニブ）、 $GDC-0879$ 、 $PLX-4720$ 、又はソラフェニブ（ネクサパール（登録商標））のような $BRAF$ 阻害剤との組合せにおいて投与することが含まれ、ここで癌は、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍（ $GIST$ ）、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、精巣腫瘍、卵巣癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、バレット食道癌、又は結腸癌である。ある態様において、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫である。ある態様において、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、 $BRAF^{V600E}$ 突然変異を有する。ある態様において、癌は、 $KRAS$ 突然変異を有する。

40

50

。ある態様において、癌は、A L K突然変異を有する。ある態様において、癌は、B R A F突然変異を有する。

【0142】

[00132] 別の態様において、癌を有する被験者（ここで該被験者は、他の療法に反応しないことが判明しているが、もはや上記の療法を受けていない）を治療する方法には、該被験者へ3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1, 2, 4] トリアゾール又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量をP L X - 4032（ベムラフェニブ）、G D C - 0879、P L X - 4720、又はソラフェニブ（ネクスバル（登録商標））のようなB R A F阻害剤との組合せにおいて投与することが含まれる。

10

【0143】

[00133] 別の態様において、癌を有する被験者（ここで該被験者は、他の療法に反応しないことが判明しているが、もはや上記の療法を受けていない）を治療する方法には、該被験者へ3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1, 2, 4] トリアゾール又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量をP L X - 4032との組合せにおいて投与することが含まれる。ある態様では、P L X - 4032が約200mg ~ 約2000mgの間の用量で経口投与される。ある態様では、P L X - 4032が約480mg ~ 約960mgの用量で投与される。ある態様では、P L X - 4032が約480mg ~ 約960mgの用量で経口投与される。ある態様では、P L X - 4032が約480mg ~ 約960mgの用量で1日2回経口投与される。ある態様では、P L X - 4032が約480mgの用量で1日2回投与される。ある態様では、P L X - 4032が約720mgで1日2回投与される。ある態様では、P L X - 4032が約960mgで1日2回投与される。ある態様において、H s p阻害剤の量は、約2mg / m² ~ 約260mg / m²である。ある態様において、H s p90阻害剤の量は、約75mg / m²、約85mg / m²、約100mg / m²、約110mg / m²、約115mg / m²、約120mg / m²、約145mg / m²、約150mg / m²、約175mg / m²、約180mg / m²、約200mg / m²、約215mg / m²、又は約260mg / m²である。ある態様において、H s p90阻害剤は、週1回又は週2回I V投与される。上記の態様のいずれにおいても、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫であってよい。上記の態様のいずれにおいても、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、B R A F^{V600E}突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、K R A S突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、A L K突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、B R A F突然変異を有し得る。

20

30

【0144】

[00134] 別の態様において、癌を有する被験者（ここで該被験者は、他の療法に反応しないことが判明しているが、もはや上記の療法を受けていない）を治療する方法には、該被験者へ5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニル二水素リン酸塩又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量をP L X - 4032（ベムラフェニブ）、G D C - 0879、P L X - 4720、又はソラフェニブ（ネクスバル（登録商標））のようなB R A F阻害剤との組合せにおいて投与することが含まれる。

40

【0145】

[00135] 別の態様において、癌を有する被験者（ここで該被験者は、他の療法に反応しないことが判明しているが、もはや上記の療法を受けていない）を治療する方法には、該被験者へ5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニル二水素リン酸塩又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量をP L X - 4032との組合せにおいて投与することが含まれる。ある態様では、P L X - 4032が

50

約 200 mg ~ 約 2000 mg の間の用量で経口投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 480 mg ~ 約 960 mg の用量で投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 480 mg ~ 約 960 mg の用量で経口投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 480 mg ~ 約 960 mg の用量で 1 日 2 回経口投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 480 mg の用量で 1 日 2 回投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 720 mg で 1 日 2 回投与される。ある態様では、PLX - 4032 が約 960 mg で 1 日 2 回投与される。ある態様において、Hsp 阻害剤の量は、約 2 mg / m² ~ 約 260 mg / m² である。ある態様において、Hsp90 阻害剤の量は、約 75 mg / m²、約 85 mg / m²、約 100 mg / m²、約 110 mg / m²、約 115 mg / m²、約 120 mg / m²、約 145 mg / m²、約 150 mg / m²、約 175 mg / m²、約 180 mg / m²、約 200 mg / m²、約 215 mg / m²、又は約 260 mg / m² である。ある態様において、Hsp90 阻害剤は、週 1 回又は週 2 回 IV 投与される。上記の態様のいずれにおいても、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫であってよい。上記の態様のいずれにおいても、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、BRAF^{V600E} 突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、KRAS 突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、ALK 突然変異を有し得る。上記の態様のいずれにおいても、癌は、BRAF 突然変異を有し得る。

10

【0146】

[00136] ある態様において、癌を有する被験者（ここで該被験者は、他の療法に反応しないことが判明しているが、もはや上記の療法を受けていない）を治療する方法には、該被験者へ 3 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1, 2, 4] トリアゾールのトリアゾロン化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量を PLX - 4032 (ベムラフェニブ)、GDC - 0879、PLX - 4720、又はソラフェニブ (ネクサパール (登録商標)) のような BRAF 阻害剤との組合せにおいて投与することが含まれ、ここで癌は、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍 (GIST)、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、精巣腫瘍、卵巣癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、パレット食道癌、又は結腸癌である。ある態様において、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫である。ある態様において、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、BRAF^{V600E} 突然変異を有する。ある態様において、癌は、KRAS 突然変異を有する。ある態様において、癌は、ALK 突然変異を有する。ある態様において、癌は、BRAF 突然変異を有する。

20

30

【0147】

[00137] ある態様において、癌を有する被験者（ここで該被験者は、他の療法に反応しないことが判明しているが、もはや上記の療法を受けていない）を治療する方法には、該被験者へ 5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩のトリアゾロン化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量を PLX - 4032 (ベムラフェニブ)、GDC - 0879、PLX - 4720、又はソラフェニブ (ネクサパール (登録商標)) のような BRAF 阻害剤との組合せにおいて投与することが含まれ、ここで癌は、乳癌、胃癌、結直腸癌、膵臓癌、眼内黒色腫、前立腺癌、消化管間質腫瘍 (GIST)、進行性食道胃癌、黒色腫、肝細胞癌、固形腫瘍、肝臓癌、頭頸部癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、精巣腫瘍、卵巣癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、未分化甲状腺癌、甲状腺乳頭癌、パレット食道癌、又は結腸癌である。ある態様において、癌は、切除不能又は転移性の黒色腫である。ある態様において、黒色腫、又は切除不能黒色腫、又は転移性黒色腫は、BRAF^{V600E} 突然変異を有する。ある態様において、癌は、KRAS 突然変異を有する。ある態様において、癌は、ALK 突然変異を有する。ある態様において、癌は、BRAF 突然変異を有する。

40

【0148】

50

【00138】さらなる態様において、本方法には、癌又は腫瘍細胞の増殖を阻害することが含まれ、該方法は、(a)式(I)若しくは(Ia)の化合物又は表(1)若しくは表(2)中の化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量と該細胞を接触させる工程；及び(b)PLX-4032(ベムラフェニブ)、GDC-0879、PLX-4720、又はソラフェニブ(ネクサバル(登録商標))のようなBRAF阻害剤の有効量へ該細胞を曝露する工程を含んでなる。

【0149】

【00139】さらなる態様において、本方法には、癌又は腫瘍細胞の増殖を阻害することが含まれ、該方法は、(a)3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾールの化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量と該細胞を接触させる工程；及び(b)PLX-4032(ベムラフェニブ)、GDC-0879、PLX-4720、又はソラフェニブ(ネクサバル(登録商標))のようなBRAF阻害剤の有効量へ該細胞を曝露する工程を含んでなる。

10

【0150】

【00140】さらなる態様において、本方法には、癌又は腫瘍細胞の増殖を阻害することが含まれ、該方法は、(a)3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾールの化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量と該細胞を接触させる工程；及び(b)PLX-4032の有効量へ該細胞を曝露する工程を含んでなる。

20

【0151】

【00141】さらなる態様において、本方法には、癌又は腫瘍細胞の増殖を阻害することが含まれ、該方法は、(a)5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニル二水素リン酸塩の化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量と該細胞を接触させる工程；及び(b)PLX-4032(ベムラフェニブ)、GDC-0879、PLX-4720、又はソラフェニブ(ネクサバル(登録商標))のようなBRAF阻害剤の有効量へ該細胞を曝露する工程を含んでなる。

30

【0152】

【00142】さらなる態様において、本方法には、癌又は腫瘍細胞の増殖を阻害することが含まれ、該方法は、(a)5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニル二水素リン酸塩の化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量と該細胞を接触させる工程；及び(b)PLX-4032の有効量へ該細胞を曝露する工程を含んでなる。

【0153】

【00143】一般に、本明細書に記載される病態へのトリアゾロン化合物の推奨1日用量範囲は、1日につき約0.01mg~約1000mgの範囲内にあり、1日1回単独の用量として、好ましくは、1日を通した分割用量として与えられる。ある態様において、この1日用量は、1日2回、等しく分割された用量で投与される。具体的には、1日用量の範囲は、1日につき約5mg~約500mg、より具体的には、1日につき約10mgと約200mgの間であるべきである。患者を管理する場合には、その療法は、より低い用量、おそらくは約1mg~約25mgで始めて、必要であれば、患者の全体的な応答に依存して、単回用量又は分割用量として1日につき約200mg~約1000mgまで増加させるべきである。当業者に明らかであるように、ある症例では、有効成分の投与量を本明細書に開示した範囲の外側で使用する必要があるに得る。さらに、臨床医又は治療医師には、個々の患者応答に関連して、療法をどのように、そしていつ中断する、調整する、又は終了させるべきかがわかることが注目される。

40

【0154】

50

【00144】 当業者によって容易に理解されるように、異なる癌には、異なる治療有効量が適用可能であってよい。同様に、このような癌を予防する、管理する、治療する、又は改善するのに十分ではあるが、本明細書に記載されるトリアゾロン化合物に関連した逆効果を引き起こすには不十分であるか又はそれを抑えるには十分である量も、上記に記載の投与量と投薬頻度スケジュールに含まれる。さらに、本明細書に記載されるトリアゾロン化合物の多数の投与量が患者へ投与されるとき、すべての投与量が同一である必要はない。例えば、患者へ投与すべき投与量は、該化合物の予防又は治療効果を向上させるために増やしても、特別な患者が経験している 1 以上の副作用を抑えるために減らしてもよい。

【0155】

【00145】 具体的な態様において、癌又はその 1 以上の症状を患者において予防する、治療する、管理する、又は改善するために投与される本明細書に記載されるトリアゾロン化合物を含んでなる組成物の投与量は、 $150 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、好ましくは $250 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $500 \mu\text{g} / \text{kg}$ 、 $1 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $5 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $10 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $25 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $50 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $75 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $100 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $125 \text{mg} / \text{kg}$ 、 $150 \text{mg} / \text{kg}$ 、又は 200mg 以上 / kg （患者体重）である。別の態様において、癌又はその 1 以上の症状を患者において予防する、治療する、管理する、又は改善するために投与される本明細書に記載される化合物を含んでなる組成物の投与量は、 $0.1 \text{mg} \sim 20 \text{mg}$ 、 $0.1 \text{mg} \sim 15 \text{mg}$ 、 $0.1 \text{mg} \sim 12 \text{mg}$ 、 $0.1 \text{mg} \sim 10 \text{mg}$ 、 $0.1 \text{mg} \sim 8 \text{mg}$ 、 $0.1 \text{mg} \sim 7 \text{mg}$ 、 $0.1 \text{mg} \sim 5 \text{mg}$ 、 $0.1 \sim 2.5 \text{mg}$ 、 $0.25 \text{mg} \sim 20 \text{mg}$ 、 $0.25 \sim 15 \text{mg}$ 、 $0.25 \sim 12 \text{mg}$ 、 $0.25 \sim 10 \text{mg}$ 、 $0.25 \sim 8 \text{mg}$ 、 $0.25 \text{mg} \sim 7 \text{mg}$ 、 $0.25 \text{mg} \sim 5 \text{mg}$ 、 $0.5 \text{mg} \sim 2.5 \text{mg}$ 、 $1 \text{mg} \sim 20 \text{mg}$ 、 $1 \text{mg} \sim 15 \text{mg}$ 、 $1 \text{mg} \sim 12 \text{mg}$ 、 $1 \text{mg} \sim 10 \text{mg}$ 、 $1 \text{mg} \sim 8 \text{mg}$ 、 $1 \text{mg} \sim 7 \text{mg}$ 、 $1 \text{mg} \sim 5 \text{mg}$ 、又は $1 \text{mg} \sim 2.5 \text{mg}$ の単位用量である。この単位用量は、1 日につき 1、2、3、4 回又はそれ以上、又は 2、3、4、5、6 又は 7 日毎に 1 回、又は週 1 回、2 週毎に 1 回、3 週毎に 1 回、又は月 1 回で投与することができる。

【0156】

【00146】 ある態様において、本明細書に記載されるトリアゾロン化合物が BRAF 阻害剤の組合せにおいて投与されるとき、これらの治療薬は、5 分未満隔てて、30 分未満隔てて、1 時間隔てて、約 1 時間隔てて、約 1 ～ 約 2 時間隔てて、約 2 時間 ～ 約 3 時間隔てて、約 3 時間 ～ 約 4 時間隔てて、約 4 時間 ～ 約 5 時間隔てて、約 5 時間 ～ 約 6 時間隔てて、約 6 時間 ～ 約 7 時間隔てて、約 7 時間 ～ 約 8 時間隔てて、約 8 時間 ～ 約 9 時間隔てて、約 9 時間 ～ 約 10 時間隔てて、約 10 時間 ～ 約 11 時間隔てて、約 11 時間 ～ 約 12 時間隔てて、約 12 時間 ～ 18 時間隔てて、18 時間 ～ 24 時間隔てて、24 時間 ～ 36 時間隔てて、36 時間 ～ 48 時間隔てて、48 時間 ～ 52 時間隔てて、52 時間 ～ 60 時間隔てて、60 時間 ～ 72 時間隔てて、72 時間 ～ 84 時間隔てて、84 時間 ～ 96 時間隔てて、又は 96 時間 ～ 120 時間隔てて投与される。ある態様では、2 以上の治療薬が同じ患者来診のうちに投与される。

【0157】

【00147】 ある態様では、本明細書に記載される 1 以上の化合物と 1 以上の他の療法（例、治療薬剤）が周期的に投与される。サイクリング（Cycling）療法には、第一療法（例、第一の予防又は治療薬剤）のある期間の投与に続く、第二療法（例、第二の予防又は治療薬剤）のある期間の投与に続く、第三療法（例、第三の予防又は治療薬剤）のある期間の投与、等とこの連続投与を繰り返すことを伴う。即ち、このサイクルは、薬剤の 1 つに対する耐性の発現を抑えるため、薬剤の 1 つの副作用を回避するか又は抑制するため、及び / 又は治療の効力を高めるためのものである。

【0158】

【00148】 ある態様では、本明細書に記載される同じ化合物の投与を繰り返してよくて、この投与は、少なくとも 1 日、2 日、3 日、5 日、10 日、15 日、30 日、45 日、2 ヶ月、75 日、3 ヶ月、又は 6 ヶ月離してよい。他の態様では、同じ予防又は治療薬剤

の投与を繰り返してよくて、この投与は、少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2ヶ月、75日、3ヶ月、又は6ヶ月離してよい。

【0159】

[00149] 具体的な態様では、癌のような増殖性障害又はその1以上の症状を予防する、治療する、管理する、又は改善する方法があつて、該方法は、その必要な被験者へ本明細書に記載される1以上の化合物の少なくとも150 µg / kg、好ましくは、少なくとも250 µg / kg、少なくとも500 µg / kg、少なくとも1 mg / kg、少なくとも5 mg / kg、少なくとも10 mg / kg、少なくとも25 mg / kg、少なくとも50 mg / kg、少なくとも75 mg / kg、少なくとも100 mg / kg、少なくとも125 mg / kg、少なくとも150 mg / kg、又は少なくとも200 mg / kg又はそれ以上の用量を毎日1回、好ましくは、2日毎に1回、3日毎に1回、4日毎に1回、5日毎に1回、6日毎に1回、7日毎に1回、8日毎に1回、10日毎に1回、2週毎に1回、3週毎に1回、又は1ヶ月に1回投与することを含んでなる。あるいは、その用量は、分量へ分割されて（典型的には等しい分量）、1日につき2回、3回、又は4回以上投与することができる。

10

【0160】

[00150] ある態様において、本発明はまた、BRAF突然変異のある癌を治療する方法を提供し、該方法は、式(I)若しくは(Ia)によるHsp阻害剤又は表1若しくは表2中の化合物又はそれらの互変異性体又は医薬的に許容される塩の有効量をその必要な被験者へ投与することを含んでなる。ある態様において、Hsp90阻害剤は、3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1, 2, 4]トリアゾール、又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩である。ある態様において、Hsp90阻害剤は、5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩である。上記の態様のいずれにおいても、癌は、黒色腫であつてよい。ある態様において、癌は、BRAF突然変異のある黒色腫であつてよい。ある態様において、癌は、BRAF^{V600E}突然変異のある黒色腫であつてよい。

20

【0161】

[00151] ある態様において、本発明はまた、式(I)若しくは(Ia)の化合物又は表1若しくは表2中の化合物又はそれらの医薬的に許容される塩の、癌を有する被験者の治療用医薬品の製造への使用を提供する。ある態様において、本発明はさらに、式(I)若しくは(Ia)の化合物又は表1若しくは表2中の化合物又はそれらの医薬的に許容される塩の、PLX-4032(ベムラフェニブ)、GDC-0879、PLX-4720、又はソラフェニブ(ネクサパール(登録商標))のようなBRAF阻害剤との組合せにおける、癌を有する被験者の治療用医薬品の製造への使用を提供する。ある態様において、本発明はさらに、3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1, 2, 4]トリアゾールの化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の、PLX-4032(ベムラフェニブ)、GDC-0879、PLX-4720、又はソラフェニブ(ネクサパール(登録商標))のようなBRAF阻害剤との組合せにおける、癌を有する被験者の治療用医薬品の製造への使用を提供する。ある態様において、本発明はさらに、5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩の化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の、PLX-4032(ベムラフェニブ)、GDC-0879、PLX-4720、又はソラフェニブ(ネクサパール(登録商標))のようなBRAF阻害剤との組合せにおける、癌を有する被験者の治療用医薬品の製造への使用を提供する。ある態様において、本発明はさらに、3-(2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒド

30

40

50

ロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾールの化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の、 P L X - 4 0 3 2 との組合せにおける、癌を有する被験者の治療用医薬品の製造への使用を提供する。ある態様において、本発明はさらに、 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾールの化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の、 P L X - 4 0 3 2 との組合せにおける、癌を有する被験者の治療用医薬品の製造への相乗的な使用を提供する。ある態様において、本発明はさらに、 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾールの化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の、ソラフェニブとの組合せにおける、癌を有する被験者の治療用医薬品の製造への使用を提供する。ある態様において、本発明はさらに、 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾールの化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩の、ソラフェニブとの組合せにおける、癌を有する被験者の治療用医薬品の製造への相乗的な使用を提供する。

【 0 1 6 2 】

[00152] ある態様において、本発明はまた、式 (I) 若しくは (I a) の化合物又はその医薬的に許容される塩を、癌を有する被験者を治療することにおける使用に提供する。ある態様において、本発明はまた、式 (I) 若しくは (I a) の化合物又はその医薬的に許容される塩を、 P L X - 4 0 3 2 (ベムラフェニブ)、G D C - 0 8 7 9、P L X - 4 7 2 0、又はソラフェニブ (ネクサバル (登録商標)) のような B R A F 阻害剤との組合せにおいて癌を有する被験者を治療することにおける使用に提供する。ある態様において、本発明はまた、 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾールの化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩を、P L X - 4 0 3 2 (ベムラフェニブ)、G D C - 0 8 7 9、P L X - 4 7 2 0、又はソラフェニブ (ネクサバル (登録商標)) のような B R A F 阻害剤との組合せにおいて癌を有する被験者を治療することにおける使用に提供する。ある態様において、本発明はまた、 5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩の化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩を、P L X - 4 0 3 2 (ベムラフェニブ)、G D C - 0 8 7 9、P L X - 4 7 2 0、又はソラフェニブ (ネクサバル (登録商標)) のような B R A F 阻害剤との組合せにおいて癌を有する被験者を治療することにおける使用に提供する。ある態様において、本発明はまた、 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾールの化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩を、P L X - 4 0 3 2 との組合せにおいて癌を有する被験者を治療することにおける使用に提供する。ある態様において、本発明はまた、 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾールの化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩を、ソラフェニブとの組合せにおいて癌を有する被験者を治療することにおける使用に提供する。ある態様において、本発明はまた、 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾールの化合物又はその互変異性体又は医薬的に許容される塩を、ソラフェニブとの組合せにおいて癌を有する被験者を治療することにおける相乗的な使用に提供する。

。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0163】

[00153] 黒色腫の60%、甲状腺乳頭癌の50%、及び結腸癌の10%で、BRAF (V600E)中の活性化突然変異が生じる。BRAF阻害剤は、黒色腫において有意な臨床応答を引き起こしてきたが、初期の応答の後では、獲得耐性が頻繁に発生する。故に、突然変異体BRAFの活性を妨害して治療薬への耐性を阻止する新たな治療戦略への考察には、正当な根拠がある。熱ショックタンパク質(Hsp90)は、RAFキナーゼファミリーが含まれる数百のクライアントタンパク質の安定性に必要とされる分子シャペロンであって、きわめて重要な抗癌標的として登場した。「化合物1」は第二世代の低分子Hsp90阻害剤であって、現在、多数の臨床試験において評価されている。黒色腫の治療における「化合物1」の潜在可能性を検討するために、我々は、その活性を単独療法として、そしてBRAF (V600E)依存性(addicted)癌モデルにおける標的指向剤との組合せにおいて評価した。

10

【0164】

BRAF阻害剤PLX-4032(ベムラフェニブ)とガネテスビブの組合せ

A. 材料と方法

細胞系

[00154] V600E BRAF突然変異を担うヒト黒色腫細胞系(A375、SK-MEL-28、RPMI-7951)とヒト前立腺癌細胞(LNCaP、22Rv1)をAmerican Type Culture Collection(バージニア州マナッサス)より購入して、ATCC推奨法に従って、胎仔ウシ血清(10%)、2mM L-グルタミン、及びシグマ・アルドリッチより購入した抗生物質(ペニシリン 100 IU/mlとストレプトマイシン 100 µg/ml)の存在下に増殖させた。37℃、5% CO₂の雰囲気中で細胞を維持した。

20

【0165】

ウェスタンブロッティング

[00155] 化合物で24時間処理した細胞を氷上でRIPA緩衝液(CST, マサチューセッツ州ダンバース、アメリカ)において溶解させて、遠心分離によって澄清にした。等量のタンパク質をSDS-PAGEによって分割して、指定の抗体で免疫プロットした。Odyssey システム(LI-COR, ネブラスカ州リンカーン、アメリカ)を使用して、この抗原-抗体複合体を可視化して定量した。

30

【0166】

細胞生存度アッセイ

[00156] Cell Titer-Glo アッセイ(プロメガ)を使用して、細胞生存度を測定した。簡潔に言えば、96ウェルプレートに最適な播種密度(各細胞系について経験的に決定される)で、同一3検体で細胞を播いて、37℃、5% CO₂の雰囲気中で24時間インキュベートしてから、薬物又は担体(0.3% DMSO)を培養基へ加えた。このアッセイの最後に、このウェルへCell Titer-Gloを製造業者の推奨法により加え、2分間振り混ぜて、室温で10分間インキュベートした。蛍光(0.1秒)をVictor II マイクロプレートリーダー(パーキンエルマー)で測定して、得られるデータを使用して担体対照へ正規化して、細胞生存度を計算した。

40

【0167】

マウス試験

[00157] チャールズ・リバー・ラボラトリーズ(マサチューセッツ州ウィルミントン、アメリカ)より6~7週齢の雌性CB17/Icr-Prkdc^{scid}/Cr1(SCID)マウスを入手した。動物を12時間/12時間の明/暗サイクルのマイクロアイソレーターにおいて4~5匹/ケージで収容し、使用に先立つ少なくとも1週間の間馴化して、通常の実験食で随意に飼育した。動物は、移植の時点で7~8週齢の間であった。A375又は22Rv1腫瘍細胞をSCIDマウスの中へ移植するために、細胞をトリプシン処理によって採取し、PBS中で洗浄して、50%非補充培地及び50% Matrigel

50

Basement Membrane Matrix (BD Biosciences ; マサチューセッツ州ベッドフォード、アメリカ) 中 5×10^7 個の細胞 / mL の濃度で再懸濁させた。27 ゲージ針と 1 cc シリンジを使用し、0.1 mL の細胞懸濁液中 5×10^6 個の細胞を SCID マウスの両脇腹へ皮下注射した。

【0168】

[00158] 次いで、大多数が $95 \sim 195 \text{ mm}^3$ の腫瘍体積に達するまで、腫瘍を生体内で発達させた。楕円形でごく小さいか又はごく大きい腫瘍のある動物を捨てて、一貫性のある増殖速度を示した腫瘍を担う動物だけを試験用を選択した。腫瘍体積 (V) は、腫瘍の幅 (W)、長さ (L)、及び厚さ (T) のノギス測定によって、以下の式： $V = 0.5236 \times (L \times W \times T)$ を使用して計算した。各群の平均腫瘍体積が投薬の開始時に同程度になるように、動物を処置群へ無作為化した。

10

【0169】

[00159] ガネテスピブは、超音波水浴中の音波処理によって該化合物の適正量をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶かすことによって調製した。ストック溶液を週 1 回調製し、-20℃ に保存して、当日に投薬用に用時希釈した。5% デキストロース水溶液 (アボット・ラボラトリーズ、イリノイ州ノースシカゴ、アメリカ) 中の 20% Cremophor RH40 (ポリオキシル 40 水素添加ヒマシ油 ; BASF 社、Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, ドイツ) の溶液も、初めに 100% Cremophor RH40 を液化して澄明になるまで $50 \sim 60^\circ\text{C}$ で加熱し、100% D5W で 5 倍希釈し、澄明になるまで再び再加熱してからよく混合することによって調製した。この溶液は、使用前 3 ヶ月までの間、室温で保存することができる。DRD 製剤を毎日の投薬用に調製するには、DMSO ストック溶液を 20% Cremophor RH40 で 10 倍希釈した。投薬用の最終 DRD 製剤は、10% DMSO、18% Cremophor RH40、3.6% デキストロース、68.4% 水と適正量の被験物質を含有した。この製剤を動物に毎週 1 日、10 mL / kg (体重) で静脈内 (i.v.) 注射した。AZD6244 は、0.5% カルボキシルメチルセルロース中で用時調製して、週 5 日経口投与した。BEZ235 は、90% PEG300 / 10% NMP 中で用時調整して、週 5 日経口投与した。

20

【0170】

結果

30

[00160] 黒色腫における BRAF 突然変異の頻度は、80% より高い。これら突然変異のほぼ 60% が V600E 中の活性化突然変異である [1]。ガネテスピブは、BRAF に V600E 突然変異を収容するヒト癌細胞の広いパネルにおいて、低いナノモル濃度で相当な活性を示して、IC50 は、4 nM と 40 nM の間であった (表 1)。タンパク質のレベルで、ガネテスピブは、A375 黒色腫細胞と SK-MEL-28 黒色腫細胞において突然変異体 BRAF を不安定にすることが十分に可能であって、MEK 活性と ERK 活性の喪失をもたらした (図 1)。重要にも、ガネテスピブは、AKT 及び 4EBP1 の PI3K 及び mTOR 媒介性リン酸化を抑制して、Cdc2 を不安定にして、PARP 切断によって決定されるようなアポトーシスをもたらした (図 2)。

40

【0171】

[00161] ガネテスピブ処理は、ERK を非活性化 / 脱リン酸化することにおいて、BRAF 阻害剤の PLX-4032 (Selleck Chemicals, テキサス州ヒューストン) 又は MEK 阻害剤の AZD6244 (Selleck Chemicals, テキサス州ヒューストン) より強い効能を示した (図 3)。「化合物 1」は、BRAF 二量体化パートナーの CRAF を不安定にすることもできた。ガネテスピブを PLX-4032 と組み合わせると、生体外と生体内の両方でそれぞれの薬剤単独より強い活性をもたらした (図 4 及び 6)。

【0172】

[00162] BRAF 阻害剤の PLX-4032 は、その腫瘍が BRAF V600E 突然変異について陽性である転移性黒色腫の患者の第 I 相試験において 81% の奏効率を示し、BRAF の有効な阻害がそのような患者を治療するのに有効な戦略になり得ることを

50

確実にしている[2]。PLX-4032に対する初期奏効率は高いものの、初期の応答の後では、薬剤耐性の獲得が頻繁に発生する。この耐性の背後にある1つのそのような機序は、キナーゼCOTをコードするMAP3K8の上方調節を介するものである。図5に示すように、MEK阻害剤のAZD6244もBRAF阻害剤のPLX-4032も、COTを過剰発現することが以前に示された[3]RPMI-7951黒色腫細胞におけるERKリン酸化を抑制することが可能でなかった。対照的に、ガネテスビブは、AKT活性と同様に、MEK活性とERK活性を有効に阻害した。結果として、ガネテスビブは、10nMのIC90でRPMI-7951細胞を強力に殺傷した。予測されるように、AZD6244もPLX-4032も、1μMの濃度では、その細胞の40%より多くを殺傷することが可能でなかった。

10

【0173】

[00163] まとめると、ガネテスビブは、黒色腫細胞を殺傷するのに、少なくとも2通りの異なるやり方できわめて有効である。第一のやり方は、突然変異体BRAFの不安定化を介するものである。第二のやり方は、MEK阻害剤とBRAF阻害剤に対して抵抗する黒色腫細胞におけるCOT/ERKシグナル伝達の破壊を介するものである。

【0174】

【表3】

表1. BRAF突然変異体癌細胞系のパネルにおける化合物1

細胞系	ガネテスビブ		BRAF状態
	IC50 (nM)	組織学	
ACN	4	神経芽細胞腫	V600E
RKO	4	癌腫	V600E
IST-MEL1	4	悪性黒色腫	V600E
LS-411N	5	癌腫	V600E
COLO-829	5	悪性黒色腫	V600E
HT-144	6	悪性黒色腫	V600E
SK-HEP-1	9	癌腫	V600E
A101D	9	悪性黒色腫	V600E
SW982	10	滑膜肉腫	V600E
K5	11	癌腫	V600E
SH-4	12	悪性黒色腫	V600E
DBTRG-05MG	14	神経膠腫	V600E
SK-MEL-5	18	悪性黒色腫	V600E
A375	20	悪性黒色腫	V600E
HTC-C3	21	癌腫	V600E
SW872	22	脂肪肉腫	V600E
UACC-257	24	悪性黒色腫	V600E
RVH-421	26	悪性黒色腫	V600E
MZ7-mel	26	悪性黒色腫	V600E
MMAC-SF	31	悪性黒色腫	V600E

20

30

40

【0175】

1. Nazarian, R., et al., Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation (黒色腫は、RTK又はN-RASの上方調節によってB-RAF(V600E)阻害に対する耐性を獲得する). Nature. 468(7326): p. 973-7.

2. Flaherty, K. T., et al., Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma (転移性黒色腫における突然変異した活性化BRAFの阻害). New England

50

Journal of Medicine. 369(9): p. 809-819.

3 . Johannessen, C. M., et al., COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation (COTは、MAPキナーゼ経路の再活性化を介してRAF阻害に対する耐性を推進する). Nature. 468(7326): p. 968-72.

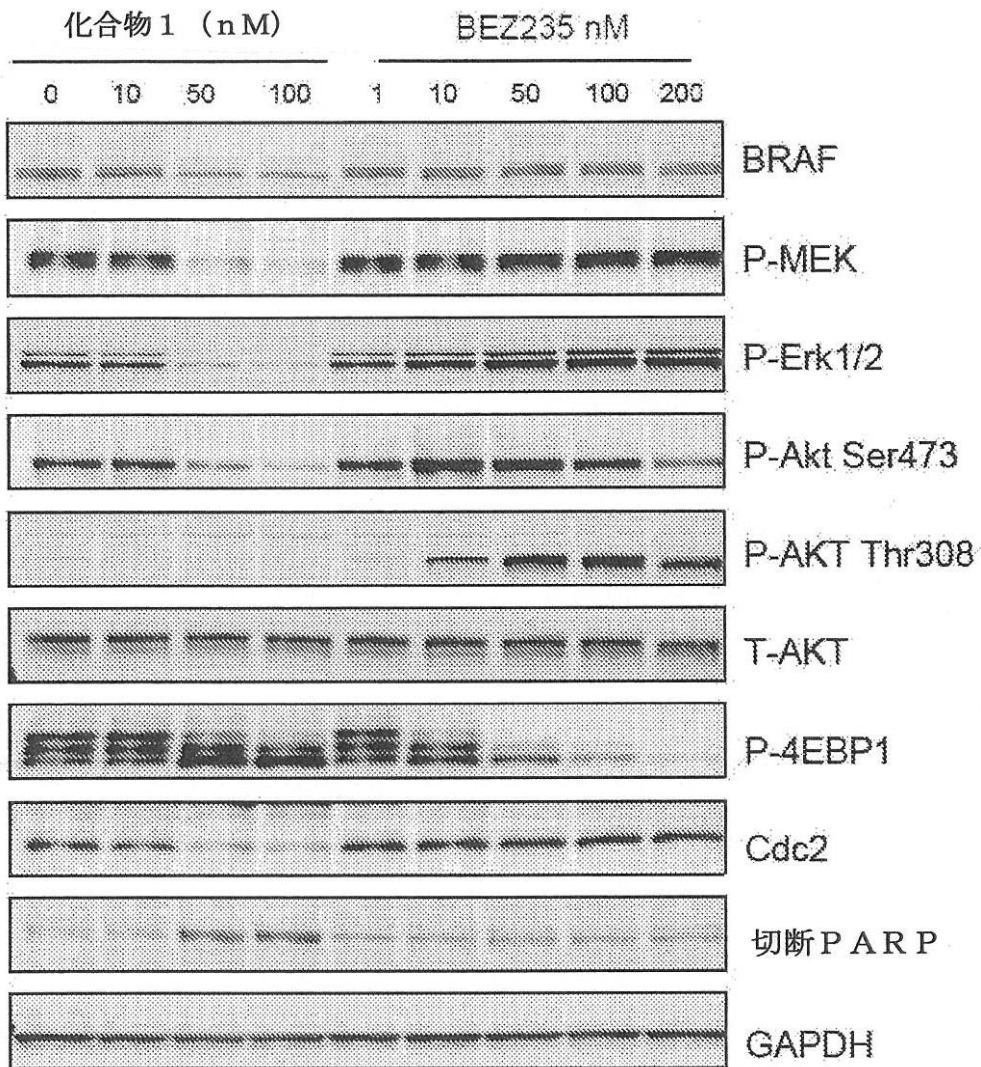
[00164] 結論として、上記のデータは、黒色腫又は非小細胞肺癌のような癌を治療する場合の、PLX-4032又はソラフェニブのようなBRAF阻害剤との組合せにおけるガネテスピブの使用を支持する。このデータは、BRAF突然変異のある癌を治療する場合におけるガネテスピブの単剤使用も支持する。

【0176】

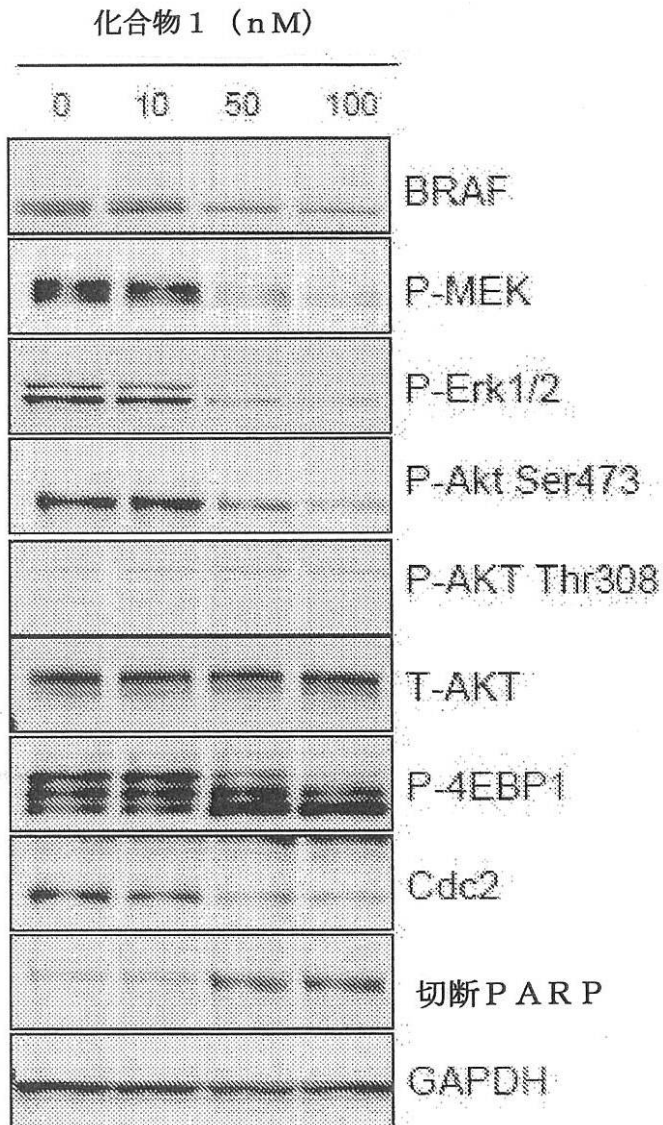
[00165] 本明細書に引用されるすべての特許公開公報、特許出願、特許、及び他の文献は、その全体において参照により組み込まれる。抵触が生じる場合は、諸定義を含めて、本明細書が基準となる。加えて、本明細書を通して、材料、方法、及び実施例は、例示に他ならず、限定的であることを決して企図しない。

10

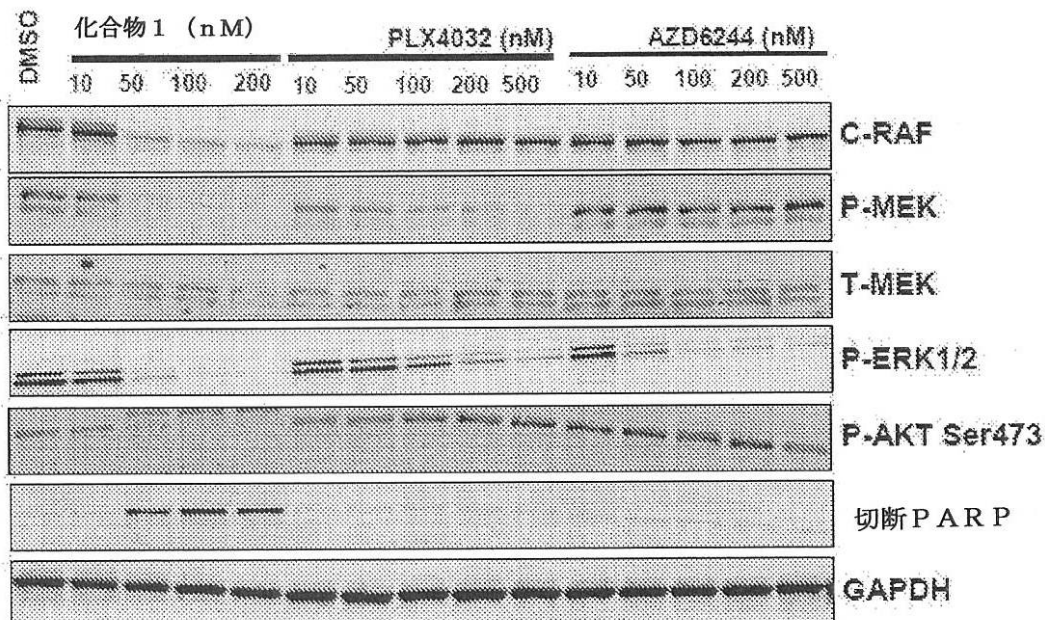
【図 1】



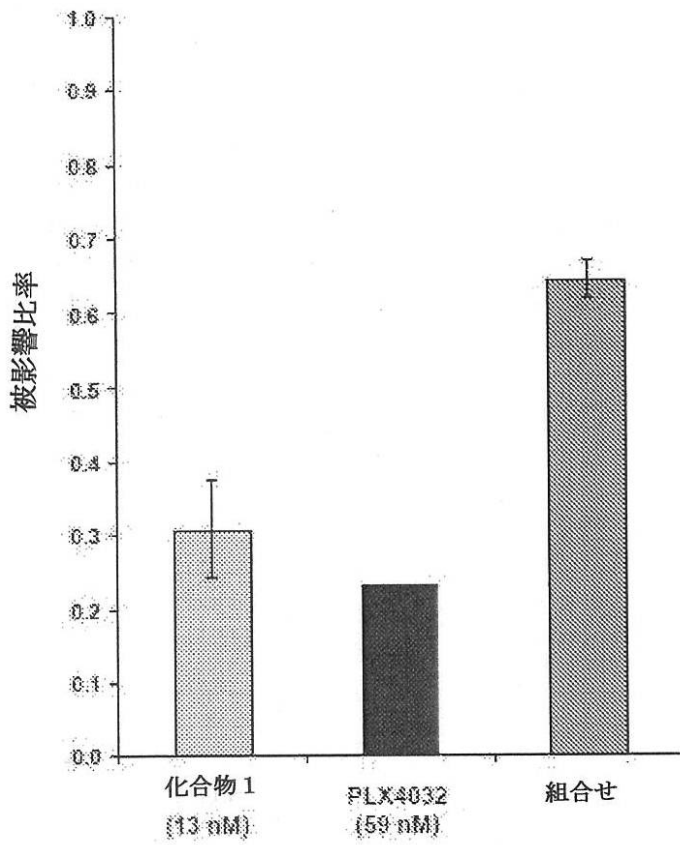
【 図 2 】



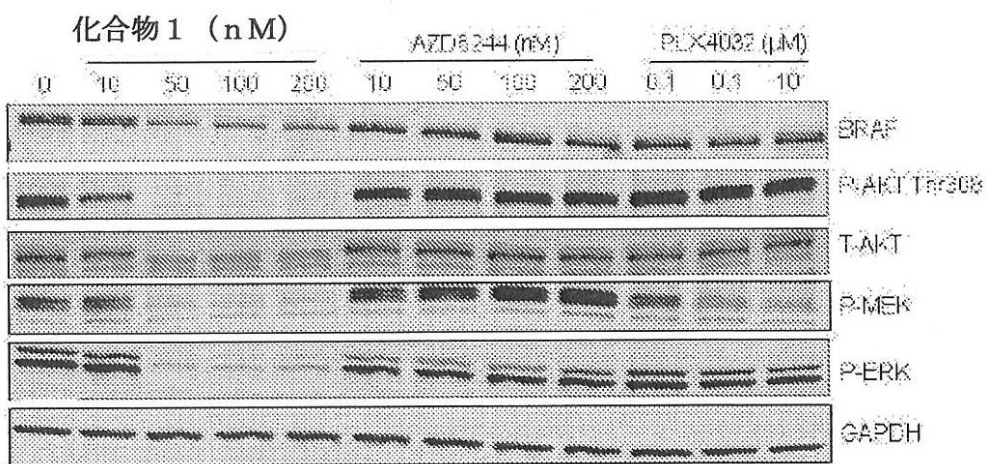
【 図 3 】



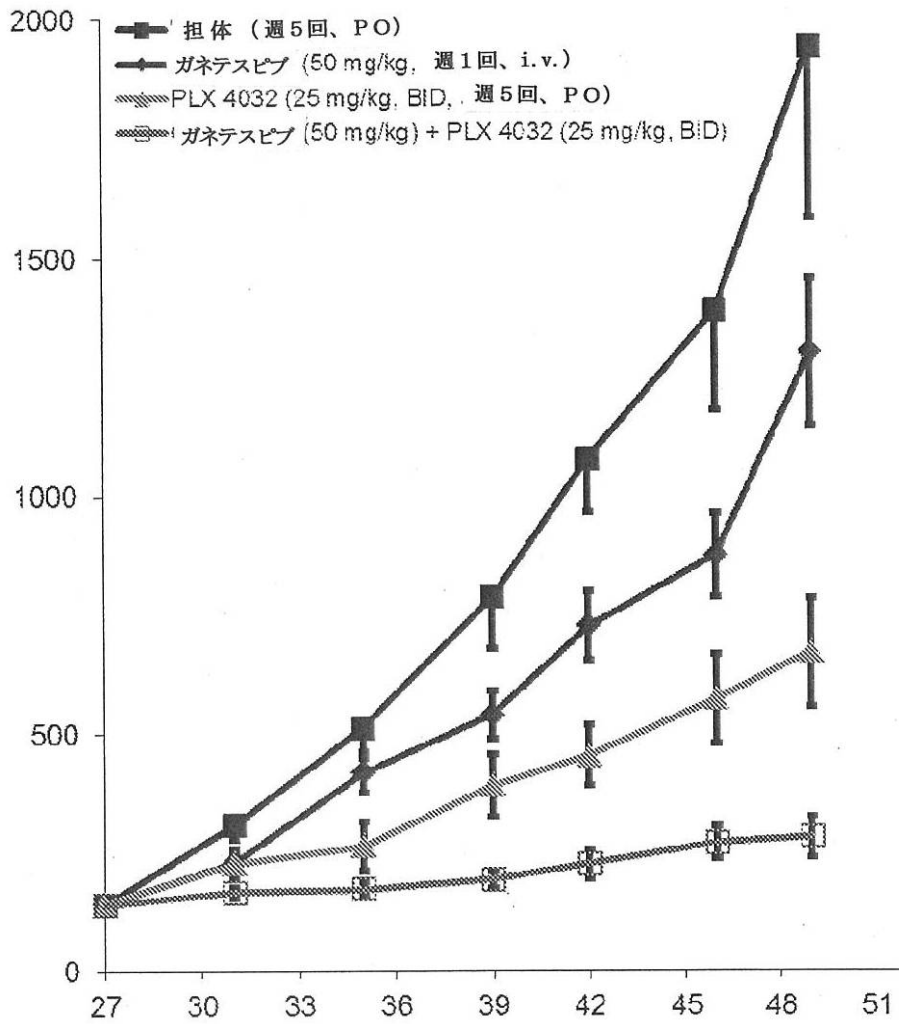
【図4】



【図5】



【図 6】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/064967

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4196 A61K31/437 A61K31/4412 A61K31/4439 A61P35/00
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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/133521 A2 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; BLACKMAN RONALD K [US]; FOLEY KEVIN P) 27 October 2011 (2011-10-27)	1-20
Y	claims 20,23 claims 1-25	1-20
X,P	WO 2011/149824 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; BLACKMAN RONALD K [US]; FOLEY KEVIN P) 1 December 2011 (2011-12-01)	1-4, 8-16,18
Y,P	claim 11 claims 1-29	1-20
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 December 2012

Date of mailing of the international search report

11/01/2013

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

Albayrak, Timur

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/064967

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	PARAISO KIM H T ET AL: "The HSP90 Inhibitor XL888 Overcomes BRAF Inhibitor Resistance Mediated through Diverse Mechanisms", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 18, no. 9, May 2012 (2012-05), pages 2502-2514, XP002689637, ISSN: 1078-0432(print) the whole document	1-20
Y	NEHS M A ET AL: "PLX4720 induces tumor regression, reverses cachexia, and extends survival in a mouse model of late-stage anaplastic thyroid cancer", JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS, COLLEGE, CHICAGO, IL, US, vol. 211, no. 3, 1 September 2010 (2010-09-01), page S124, XP027243917, ISSN: 1072-7515 [retrieved on 2010-08-26] the whole document	1-4, 8-16,18
Y	PAUL B. CHAPMAN ET AL: "Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 364, no. 26, 30 June 2011 (2011-06-30), pages 2507-2516, XP055046207, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoal103782 the whole document	1-20
Y	ARKENAU H-T ET AL: "Targeting BRAF for patients with melanoma", BRITISH JOURNAL OF CANCER, vol. 104, no. 3, February 2011 (2011-02), pages 392-398, XP002689638, table 1	1-4, 8-16,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/064967

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011133521 A2	27-10-2011	NONE	

WO 2011149824 A1	01-12-2011	NONE	

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 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74)代理人 100157923

弁理士 鶴喰 寿孝

(72)発明者 プロイア,デーヴィッド

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02458, ニュートン, シルバー・レイク・アベニュー 30

(72)発明者 アックアヴィーヴァ, ジェイミー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01721, アシュランド, アルゴンキン・トレイル 248

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC75

4C086 AA01 AA02 BC17 BC60 CB05 DA34 MA02 MA04 NA05 NA14
ZB26 ZB27 ZC75