

(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2017-502973

(P2017-502973A)

(43) 公表日 平成29年1月26日 (2017.1.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	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 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 H 0 4 5
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 132 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-544553 (P2016-544553)	(71) 出願人	516195649
(86) (22) 出願日	平成26年12月29日 (2014.12.29)		オンコプレフェント ゲゼルシャフト ミ
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月26日 (2016.8.26)		ット ベシュレンクテル ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/079365		ドイツ連邦共和国, 1 6 7 6 1 ヘニッヒ
(87) 国際公開番号	W02015/101596		スドルフ, ノイエンドルフシュトラッセ
(87) 国際公開日	平成27年7月9日 (2015.7.9)		1 5 アー
(31) 優先権主張番号	13199852.8	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成25年12月30日 (2013.12.30)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 癌を予防する方法において使用するためのニューロキニン-1 受容体アンタゴニスト

(57) 【要約】

本発明の内容は、癌予防の方法に使用するためのニューロキニン-1 受容体アンタゴニストである。特に、本発明の内容は、癌予防の方法に使用するための、式 (I) の化合物によるニューロキニン-1 受容体アンタゴニスト若しくはその互変異性体、又は医薬的に許容されるその塩若しくは医薬的に許容されるその互変異性体の塩である。非常に具体的な実施形態において、非ペプチド性アンタゴニストであるホスアプレピタント又はアプレピタントが前記ニューロキニン-1 受容体アンタゴニストである。別の具体的な実施形態において、本発明の内容は、単独治療薬として癌予防の方法に使用するためのニューロキニン-1 受容体アンタゴニストである。

【特許請求の範囲】

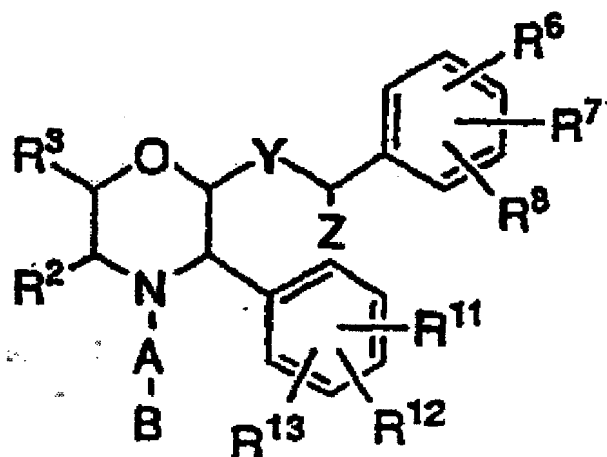
【請求項 1】

癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項 2】

前記NK-1受容体アンタゴニストが、癌を予防する方法において使用するための、式(I)

【化 1】



式 (I)

の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）、

又はその互変異性体、

又は医薬として許容されるその塩もしくはその互変異性体の医薬として許容される塩である、請求項1に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニストであって、前記式中、

R²及びR³は独立に、以下から成る群：

(6) 水素、

(7) 非置換であるか、又は以下：

(n) ヒドロキシ、

(o) オキソ、

(p) C₁₋₆アルコキシ、

(d) フェニル-C₁₋₃アルコキシ、

(r) フェニル、

(s) -CN、

(t) ハロ、

(u) -NR⁹R¹⁰（ここで、R⁹及びR¹⁰は独立に、

v. 水素、

v i. C₁₋₆アルキル、

v i i. ヒドロキシC₁₋₆アルキル、及び

v i i i. フェニル

から選択される）、

(v) -NR⁹COR¹⁰（ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである）、

(w) -NR⁹CO₂R¹⁰（ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである）、

(x) -CONR⁹R¹⁰（ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである）、

(y) -COR⁹（ここで、R⁹は先に規定されたとおりである）、

(z) -CO₂R⁹（ここで、R⁹は先に規定されたとおりである）

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

(8) 非置換であるか、又は以下：

- (k) ヒドロキシ、
- (l) オキソ、
- (m) C_{1-6} アルコキシ、
- (n) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (o) フェニル、
- (p) -CN、
- (q) ハロ、
- (r) -CONR⁹R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (s) -COR⁹ (ここで、R⁹は先に規定されたとおりである)、
- (t) -CO₂R⁹ (ここで、R⁹は先に規定されたとおりである)

10

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、

(9) C_{2-6} アルキニル、

(10) 非置換であるか、又は以下：

- (p) ヒドロキシ、
- (q) C_{1-6} アルコキシ、
- (r) C_{1-6} アルキル、
- (s) C_{2-5} アルケニル、
- (t) ハロ、
- (u) -CN、
- (v) -NO₂、
- (w) -CF₃、
- (x) -(CH₂)_m-NR⁹R¹⁰ (ここで、m、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (y) -NR⁹COR¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (z) -NR⁹CO₂R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (aa) -CONR⁹R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (bb) -CO₂NR⁹R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (cc) -COR⁹ (ここで、R⁹は先に規定されたとおりである)、
- (dd) -CO₂R⁹ (ここで、R⁹は先に規定されたとおりである)、

20

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、

から選択されるか、あるいは、

基 R²及びR³は一緒に結合されて、以下から成る群：

- (d) シクロペンチル、
- (e) シクロヘキシル、
- (f) フェニル、

から選択される炭素環式環を形成し、

ここで、前記炭素環式環は、非置換であるか、又は以下：

- (i) C_{1-6} アルキル、
- (ii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iii) -NR⁹R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (iv) ハロ、及び
- (v) トリフルオロメチル、

40

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換されるか、あるいは、

基 R²及びR³は一緒に結合されて、以下から成る群：

- (j) ピロリジニル、
- (k) ピペリジニル、
- (l) ピロリル、
- (m) ピリジニル、

50

- (n) イミダゾリル、
- (o) フラニル、
- (p) オキサゾリル、
- (q) チエニル、及び
- (r) チアゾリル、

から選択されるヘテロ環を形成し、

ここで、前記ヘテロ環は、非置換であるか、又は以下：

- (v i i) C_{1-6} アルキル、
- (v i i i) オキソ、
- (i x) C_{1-6} アルコキシ、
- (x) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (x i) ハロ、及び
- (x i i) トリフルオロメチル、

10

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されており、

R^6 、 R^7 及び R^8 は独立に、以下から成る群：

- (27) 水素、
- (28) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) C_{1-6} アルコキシ、
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) $-CN$ 、
- (g) ハロ、
- (h) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (i) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (j) $-NR^9CO_2R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (k) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (l) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び
- (m) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

20

30

から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

- (29) 非置換であるか、又は以下：

- (k) ヒドロキシ、
- (l) オキソ、
- (m) C_{1-6} アルコキシ、
- (n) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (o) フェニル、
- (p) $-CN$ 、
- (q) ハロ、
- (r) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (s) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (t) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、

40

から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、

- (30) C_{2-6} アルキニル、
- (31) 非置換であるか、又は以下：

- (p) ヒドロキシ、
- (q) C_{1-6} アルコキシ、
- (r) C_{1-6} アルキル、
- (s) C_{2-5} アルケニル、
- (t) ハロ、

50

- (u) $-\text{CN}$ 、
 (v) $-\text{NO}_2$ 、
 (w) $-\text{CF}_3$ 、
 (x) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 m 、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (y) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (z) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (aa) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (bb) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (cc) $-\text{COR}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
 (dd) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
 から選択される1若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、
 (32) ハロ、
 (33) $-\text{CN}$ 、
 (34) $-\text{CF}_3$ 、
 (35) $-\text{NO}_2$ 、
 (36) $-\text{SR}^{14}$ (ここで、 R^{14} は水素又は C_{1-5} アルキルである)、
 (37) $-\text{SOR}^{14}$ (ここで、 R^{14} は先に規定されたとおりである)、
 (38) $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ (ここで、 R^{14} は先に規定されたとおりである)、
 (39) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (40) $-\text{CONR}^9\text{COR}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (41) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (42) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (43) ヒドロキシ、
 (44) C_{1-6} アルコキシ、
 (45) $-\text{COR}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
 (46) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
 (47) 2-ピリジル、
 (48) 3-ピリジル、
 (49) 4-ピリジル、
 (50) 5-テトラゾリル、
 (51) 2-オキサゾリル、及び
 (52) 2-チアゾリル、
 から選択され、
 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立に、 R^6 、 R^7 及び R^8 の前記定義から選択され、
 Aは、以下から成る群：
 (4) 非置換であるか、又は以下：
 (a) ヒドロキシ、
 (b) オキソ、
 (c) C_{1-6} アルコキシ、
 (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
 (e) フェニル、
 (f) $-\text{CN}$ 、
 (g) ハロ (ここで、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードである)、
 (h) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (i) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (j) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (k) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (l) $-\text{COR}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び
 (m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

(5) 非置換であるか、又は以下：

(k) ヒドロキシ、

(l) オキソ、

(m) C_{1-6} アルコキシ、

(n) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、

(o) フェニル、

(p) -CN、

(q) ハロ、

(r) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

10

(s) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び

(t) CO_2R^9 (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、

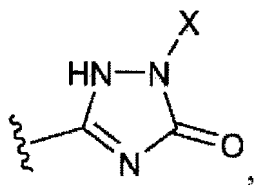
から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、及び

(6) C_{2-6} アルケニル、

から選択され、

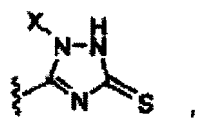
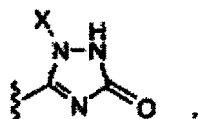
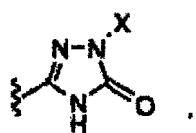
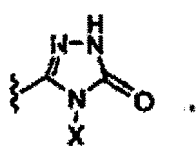
B は、複素環化合物であり、ここで、前記複素環化合物は以下から成る群：

【化 2】

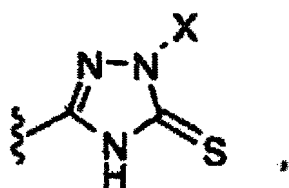
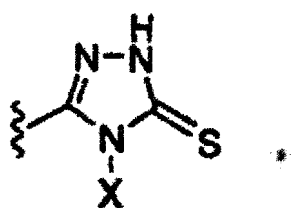


20

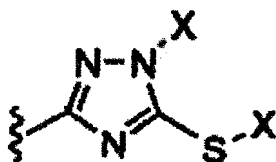
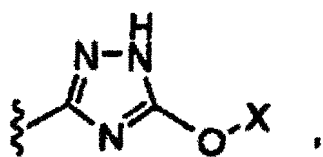
【化 3】



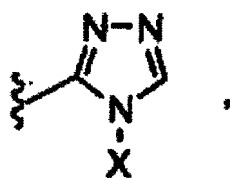
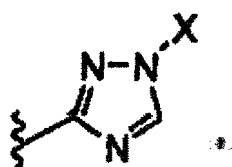
10



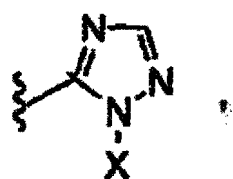
20



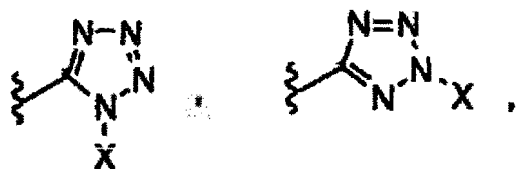
30



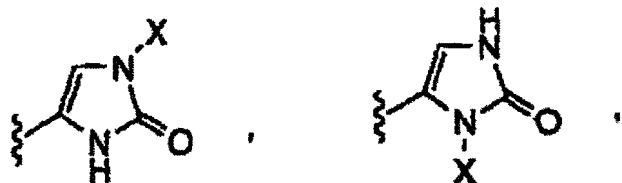
40



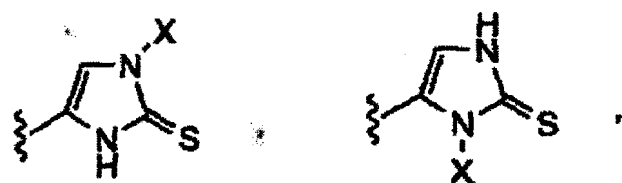
【化 4】



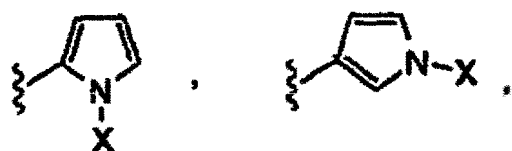
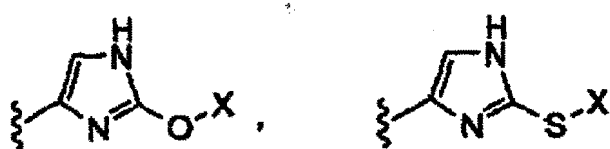
10



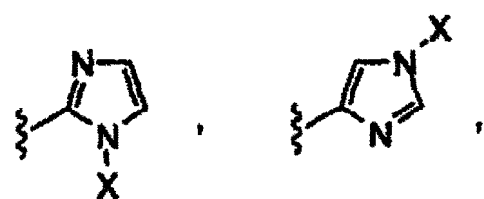
20



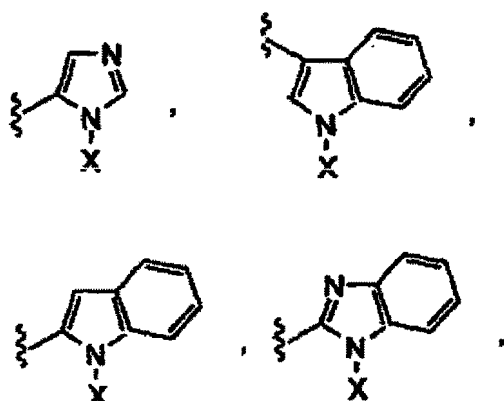
30



40



【化 5】



10

から選択され、且つ、前記複素環化合物は、 $-X$ に加えて以下：

- (i) 水素、
- (ii) 非置換であるか、又はハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又はフェニルで置換された C_{1-6} アルキル、
- (iii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iv) オキシ、
- (v) ヒドロキシ、
- (vi) チオキシ、
- (vii) $-SR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (viii) ハロ、
- (ix) $-CN$ 、
- (x) フェニル、
- (xi) トリフルオロメチル、
- (xii) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ (ここで、 m は0、1又は2であり、且つ、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (xiii) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (xiv) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (xv) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び
- (xvi) $-(CH_2)_m-OR^9$ (ここで、 m 及び R^9 は先に規定されたとおりである)

20

30

から選択される1若しくは複数の置換基で置換され、
 X は、以下：

- (a) 水素、
- (b) $-PO(OH)_2$
- (c) $-PO(OH)O^- \cdot M^+$ (ここで、 M^+ は医薬として許容される一価の対イオンである)、
- (d) $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$
- (e) $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ (ここで、 D^{2+} は医薬として許容される二価の対イオンである)、
- (f) $-CH(R^4)-PO(OH)O^- \cdot M^+$ (ここで、 R^4 は水素又は C_{1-3} アルキルである)、
- (g) $-CH(R^4)-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 、及び
- (h) $-CH(R^4)-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$

から選択され、

40

50

Yは、以下から成る群：

- (1) 単結合、
- (2) $-O-$ 、
- (3) $-S-$ 、
- (4) $-CO-$ 、
- (5) $-CH_2-$ 、
- (6) $-CHR^{15}$ 、及び
- (7) $-CR^{15}R^{16}$

から選択され、ここで、 R^{15} 及び R^{16} は独立に、以下から成る群：

(a) 非置換であるか、又は以下：

- (i) ヒドロキシ、
- (ii) オキシ、
- (iii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iv) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (v) フェニル、
- (vi) $-CN$ 、
- (vii) ハロ、
- (viii) $-NR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (ix) $-NR^9COR^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (x) $-NR^9CO_2R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (xi) $-CONR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (xii) $-COR^9$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）、及び
- (xiii) $-CO_2R^9$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）、

から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

(b) 非置換であるか、又は以下：

- (i) ヒドロキシ、
- (ii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iii) C_{1-6} アルキル、
- (iv) C_{2-5} アルケニル、
- (v) ハロ、
- (vi) $-CN$ 、
- (vii) $-NO_2$ 、
- (viii) $-CF_3$ 、
- (ix) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ （ここで、 m 、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとお

りである）、
 (x) $-NR^9COR^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
 (xi) $-NR^9CO_2R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）

、
 (xii) $-CONR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）

、
 (xiii) $-CO_2NR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）

、
 (xiv) $-COR^9$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）、及び

(xv) $-CO_2R^9$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）、

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、

から選択され、

Zは、以下：

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、及び
- (3) ヒドロキシ、

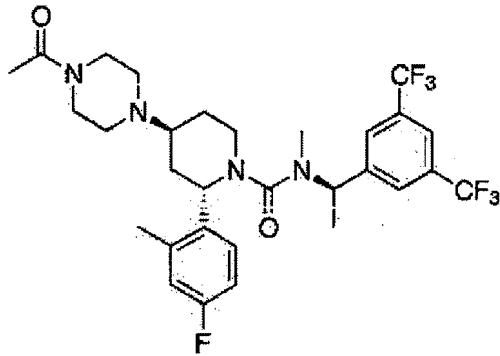
から選択され、但し、Yが－O－である場合、Zはヒドロキシと異なり、あるいはYが－CHR¹⁵である場合、Z及びR¹⁵は任意に一緒に結合されて二重結合を形成する、NK－1受容体アンタゴニスト。

【請求項3】

前記NK－1受容体アンタゴニストが、式（I）の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記式（I）の互変異性体の医薬として許容される塩を含む）及び以下の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）：

【化6】

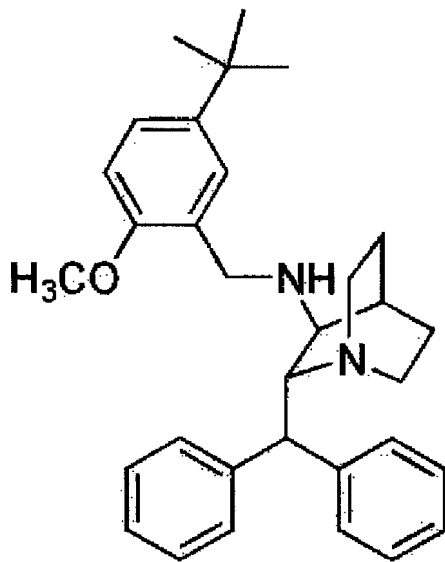
10



式（VI）（カソピタント）

20

【化7】

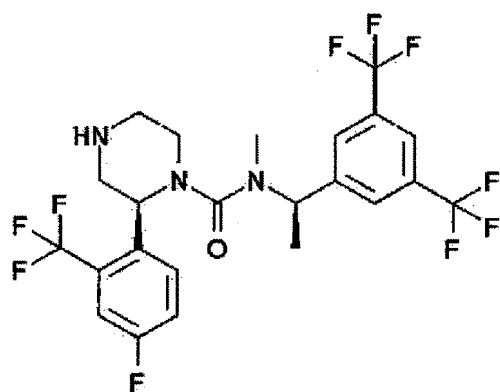


式（VII）（マロピタント）

30

40

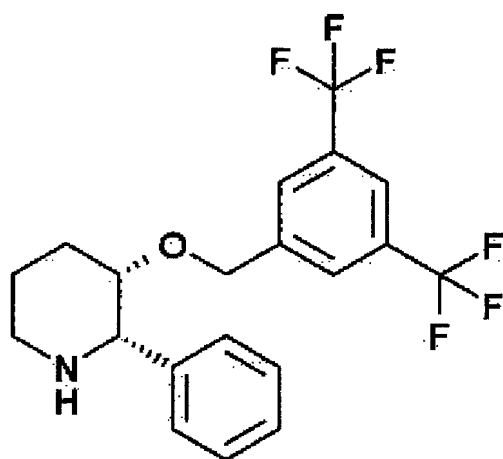
【化 8】



10

式 (VIII) (ベスチピタント)

【化 9】

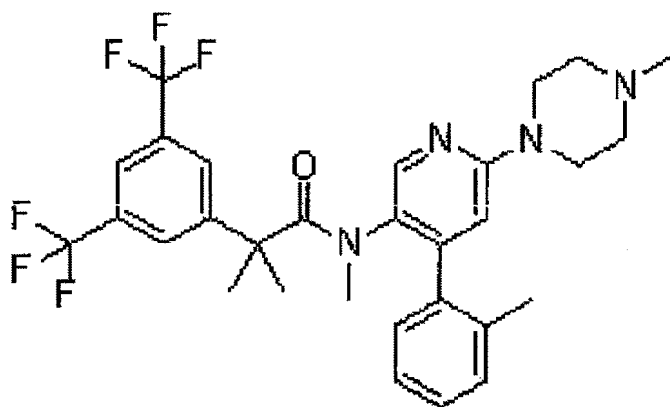


20

式 (IX) (L-733, 060) 及び

30

【化 10】



40

式 (X) (ネツピタント)

を含む群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

【請求項 4】

50

前記NK-1受容体アンタゴニストが、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であって、前記化合物が、以下の：

(1) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(4-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

(2) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

(3) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(2-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

(4) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(5-オキシホスホリル-1H-1,2,4-トリアゾロ)-メチル)モルホリン；

(5) 2-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

(6) 2-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

又は医薬として許容されるその塩、

から成る群から選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項5】

前記NK-1受容体アンタゴニストが、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であって、前記医薬として許容される塩がビス(N-メチル-D-グルカミン)塩である、請求項1～4のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項6】

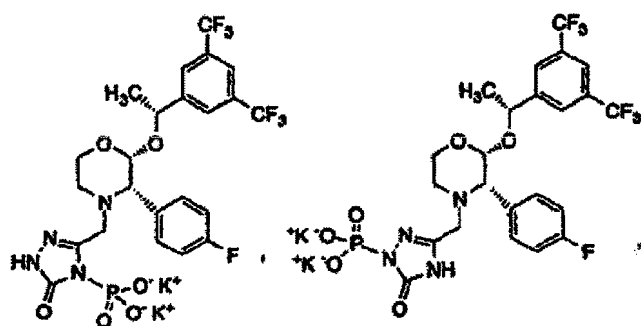
前記NK-1受容体アンタゴニストが、以下の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)：

10

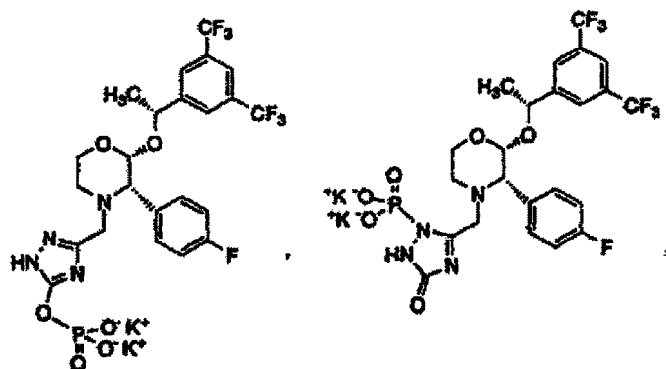
20

30

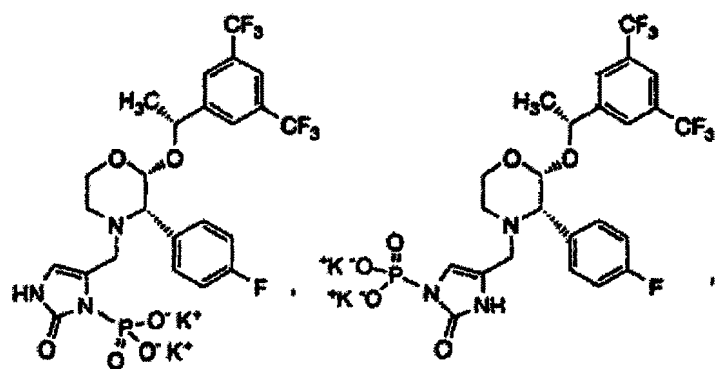
【化 1 1】



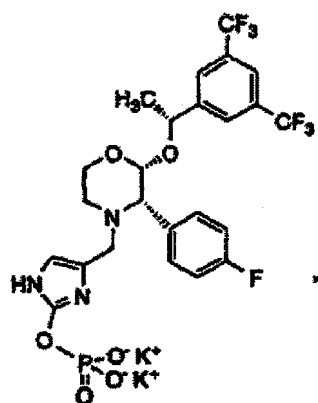
10



20

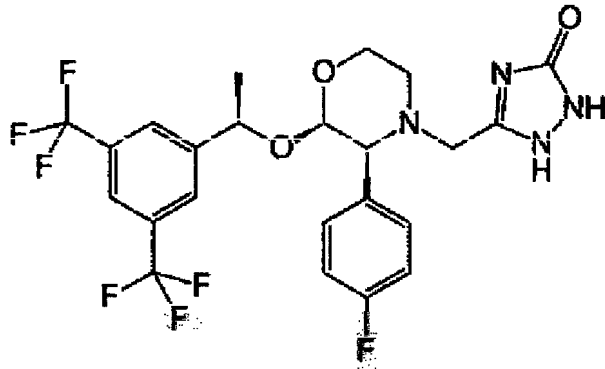


30



40

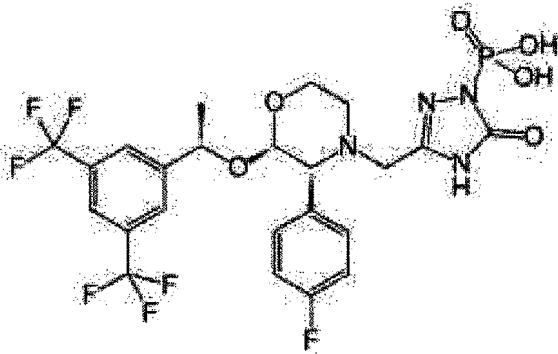
【化 1 2】



10

式 (V) (ホスアプレピタント)

【化 1 3】



20

式 (IV) (アプレピタント)、

から成る群から選択され、前記式中、 K^+ が医薬として許容される一価の対イオンである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

30

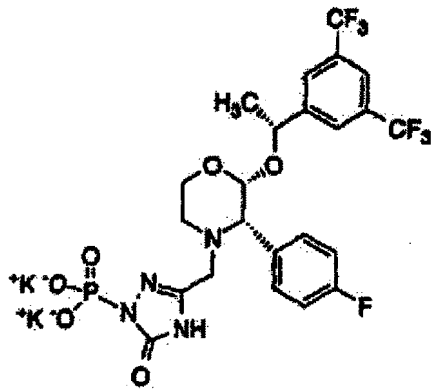
【請求項 7】

前記 K^+ が N-メチル D-グルカミンである、請求項 6 に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

【請求項 8】

前記 NK-1 受容体アンタゴニストが、以下の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）：

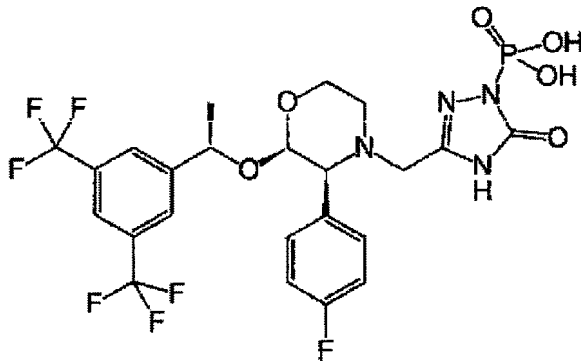
【化 1 4】



10

又は

【化 1 5】



20

式 (V) (ホスアプレピタント) ;

30

から成る群から選択され、前記式中、 K^+ が医薬として許容される一価の対イオンである、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

【請求項 9】

前記 K^+ が N メチル-D-グルカミンである、請求項 8 に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

【請求項 10】

前記 NK-1 受容体アンタゴニストが、その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含めたアプレピタントである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

40

【請求項 11】

前記 NK-1 受容体アンタゴニストが経口的に投与される、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

【請求項 12】

前記 NK-1 受容体アンタゴニストが、その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含めたアプレピタントであり、且つ、前記 NK-1 受容体アンタゴニストが経口的に投与される、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

【請求項 13】

50

前記NK-1受容体アンタゴニストが静脈内に投与される、請求項1～10のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項14】

前記NK-1受容体アンタゴニストが、その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含めたホスアプレピタントであり、且つ、前記NK-1受容体アンタゴニストが静脈内に投与される、請求項13に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項15】

前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルが1日あたり2～200mg/kgの有効量の範囲内にあり、及び／又は前記NK-1受容体アンタゴニストが少なくとも2日間の期間にわたって患者に投与される、請求項1～14のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項16】

前記NK-1受容体アンタゴニストを、単独治療薬として、すなわち、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせずに使用すべきである、請求項1～15のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項17】

前記NK-1受容体アンタゴニストを化学療法薬と組み合わせない、請求項16に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項18】

前記NK-1受容体アンタゴニストを化学療法薬と組み合わせる、請求項1～15のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項19】

前記NK-1受容体アンタゴニストが、請求項1～18のいずれか1項に記載のNK-1受容体アンタゴニストの1つであり、且つ、前記NK-1受容体アンタゴニストが、トリプルネガティブ乳癌に罹患している女性対象に投与される、癌を処置する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項20】

前記NK-1受容体アンタゴニストが、その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含めたアプレピタント又はホスアプレピタントである、請求項19に記載の癌を処置する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項21】

前記NK-1受容体アンタゴニストを、単独治療薬として、すなわち、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせずに使用すべきか、あるいは、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせて使用する、請求項19～20のいずれか1項に記載の癌を処置する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項22】

前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルが1日あたり2～200mg/kgの有効量の範囲内にあり、及び／又は少なくとも2日間の期間にわたって患者に投与される、請求項20～23のいずれか1項に記載の癌を処置する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【請求項23】

100～150mgから10gの有効量の、請求項1～22のいずれか1項に記載のNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる経口投与向けの医薬組成物。

【請求項24】

100～150mgから10gの有効量の、請求項1～23のいずれか1項に記載のNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる経口投与向けの医薬組成物。

【請求項25】

癌を予防する方法において使用するための、請求項 2 3 又は 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記医薬組成物を、単独治療薬として、すなわち、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせずに使用すべきである、癌を予防する方法において使用するための、請求項 2 3 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記医薬組成物を、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせて使用すべきである、癌を予防する方法において使用するための、請求項 2 0 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記別の抗癌又は癌予防薬剤が化学療法薬である、癌を予防する方法において使用するための、請求項 2 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

前記医薬組成物が、少なくとも 2 日間の期間にわたり患者に投与される、癌を予防する方法において使用するための、請求項 2 3 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

前記 NK-1 受容体アンタゴニスト又は前記医薬組成物が、癌に罹患していないが癌に罹患するリスクが高い対象に投与され、前記対象が、これだけに限定されるものではないが、以下のこれらの群：

- －癌に罹患していたが、癌から回復した対象、
 - －乳癌に罹患していたが、乳癌から回復した女性対象、
 - －ホルモン補充療法を受けている女性対象、
 - －癌に罹患する遺伝的素質を有する対象、例えば BRCA 突然変異を有する女性対象、
 - －癌に罹患した家族歴を有する対象、
 - －例えば、糖尿病などの癌を発症する高いリスクに関係する疾患の既往歴又は罹患率を有する対象、
 - －喫煙する又は喫煙した対象、
 - －スコアベースで癌に罹患する高いリスクを有する対象、
 - －空腹時 (fastening) 血液サンプルにおいて高いプロニューロテンシンレベルを有する女性対象、
 - －血液サンプルにおいて低レベルの PENK 又は、MRPENK を含めたその断片を有する (女性) 対象、
- から選択される、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト、又は癌を予防する方法において使用するための、請求項 2 3 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

前記 NK-1 受容体アンタゴニスト又は前記医薬組成物が、癌に罹患していないが癌に罹患するリスクが高い対象に投与され、ここで、前記対象が女性対象であり、そして、癌に罹患するリスクが高い女性対象が、次の：

- ・空腹時の前記女性対象から得られた体液中のプロニューロテンシン又は少なくとも 5 つのアミノ酸から成るその断片のレベルを測定し；そして
 - ・癌に罹患するリスクと、前記プロニューロテンシン又はその断片のレベルとを、高いレベルが癌に罹患する高いリスクを予測するように関連づける、
- のようにして識別され得る、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト、又は癌を予防する方法において使用するための、請求項 2 3 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

前記 NK-1 受容体アンタゴニスト又は前記医薬組成物が、癌に罹患していないが癌に罹患するリスクが高い対象に投与され、ここで、癌に罹患するリスクが高い前記対象が、次の：

・前記女性対象から得られた体液中のプロ-エンケファリン（P E N K）又はM R P E N K、L e u-エンケファリン及びM e t-エンケファリンを含めた、少なくとも5つのアミノ酸から成るその断片のレベルを測定し；そして

・癌に罹患するリスクと、前記プロ-エンケファリン又はその断片のレベルとを、低いレベルが癌に罹患する高いリスクを予測するように関連づける、

のようにして識別され得る、請求項1～18、30又は31のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト、又は癌を予防する方法において使用するための、請求項23～29、30又は31のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項33】

前記NK-1受容体アンタゴニスト又は前記医薬組成物が、癌に罹患していないが癌に罹患するリスクが高い対象に投与され、ここで、前記対象はトリプルネガティブ乳癌に罹患したことがある、請求項1～18、30又は32のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト、又は癌を予防する方法において使用するための、請求項23～29、30又は32のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記NK-1受容体アンタゴニスト又は前記医薬組成物を、タモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール及びエキセメスタンを含む群から選択される作用物質と組み合わせ使用すべきである、請求項1～18、30又は33のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト、又は癌を予防する方法において使用するための、請求項23～29、30又は33のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野はニューロキニン-1受容体アンタゴニストを用いた癌予防である。本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのニューロキニン-1受容体アンタゴニストである。一実施形態において、前記ニューロキニン-1受容体アンタゴニストは、式（I）の化合物又はその互変異性体、あるいは医薬として許容されるその塩又はその互変異性体の医薬として許容される塩から選択される。本発明の特定の実施形態において、ホスアプレピタントは前記ニューロキニン-1受容体アンタゴニストである。別の特定の実施形態において、癌を予防する方法において使用するための本明細書中に開示したニューロキニン-1受容体アンタゴニストは、単独適用を目的とする。

【背景技術】

【0002】

ニューロキニン-1（以降、略してNK-1）受容体アンタゴニストは、その抗うつ、抗不安及び制吐特性で知られている独特のクラスの医薬療法を表す。一般的に、前記NK-1受容体アンタゴニストは、従来の癌化学療法に通常関連する嘔吐（vomiting（emesis））に対処するために第二選択処置で投与される。

NK-1受容体アンタゴニストの代表的な例は薬剤アプレピタントである。嘔吐は急性相と遅延相から成ると考えられる。これまで、NK-1受容体アンタゴニストアプレピタントの発見及び開発は、嘔吐の急性相及び、特に遅延相の両方においてその制吐作用を見出した。

【0003】

NK-1受容体へのリガンドの結合の後に、サブスタンスP（以降、略してSP）が腫瘍細胞増殖、腫瘍細胞の遊走（侵襲と転移）及び血管新生を引き起こすことが知られている。対照的に、NK-1受容体アンタゴニストがアポトーシスによる腫瘍細胞の死滅として腫瘍細胞増殖を阻害し、それらはさらに腫瘍細胞の遊走活性を妨げて、抗血管新生作用を発揮する [Munoz M, Martinez-Armesto J, Covenas R: NK-1 receptor antagoni

10

20

30

40

50

sts as antitumor drugs: a survey of the literature from 2000 to 2011. Expert opinion on therapeutic patents 2012, 22(7):735-746]。

化学的に多様なNK-1受容体アンタゴニストがこれまで同定されてきた。宿主では、それらは制吐作用以外に更なる有益な効果、すなわち、抗不安、神経保護、腎臓保護、肝臓保護、抗炎症剤及び鎮痛効果を示す。さらに、これらのアンタゴニストは広域スペクトル抗腫瘍薬である。これらの化合物の抗腫瘍活性はそれらの化学構造の影響を受けていないので、その活性はNK-1受容体に対するそれらの親和性や投与されたアンタゴニストの用量に関連している [Munoz M, Covenas R: NK-1 receptor antagonists: a new generation of anticancer drugs. Mini reviews in medicinal chemistry 2012, 12(7):593-599]。

10

【0004】

従って、NK-1受容体は癌治療の標的と見なされ得るので、NK-1受容体アンタゴニストは新規抗腫瘍薬と見なされることもある。しかし、NK-1受容体アンタゴニストアプレピタントは、化学療法剤の副作用の嘔吐に対処するために臨床診療に使用される。アプレピタントは、インビトロにおいて腫瘍細胞に対して抗腫瘍活性を発揮することが知られている。しかしながら、斯かる抗腫瘍活性は、これまでインビボにおいて試験されていない。驚いたことに、本発明によると、NK-1受容体アンタゴニストが予防的な抗癌効果を有することが示された。

【0005】

さらに詳細に：

20

アプレピタント（イメンド（US、EU））は制吐性化学物質であり、534.427 g/molの分子量を有する（http://www.drugbank.ca/drugs/DB00673）。それはNK-1受容体を遮断することによってその効果を媒介する。アプレピタントは実質的に水不溶性であり、1.94~2 g/lの予測水溶性を有する（http://www.drugbank.ca/drugs/DB00673）。特に、アプレピタントは、NK-1受容体によって発せられるシグナルを遮断している。そのため、これが患者の嘔吐の可能性を減少させる。通常、アプレピタントは化学療法が誘発する悪心嘔吐（CINV）の予防薬とみなされるが、化学療法が誘発する悪心嘔吐は化学療法を受ける患者の80%超が経験する重大な副作用である。アプレピタントはカプセル剤の形態で経口的に摂取される。その平均経口生体利用率は約60~65%であることがわかっている。

30

【0006】

アプレピタントの基本的特徴及び主要な利点の1つは、それが越える他の化学療法誘発性副作用に対する処置を有する、すなわち、—それはNK-1受容体を首尾よく拮抗すると同時に—それがセロトニン、ドーパミン及びコルチコステロイドなどの他の受容体に対してほとんど親和性を有していない。アプレピタントは、これらの他の酵素輸送体、イオンチャンネルと比較して、NK-1受容体に関して少なくとも3000倍より高い選択性であると推定される。

【0007】

ホスアプレピタント（注射用イメンド（US）、イブメンド（EU））は、アプレピタントの静脈内に注射可能なプロドラッグであり、且つ、また制吐薬でもあるが、614.406 g/molの分子量を有する（http://www.drugbank.ca/drugs/DB06717）。ホスアプレピタントは、6.32~3 g/lの予測水溶性を有する水溶性のである（http://www.drugbank.ca/drugs/DB06717） [Munoz M, Covenas R: NK-1 receptor antagonists: a new generation of anticancer drugs. Mini reviews in medicinal chemistry 2012, 12(7):593-599]。

40

【0008】

他の既知の、臨床的に試験されたNK-1受容体アンタゴニストとしては、カソピタント、マロピタント、ベスチピタント、L-733,060及びネツピタントが挙げられる

50

。活性NK-1受容体アンタゴニストとしてのアプレピタントによってサブスタンスPと拮抗することは、最近、脳腫瘍の増殖を低減し、また腫瘍細胞における細胞死を引き起こすことも示された。University of AdelaideのDr. Harford-Wrightは、それぞれの試験を実施し、そして、脳腫瘍の増殖をアプレピタントの投与によって停止させることができ、それはサブスタンスPがNK-1受容体に結合するのを妨げることなく、そしてそれが脳腫瘍増殖の低減をもたらしたこと、そして、それがまた腫瘍細胞における細胞死も引き起こしたことを実証した。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニストである。

一実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための式(I)の化合物又はその互変異性体、あるいは医薬として許容されるその塩又はその互変異性体の医薬として許容される塩によるNK-1受容体アンタゴニストである。

別の実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、式(I)の化合物(ホスアプレピタントとアプレピタントを含む)、そしてさらに、カソピタント、マロピタント、ベスチピタント、L-733,060及びネツピタントを含む群から選択される。

【0010】

癌予防薬として使用される場合には、前記化合物が腫瘍形成(腫瘍発生)を予防するために投与される。本発明によると、前記化合物を癌の予防薬剤として投与する。

本明細書中に開示したNK-1受容体アンタゴニストが癌を予防する方法において単独作用物質として投与され得ることが本発明の別の目的であり、それはいかなる他の抗癌剤とも組み合わせないことを意味する。より詳しく述べると、本発明によるNK-1受容体アンタゴニストは、式(I)による化合物であり、より一層特に、ホスアプレピタント又はアプレピタントである。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】女性集団におけるMRPENKの度数分布。

【図2】女性の累積癌診断の四分位数(Q)1(40.4 pmol/l未満)、四分位数2(40.4~47.1 pmol/l)、四分位数3(47.2~54.1 pmol/l)、四分位数4(54.1 pmol/l超)を示す、 Kaplan-Meier グラフである。低減したMRPENKは、乳癌発生の長期の増加したリスクを示す。ベースラインの日時点での癌病歴を有する任意の女性(血液サンプリング)を排除したので、MRMRPENKは、将来の乳癌発生について、非常に予測する。全体にわたって、Q1の女性は、Q4の女性よりも、乳癌発症の3.6倍高いリスクを有する。

【図3】乳癌予測のためのMRMRPENKの複合解析の図例。

【図4】ホスアプレピタントとアプレピタントを用いた異種移植マウスのインビトロにおける処置。順化期間後に、ホスアプレピタント、アプレピタント及び溶媒対照の適用を開始した(-2日目):ホスアプレピタントを毎日一度静脈内(i.v.; 60 mg/kg/d)に19日間投与し、及びアプレピタントを毎日一度、経口強制飼養(p.o.; 100 mg/kg/d)で19日間投与した。化合物適用の開始(0日目)に続く2日間、ヌードマウスに記載したように皮下に 5×10^6 個の腫瘍細胞(MDA-MB231)を異種移植し、そして、対照群と処置群(n=10)を分けた。腫瘍体積を計測し、示した時点にて mm^3 として示した。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明の説明

一態様において、本発明の対象は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用する

10

20

30

40

50

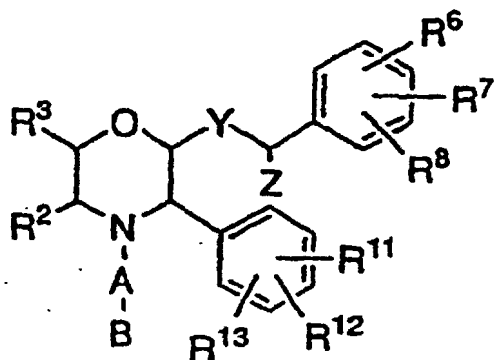
ためのNK-1受容体アンタゴニストである。

本発明の主要な態様において、式(I)の化合物又はその互変異性体、あるいは医薬として許容されるその塩又はその互変異性体の医薬として許容される塩は、癌を予防する方法において癌予防薬としての使用が意図される。本発明の特定の実施形態において、ホスアプレピタント又はアプレピタントが、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための前記ニューロキニン-1受容体アンタゴニストである。別の特定の実施形態において、本明細書中に開示されるNK-1受容体アンタゴニストは、単独治療薬として又は他の抗癌剤と組み合わせて癌を予防する方法における使用を目的とする。

主要な態様において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための一般式(I)：

【0013】

【化1】



式(I)

の化合物、

又はその互変異性体、

あるいは、癌を予防する方法において使用するための医薬として許容されるその塩又はその互変異性体の医薬として許容される塩であり、前記式中、

【0014】

R^2 及び R^3 は独立に、以下から成る群：

(1) 水素

(2) 非置換であるか、又は以下：

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) C_{1-6} アルコキシ、

(d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、

(e) フェニル、

(f) -CN、

(g) ハロ、

(h) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は以下：

i. 水素、

ii. C_{1-6} アルキル、

iii. ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、及び

iv. フェニル

から独立に選択される)、

(i) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(j) $-NR^9CO_2R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(k) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(l) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、

10

20

30

40

50

(m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)
から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

【0015】

(3) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキシ、
- (c) C_{1-6} アルコキシ、
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) $-\text{CN}$ 、
- (g) ハロ、
- (h) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (i) $-\text{COR}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (j) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、

【0016】

(4) C_{2-6} アルキニル；

(5) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) C_{1-6} アルコキシ、
- (c) C_{1-6} アルキル、
- (d) C_{2-5} アルケニル、
- (e) ハロ、
- (f) $-\text{CN}$ 、
- (g) $-\text{NO}_2$ 、
- (h) $-\text{CF}_3$ 、
- (i) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 m 、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (j) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (k) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (l) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (m) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (n) $-\text{COR}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (o) $-\text{CO}_2$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、

から選択されるか、あるいは、

【0017】

基 R^2 及び R^3 は一緒に結合されて、以下から成る群：

- (a) シクロペンチル、
- (b) シクロヘキシル、
- (c) フェニル

から選択される炭素環式環を形成し、

ここで、前記炭素環式環は、非置換であるか、又は以下：

- (i) C_{1-6} アルキル、
- (ii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iii) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (iv) ハロ、及び
- (v) トリフルオロメチル、

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されるか、あるいは、

【0018】

10

20

30

40

50

基 R^2 及び R^3 は一緒に結合されて、以下から成る群：

- (a) ピロリジニル、
- (b) ピペリジニル、
- (c) ピロリル、
- (d) ピリジニル、
- (e) イミダゾリル、
- (f) フラニル、
- (g) オキサゾリル、
- (h) チェニル、及び
- (i) チアゾリル、

10

から選択されるヘテロ環を形成し、

【0019】

ここで、前記ヘテロ環は、非置換であるか、又は以下：

- (i) C_{1-6} アルキル、
- (ii) オキソ、
- (iii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iv) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (v) ハロ、及び
- (vi) トリフルオロメチル、

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換されており、

20

【0020】

R^6 、 R^7 及び R^8 は独立に、以下から成る群：

- (1) 水素；
- (2) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) C_{1-6} アルコキシ、
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) $-CN$ 、
- (g) ハロ、
- (h) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (i) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (j) $-NR^9CO_2R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (k) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (l) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び
- (m) $-CO_2$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

30

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

【0021】

- (3) 非置換であるか、又は以下：

40

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) C_{1-6} アルコキシ、
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) $-CN$ 、
- (g) ハロ、
- (h) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (i) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (j) $-CO_2$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

50

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、

【0022】

(4) C_{2-6} アルキニル；

(5) 非置換であるか、又は以下：

(a) ヒドロキシ、

(b) C_{1-6} アルコキシ、

(c) C_{1-6} アルキル、

(d) C_{2-5} アルケニル、

(e) ハロ、

(f) $-CN$ 、

(g) $-NO_2$ 、

(h) $-CF_3$ 、

(i) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ (ここで、 m 、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(j) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(k) $-NR^9CO_2R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(l) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(m) $-CO_2NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(n) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、

(o) CO_2 (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、

【0023】

(6) ハロ

(7) $-CN$

(8) $-CF_3$

(9) $-NO_2$

(10) $-SR^{14}$ (ここで、 R^{14} は水素又は C_{1-5} アルキルである)、

(11) $-SOR^{14}$ (ここで、 R^{14} は水素又は C_{1-5} アルキルである)、

(12) $-SO_2R^{14}$ (ここで、 R^{14} は水素又は C_{1-5} アルキルである)、

(13) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(14) $-CONR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(15) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(16) $NR^9CO_2R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(17) ヒドロキシ、

(18) C_{1-6} アルコキシ、

(19) COR^9 (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、

(20) CO_2R^9 (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、

(21) 2-ピリジル、

(22) 3-ピリジル、

(23) 4-ピリジル、

(24) 5-テトラゾリル、

(25) 2-オキサゾリル、及び

(26) 2-チアゾリル、

から選択され、

【0024】

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、 R^6 、 R^7 及び R^8 の規定から独立に選択され、

A は、以下から成る群：

(1) 非置換であるか、又は以下：

(a) ヒドロキシ、

(b) オキソ、

- (c) C_{1-6} アルコキシ、
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) $-CN$ 、
- (g) ハロ（ここで、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードである）、
- (h) $-NR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (i) $-NR^9COR^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (j) $-NR^9CO_2R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (k) $-CONR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (l) $-COR^9$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）、及び
- (m) $-CO_2$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）

10

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

【0025】

(2) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ
- (b) オキソ
- (c) C_{1-6} アルコキシ
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ
- (e) フェニル
- (f) $-CN$
- (g) ハロ
- (h) $-CONR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (i) $-COR^9$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）、及び
- (j) CO_2 （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）

20

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、及び

【0026】

(3) C_{2-6} アルケニル、

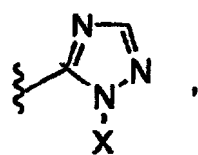
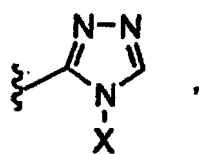
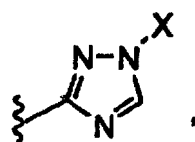
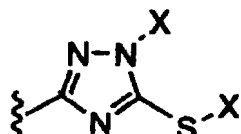
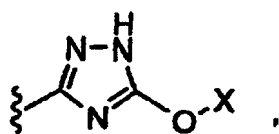
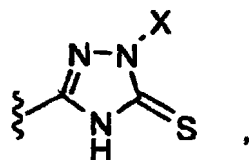
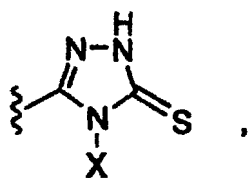
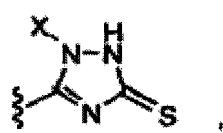
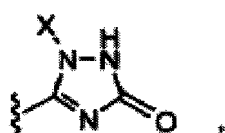
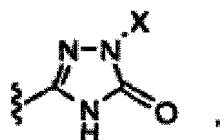
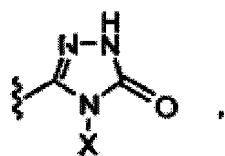
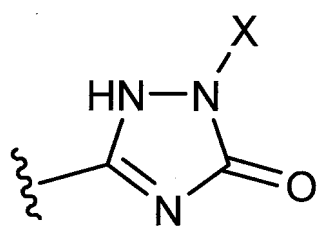
から選択され、

Bは、複素環化合物であり、ここで、前記複素環化合物は以下から成る群：

【0027】

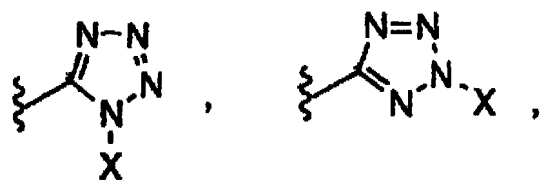
30

【化 2】

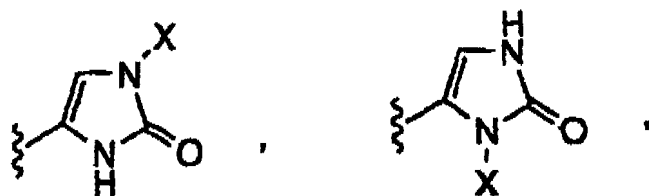


【 0 0 2 8 】

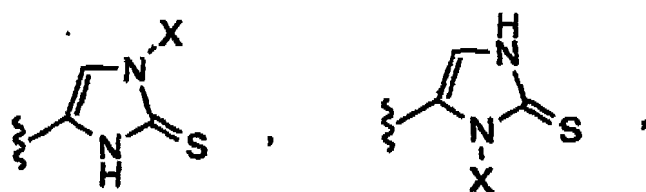
【化 3】



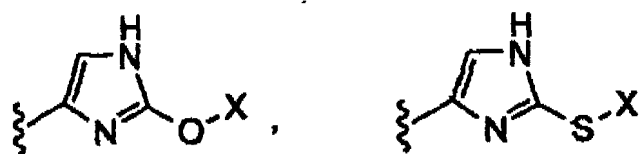
10



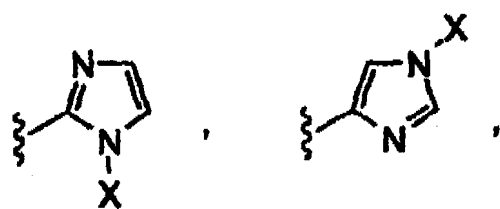
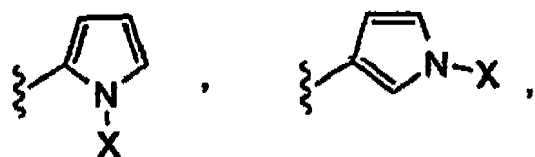
20



30

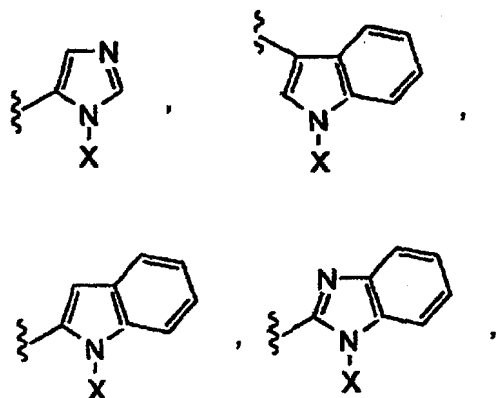


40



【 0 0 2 9 】

【化 4】



10

【0030】

から選択され、且つ、前記複素環化合物が、 $-X$ に加えて以下：

- (i) 水素、
- (ii) 非置換であるか又はハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又はフェニルで置換された C_{1-6} アルキル、
- (iii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iv) オキシ、
- (v) ヒドロキシ、
- (vi) チオキシ、
- (vii) $-SR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (viii) ハロ、
- (ix) $-CN$ 、
- (x) フェニル、
- (xi) トリフルオロメチル、
- (xii) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ (ここで、 m は0、1又は2であり、且つ、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (xiii) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (xiv) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (xv) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び
- (xvi) $-(CH_2)_m-OR^9$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)

20

から選択される1若しくは複数の置換基で置換され、

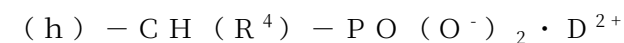
【0031】

X は、以下：

- (a) 水素、
- (b) $-PO(OH)_2$
- (c) $-PO(OH)O^- \cdot M^+$ (ここで、 M^+ は医薬として許容される一価の対イオンである)、
- (d) $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$
- (e) $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ (ここで、 D^{2+} は医薬として許容される二価の対イオンである)、
- (f) $-CH(R^4)-PO(OH)O^- \cdot M^+$ (ここで、 R^4 は水素又は C_{1-3} アルキルである)、
- (g) $-CH(R^4)-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 、及び

40

50



から選択され

【0032】

Yは、以下から成る群：

- (1) 単結合、
- (2) $-O-$ 、
- (3) $-S-$ 、
- (4) $-CO-$ 、
- (5) $-CH_2-$ 、
- (6) $-CHR^{15}$ 、及び
- (7) $-CR^{15}R^{16}$ 、

10

から選択され、ここで、 R^{15} 及び R^{16} は独立に、以下から成る群：

【0033】

(a) 非置換であるか、又は以下：

- (i) ヒドロキシ、
- (ii) オキソ、
- (iii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iv) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (v) フェニル、
- (vi) $-CN$ 、
- (vii) ハロ、
- (viii) $-NR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (ix) $-NR^9COR^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (x) $-NR^9CO_2R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (xi) $-CONR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (xii) $-COR^9$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）、及び
- (xiii) $-CO_2$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）

20

から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

【0034】

(b) 非置換であるか、又は以下：

30

- (i) ヒドロキシ、
 - (ii) C_{1-6} アルコキシ、
 - (iii) C_{1-6} アルキル、
 - (iv) C_{2-5} アルケニル、
 - (v) ハロ、
 - (vi) $-CN$ 、
 - (vii) $-NO_2$ 、
 - (viii) $-CF_3$ 、
 - (ix) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ （ここで、 m 、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとお
- りである）、
- (x) $-NR^9COR^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
 - (xi) $-NR^9CO_2R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）
- 、
- (xii) $-CONR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）
- 、
- (xiii) $-CO_2NR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）
- る）、
- (xiv) $-COR^9$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）、及び
 - (xv) $-CO_2$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）

40

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、

50

から選択され、

【0035】

Zは、以下：

- (1) 水素、
- (2) C₁₋₆アルキル、及び
- (3) ヒドロキシ、

から選択され、但し、Yが－O－である場合、Zはヒドロキシと異なり、あるいはYが－CHR¹⁵である場合、Z及びR¹⁵は任意に一緒に結合されて二重結合を形成する。

【0036】

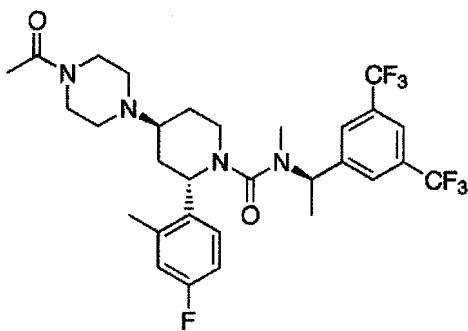
本発明の化合物に関して全ての通常の投与経路が有用であるが、好ましい投与経路は経口及び経静脈である。胃腸での吸収又は静脈投与後、本発明の化合物は生体内での加水分解又は他の分解により式I（Xは水素又はXは存在しない）で示される対応する親化合物又はその塩になる。親化合物は水溶液に比較的不溶性であり得るので、本発明のプロドラッグは、その比較的向上した水溶性故に際立った利点を有する。これは、いわゆる親化合物が式（I）の化合物又はその塩であることを意味し、前記式中、Xは水素であるか又はXは存在しない。即時プロドラッグは、Hでなく存在しないわけでもない上述のとおり規定されたXを呈し、且つ、対応する親化合物へと生体内で加水分解されるか又は他の方法で切断される式（I）の化合物である。

【0037】

本発明の内容は、癌予防薬として癌を予防する方法に使用するためのNK-1受容体アンタゴニストであって、前記NK-1受容体アンタゴニストは、式（I）の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は医薬として許容される前記式（I）の互変異性体の塩を含む）及びさらに以下の化合物：

【0038】

【化5】



式（VI）（カソピタント）

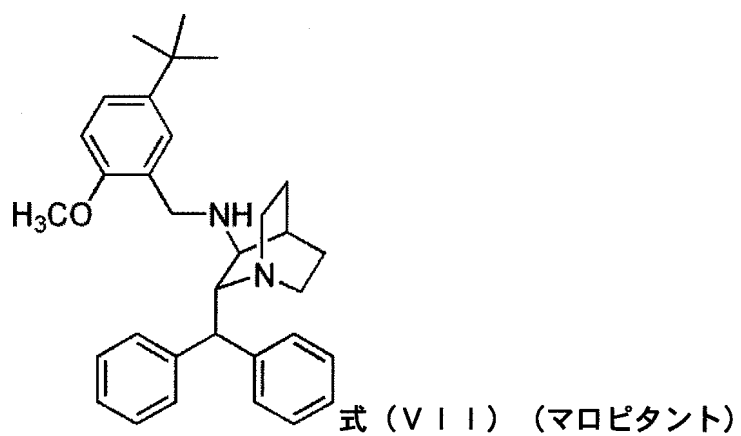
【0039】

10

20

30

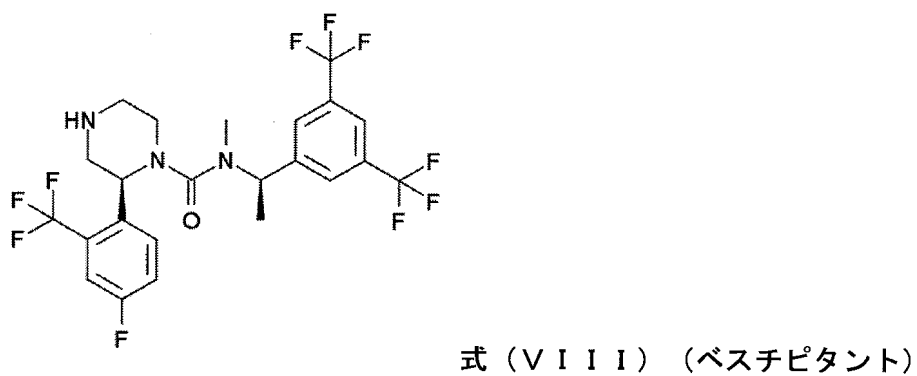
【化 6】



10

【0040】

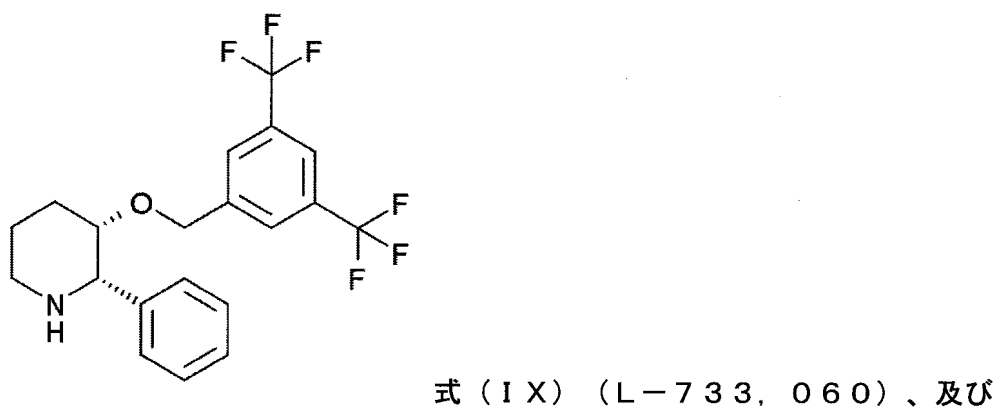
【化 7】



20

【0041】

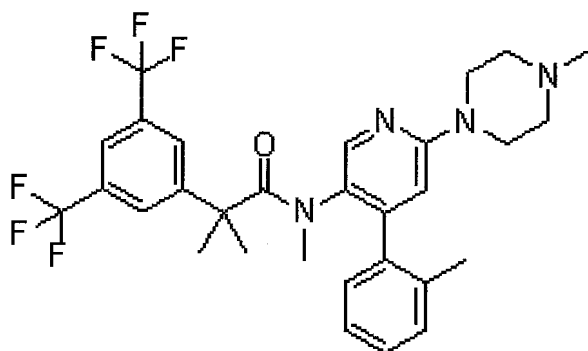
【化 8】



40

【0042】

【化 9】



式 (X) (ネツピタント)

10

を含む群から選択される。

【0043】

本発明の化合物は非対称中心を有し、本発明は全ての光学異性体及びそれらの混合物を含む。

さらに、炭素－炭素二重結合を有する化合物がZ－及びE－型として生じ得、この化合物の全ての異性型が本発明に含まれる。

式 I 又は任意の変形式において変符号（例えば、アルキル、アリール、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} など）が一回より多く出てくる場合、各場合におけるその定義は他の各場合における定義から独立している。

20

【0044】

ここで用いられる「アルキル」という用語は、直鎖状、分岐鎖状又は環状の、示された数の炭素原子のアルキル基を含む。「アルキル」の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ、第2及び第3ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、3－エチルブチル、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、ノルボルニル等を含む。「アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ及びペントキシのように、酸素橋を介して結合している示された数の炭素原子を有するアルキル基を表す。「アルケニル」は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ジメチルペンチル等のように、直鎖状又は分岐鎖状で特定の数の炭素原子を有し、鎖に沿った任意の位置にあり得る少なくとも一つの不飽和を有する炭化水素鎖を含み、あてはまる場合にはE及びZ型を含むことを意図している。ここで用いられる「ハロゲン」又は「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨウドを意味する。

30

【0045】

本発明の化合物は、種々の無機及び有機の酸及び塩基と塩を形成することでき、その様な塩は全て本発明の範囲に含まれる。そのような酸付加塩（ここで「 M^+ 」と定義される負の対イオン）の例は、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ヘミ硫酸塩、2－ヒドロキシエチルスルホン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2－ナフタレンスルホン酸塩、萘酸塩、パモイン酸塩、過硫酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシレート（p－トルエンスルホン酸塩）及びウンデカン酸塩を含む。塩基塩（ここで「 M^+ 又は K^+ 」と定義される薬学的に許容できる一価カチオン、又は適当な場合には「 D^{2+} 」と定義される薬学的に許容できる二価カチオン）は、アンモニウム塩；ナトリウム、リチウム及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩；アルミニウム、カルシウム及びマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；ジシクロヘキシルアミン塩のような有機塩基との塩、N－メチル－D－グルカミン、及びアルギニン、リシン、オルニチン等のアミノ酸との塩を含む。 M^+ が一価カチオンの場合、 $2 M^+$ の定義が存在していれば、

40

50

各 M^+ は同一又は異なってよいと解される。さらに、同様に、 $2 M^+$ の定義が存在していれば、二価カチオン D^{2+} がその代わりに存在してよいと解される。また、塩基性窒素含有基を、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル、プロピル及びブチルのような低級アルキルハロゲン化物；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミルのような硫酸ジアルキル；塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルのような長鎖ハロゲン化物；臭化ベンジルのようなアラルキルハロゲン化物；のような化合物で四級化してよい。非毒性の生理学的に許容できる塩が好ましいが、生成物の単離又は精製におけるように、他の塩も有用である。

【0046】

塩は、生成物の遊離塩基形態のものを、塩が不溶性の溶媒もしくは媒体中で又は減圧下にもしくは凍結乾燥により除去される水のような溶媒中で、一又は二以上の当量の適当な酸と反応させることにより、あるいは存在している塩のアニオンを適当なイオン交換樹脂上で別のアニオンに交換することにより、通常的手段によって形成することができる。

10

【0047】

特定の実施形態において、本発明の内容は、癌予防薬として癌を予防する方法に使用するための、一般式（I）の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であって、前記式中：

R^2 及び R^3 は独立に、以下から成る群：

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、及び
- (4) フェニル、

20

から選択され、

【0048】

R^6 、 R^7 及び R^8 は独立に、以下から成る群：

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) フルオロ、
- (4) クロロ、
- (5) ブロモ、
- (6) ヨード、及び
- (7) $-CF_3$ 、

30

から選択され、

【0049】

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立に、以下から成る群：

- (1) フルオロ、
- (2) クロロ、
- (3) ブロモ、及び
- (4) ヨード、

40

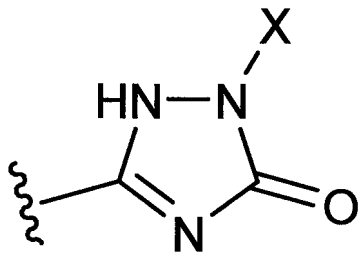
から選択され、

Aは、非置換 C_{1-6} アルキルであり；

Bは、以下の化合物から成る群：

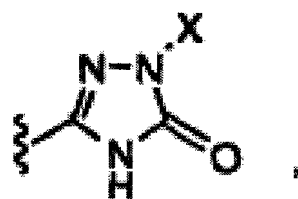
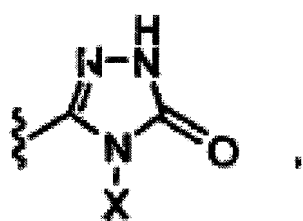
【0050】

【化 1 0】

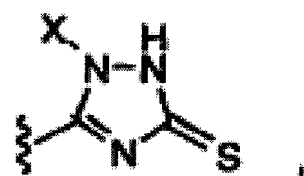
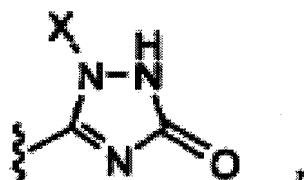


【 0 0 5 1】

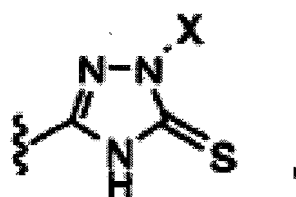
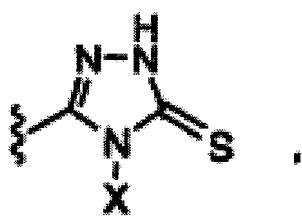
【化 1 1】



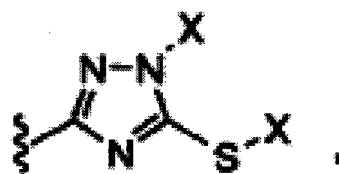
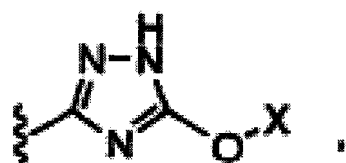
10



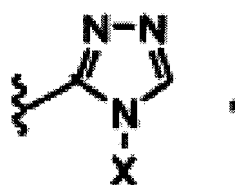
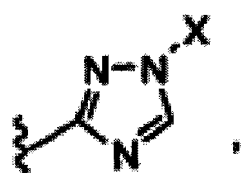
20



30

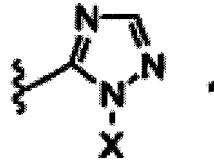


40

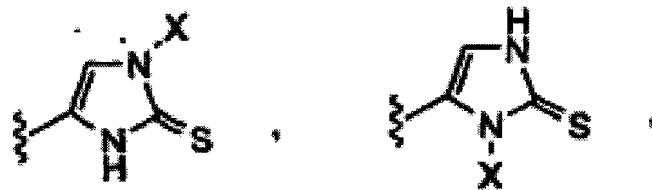
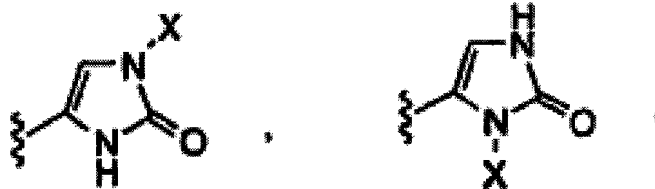


【0 0 5 2】

【化 1 2】



10



20



30

から選択され、

【0053】

Xは、以下：

- (a) 水素、
- (b) $\text{PO}(\text{OH})_2$ 、
- (c) $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^- \cdot \text{M}^+$ （ここで、 M^+ は医薬として許容される一価の対イオンである）、
- (d) $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 、
- (e) $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ （ここで、 D^{2+} は医薬として許容される二価の対イオンである）、
- (f) $-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^- \cdot \text{M}^+$ （ここで、 R^4 は水素又はメチルである）、
- (g) $-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ （ここで、 R^4 は水素又はメチルである）、
- 及び
- (h) $-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ （ここで、 R^4 は水素又はメチルである）

から選択され、

Yは、 $-\text{O}-$ であり；そして、Zは、水素又は C_{1-4} アルキルである。

【0054】

より特定の実施形態において、本発明の内容は、癌予防薬として癌を予防する方法に使

50

用するための、一般式 (I) の化合物 (その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む) であって、前記式中、Z は C_{1-4} アルキルである。

【0055】

より一層特定の実施形態において、本発明の内容は、癌予防薬として癌予防に使用するための、一般式 (I) の化合物 (その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む) であって、前記式中、 $-Z$ は $-CH_3$ である。

【0056】

より一層特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、式 (I) の化合物 (その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む) であって、前記式中、 $-A$ は $-CH_2-$ 又は $-CH(CH_3)-$ である。

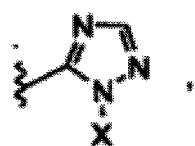
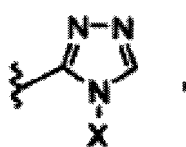
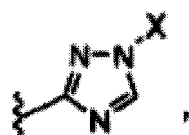
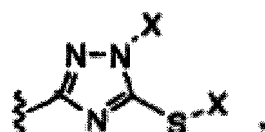
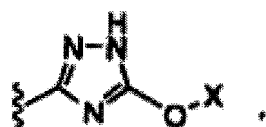
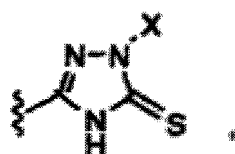
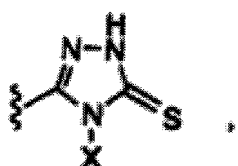
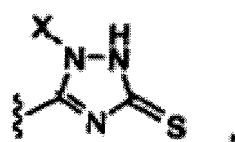
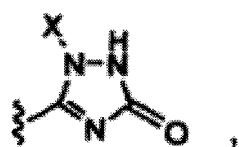
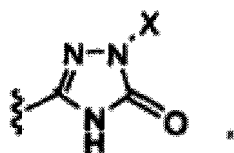
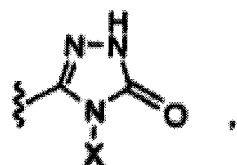
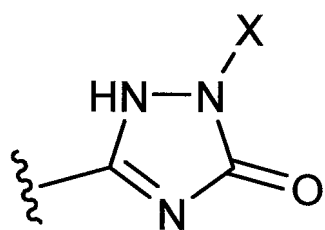
10

【0057】

より一層特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、式 (I) の化合物 (その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む) であって、前記式中、 $-B$ は、以下の化合物から成る群：

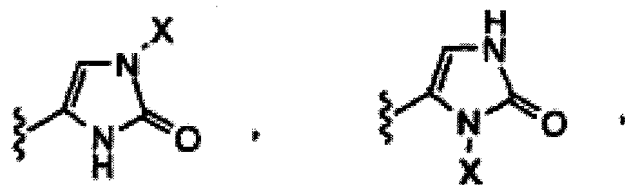
【0058】

【化 1 3】

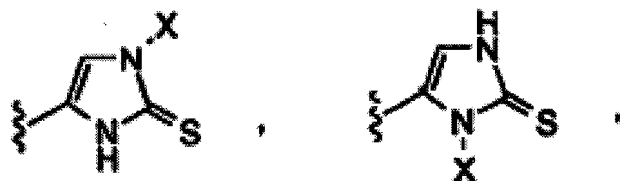


【0059】

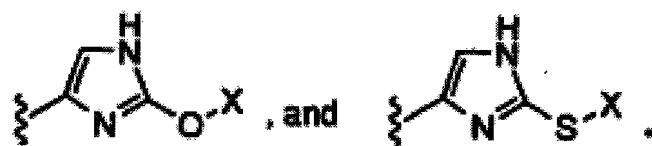
【化 1 4】



10



20



から選択される。

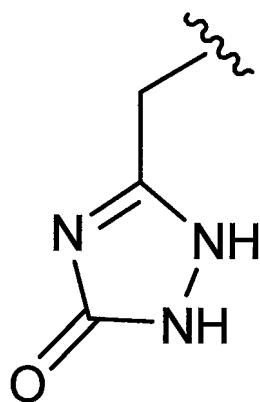
【0060】

より一層特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、一般式（I）の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であって、前記式中、—A—Bは、以下の化合物から成る群：

30

【0061】

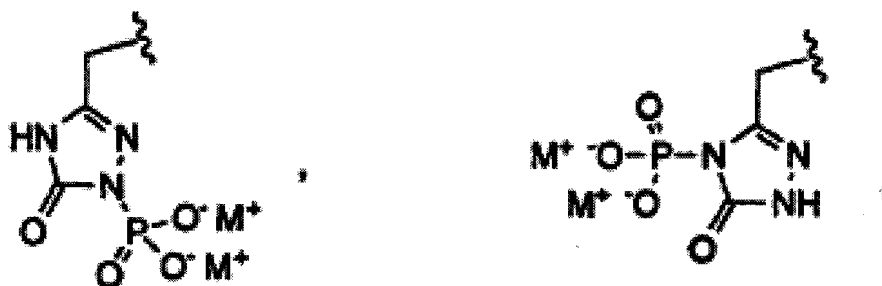
【化 1 5】



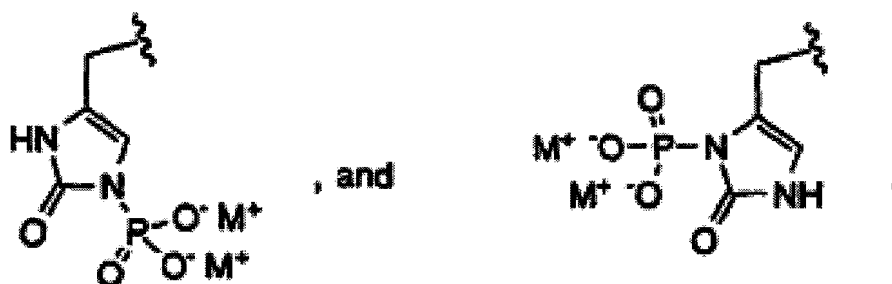
40

【0062】

【化 1 6】



10



20

から選択される。

【0063】

より一層特定の実施形態において、本発明の内容は、癌予防薬として癌予防に使用するための、式（I）の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であって、前記式中、 $-X$ は、以下から成る群：

- （a）水素、
- （b） $-PO(OH)_2$ 、
- （c） $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ （ここで、 M^+ は医薬として許容される一価の対イオンである）、及び
- （d） $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ （ここで、 D^{2+} は医薬として許容される二価の対イオンである）、

から選択される。

【0064】

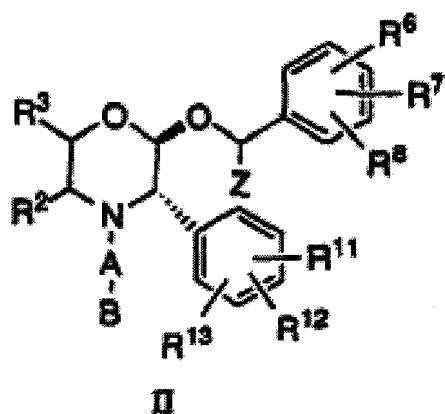
別の特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、一般式（I）の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であって、以下の構造式（I）：

【0065】

30

40

【化 1 7】



10

又は医薬として許容されるその塩を有し、前記式中、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $-A$ 、 $-B$ 及び $-Z$ は、一般式（I）について規定されたとおりである。

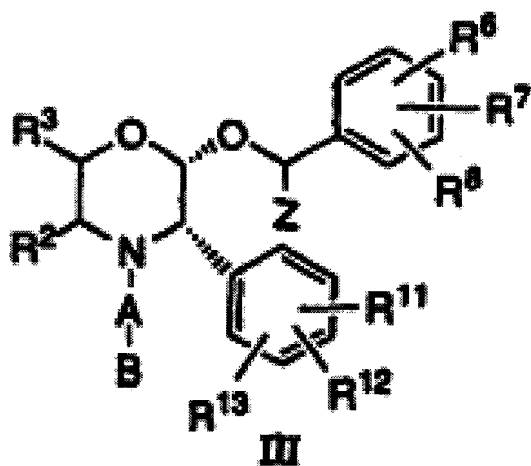
【0066】

別の特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、一般式（I）による化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であって、以下の構造式（III）：

20

【0067】

【化 1 8】



30

又は医薬として許容されるその塩を有し、前記式中、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $-A$ 、 $-B$ 及び $-Z$ は、一般式（I）において規定されたとおりである。

40

【0068】

非常に特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、式（I）の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であって、そしてそれは、以下の化合物から成る群：

【0069】

（1） 2-（R）-（1-（R）-（3, 5-bis（トリフルオロメチル）フェニル）エトキシ）-3-（S）-（4-フルオロ）-フェニル-4-（3-（4-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾロ）メチル）モルホリン；

50

(2) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

(3) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(2-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

【0070】

(4) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(5-オキシホスホリル-1H-1,2,4-トリアゾロ)-メチル)モルホリン;

(5) 2-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

(6) 2-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

又は医薬として許容されるその塩、
から選択される。

【0071】

別の非常に特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であって、そしてそれは:

2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

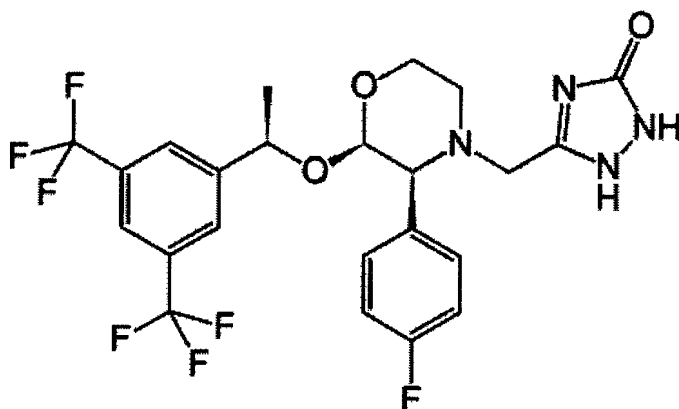
又は医薬として許容されるその塩である。

【0072】

別の非常に特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であって、そしてそれは:

【0073】

【化19】



式(IV)(アプレピタント)又は医薬として許容されるその塩である。

【0074】

別の非常に特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容される

その塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であって、医薬として許容される塩はビス（N－メチル－D－グルカミン）塩である。

【0075】

別の非常に特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、式（I）の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であって、そしてそれは：

2－（R）－（1－（R）－（3，5－bis（トリフルオロメチル）フェニル）エトキシ）－3－（S）－（4－フルオロ）－フェニル－4－（3－（1－モノホスホリル－5－オキソ－4H－1，2，4－トリアゾロ）メチル）モルホリン、ビス（N－メチル－D－グルカミン）である。

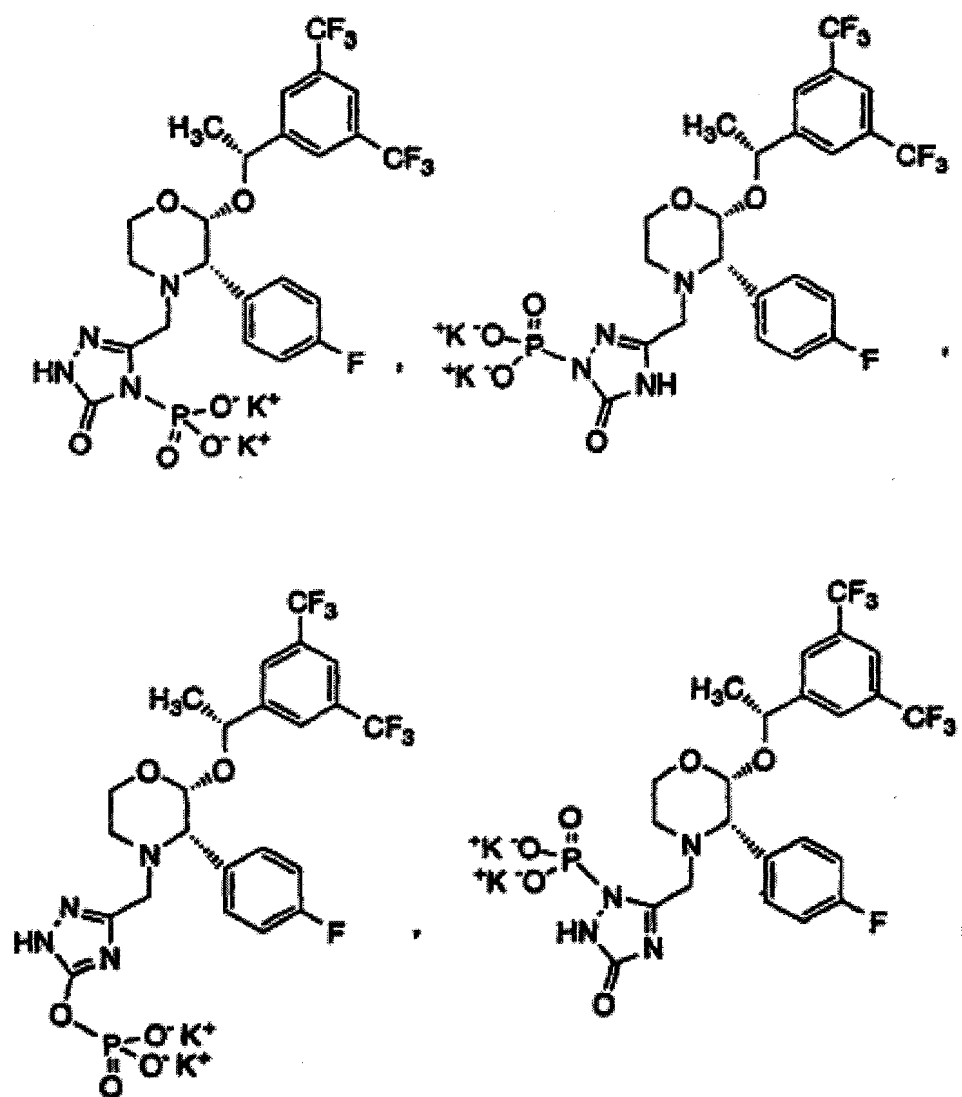
10

【0076】

別の特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための、以下に示した化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）：

【0077】

【化20】



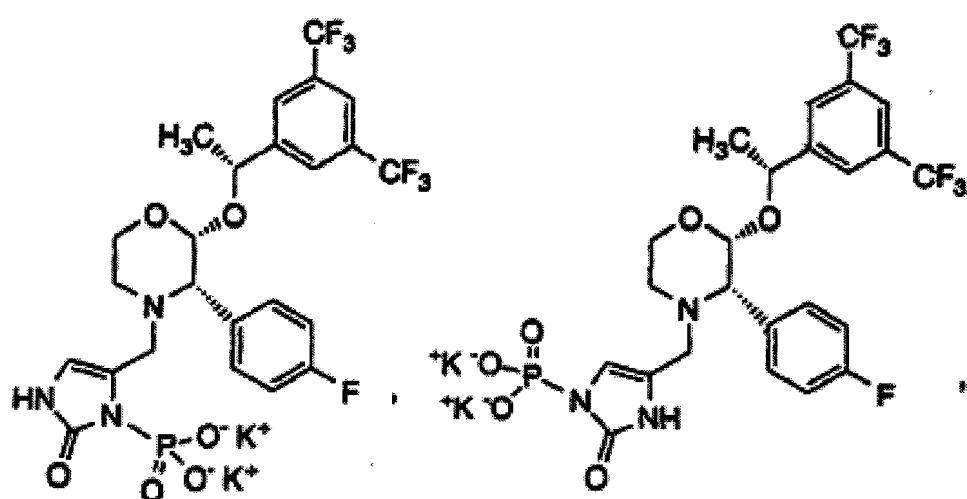
20

30

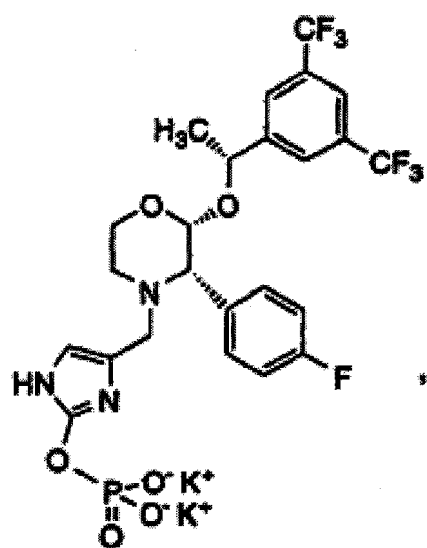
40

【0078】

【化 2 1】

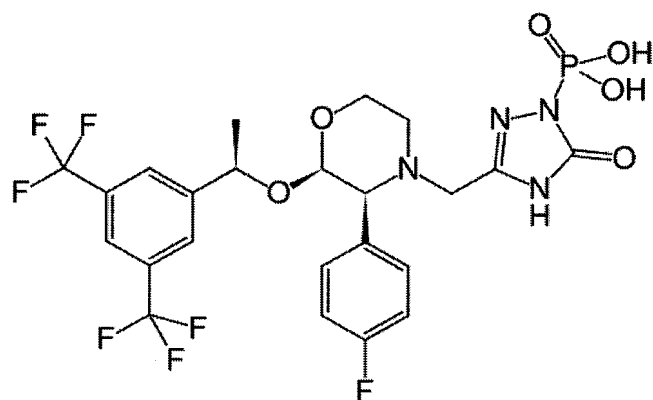


10



20

30

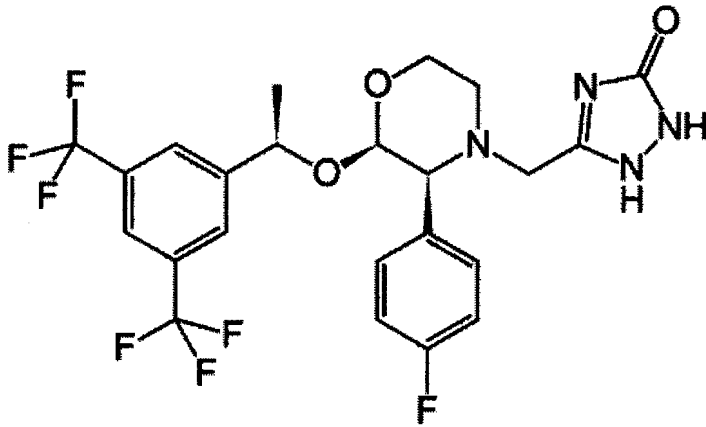


40

式 (V) (ホスアプレピタント) ;

【0079】

【化 2 2】



10

式 (I V) (アプレピタント)、

から選択される一般式 (I) による化合物であって、前記式中、 K^+ は医薬として許容される一価の対イオンである。

【0080】

別の特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、先に示した式の化合物から選択される化合物であって、前記式中、 K^+ はN-メチルD-グルカミンである。

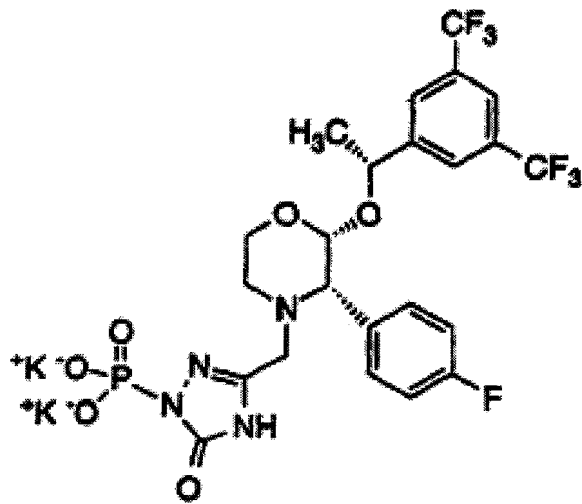
20

【0081】

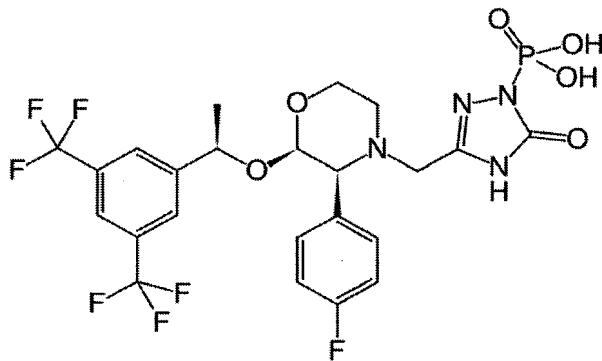
別の特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための、以下に示した一般式 (I) による化合物 (その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む) :

【0082】

【化 2 3】



10



20

式 (V) (ホスアプレピタント)、

であって、前記式中、 K^+ は医薬として許容される一価の対イオンである。

【0083】

30

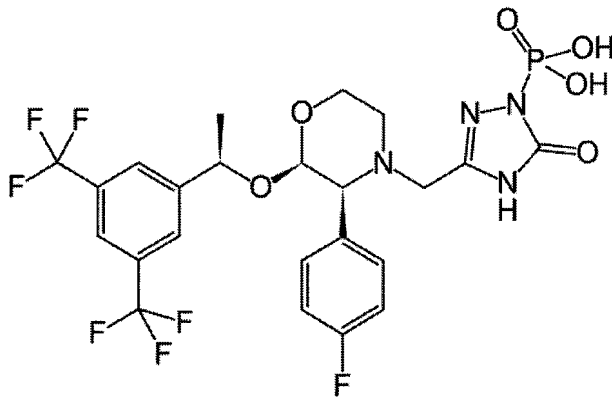
別の特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、先に示した一般式 (I) の化合物 (その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む) であって、前記式中、 K^+ はN-メチル-D-グルカミンである。

【0084】

本発明による癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための化合物はまた、以下の式の化合物：

【0085】

【化 2 4】



10

式 (V) (ホスアプレピタント)、

を含む群から選択されてもよい。

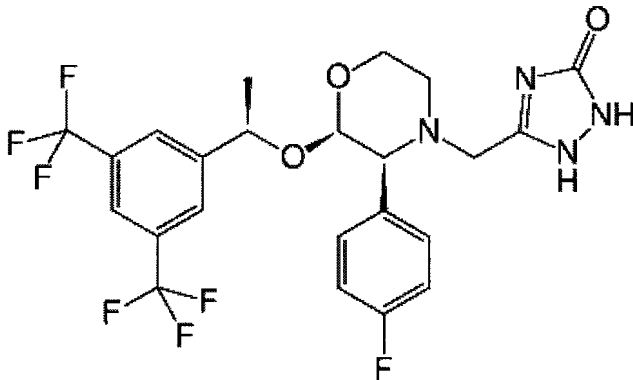
【0086】

癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、本発明による化合物はまた、以下の式の化合物：

【0087】

20

【化 2 5】



30

式 (IV) (アプレピタント)、

を含む群から選択されてもよい。

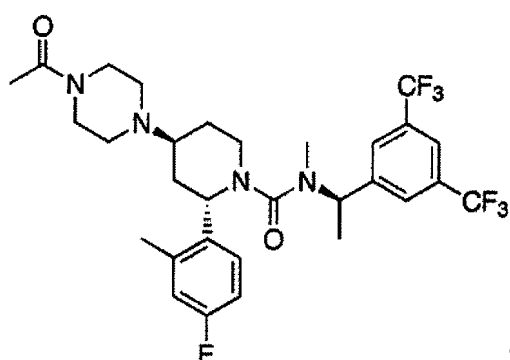
【0088】

本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニストであって、前記NK-1受容体アンタゴニストは、式(I) (その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記式(I)の互変異性体の医薬として許容される塩を含む)、並びに以下の化合物：

40

【0089】

【化 2 6】

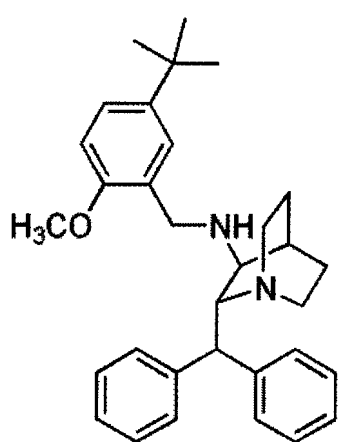


式 (V I) (カソピタント)

10

【0090】

【化 2 7】

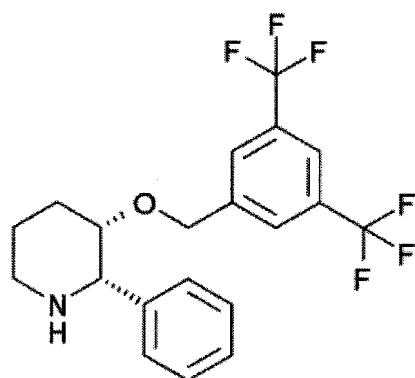


式 (V I I) (マロピタント)

20

【0091】

【化 2 8】

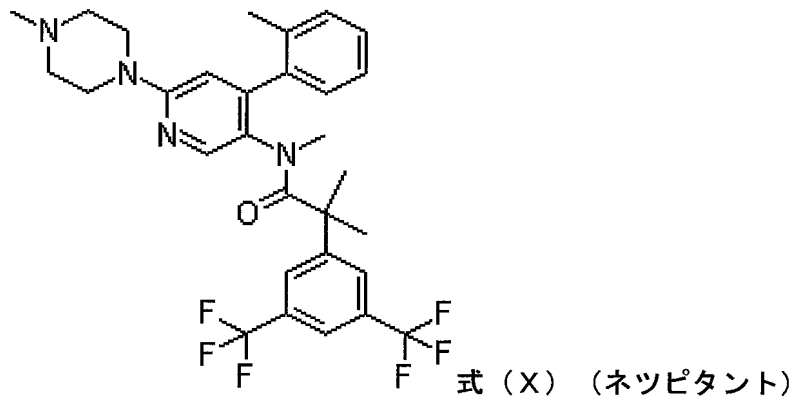


式 (I X) (L-733, 060)、及び

40

【0092】

【化 2 9】



10

を含む群から選択され、且つ、前記 NK-1 受容体アンタゴニストは経口的に投与される。

【0093】

本発明の一実施形態において、前記 NK-1 受容体アンタゴニストは癌を予防する方法において使用するためのものであって、前記 NK-1 受容体アンタゴニストは、アプレピタント（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であり、且つ、前記 NK-1 受容体アンタゴニストは経口的に投与される。

20

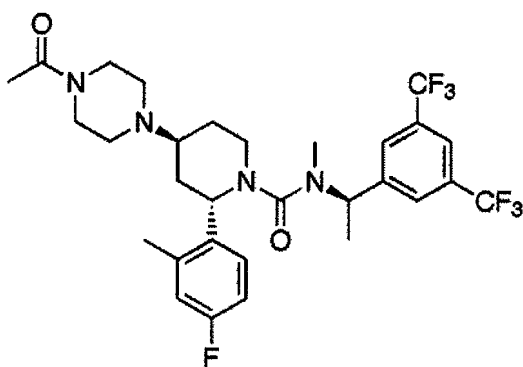
【0094】

本発明の一実施形態において、前記 NK-1 受容体アンタゴニストは癌を予防する方法において使用するためのものであって、前記 NK-1 受容体アンタゴニストは、式 (I)（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記式 (I) の互変異性体の医薬として許容される塩を含む）及び以下の化合物：

【0095】

【化 30】

30

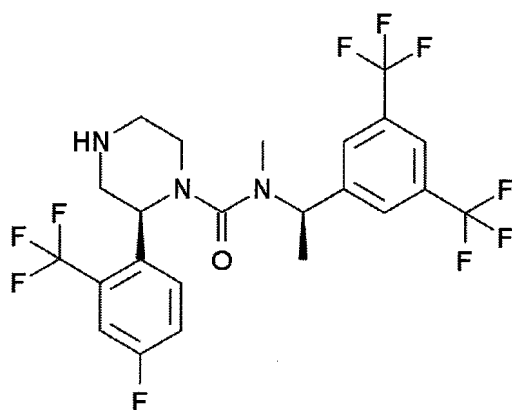


式 (VI) (カソピタント)、及び

40

【0096】

【化 3 1】



式 (VIII) (ベスチピタント)、

10

を含む群から選択され、且つ、前記 NK-1 受容体アンタゴニストは静脈内に投与される。

【0097】

一実施形態において、前記 NK-1 受容体アンタゴニストは、癌を予防する方法において使用するためのものである。前記 NK-1 受容体アンタゴニストは、ホスアプレピタント（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であり、且つ、前記 NK-1 受容体アンタゴニストは静脈内に投与される。

20

【0098】

当業者は、本発明に係る表現「（単数若しくは複数の）その互変異性体」が「互変異性化」と呼ばれる一般的に知られている化学反応によって容易に相互変換する式 (I)、(II) 及び (III) のいずれかの化合物の異性体（もっと厳密に言えば、構造的な異性体）を意味することを理解している。当業者がさらに理解しているように、この反応は一般的に単結合と隣接している二重結合の転換を伴った、水素原子又は陽子の単なるホルマール移動をもたらす。互変異性化の概念はまた、互変異性とも呼ばれる。急速な相互変換のため、互変異性体はまだ同じ化学物質であると一般に見なされる。この事実が、具体的な構造式によって本発明の NK-1 受容体アンタゴニストの各互変異性体を組み込むことを不必要にしている。

30

【0099】

本発明との関係において、表現「（単数若しくは複数の）その互変異性体」はまた、哺乳動物、特にヒトの静脈内注射向けに安全且つ有効であり、且つ、生物学的活性を有するような異性体を意味し、癌細胞においてアポトーシスを誘導するための発明によれば、該生物学的活性は；癌細胞の増殖を阻害すること；腫瘍増殖を低減するため；及び腫瘍細胞の遊走を阻害するためである。

【0100】

本発明との関係において、表現「（単数若しくは複数の）医薬として許容される塩」は、哺乳動物、特にヒトの静脈内注射向けに安全且つ有効であり、そして、所望の生物学的活性を有する本発明の NK-1 受容体アンタゴニストの塩を意味し、癌細胞においてアポトーシスを誘導するための発明によれば、該生物学的活性は；癌細胞の増殖を阻害すること；腫瘍増殖を減速するため；及び腫瘍細胞の遊走を阻害するためである。本発明による医薬として許容される塩としては、本発明の NK-1 受容体アンタゴニストの互変異性体内に存在する酸性又は塩基性基の塩が挙げられる。

40

【0101】

本発明との関係において、表現「前記互変異性体の医薬として許容される塩」は、哺乳動物、特にヒトで静脈内注射向けに安全且つ有効であり、そして、所望の生物学的活性を

50

有する本発明によるNK-1受容体アンタゴニストの互変異性体の塩を意味し、癌細胞においてアポトーシスを誘導するための発明によれば、該生物学的活性は；癌細胞の増殖を阻害すること；腫瘍増殖を減速するため；及び腫瘍細胞の遊走を阻害するためである。

【0102】

本発明によるNK-1受容体アンタゴニストの互変異性体の医薬として許容される塩としては、本発明によるNK-1受容体アンタゴニストの互変異性体内に存在する酸性又は塩基性基の塩が挙げられる。

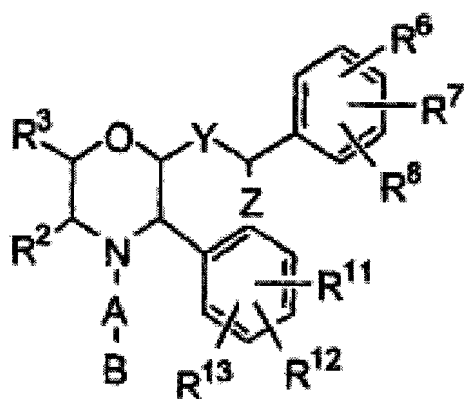
【0103】

さらに、式(I)の化合物の調製のためのプロセスは当業者に知られており、そしてそれは、

a) 式(I)：

【0104】

【化32】



式(I)、

{式中、A、B、Y、Z、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸、R¹¹、R¹²及びR¹³は、斯かる変数の中で、Xが水素であることを除いて、一般式(I)で規定されたとおりである}の化合物を；

【0105】

b) 好適な塩基の存在下、適当なホスホリル移動試薬と接触させ；

c) 存在する場合には、続いてホスホリル保護基を除去し、そうでなければ、ステップc)は省略され、

d) そうして式(I)の化合物を得る。

【0106】

これらの化合物を準備するための詳細な方法は、例えば、EP0748320B1に記載されている。

本発明によると、先に記載した化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用されることを意図する。前記癌は、好ましくは前立腺、乳房、結腸、肺、膀胱、皮膚、子宮、子宮頸部、口腔及び咽頭部、胃、卵巣の癌を含む群から選択されてもよい。

【0107】

前記癌はまた、腎臓、膵臓、非ホジキンリンパ腫、白血病、肝臓、食道、精巣、甲状腺、中枢神経系、喉頭、胆嚢及び形質細胞腫の癌、並びにホジキン病を含む群から選択されてもよい。

より特定の実施形態において、その互変異性体、本発明の化合物(医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)は、癌を予防する方法において癌予防薬として有用であって、前記癌は：前立腺、乳房、結腸、肺、膀胱、皮膚、

子宮、子宮頸部、口腔及び咽頭部、胃、卵巣、腎臓、膵臓、非ホジキンリンパ腫、白血病、肝臓、食道、精巣、甲状腺、中枢神経系、喉頭、胆嚢、形質細胞腫の癌及びホジキン病を含む群から選択される。

【0108】

本発明の一実施形態において、本発明の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）は、乳癌を予防する方法において乳癌予防薬として有用である。

本発明によって処理されるべき対象の一実施形態において、前記対象は癌に罹患しており、前記癌は：前立腺、乳房、結腸、肺、膀胱、皮膚、子宮、子宮頸部、口腔及び咽頭部、胃、卵巣、腎臓、膵臓、非ホジキンリンパ腫、白血病、肝臓、食道、精巣、甲状腺、中枢神経系、喉頭、胆嚢の癌、形質細胞腫、及びホジキン病を含む群から選択され、且つ、本発明の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）は、前記癌の再発を予防する方法において有用である。

10

【0109】

一実施形態において、前記癌は乳癌であり、特定の一実施形態において、前記乳癌はトリプルネガティブ乳癌である。乳癌は、エストロゲン受容体の発現（ER）、プロゲステロン受容体の発現（PR）、ヒト上皮増殖因子受容体2型の発現（HER2）及びKi67の発現（細胞増殖マーカー）に基づいて識別され得る5つに識別できるサブタイプに分類され得る。

乳癌の1つのサブタイプが、ER及び／又はPRの不存在及びHER2陰性を意味するいわゆるトリプルネガティブである。

20

本発明の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）は、トリプルネガティブ乳癌の予防又は処置に特に適している。

【0110】

よって、本発明の一実施形態において、本発明の内容は、トリプルネガティブ乳癌の処置に使用するための、本発明の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）である。本発明の別の実施形態は、トリプルネガティブ乳癌の予防に使用するための、本発明の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）である。特にトリプルネガティブ乳癌を患っていて、回復した対象のトリプルネガティブ乳癌の再発の予防の方法に使用するための、本発明の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）である。

30

【0111】

特定の実施形態において、アプレピタント又はホスアプレピタントは、癌、特に乳癌、特にトリプルネガティブ乳癌の予防又は治療に関する上記方法に使用され得る。前記本発明の化合物、例えば、アプレピタント又はホスアプレピタントは、化学療法薬、例えばタモキシフェンと組み合わせて使用されてもよい。

特定の一実施形態において、本発明の化合物の投薬と重要性は、特別な重要性であり、以下でさらに詳細に記載する。

40

そのうえ、発明者らは、本明細書中に提供した化合物が、化学療法薬の追加使用なしに癌予防剤として癌を予防する方法において有用であることを驚いたことに、且つ、意外にも見出した。本発明全体との関係において、「癌予防剤として癌を予防する方法において使用するための化合物」とは、それらの化合物が化学療法薬を追加使用せずに抗癌効果を呈することを意味する。

【0112】

一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、単独治療薬として、すなわち、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせずに使用されるべきである。一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、化学療法薬と組み合わせられない。別の実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、別の抗癌又は癌予防薬剤、例え

50

ば、化学療法薬と組み合わせられる。

当業者は、本発明の化合物が他の癌予防剤、例えば、化学療法薬と組み合わせて使用されてもよいことを理解する。斯かる化学療法薬の例としては、アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン化合物、スルホン酸アルキル及び、例えばニトロソ尿素、シスプラチン、ダカルバジンなどのアルキル化活性を有する他の化合物；代謝拮抗剤、例えば葉酸、プリン又はピリミジンアンタゴニスト；有糸分裂阻害剤、例えばビンカアルカロイド及びポドフィロトキシンの誘導体；並びに細胞傷害性抗生物質が挙げられる。

【0113】

化学療法薬の具体的な例は、例えばD. J. Stewart in "Nausea and Vomiting: Recent Research and Clinical Advances", Eds. J. Kucharczyk, et .al., CRC Press Inc., Boca Raton, Florida, USA (1991), pages 177-203, especially page 188によって記載されている。斯かる化学療法薬の例はまた、特に乳癌の場合には、アロマターゼ阻害剤又はエストラジオール受容体アンタゴニストを含んでもよい。ラロキシフェン及びタモキシフェンは、癌、特に乳癌の処置及び予防に使用されるエストロゲン受容体モジュレーターである。エキセメスタン及びアナストロールは、癌、特に乳癌の処置及び予防に使用されるアロマターゼ阻害剤である。これらの化学療法薬はすべて、本発明のNK1受容体アンタゴニストと組み合わせて使用されてもよい。

【0114】

一般的に使用される化学療法薬としては、シスプラチン、ダカルバジン（OTIC）、ダクチノマイシン、メクロールエサミン（ナイトロジェンマスタード）、ストレプトゾシン、シクロホスファミド、カルムスチン（BCNU）、ロムスチン（CCNU）、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、ダウノルビシン、プロカルバジン、マイトマイシン、シタラビン、エトポシド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、タモキシフェン及びクロラムブシルが挙げられる [R. J. Gralla, et .al., Cancer Treatment Reports, 68(1),163-172 (1984)]。

【0115】

本発明に係る用語「（単数若しくは複数の）化学療法薬」はまた、アルファベット順で以下の薬剤を意味する：本発明の一実施形態において、化学療法薬は以下を含む群から選ばれる：アクチノマイシンD、アルトレタミン、アナグレリド、アスパラギナーゼ、アトラスセンタン、アザシチジン、ベンダムスチン、ブレオマイシン、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、シクロホスファミド、シタブラビン、ダカルバジン、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デメコルチン、ドセタキセル、ドキシフルリド、ドキソルビシン、エピルビン、エリブリン、エルロチニブ、エストラムスチン、エトポシド、フルダラビン、5-フルオロウラシル、フォテムスチン、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イリノテカン、ラパチニブ、ロムスチン、メクロレタミン、メルカプトプリン、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトキサントロン、ニロチニブ、ニムスチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ペントスタチン、プロカルバジン、サトラブラチン、セムスチン、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、タモキシフェン、テガフル、テモゾロミド、テニポシド、チオテパ、チオグアニン、トポセタン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン及びボリノスタット。

【0116】

本発明の別の特定の実施形態において、このことは、前述の化学療法薬、特にアルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン化合物、スルホン酸アルキル及び、例えばニトロソ尿素、シスプラチン、ダカルバジンなどのアルキル化活性を有する他の化合物；代謝拮抗剤、例えば葉酸、プリン又はピリミジンアンタゴニスト；有糸分裂阻害剤、例えばビンカアルカロイド及びポドフィロトキシンの誘導体；並びに細胞傷害性抗生物質のいずれかと組み合わせて使用されなくても、本発明の化合物が癌予防剤として

有効であることを意味し、より詳しく述べると、本発明によるNK-1受容体アンタゴニストは、シスプラチン、ダカルバジン（OTIC）、ダクチノマイシン、メクロールエサミン（ナイトロジェンマスタード）、ストレプトゾシン、シクロホスファミド、カルムスチン（BCNU）、ロムスチン（CCNU）、ドキシソルビシン（アドリアマイシン）、ダウノルビシン、プロカルバジン、マイトマイシン、シタラビン、エトポシド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、タモキシフェン及びクロラムブシルから選択される任意の化学療法薬と組み合わせて使用されない。よって、一実施形態において、本発明の化合物は、別の癌の予防薬剤と組み合わせて使用されてもよい。別の実施形態において、本発明の化合物は、別の癌予防薬剤と組み合わせて使用されない。

10

【0117】

よって、別の特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、本発明による非ペプチド型NK-1受容体アンタゴニスト（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であって、前記処置は、癌予防剤、例えば、前述の化学療法薬のいずれかの処置と組み合わせられることはない。よって、別の特定の実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、本発明による非ペプチド型NK-1受容体アンタゴニスト（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であって、前記処置は、癌予防剤、例えば、前述の化学療法薬のいずれかの処置に組み合わせられることはなく、且つ、本発明による非ペプチド型NK-1受容体アンタゴニストを用いて治療される患者は、化学療法薬を用いた治療法に起因する不耐性を示すか又は副作用を示す。

20

特定の実施形態において、本発明の内容は、単独治療薬としての癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、本発明による非ペプチド型NK-1受容体アンタゴニスト（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）である。

【0118】

本発明に係る表現「一次選択治療」は通常、人口全般における有効性に関する臨床上の証拠に基づいて特定の適応症のために推薦される一次療法及び／又は予防的治療を意味する。一次治療が問題を解決しないか又は堪え難い副作用を生じさせる場合、一般的に二次選択治療法と呼ばれる追加の薬剤を一次選択治療の治療計画に置き換えて又は追加してもよい。本発明との関係において、及び癌の一般的な適応症において、一次選択治療は一般的に知られている化学療法薬である。

30

これに関して、式（I）による化合物は今のところ、特に嘔吐の処置のためにプロドラッグの形態だけで使用されている。驚いたことに、そして、意外にも、発明者らは、これらの化合物が癌予防剤として癌自体を予防する方法において非常に有用であることを見出した。

【0119】

特に、本発明の目的は、癌細胞にアポトーシスを引き起こす癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための、本明細書中に提供した非ペプチド型NK-1受容体アンタゴニスト（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）の使用である。

40

本発明の別の目的は、腫瘍増殖を減速するための癌予防薬として癌予防に使用するための、前記非ペプチド型NK-1受容体アンタゴニスト（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）の使用である。

本発明の別の目的は、腫瘍細胞増殖及び血管新生の阻害のための癌予防に使用するための、前記非ペプチド型NK-1受容体アンタゴニスト（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）の使用である。

【0120】

本発明の具体的且つ好ましい実施形態において、癌を予防する方法において使用するた

50

めの、本明細書中に開示したNK-1受容体アンタゴニスト（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）は、静脈内に注射されることを意図する。表現「静脈内注射」又は同様のものは、液体物質として本明細書中に開示した化合物の対象の静脈内への直接的な輸液を意味する。

本発明の別の具体的且つ好ましい実施形態において、癌を予防する方法において使用するための、本明細書中に開示したNK-1受容体アンタゴニスト（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）は、経口的に投与されることを意図する。

【0121】

一般的に、しかしこれだけに限定されるものではないが、癌を予防する方法において使用するための、本発明のNK-1受容体アンタゴニスト（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）の処置期間は、2日から1カ月まで繰り返される可能性がある。別の実施形態において、一般的に、しかしこれだけに限定されるものではないが、癌を予防する方法において使用するための、発明のNK-1受容体アンタゴニスト（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）の処置期間は、少なくとも3日間、少なくとも10日間、少なくとも50日間、あるいは最長1年間、最長2年間、又は最長5年間、反復される可能性がある。日用量は1日に二度投与されてもよい。

【0122】

本発明の更なる内容は、癌予防に使用するための医薬組成物であって、少なくとも1つの医薬として許容される担体と、有効な量の本発明の一般式(I)によるNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための本発明による医薬組成物であって、医薬として許容される担体には水が含まれる。

本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための本発明による医薬組成物であって、医薬として許容される担体には生理学的に許容されるの生理的食塩溶液が含まれる。

本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための本発明による医薬組成物であって、前記製剤は注射製剤として投与される。

【0123】

本願発明の医薬組成物は、例えば、固体、半固体又は液体の医薬製剤の形態で使用でき、そしてそれは、外用、腸内、又は非経口適用に好適な有機又は無機の担体又は賦形剤との混合物で、有効成分として1若しくは複数の本発明の化合物を含んでいる。有効成分は、例えば、錠剤、ペレット剤、カプセル剤、坐剤、溶液、乳濁液、懸濁液及び使用に好適なその他の形態向けの、通常非毒性の、医薬として許容される担体を用いて合成され得る。使用できる担体は、水、グルコース、ラクトース、アラビアゴム、ゼラチン、マンニトール、デンプンのり、ケイ酸マグネシウム、タルク、コーンスターチ、ケラチン、ケイ酸コロイド、ジャガイモデンプン、尿素及び固体、半固体、又は液体の形態の製造調製における使用に好適な他の担体であり、補助剤、安定化剤、増粘剤及び着色剤に加えて、香料が使用されてもよい。活性な対象化合物は、プロセス又は病状に対して所望の効果を生じるのに十分な量で医薬組成物中に含まれている。

【0124】

本発明の新規組成物が経口的な又は注射による投与のために組み込まれ得る液体としては、水性溶液、好適に香味づけされたシロップ、水性又は油性懸濁液、及び例えば綿実油ゴマ油、ココナッツ油若しくはラッカセイ油などの食用油で香味づけされた乳濁液、並びにエリキシル剤及び同様の賦形薬が挙げられる。水性懸濁液向けの好適な分散又は懸濁化剤としては、例えばトラガント、アカシア、アルギン酸、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はゼラチンなどの合成及び天然ゴムが挙げられる。

【0125】

本願発明の化合物は、最適の医薬的な有効性を提供する投薬量で斯かる処置を必要とし

ている患者（動物及びヒト）に投与され得る。用量は、疾患の性質及び重症度、患者の体重、その後に患者が摂る特別食、同時薬物療法、及び当業者が認識する他の要素に依存して患者によって異なる。

【0126】

本発明の一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは癌の治療又は予防の方法に使用するためのものであって、前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルは、1日あたり2～200mg/kgの有効量の範囲内にあるか、又は前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルは、1日あたり2～200mg/kgの有効量の範囲内、1日あたり10～150mg/kgの有効量の範囲内、又は1日あたり20～100mg/kgの有効量の範囲内にある。前記日用量は、単回の用量で投与しても、又は複数の用量で投与してもよい。一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、2日間から1カ月の期間にわたり前記毎日の投与量で患者に投与される。別の実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、少なくとも2日間、好ましくは少なくとも3日間、好ましくは最長少なくとも50日間の期間にわたり前記毎日の投与量で患者に投与される。一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、最長1年、最長2年又は最長5年の期間にわたり前記毎日の投与量で患者に投与される。

10

【0127】

本発明の一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、癌を予防する方法において使用するためのものであって、そして、前記NK-1受容体アンタゴニストは経口的に投与され、前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルは、1日あたり2～200mg/kgの有効量の範囲内、又は前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルは、1日あたり2～200mg/kgの有効量の範囲内、1日あたり10～150mg/kgの有効量の範囲内、又は1日あたり20～100mg/kgの有効量の範囲内にある。前記日用量は、単回の用量で投与しても、又は複数の用量で投与してもよい。一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、2日間から1カ月の期間にわたり経口的に、前記毎日の投与量で患者に投与される。別の実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、少なくとも2日間、好ましくは少なくとも3日間、好ましくは最長少なくとも50日間の期間にわたり前記毎日の投与量で患者に投与される。一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、最長1年、最長2年又は最長5年の期間にわたり前記毎日の投与量で患者に投与される。[UK1][S/S2]。

20

30

【0128】

本発明の一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、癌を予防する方法において使用するためのものであって、そして、前記NK-1受容体アンタゴニストは静脈内に投与され、前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルは、1日あたり2～200mg/kgの有効量の範囲内、又は前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルは、1日あたり2～200mg/kgの有効量の範囲内、1日あたり10～150mg/kgの有効量の範囲内、又は1日あたり20～100mg/kgの有効量の範囲内にある。前記日用量は、単回の用量で投与しても、又は複数の用量で投与してもよい。一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、2日間から1カ月の期間にわたり静脈内に、前記毎日の投与量で患者に投与される。別の実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、少なくとも2日間、好ましくは少なくとも3日間、好ましくは最長少なくとも50日間の期間にわたり前記毎日の投与量で患者に投与される。一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、最長1年、最長2年又は最長5年の期間にわたり前記毎日の投与量で患者に投与される。[UK3]。

40

【0129】

本発明の別の実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、癌を予防する方法において使用するためのものであって、そして、前記NK-1受容体アンタゴニストは経口的に投与され、前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルは、1日あたり60～200mg/kgの有効量の範囲内、又は前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルは、1日あたり60超～200mg/kg未満の有効量の範囲内、又は1日あ

50

たり100～200mg/kgの有効量の範囲内、又は1日あたり100超～200mg/kg未満、若しくは1日あたり60～150mg/kgの有効量の範囲内、又は60超～150mg/kg未満の有効量の範囲内にある。前記日用量は、単回の用量で投与しても、又は複数の用量で投与してもよい。一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、2日間から1カ月の期間にわたり経口的に、前記毎日の投与量で患者に投与される。

【0130】

本発明の一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、癌を予防する方法において使用するためのものであって、そして、前記NK-1受容体アンタゴニストは静脈内に投与され、前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルは、1日あたり60～200_[S/S4]mg/kgの有効量の範囲内、又は前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルは、1日あたり60超～200mg/kg未満の有効量の範囲内、又は1日あたり100～200mg/kgの有効量の範囲内、又は1日あたり100超～200mg/kg未満、若しくは1日あたり60～150mg/kgの有効量の範囲内、又は60超～150mg/kg未満の有効量の範囲内にある。前記日用量は、単回の用量で投与しても、又は複数の用量で投与してもよい。一実施形態において、前記NK-1受容体アンタゴニストは、2日間から1カ月の期間にわたり静脈内に、前記毎日の投与量で患者に投与される。

10

【0131】

癌予防剤としての本発明の化合物の投薬量は、制吐薬として使用されるときの本発明の化合物の投薬量に比べてかなり高い。制吐薬としての投薬/投薬量は<3mg/kg/dである。癌予防薬として又は治療薬としての投薬は、好ましくは少なくとも2倍高い。癌予防薬として又は治療薬としての投薬は、好ましくは少なくとも5倍高い。癌予防薬として又は治療薬としての投薬は、好ましくは少なくとも10倍高い。癌予防薬として又は治療薬としての投薬は、好ましくは少なくとも20倍高い。

20

【0132】

本発明の内容は、癌を予防する方法に使用するための経口投与のための医薬組成物であって、医薬として許容される担体、及び1日に単回投与として又は1日に複数のより少量の投与で、すなわち、1錠剤あたり500mg以上のアプレピタント、少なくとも1錠剤あたり150mg超のアプレピタントで投与されるべき、少なくとも2mg/kg/dの有効量のNK-1受容体アンタゴニストとを含んでいる。それは、1錠剤あたり125mg超のアプレピタントを含んでいてもよい。

30

【0133】

本発明の内容は、癌を予防する方法に使用するための経口投与のための医薬組成物であって、医薬として許容される担体、及び1日に単回投与として又は1日に複数のより少量の投与で、すなわち、1錠剤あたり500mg以上のアプレピタント、少なくとも1錠剤あたり100～150mg超のアプレピタントで投与されるべき、少なくとも10mg/kg/dの有効量のNK-1受容体アンタゴニストとを含んでいる。それは、1錠剤あたり125mg超のアプレピタントを含んでいてもよい。

【0134】

本発明の内容は、癌を予防する方法に使用するための経口投与のための医薬組成物であって、医薬として許容される担体、及び1日に単回投与として又は1日に複数のより少量の投与で、すなわち、1錠剤あたり500mg以上のアプレピタント、少なくとも1錠剤あたり100～150mg超のアプレピタントで投与されるべき、少なくとも20mg/kg/dの有効量のNK-1受容体アンタゴニストとを含んでいる。それは、1錠剤あたり125mg超のアプレピタントを含んでいてもよい。

40

【0135】

本発明の内容は、癌を予防する方法に使用するための経口投与のための医薬組成物であって、医薬として許容される担体、及び1日に単回投与として又は1日に複数のより少量の投与で、すなわち、1錠剤あたり500mg以上のアプレピタント、少なくとも1錠剤

50

あたり200mg超のアプレピタントで投与されるべき、少なくとも60mg/kg/dの有効量のNK-1受容体アンタゴニストとを含んでいる。それは、1錠剤あたり1g超のアプレピタントを含んでいてもよい。

【0136】

よって、本発明の内容は、癌を予防する方法に使用するための、経口投与のための医薬組成物であり、200mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、経口投与のための医薬組成物であり、600mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。1日に一度投与される経口投与のための1つの単独の医薬組成物の代わりに、それぞれより少ないNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる、1日に投与される複数の組成物を用いることが可能である。これは経口投与を考慮するとより簡便であり得る。飲み込むのがより簡単になり得る。よって、本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、経口投与のための医薬組成物であり、200mg～2gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、経口投与のための医薬組成物であり、500mg～3gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、経口投与のための医薬組成物であり、600mg～3gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、経口投与のための医薬組成物であり、1から3g又は1から2gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。

【0137】

よって、本発明の内容は、癌を予防する方法に使用するための、経口投与のための医薬組成物であり、100～150mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、経口投与のための医薬組成物であり、100～150mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。1日に一度投与される経口投与のための1つの単独の医薬組成物の代わりに、それぞれより少ないNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる、1日に投与される複数の組成物を用いることが可能である。これは経口投与を考慮するとより簡便であり得る。飲み込むのがより簡単になり得る。よって、本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、経口投与のための医薬組成物であり、100～150mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、経口投与のための医薬組成物であり、100～150mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、経口投与のための医薬組成物であり、100～150mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、経口投与のための医薬組成物であり、100～150mgから10g又は100～150mgから10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。

【0138】

経口投与に好ましいNK-1受容体アンタゴニストのいくつかは：アプレピタント、カソピタント、マロピタント及びネツピタントを含む群から選択される。特定の一実施形態において、経口投与のための前記医薬組成物はアプレピタントを含んでいる。経口投与のための医薬組成物は：嚥下する、かみ砕く又は水中若しくは舌下で溶かす錠剤、カプセル剤及びチュアブルカプセル剤（胃又は腸管で溶解して薬物療法を放出するコーティングを伴う）、徐放又は持続放出錠剤及びカプセル剤（薬物を徐々に放出する）、散剤、顆粒剤、茶、ドロップ、液剤又はシロップを含めた様々な形態で経口投与のための医薬組成物として投与されてもよい。

【0139】

経口投与のための医薬組成物は、水性適用溶液中に懸濁されてもよい。例えば、アプレピタントは、斯かる水性適用溶液、例えば、Oraplus（登録商標）又はOrasweet（登録商標）中に懸濁されもよい。

【0140】

さらに、本発明の内容は、癌を予防する方法に使用するための、静脈内投与のための医薬組成物であり、200mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。静脈内適用のための斯かる医薬組成物は、適用前に溶解された固形の予備処方又はすぐに使用できる静脈内投与製剤のいずれかであり得る。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、静脈内投与のための医薬組成物であり、600mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。1日に一度投与される静脈内投与のための1つの単独の医薬組成物の代わりに、それぞれより少ないNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる、1日に投与される複数の組成物を用いることが可能である。これは前記NK-1受容体アンタゴニストの溶解性に依存し得る。よって、本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、静脈内投与のための医薬組成物であり、200mg～2gのNK-1受容体アンタゴニストを、あるいは、600mg～2gの予備処方として又はすぐに使用できる製剤のいずれかとして含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、静脈内投与のための医薬組成物であり、500mg～3gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、静脈内投与のための医薬組成物であり、600mg～3gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、静脈内投与のための医薬組成物であり、1から3g又は1から2gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。静脈内投与のための好ましいNK-1受容体アンタゴニストのいくつかは：ホスアプレピタント、カソピタント及びネツピタントを含む群から選択される。特定の一実施形態において、静脈内投与のための前記医薬組成物は、ホスアプレピタントを含んでいる。

10

20

【0141】

さらに、本発明の内容は、癌を予防する方法に使用するための、静脈内投与のための医薬組成物であり、100～160mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。静脈内適用のための斯かる医薬組成物は、適用前に溶解された固形の予備処方又はすぐに使用できる静脈内投与製剤のいずれかであり得る。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、静脈内投与のための医薬組成物であり、100～160mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。1日に一度投与される静脈内投与のための1つの単独の医薬組成物の代わりに、それぞれより少ないNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる、1日に投与される複数の組成物を用いることが可能である。これは前記NK-1受容体アンタゴニストの溶解性に依存し得る。よって、本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、静脈内投与のための医薬組成物であり、100～160mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを、あるいは、100～160mgから10gの予備処方として又はすぐに使用できる製剤のいずれかとして含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、静脈内投与のための医薬組成物であり、100～160mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、静脈内投与のための医薬組成物であり、100～160mg～10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。本発明の内容はまた、癌を予防する方法に使用するための、静脈内投与のための医薬組成物であり、100～160mgから10g又は100～160mgから10gのNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる。静脈内投与のための好ましいNK-1受容体アンタゴニストのいくつかは：ホスアプレピタント、カソピタント及びネツピタントを含む群から選択される。特定の一実施形態において、静脈内投与のための前記医薬組成物は、ホスアプレピタントを含んでいる。

30

40

【0142】

本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための医薬組成物であり、医薬として許容される担体には水が含まれる。

本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための医薬組成物であり、医薬として許容される担体には生理学的に許容されるの生理的食塩溶液が含まれる。

本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための医薬組成物であり、前記医

50

薬組成物は、単独治療薬として、すなわち、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせずに使用されるべきである。

【0143】

本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための医薬組成物であり、前記医薬組成物は、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせ使用されるべきである。

本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための医薬組成物である、前記別の抗癌又は癌予防薬剤は化学療法薬である。他の癌予防薬剤及び化学療法薬は先に言及されている。

【0144】

本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、2日間、そして、最長1カ月の期間にわたり患者に投与される。本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための医薬組成物であって、前記医薬組成物は、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも10日間、30日間、若しくは少なくとも50日間の期間にわたり、又は最長1年間、最長2年間、若しくは最長5年間の期間にわたり患者に投与される。

【0145】

本発明の内容は、アポトーシスを誘導するために癌を予防する方法において使用するための本発明による医薬組成物である。

本発明の内容は、特に腫瘍細胞増殖及び血管新生の阻害のために癌を予防する方法において使用するための本発明による医薬組成物である。

本発明の内容は、腫瘍細胞の遊走を抑制するために癌を予防する方法において使用するための本発明による医薬組成物である。

【0146】

本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための本発明による医薬組成物であって、前記医薬組成物は、1カ月間、特に2週間、1週間、より詳しく述べると、2日間の期間にわたり患者に投与される。

本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するための本発明による医薬組成物であって、前記医薬組成物は、少なくとも2日間、少なくとも3日間、少なくとも10日間、少なくとも30日間、若しくは少なくとも50日間の期間にわたり、又は最長1年間、最長2年間、若しくは最長5年間の期間にわたり患者に投与される。

一実施形態において、本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するためのNK1受容体アンタゴニストであって、前記NK1受容体アンタゴニストは、癌に罹患するリスクが高い対象に投与される。

【0147】

癌になるリスクが高い対象は、癌から回復した対象であってもよい。よって、本発明の対象は、癌を予防する方法において使用するためのNK1受容体アンタゴニストであって、前記NK1受容体アンタゴニストは、癌から回復した対象に投与される。よって、本発明の対象は、癌を予防する方法において使用するためのNK1受容体アンタゴニストであって、前記NK1受容体アンタゴニストは、癌の再発を予防するために対象に投与される。

【0148】

癌に罹患するリスクが高い対象は、乳癌から回復した女性であってもよく、そして前記NK1受容体アンタゴニストは、癌の再発を予防するために対象に投与される。一実施形態において、前記女性はトリプルネガティブ乳癌に罹患した。一実施形態において、前記女性は、化学療法薬によって不利な副作用を呈する可能性がある。前記NK1受容体アンタゴニストは、例えばアプレピタント又はホスアプレピタントであってもよい。それは、先に言及した化学療法薬、例えばタモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール、及び／又はエキセメスタンとの組み合わせ無しに又はそれらと共に投与され得る。

【0149】

本発明の内容は、癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニ

スト又は癌を予防する方法において使用するための本発明による医薬組成物であって、前記NK-1受容体アンタゴニスト又は前記医薬組成物は、好ましくは5年以内に>3%、好ましくは5年以内に10%、より好ましくは5年以内に30%、より好ましくは5年以内に50%、最も好ましくは5年以内に80%の、癌を患っていないが癌に罹患するリスクが高い対象に投与され、前記対象は、これらの群に限定されるものではないが、これらの群のうちの1若しくは複数から選択される：

- 癌に罹患していたが、癌から回復した対象、
- 乳癌に罹患していたが、癌から回復した対象、
- ホルモン補充療法HRTを受けているか又は5年間より長く大HRTを受けている女性対象、

10

【0150】

- 癌に罹患する遺伝的素質を有する対象、例えばBRCA突然変異を有する女性対象、
- 癌に罹患した家族歴を有する対象、
- 例えば、糖尿病などの癌を発症する高いリスクに関係する疾患の既往歴又は罹患率を有する対象、
- 喫煙している又は喫煙した対象、
- スコアベースで癌に罹患する高いリスクを有する対象、
- 空腹時(fasting)血液サンプルにおいて高いプロニューロテンシンレベルを有する女性対象、
- 血液サンプルにおいて低レベルの、MRPENKを含めたPENK又はその断片を有する(女性)の対象。

20

【0151】

特定の期間内に様々な種類の癌を発症する個々のリスクを予測するために、アルゴリズム(リスクスコア)を開発した(例えば、http://yourdiseaserisk.wustl.edu/YDRDefault.aspx?ScreenControl=YDRGeneral&ScreenName=YDRCancer_Index, <https://www3.mdanderson.org/publicedu/prevention/>を参照のこと)。

【0152】

アルゴリズムは、特定の期間内に乳癌を発症する個々のリスクを予測するために開発した。一例は、乳癌リスク評価ツール(<http://www.cancer.gov/bcrisktool/>)である。乳癌リスク評価ツールは、NCI癌疫学及び遺伝学部門の生物統計学科の主任研究員であるDr. Mitchell Gailにちなんで名付けられた「Gailモデル」として知られている統計モデルに基づいている。このモデルは、女性自身の個人的病歴(以前の乳房生検の数および以前の乳房生検標本における非定型過形成の存在)、女性自身の妊娠歴(月経開始年齢および初産年齢)、および女性の一等親血縁者(母親、姉妹、娘)間での乳癌歴を用いて、特定の期間にわたって浸潤性乳癌を発症するリスクを推定するものである。このモデルの開発には、35~74歳の280,000人の女性が参加した米国国立癌研究所(NCI)と米国癌協会(American Cancer Society)との共同の乳癌スクリーニング研究であるBreast Cancer Detection Demonstration Project(BCDDP)からのデータと、NCIのSurveillance, Epidemiology, and End Results(SEER)プログラムからのデータが用いられた。アフリカ系アメリカ人女性の予測値は、Women's Contraceptive and Reproductive Experiences(CARE)研究からのデータとSEERからのデータがベースになった。CAREの参加者には、浸潤性乳癌に罹患した女性1,607人と非罹患女性1,637人が含まれていた。米国のアジア系及び太平洋諸島系女性の予測値は、Asian American Breast Cancer Study(AABCS)及びSEERデータからのデータがベースになった。AABCSの参加者には、浸潤性乳癌に罹患したアジア系及び太平洋諸島系女性597人と乳癌非罹患女性966人が含まれていた。

30

40

【0153】

Gailモデルは白人女性の大規模集団において試験されており、乳癌リスクの正確な推定値を提供することが示されている。言い換えれば、このモデルは白人女性に「妥当である」ことが確認されている。これはまた、アフリカ系アメリカ人女性についてもWomen'

50

s Health Initiativeからのデータで試験されており、このモデルは十分に機能するものの、以前に生検を受けたアフリカ系アメリカ人女性ではリスクを過小評価する可能性がある。このモデルはWHI及びSEERからのデータでアジア系及び太平洋諸島系女性について妥当であることが確認されている。

【0154】

Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Shairer C, Mulvihill JJ: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 81(24):1879-86, 1989.

Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, Wieand HS: Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. J Natl Cancer Inst 91(18):1541-8, 1999. 10

【0155】

Gail MH, Costantino JP, Bryant J, Croyle R, Freedman L, Helzlsouer K, Vogel V: Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. J Natl Cancer Inst 91(21):1829-46, 1999.

Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA: Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. J Natl Cancer Inst 93(5):358-66, 2001.

【0156】

Gail MH, Costantino JP, Pee D, Bondy M, Newman L, Selvan M, Anderson GL, Malone KE, Marchbanks PA, McCaskill-Stevens W, Norman SA, Simon MS, Spirtas R, Ursin G, and Bernstein L. Projecting Individualized Absolute Invasive Breast Cancer Risk in African American Women. J Natl Cancer Inst 99(23):1782-1792, 2007. 20

Matsuno RK, Costantino JP, Ziegler RG, Anderson GL, Li H, Pee D, Gail MH. Projecting Individualized Absolute Invasive Breast Cancer Risk in Asian and Pacific Island American Women. J Natl Cancer Inst 2011. doi:10.1093/jnci/djr154.

【0157】

一般に、ホルモン補充療法とは、一連の医学的処置の中で、天然のホルモンの不足を補うか又は天然のホルモンを他のホルモンで置き換えるために患者がホルモンを投与されるあらゆる形態のホルモン療法を指す (http://en.wikipedia.org/wiki/Hormone_replacement_therapy)。閉経期向けのホルモン補充療法は、処置が減少している循環エストロゲン及びプロゲステロンホルモンの減少を原因とする不快症状を予防し得る、又は外科的に若しくは若年性更年期の場合には、それは寿命を延ばすことができ、そして、認知症の発生を低減し得るという考えに基づいている。それは人工的にホルモンレベルを上げるように設計された1若しくは複数の薬物療法群の使用を伴う。関与する主なホルモントイプは、エストロゲン、プロゲステロン又はプロゲステンであり、そして時には、テストステロンである。それは治療法よりむしろ「処置」と言われることが多い。 30

【0158】

癌になるリスクが高い対象は、癌及び／又は今日知られている（例えば、喫煙、例えば糖尿病などの別の有病率の高い疾患、高いプロニューロテンシン、低いプロエンケファリン）若しくは将来的に知られるようになるその他の危険因子を発症する遺伝的傾向を有する対象であってもよい。 40

癌になるリスクが高い前記対象は、高レベルのプロニューロテンシンを有する空腹時の女性対象であってもよい。癌に罹患するリスクが高い女性対象は、次のように識別され得る：

—前記女性対象から得られた体液中のプロニューロテンシン又は少なくとも5つのアミノ酸から成るその断片のレベルを測定し；そして

—前記プロニューロテンシン又はその断片と、癌に罹患するリスクとを相関させ、高いレベルが癌に罹患するリスクが高いことを予測する。

【0159】

癌に罹患するリスクが高い女性対象を識別することに関する特定の一実施形態において、前記癌は乳癌、肺癌、膵臓癌及び結腸癌を含む群から選択される。

プロニューロテンシンが、癌に罹患していない女性対象が癌に罹患するリスクを予測するための女性にとって強力且つ非常に有意なバイオマーカーであることが示され、これはWO 2013 132089 A2に記載された。WO 2013 132089 A2を参照により本明細書中に援用する。

【0160】

癌に罹患するリスクが高い女性対象を識別することに関する特定の一実施形態は、癌に罹患していない女性対象が癌に罹患するリスクを予測する方法であって、以下のステップ：

—前記女性対象から得られた体液中のプロニューロテンシン1-117若しくは少なくとも5つのアミノ酸を含んでいる断片又はプロニューロテンシン1-117含有ペプチドのレベルを測定し；そして

—癌に罹患するリスクと、前記プロニューロテンシン1-117、その断片又はプロニューロテンシン1-117含有ペプチドのレベルとを、高いレベルが癌に罹患するリスクが高い予測となるように関連づけること、

を含み、前記癌は乳癌、肺癌、膵臓癌及び結腸癌を含む群から選択される。

【0161】

本発明の特定の実施形態において、前記癌は乳癌である。

「高いレベル」という用語は、特定の閾値レベルを上回るレベルを意味する。特定の実施形態において、プロニューロテンシン、特にプロニューロテンシン1-117若しくはその断片、又はプロニューロテンシン1-117含有ペプチドのレベルは、免疫学的アッセイで計測される。より詳しく述べると、免疫学的アッセイは、Ernst et al. Peptides 27 (2006) 1787-1793に記載されているように使用される。プロニューロテンシン若しくは少なくとも5つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン1-117含有ペプチドのレベルを測定するのに有用である免疫学的アッセイは、実施例2の概要のステップを含み得る。すべての閾値及び値は、実施例2に従って使用される試験及び校正の観点から理解されるべきである。当業者は、閾値の絶対値が使用される校正によって影響を受けるであろうことを知っている可能性もある。このことは、本明細書中に与えられるすべての値及び閾値が、本明細書中で使用される校正に照らして理解されるべきであることを意味している（実施例2）。ヒトプロニューロテンシン校正物質は、ICI-Diagnostics, Berlin, Germanyで入手可能である。あるいは、アッセイは、合成又は遺伝子組み換えプロニューロテンシン1-117若しくはその断片によって校正されてもよい（Ernst et al., 2006もまた参照のこと）。

【0162】

本発明の方法に従って、女性の対象が乳癌に罹患するリスクを決定するため、あるいは女性の対象における乳癌を診断するための閾値は、78 pmol/l超のプロニューロテンシンであり、好ましい閾値は100 pmol/l超、さらに好ましい閾値は150 pmol/l超である。特定の実施形態において、前記閾値は約100 pmol/lである。これらの閾値は、先に触れた校正法に関係している。前記閾値を上回るプロニューロテンシン値は、対象が癌に罹患する高いリスクを有していること、又は既に癌であることを意味する。

【0163】

プロニューロテンシン、Proニューロテンシン1-117又はその断片は、以下の配列番号の配列から選択され得る：

配列番号1（プロニューロテンシン1-147）

SDSEEMKAL EADFLTNMHT SKISKAHVPS WKMTLLNVCS LVNNLNSPA EETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGF SLEAMLT IYQLHKICH S RAFQHWELIQ EDILDTGNDK NGKEEVIK R K IPYILKRQLY ENKPRRPYIL KRDSYY Y

【0164】

配列番号 2 (プロニューロテンシン 1-125 (長いニューロメジン N))

SDSEEEMKAL EADFLTNMHT SKISKAHVPS WKMTLLNVCS LVNNLNPAE ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGF
SLEAMLT IYQLHKICHs RAFQHWELIQ EDILDTGNDK NGKEEVI KR KIPYIL

【0165】

配列番号 3 (ニューロメジン N)

KIPYIL

配列番号 4 (ニューロテンシン)

pyroQLYENKPRRP YIL

【0166】

配列番号 5 (プロニューロテンシン 1-117)

SDSEEEMKAL EADFLTNMHT SKISKAHVPS WKMTLLNVCS LVNNLNPAE ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGF
SLEAMLT IYQLHKICHs RAFQHWELIQ EDILDTGNDK NGKEEVI

配列番号 6 (プロニューロテンシン 1-132)

SDSEEEMKAL EADFLTNMHT SKISKAHVPS WKMTLLNVCS LVNNLNPAE ETGEVHEEEL VARRKLPTAL DGF
SLEAMLT IYQLHKICHs RAFQHWELIQ EDILDTGNDK NGKEEVIKRK IPYILKRQLY EN

【0167】

配列番号 7 (プロニューロテンシン 120-140)

KIPYILKRQL YENKPRRPYI L

配列番号 8 (プロニューロテンシン 120-147)

KIPYILKRQL YENKPRRPYIL KRDSYYY

配列番号 9 (プロニューロテンシン 128-147)

QLYENKPRRP YILKRDSYYY

【0168】

癌に罹患していない女性の対象が癌に罹患するリスクを予想させる、体液中のプロニューロテンシン 1-117 若しくは少なくとも 5 つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン 1-117 含有ペプチドのレベルは、小腸から放出されてもよい。当該女性の対象が癌に罹患していない場合、それは癌細胞から放出されなくてもよい。小腸からのニューロテンシンの放出は、食物摂取、特に脂肪によって刺激され、消化管運動及び胆汁や胆汁分泌を調整することが知られている。プロニューロテンシン 1-117 及びその断片又はプロニューロテンシン 1-117 含有ペプチドは、ニューロテンシン及びプロニューロテンシン 1-117 とその断片又はプロニューロテンシン 1-117 含有ペプチドは、プロニューロテンシンから等モル量で放出されるので、放出されたニューロテンシンの代用マーカーとして使用される。

【0169】

癌に罹患するリスクが高い女性対象を識別する前記方法の一実施形態において、体液中のプロニューロテンシン若しくは少なくとも 5 つのアミノ酸から成るその断片又はプロニューロテンシン 1-117 含有ペプチドは、プロニューロテンシン若しくは少なくとも 5 つのアミノ酸から成るその断片又はプロニューロテンシン 1-117 含有ペプチドの空腹時レベルである。空腹時レベルとは、サンプリング前 12 時間に食物摂取がないことを意味する。

【0170】

体液は、血液、血清、血漿、尿、脳脊髄液 (c s f) 及び唾液を含む群から選択され得る。

別の実施形態において、前記女性対象は、癌に罹患する以前に診断されており、且つ、前記女性対象から体液サンプルを採取する時点では、癌は回復していて、そして、癌の再発のリスクが判断されるか、あるいは癌の再発が予測される。

【0171】

特定の実施形態において、プロニューロテンシン、特にプロニューロテンシン 1-117 若しくはその断片、又はプロニューロテンシン 1-117 含有ペプチドのレベルは、免疫学的アッセイで計測される。より詳しく述べると、免疫学的アッセイは、Ernst et al.

10

20

30

40

50

Peptides 27 (2006) 1787-1793に記載されているように使用される。プロニューロテンシン若しくは少なくとも5つのアミノ酸から成るその断片、又はプロニューロテンシン1-117含有ペプチドのレベルを測定するのに有用である免疫学的アッセイは、実施例2の概要のステップを含み得る。すべての閾値及び値は、実施例2に従って使用される試験及び校正の観点から理解されるべきである。当業者は、閾値の絶対値が使用される校正によって影響を受けるであろうことを知っている可能性もある。このことは、本明細書中に与えられるすべての値及び閾値が、本明細書中で使用される校正に照らして理解されるべきであることを意味している（実施例2）。ヒトプロニューロテンシン校正物質は、ICI-Diagnostics, Berlin, Germanyで入手可能である。あるいは、アッセイは、合成又は遺伝子組み換えプロニューロテンシン1-117若しくはその断片によって校正されてもよい（Ernst et. al, 2006もまた参照のこと）。 10

【0172】

本発明の方法に従って、女性の対象が乳癌に罹患するリスクを決定するための閾値は、78 pmol/l超のプロニューロテンシンであり、好ましい閾値は100 pmol/l超、さらに好ましい閾値は150 pmol/l超である。特定の実施形態において、前記閾値は約100 pmol/lである。高いリスクの対象を識別するために、閾値は180 pmol/Lであっても、又は200 pmol/Lであってもよい。これらの閾値は、先に触れた校正法に関係している。前記閾値を上回るプロニューロテンシン値は、対象が癌に罹患する高いリスクを有していることを意味する。

【0173】

本発明の一実施形態において、癌に罹患するリスクが高い女性対象を識別する前記方法は、女性対象における乳癌に罹患するリスクを監視するために、又は処置又は予防の経過を監視するために複数回おこなわれる。特定の一実施形態において、前記監視は、採用される予防及び／又は治療手段に対する前記女性対象の応答を評価するために行われる。 20

癌に罹患するリスクが高い前記対象は、低レベルのプロエンケファリン（PENK）又はMRPENKを含めたその断片を有する女性又は男性対象であってもよい。癌に罹患するリスクが高い女性又は男性対象は、次のようにして識別され得る：

—前記女性対象から得られた体液中のプロエンケファリン（PENK）又は少なくとも5アミノ酸から成るMRPENK、Leu-エンケファリン及びMet-エンケファリンを含めたその断片のレベルを測定し；そして 30

—癌に罹患するリスクと、前記プロエンケファリン又はその断片のレベルとを、低いレベルが癌に罹患するリスクが高い予測となるように関連づけること、を含む。

【0174】

プロエンケファリン（PENK）又はMRPENKを含めたその断片を使用することによる、癌に罹患するリスクが高い女性又は男性対象を識別する方法について、癌の例は、乳癌、肺癌、膵臓癌及び結腸癌を含む群から選択され得る。前記方法の特定の実施形態において、前記癌は乳癌である。前記方法の別の特定の実施形態において、前記癌は肺癌である。

【0175】

プロエンケファリンの断片という用語はまた、Leu-エンケファリン及びMet-エンケファリンも含むことが理解されるべきである。プロエンケファリン（PENK）又はMRPENKを含めたその断片を使用することによる、癌に罹患するリスクが高い女性対象を識別する方法は、acquire癌（acquire cancer）、例えば、肺癌、乳癌などに対する女性の感受性の決定である。「低いレベル」という用語は、特定の閾値レベルを下回るレベルを意味する。体液は、血液、血清、血漿、尿、脳脊髄液（csf）及び唾液を含む群から選択され得る。 40

【0176】

本明細書中で使用される場合、「対象」という用語、生きているヒト又はヒト以外の生物を指す。好ましくは本明細書中では対象は、ヒト対象である。 50

別の実施形態において、前記女性又は男性対象は、癌に罹患していると以前に診断されており、そして、体液サンプルが前記女性対象から採取された時点で、回復しており、そしてプローエンケファリン（P E N K）又はM R P E N K及び／又はプローニューロテンシンを含めたその断片を使用することによって、癌の再発のリスクが判断されるか、あるいは癌の再発が予測される。

【0177】

体液中で測定し得るプローエンケファリンは、以下の配列を有する：

配列番号1、（プローエンケファリン（1－243））

ECSQDCATCSYRLVRPADINFLACVMECEGKLPSLKIWETCKELLQLSKPELPQDGTSTL RENSKEEESHLLAKRYGGF
MKRYGGFMKKMDELYPMEPEEEANGSEILAKRYGGFMKKDAEEDDSLANSDDLKELLETDGDNRRERSHHQDGSNDNEEV
KRYGGFMRGLKRSPQLEDEAKELQKRYGGFMRRVGRPEWWMDYQKRYGGFLKRFAEALPSDEEGESYSKEVPEMEKRYGG
F MRF

10

【0178】

体液中で測定し得るプローエンケファリンの断片は、例えば、以下の断片の群から選択される。

配列番号2（シンエンケファリン、プローエンケファリン1－73）。

ECSQDCATCSYRLVRPADINFLACVMECEGKLPSLKIWETCKELLQLSKPELPQDGTSTL
RENSKEEESHLLA

【0179】

配列番号3（M e t－エンケファリン）

YGGFM

配列番号4（L e u－エンケファリン）

YGGFL

配列番号5（プロエンケファリン90－109）

MDELYPMEPEEEANGSEILA

【0180】

配列番号6（プローエンケファリン119－159、中領域プローエンケファリン断片、M R P E N K）

DAEEDDSLANSDDLKELLETDGDNRRERSHHQDGSNDNEEV

配列番号7（M e t－エンケファリン－A r g－G l y－L e u）

YGGFMRGL

配列番号8（プローエンケファリン172－183）

SPQLEDEAKELQ

【0181】

配列番号9（プローエンケファリン193－203）

VGRPEWWMDYQ

配列番号10（プローエンケファリン213－234）

FAEALPSDEEGESYSKEVPEME

【0182】

配列番号11（プローエンケファリン213－241）

FAEALPSDEEGESYSKEVPEMEKRYGGF M

配列番号12（M e t－エンケファリン－A r g－P h e）

YGGFMRF

【0183】

L e u－エンケファリン及びM e t－エンケファリンを含むプローエンケファリン又はその断片のレベルを決定は、プローエンケファリン又はL e u－エンケファリン及びM e t－エンケファリンを含む、その断片に向けての免疫反応性が決定されることを意味し得る。結合の領域に依存する、L e u－エンケファリン及びM e t－エンケファリンを含むプローエンケファリン又はその断片の決定のために使用される結合剤は、上に示した分子の1つ以上に結合してもよい。これは、当業者に明らかである。

50

【0184】

従って、癌に罹患するリスクが高い対象を識別する方法によれば、任意の上記ペプチド及びペプチド断片のアミノ酸配列（すなわち、プローエンケファリン（PENK）及び任意の配列番号1～12による断片）内の領域に結合する少なくとも1つの結合剤を使用することによる免疫反応性分析物のレベルは、前記対象から得た体液において決定し；そして、臨床的関連の特定の実施形態と関連させる。

【0185】

癌に罹患するリスクが高い対象を識別する方法のより具体的な実施形態において、MRPENKのレベルが決定される（配列番号6：プローエンケファリン119-159、中領域プローエンケファリン断片、MRPENK、DAEEDDSLANSDDLKELLLETGDNREERSHHQDGS DNEEV S）。より具体的な実施形態において、MR-PENKに結合する少なくとも1つの結合剤を使用することによる免疫反応性分析物のレベルが決定され、そして本願発明による臨床的関連の特定の実施形態と関連させる。

10

【0186】

プローエンケファリン又はLeu-エンケファリン及びMet-エンケファリン又はそれらの断片を含むその断片のレベルの決定は、プローエンケファリン又はLeu-エンケファリン及びMet-エンケファリンを含む、その断片に向けての免疫反応性が決定されることを意味し得る。結合の領域に依存する、Leu-エンケファリン及びMet-エンケファリンを含むプローエンケファリン又はその断片の決定のために使用される結合剤は、上に示した分子の1つ以上に結合してもよい。これは、当業者に明らかである。本願発明の他の実施形態において、断片は、Leu-エンケファリン又はMet-エンケファリンでなく、本願発明の他の実施形態において、プローエンケファリン又はLeu-エンケファリン及びMet-エンケファリンを含まない、その断片に向けての免疫反応性が決定される。

20

【0187】

癌に罹患するリスクが高い対象を識別する方法のより特定の実施形態において、MRPENKのレベル（配列番号6：プローエンケファリン119-159、中領域プローエンケファリン断片、MRPENK）が測定される。

【0188】

特定の実施形態において、プローエンケファリン又はその断片のレベルは、プローエンケファリン又はその断片に結合する抗体又は抗体の断片を使用するイムノアッセイで測定される。プローエンケファリン又は少なくとも5つのアミノ酸のその断片を決定するために有用であり得るイムノアッセイは、実施例3で概説されるステップを含んでもよい。すべての閾値及び値は、実施例3に従って使用される試験及びキャリブレーションに対する相関について理解されなければならない。当業者は、閾値の絶対値が、使用されるキャリブレーションによって影響されるかもしれないことを理解しているであろう。これは、本願明細書中で与えられたすべての値及び閾値が、本願明細書中で使用されるキャリブレーション（実施例3）の文脈において理解されるべきであることを意味する。

30

【0189】

特定の実施形態において、プローエンケファリン又はその断片のレベルは、以下で詳細に記載されるような、プローエンケファリン又はその断片に結合する、アプタマー、非-Igスキャフォールドを含む群から選択される結合剤を使用するアッセイで測定される。

40

【0190】

プローエンケファリン又はその断片のレベルを決定するために使用され得る結合剤は、少なくとも107M-1、好ましくは、108M-1のプローエンケファリンに対する親和定数、好ましい親和定数は、109M-1超、最も好ましくは、1010M-1超を示す。当業者は、化合物のより高い用量を適用することによってより低い親和性を補うと考えられ得、そしてこの測定が、本願発明の範囲外につながることを理解する。結合親和性は、分析サービス、例えば、Biaffin Kassel Germany (<http://www.biaffin.com/de/>) として提供

50

されるBiacoreを使用して決定されてもよい。

【0191】

ヒトプロエンケファリン対照サンプルは、ICI-Diagnostics, Berlin, Germany <http://www.ici-diagnostics.com/>から入手し得る。アッセイは、また、合成（本願発明者等の実験では、本願発明者等は、合成MRPENK、配列番号6を使用）又は組み換えプロエンケファリン又はその断片によってキャリブレーションしてもよい。

【0192】

本願発明の方法に従って、女性対象において乳癌になるリスクを決定し、又は女性対象における乳癌を診断するための閾値は、100 pmol/l PENK未満、50 pmol/l未満、より好ましくは、40.4 pmol/l未満である。特定の実施形態において、前記閾値は、約40.4 pmol/lである。高リスク対象を識別するために、レベルは44 pmol/L又は35 pmol/Lであってもよい。これらの閾値は、上記のキャリブレーション法に関連する。前記閾値未満のPENK値は、対象が、癌にかかる増大したリスクを有し、又はすでに癌に罹患していることを意味する。

10

【0193】

MRPENKのレベルを測定するのに使用され得るアッセイは、Ernst A, Kohrle J, Bergmann A. Peptides. 2006 Jul;27(7):1835-40 Ernst, Peptidesに記載されている。

本発明の一実施形態において、前記方法は、女性対象において乳癌に罹患するリスクを監視するために、又は処置の経過を監視するために複数回おこなわれる。特定の一実施形態において、前記監視は、採用される予防及び／又は治療手段に対する前記女性対象の応答を評価するために行われる。

20

【0194】

あるいは、任意の上記検体のレベルが、他の解析法、例えば質量分析装置によって測定されてもよい。

【0195】

以下の内容は本発明の一部である：

1. 癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

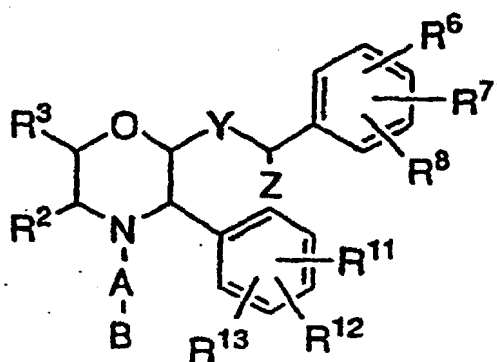
【0196】

2. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、癌を予防する方法において使用するための、式(I)

30

【0197】

【化33】



式(I)

40

の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）、

又はその互変異性体、

又は医薬として許容されるその塩もしくはその互変異性体の医薬として許容される塩であ

50

る、請求項 1 に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニストであって、前記式中、

【0198】

R^2 及び R^3 は独立に以下から成る群：

- (1) 水素
- (2) 非置換であるか、又は以下：
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) オキソ、
 - (c) C_{1-6} アルコキシ、
 - (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
 - (e) フェニル、
 - (f) -CN、
 - (g) ハロ、
 - (h) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は独立に、
 - i. 水素、
 - ii. C_{1-6} アルキル、
 - iii. ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、及び
 - iv. フェニル

選択される)、

- (i) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (j) $-NR^9CO_2R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (k) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (l) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (m) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

【0199】

(3) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) C_{1-6} アルコキシ、
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) -CN、
- (g) ハロ、
- (h) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (i) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (j) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、

【0200】

(4) C_{2-6} アルキニル；

(5) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) C_{1-6} アルコキシ、
- (c) C_{1-6} アルキル、
- (d) C_{2-5} アルケニル、
- (e) ハロ、
- (f) -CN、
- (g) $-NO_2$ 、
- (h) $-CF_3$ 、
- (i) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ (ここで、 m 、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおり

10

20

30

40

50

である)、

- (j) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (k) $-NR^9CO_2R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (l) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (m) $-CO_2NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (n) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (o) $-CO_2$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、
から選択されるか、あるいは、

【0201】

基 R^2 及び R^3 は一緒に結合されて、以下から成る群：

- (a) シクロペンチル、
- (b) シクロヘキシル、
- (c) フェニル、

から選択される炭素環式環を形成し、

ここで、前記炭素環式環は、非置換であるか、又は以下：

- (i) C_{1-6} アルキル、
- (ii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iii) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (iv) ハロ、及び
- (v) トリフルオロメチル、

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されるか、あるいは、

【0202】

基 R^2 及び R^3 は一緒に結合されて、以下から成る群：

- (a) ピロリジニル、
- (b) ピペリジニル、
- (c) ピロリル、
- (d) ピリジニル、
- (e) イミダゾリル、
- (f) フラニル、
- (g) オキサゾリル、
- (h) チエニル、及び
- (i) チアゾリル、

から選択されるヘテロ環を形成し、

【0203】

ここで、前記ヘテロ環は、非置換であるか、又は以下：

- (i) C_{1-6} アルキル、
- (ii) オキソ、
- (iii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iv) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (v) ハロ、及び
- (vi) トリフルオロメチル；

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されており、

【0204】

R^6 、 R^7 及び R^8 は独立に、以下から成る群：

- (1) 水素；
- (2) 非置換であるか、又は以下：
 - (a) ヒドロキシ、
 - (b) オキソ、
 - (c) C_{1-6} アルコキシ、

10

20

30

40

50

- (d) フェニル-C₁₋₃アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) -CN、
- (g) ハロ、
- (h) -NR⁹R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (i) -NR⁹COR¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (j) -NR⁹CO₂R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (k) -CONR⁹R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (l) -COR⁹ (ここで、R⁹は先に規定されたとおりである)、及び
- (m) -CO₂ (ここで、R⁹は先に規定されたとおりである)

10

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されたC₁₋₆アルキル、

【0205】

(3) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) C₁₋₆アルコキシ、
- (d) フェニル-C₁₋₃アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) -CN、
- (g) ハロ、
- (h) -CONR⁹R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (i) -COR⁹ (ここで、R⁹は先に規定されたとおりである)、
- (j) -CO₂ (ここで、R⁹は先に規定されたとおりである)

20

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されたC₂₋₆アルケニル、

【0206】

(4) C₂₋₆アルキニル；

(5) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) C₁₋₆アルコキシ、
- (c) C₁₋₆アルキル、
- (d) C₂₋₅アルケニル、
- (e) ハロ、
- (f) -CN、
- (g) -NO₂、
- (h) -CF₃、
- (i) -(CH₂)_m-NR⁹R¹⁰ (ここで、m、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (j) -NR⁹COR¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (k) -NR⁹CO₂R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (l) -CONR⁹R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (m) -CO₂NR⁹R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰は先に規定されたとおりである)、
- (n) -COR⁹ (ここで、R⁹は先に規定されたとおりである)、
- (o) CO₂ (ここで、R⁹は先に規定されたとおりである)

30

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、

【0207】

- (6) ハロ
- (7) -CN
- (8) -CF₃
- (9) -NO₂
- (10) -SR¹⁴ (ここで、R¹⁴は水素又はC₁₋₅アルキルである)、

40

50

- (11) $-SO R^{14}$ (ここで、 R^{14} は水素又は C_{1-5} アルキルである)、
- (12) $-SO_2 R^{14}$ (ここで、 R^{14} は水素又は C_{1-5} アルキルである)、
- (13) $-NR^9 COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (14) $-CONR^9 COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (15) $-NR^9 R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (16) $NR^9 CO_2 R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (17) ヒドロキシ、
- (18) C_{1-6} アルコキシ、
- (19) COR^9 (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (20) $CO_2 R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (21) 2-ピリジル、
- (22) 3-ピリジル、
- (23) 4-ピリジル、
- (24) 5-テトラゾリル、
- (25) 2-オキサゾリル、及び
- (26) 2-チアゾリル、

10

から選択され、

【0208】

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は、 R^6 、 R^7 及び R^8 の規定から独立に選択され、

Aは、以下から成る群：

20

(1) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) C_{1-6} アルコキシ、
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) $-CN$ 、
- (g) ハロ (ここで、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードである)、
- (h) $-NR^9 R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (i) $-NR^9 COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (j) $-NR^9 CO_2 R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (k) $-CONR^9 R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (l) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び
- (m) $-CO_2$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

30

から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

【0209】

(2) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ
- (b) オキソ
- (c) C_{1-6} アルコキシ
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ
- (e) フェニル
- (f) $-CN$
- (g) ハロ
- (h) $-CONR^9 R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (i) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び
- (j) CO_2 (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

40

から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、及び

【0210】

- (3) C_{2-6} アルケニル、

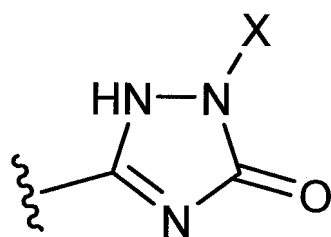
50

から選択され、

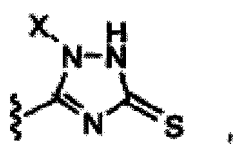
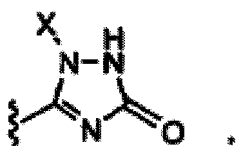
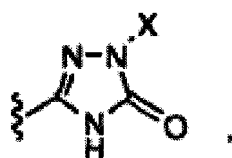
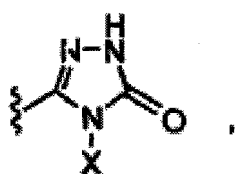
Bは、複素環化合物であり、ここで、前記複素環化合物は以下から成る群：

【0211】

【化34】



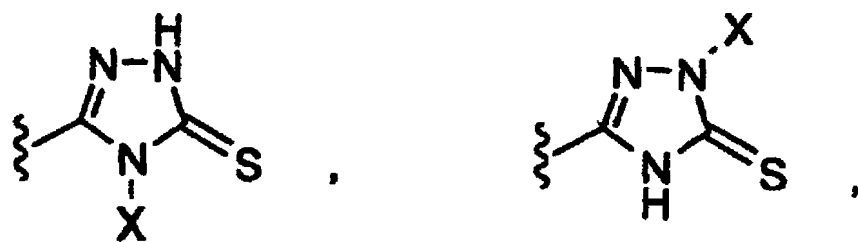
10



20

【0212】

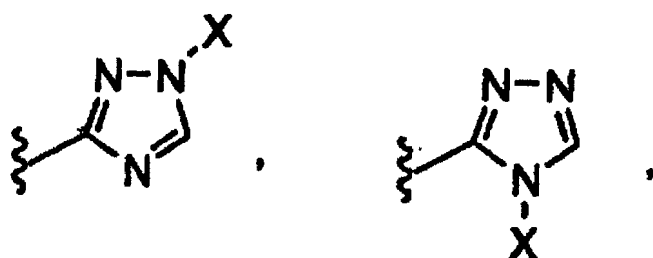
【化 3 5】



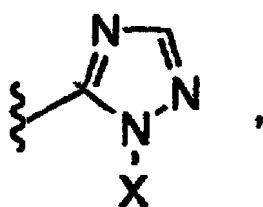
10



20

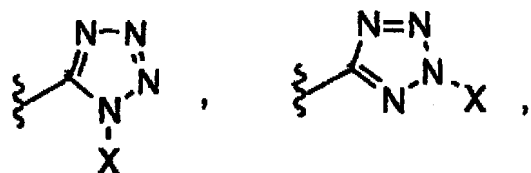


30

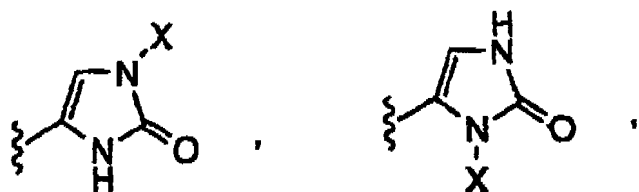


【 0 2 1 3 】

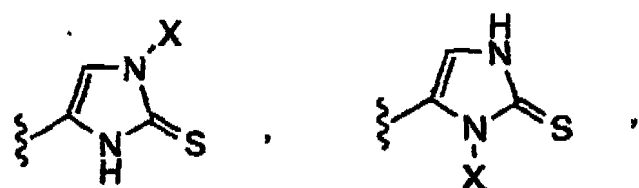
【化 3 6】



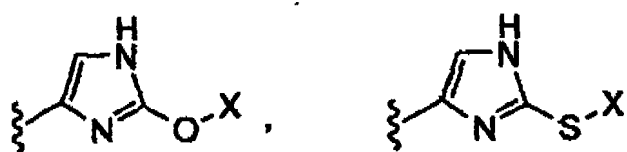
10



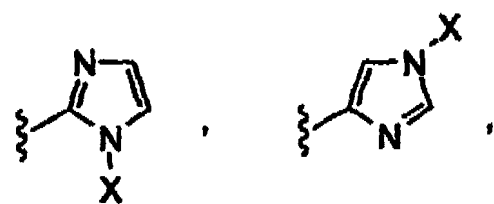
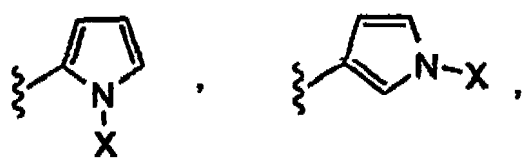
20



30

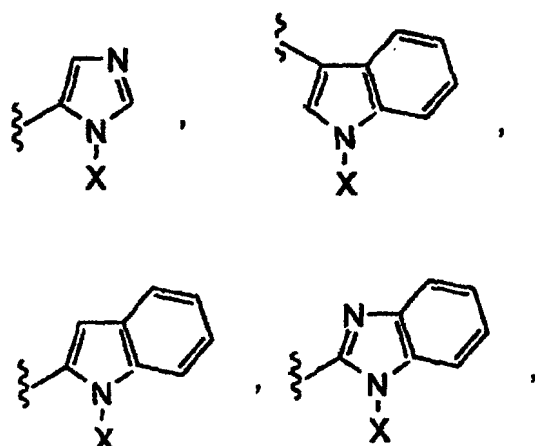


40



【 0 2 1 4 】

【化 3 7】



10

【0215】

から選択され、且つ、前記複素環化合物が、 $-X$ に加えて以下：

- (i) 水素、
- (ii) 非置換であるか、又はハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又はフェニルで置換された C_{1-6} アルキル、
- (iii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iv) オキソ、
- (v) ヒドロキシ、
- (vi) チオキソ、
- (vii) $-SR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (viii) ハロ、
- (ix) $-CN$ 、
- (x) フェニル、
- (xi) トリフルオロメチル、

30

【0216】

(xii) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ (ここで、 m は0、1又は2であり、且つ、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(xiii) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)

、

(xiv) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(xv) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び

(xvi) $-(CH_2)_m-OR^9$ (ここで、 m 及び R^9 は先に規定されたとおりである)

から選択される1若しくは複数の置換基で置換され、

40

【0217】

X は、以下：

- (a) 水素、
- (b) $-PO(OH)_2$
- (c) $-PO(OH)O^- \cdot M^+$ (ここで、 M^+ は医薬として許容される一価の対イオンである)、
- (d) $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$
- (e) $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ (ここで、 D^{2+} は医薬として許容される二価の対イオンである)、
- (f) $-CH(R^4)-PO(OH)O^- \cdot M^+$ (ここで、 R^4 は水素又は C_{1-3} アルキルで

50

ある)、

(g) $-\text{CH}(\text{R}^4) - \text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 、及び

(h) $-\text{CH}(\text{R}^4) - \text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$

から選択され

【0218】

Yは、以下から成る群：

(1) 単結合、

(2) $-\text{O}-$ 、

(3) $-\text{S}-$ 、

(4) $-\text{CO}-$ 、

10

(5) $-\text{CH}_2-$ 、

(6) $-\text{CHR}^{15}$ 、及び

(7) $-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}$

から選択され、ここで、 R^{15} 及び R^{16} は独立に、以下から成る群：

【0219】

(a) 非置換であるか、又は以下：

(i) ヒドロキシ、

(ii) オキシ、

(iii) C_{1-6} アルコキシ、

(iv) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、

20

(v) フェニル、

(vi) $-\text{CN}$ 、

(vii) ハロ、

(viii) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(ix) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(x) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(xi) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(xii) $-\text{COR}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び

(xiii) $-\text{CO}_2$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、

から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

30

【0220】

(b) 非置換であるか、又は以下：

(i) ヒドロキシ、

(ii) C_{1-6} アルコキシ、

(iii) C_{1-6} アルキル、

(iv) C_{2-5} アルケニル、

(v) ハロ、

(vi) $-\text{CN}$ 、

(vii) $-\text{NO}_2$ 、

(viii) $-\text{CF}_3$ 、

40

(ix) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 m 、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとお

りである)、

(x) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

(xi) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)

、

(xii) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)

、

(xiii) $-\text{CO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりであ

る)、

(xiv) $-\text{COR}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び

50

(xv) $-CO_2$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
から選択される1若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、
から選択され、

【0221】

Zは、以下：

(1) 水素、

(2) C_{1-6} アルキル、及び

(3) ヒドロキシ、

から選択され、但し、Yが $-O-$ である場合、Zはヒドロキシと異なり、あるいはYが $-CHR^{15}$ である場合、Z及び R^{15} は任意に一緒に結合されて二重結合を形成する。

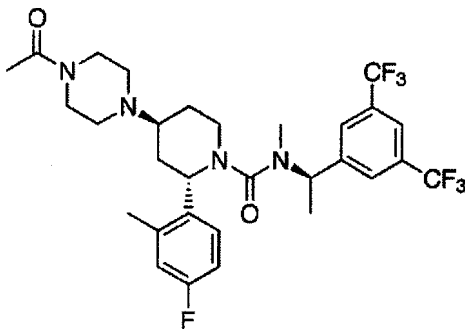
10

【0222】

3. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は医薬として許容される式(I)の前記互変異性体の塩を含む)及び以下の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)：

【0223】

【化38】

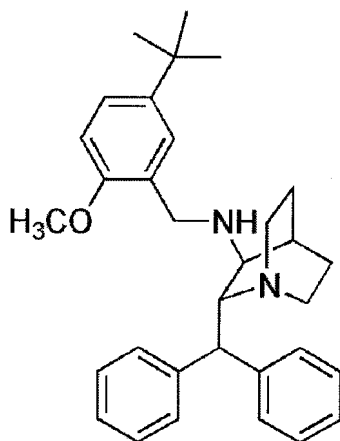


20

式(VI) (カソピタント)

【0224】

【化39】

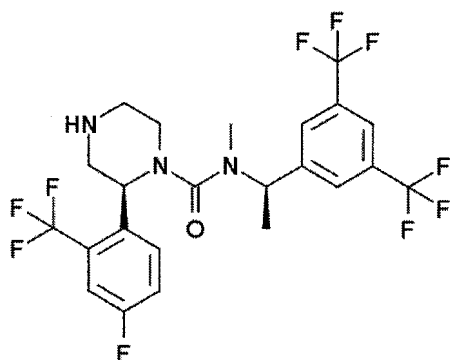


40

式(VII) (マロピタント)

【0225】

【化 4 0】

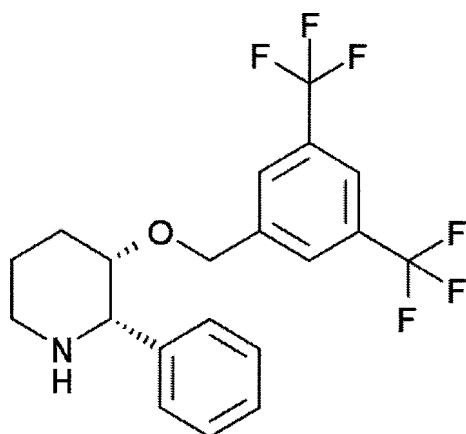


10

式 (VIII) (ベスチピタント)

【0226】

【化 4 1】



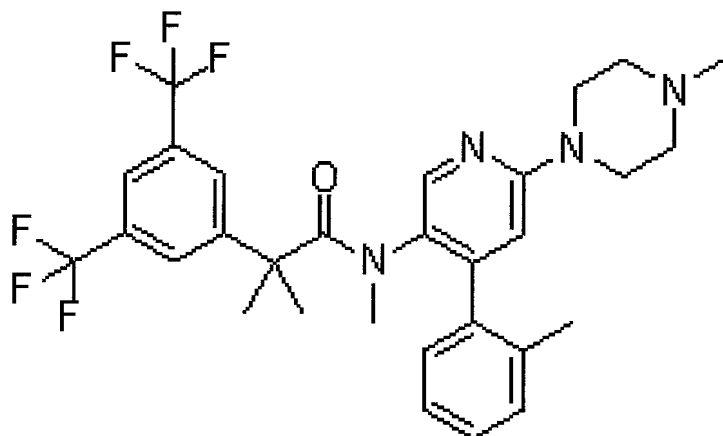
20

式 (IX) (L-733, 060)、及び

30

【0227】

【化 4 2】



40

式 (X) (ネツピタント)

を含む群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

50

【0228】

4. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)である、請求項1~3のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニストであって、前記式中、 R^2 及び R^3 は独立に、以下：

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、及び
- (4) フェニル、

から成る群から選択され、

10

【0229】

R^6 、 R^7 及び R^8 は独立に、以下：

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) フルオロ、
- (4) クロロ、
- (5) ブロモ、
- (6) ヨード、及び
- (7) $-CF_3$ 、

から成る群から選択され、

20

【0230】

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立に、以下から成る群：

- (1) フルオロ、
- (2) クロロ、
- (3) ブロモ、及び
- (4) ヨード、

から選択され、

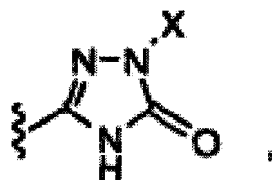
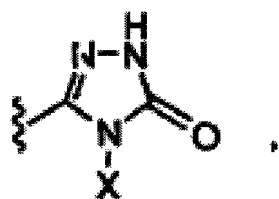
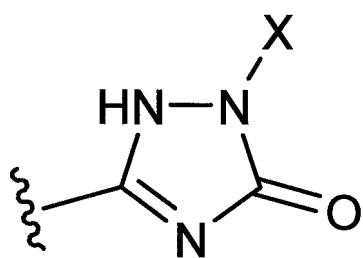
Aは、非置換である C_{1-6} アルキルであり；

Bは、以下の化合物から成る群：

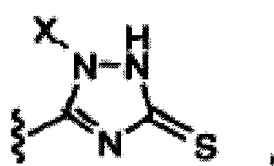
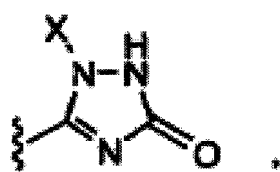
30

【0231】

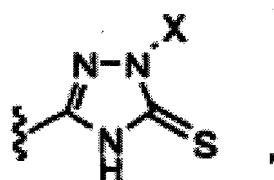
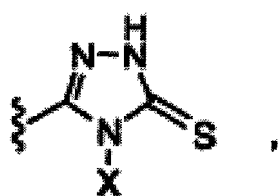
【化 4 3】



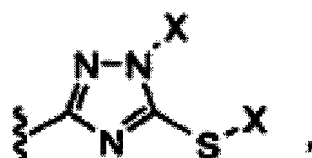
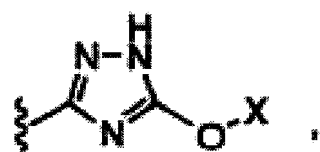
10



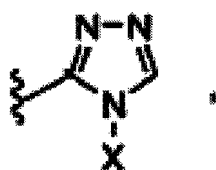
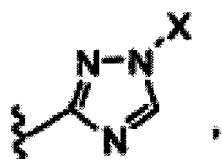
20



30

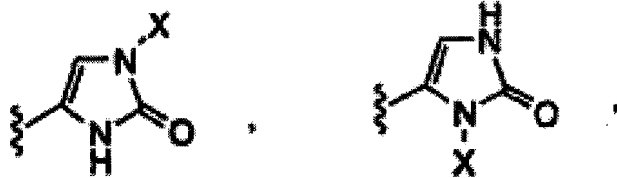
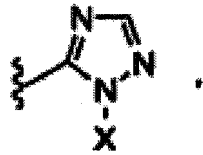


40

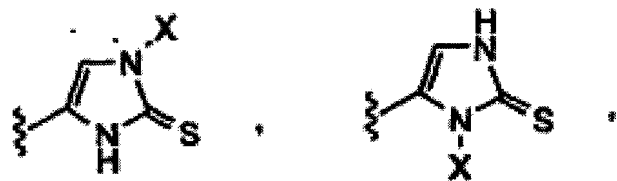


【 0 2 3 2】

【化 4 4】



10



20



30

【0 2 3 3】

から選択され、

Xは、以下：

(a) 水素、

(b) $\text{PO}(\text{OH})_2$ 、(c) $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^- \cdot \text{M}^+$ (ここで、 M^+ は医薬として許容される一価の対イオンである)、(d) $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ 、(e) $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ (ここで、 D^{2+} は医薬として許容される二価の対イオンである)、

40

(f) $-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^- \cdot \text{M}^+$ (ここで、 R^4 は水素又はメチルである)、(g) $-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ (ここで、 R^4 は水素又はメチルである)、

及び

(h) $-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ (ここで、 R^4 は水素又はメチルである)、

から選択され、

【0 2 3 4】

Yは、 $-\text{O}-$ であり；そして、Zは、水素又は C_{1-4} アルキルである。

5. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、一般式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であ

50

って、前記式中、ZがC₁₋₄アルキルである、請求項1～4のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【0235】

6. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、一般式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であって、前記式中、-Zが-CH₃である、請求項1～5のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【0236】

7. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であって、前記式中、-Aが-CH₂-又は-CH(CH₃)-である、請求項1～6のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

10

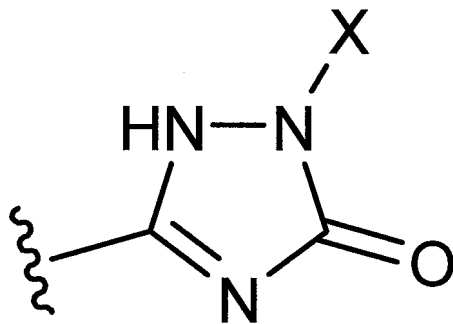
【0237】

8. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であって、前記式中、-Bが、以下の化合物から成る群：

【0238】

【化45】

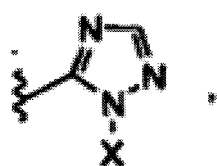
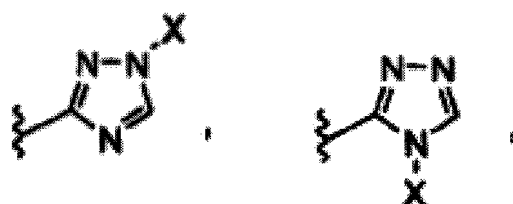
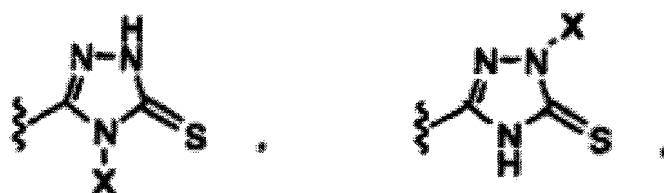
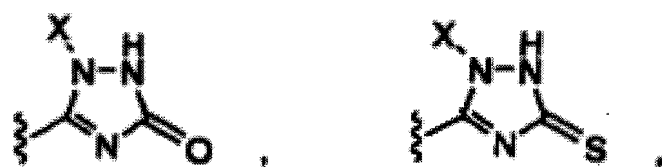
20



30

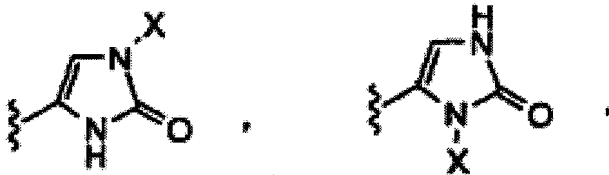
【0239】

【化 4 6】

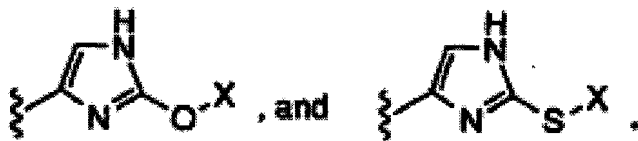
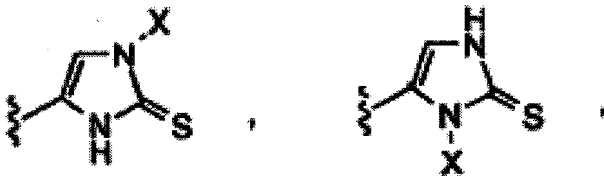


【 0 2 4 0】

【化 4 7】



10



20

から選択される、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

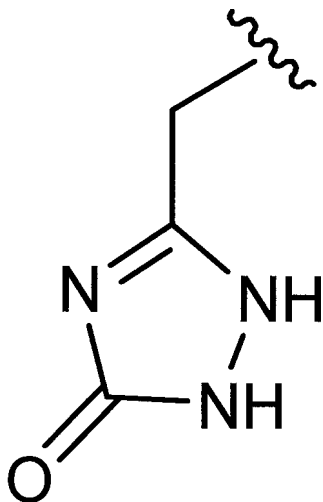
【0241】

9. 前記 NK-1 受容体アンタゴニストが、一般式 (I) の化合物 (その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む) であって、前記式中、-A-B は、以下の化合物から成る群：

【0242】

30

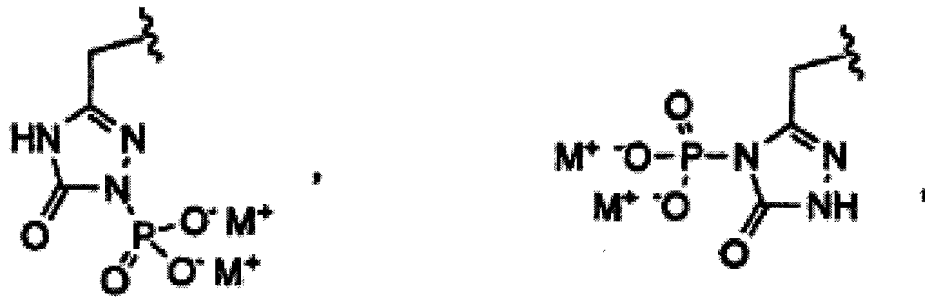
【化 4 8】



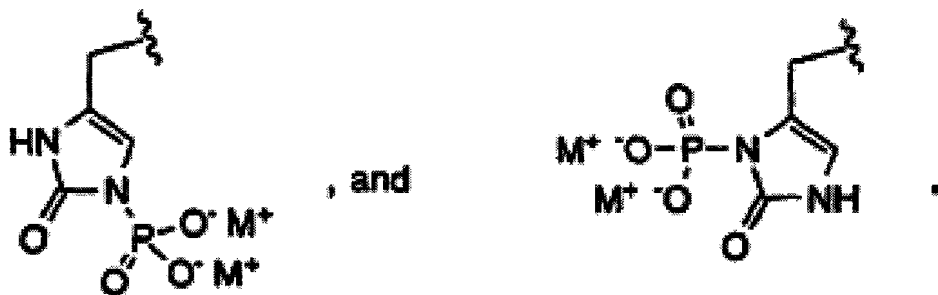
40

【0243】

【化 4 9】



10



20

から選択される、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

【0244】

10. 前記 NK-1 受容体アンタゴニストが、式 (I) の化合物 (その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む) であって、前記式中、-X が、以下から成る群：

- (a) 水素、
- (b) $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、
- (c) $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ (ここで、 M^+ は医薬として許容される一価の対イオンである)、及び
- (d) $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ (ここで、 D^{2+} は医薬として許容される二価の対イオンである)、

30

から選択される、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

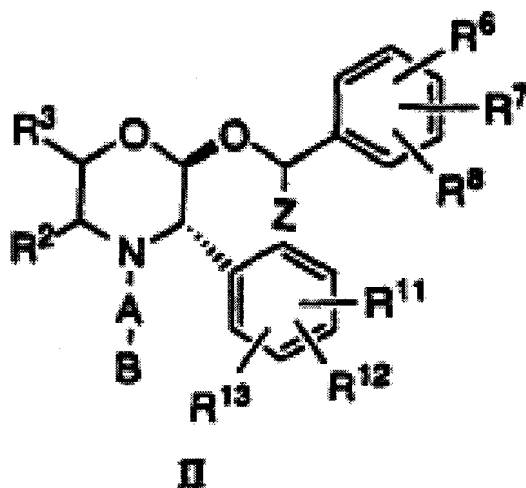
【0245】

11. 前記 NK-1 受容体アンタゴニストが、一般式 (I) の化合物 (その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む) であって、以下の構造式 (II)：

40

【0246】

【化 5 0】



10

又は医薬として許容されるその塩を有し、前記式中、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $-A$ 、 $-B$ 及び $-Z$ は、一般式（I）について規定されたとおりである、請求項1～10のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

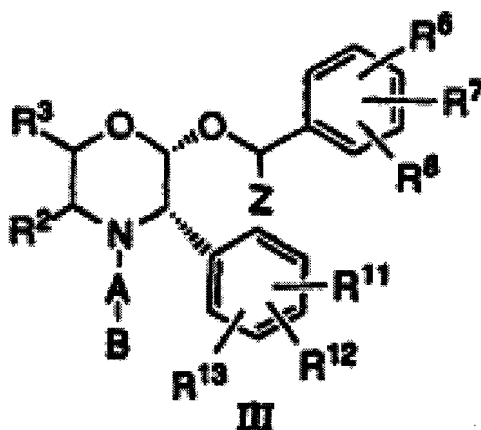
20

【0247】

12. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、一般式（I）による化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であって、以下の構造式（III）：

【0248】

【化 5 1】



30

40

又は医薬として許容されるその塩を有し、前記式中、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $-A$ 、 $-B$ 及び $-Z$ は、一般式（I）において規定されたとおりである、請求項1～11のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【0249】

13. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、式（I）の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）であって、前記化合物が、以下から成る群：

【0250】

50

(1) 2-(R)-(1-(R)-(3, 5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(4-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

(2) 2-(R)-(1-(R)-(3, 5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

(3) 2-(R)-(1-(R)-(3, 5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(2-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

(4) 2-(R)-(1-(R)-(3, 5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(5-オキシホスホリル-1H-1, 2, 4-トリアゾロ)-メチル)モルホリン;

(5) 2-(S)-(1-(R)-(3, 5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

(6) 2-(S)-(1-(R)-(3, 5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

又は医薬として許容されるその塩、

から選択される、請求項1～12のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

14. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であって、前記化合物が:

2-(R)-(1-(R)-(3, 5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

又は医薬として許容されるその塩、

である、請求項1～13のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【0251】

15. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であって、前記医薬として許容される塩がビス(N-メチル-D-グルカミン)塩である、請求項1～14のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【0252】

16. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であって、前記化合物が:

2-(R)-(1-(R)-(3, 5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン、ビス(N-メチル-D-グルカミン)である、請求項1～15のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において癌予防薬として使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【0253】

17. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、以下に示した化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)から成る群:

【0254】

10

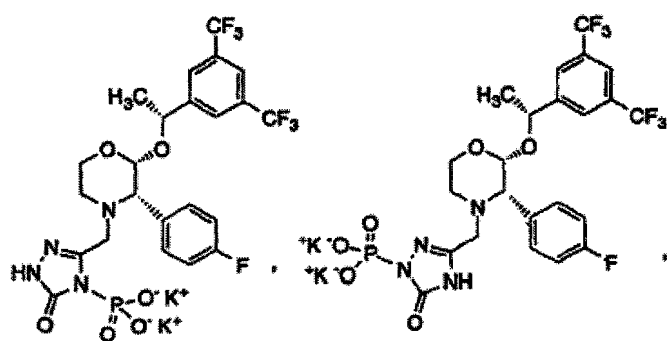
20

30

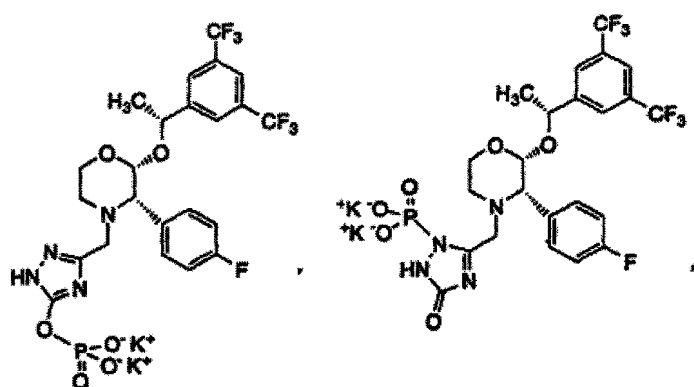
40

50

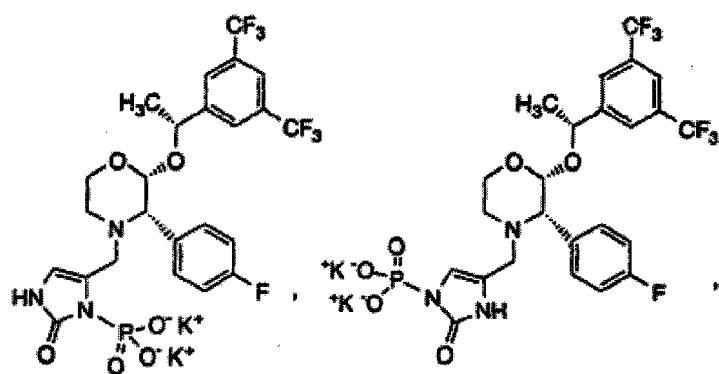
【化 5 2】



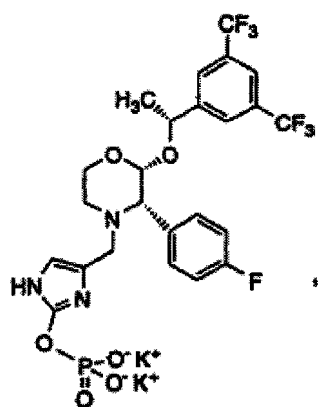
10



20



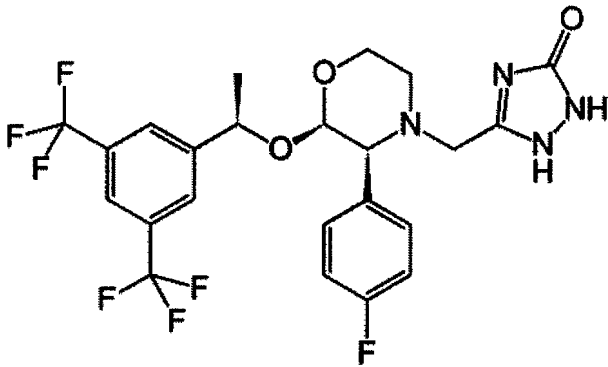
30



40

【 0 2 5 5】

【化 5 3】

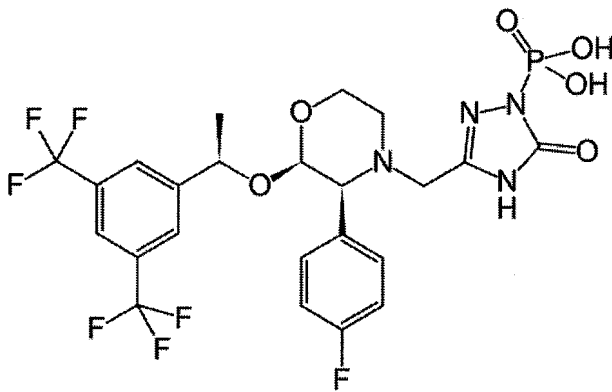


10

式 (V) (ホスアプレピタント) ;

【 0 2 5 6 】

【化 5 4】



20

式 (IV) (アプレピタント)、

30

から選択され、前記式中、 K^+ が医薬として許容される一価の対イオンである、請求項 1 に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

【 0 2 5 7 】

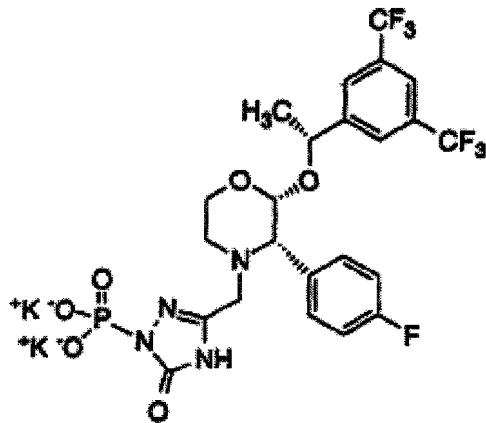
18. 前記式中、 K^+ が N-メチル D-グルカミンである、請求項 17 に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

【 0 2 5 8 】

19. 前記 NK-1 受容体アンタゴニストが、その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含めた以下の化合物から成る群：

【 0 2 5 9 】

【化 5 5】



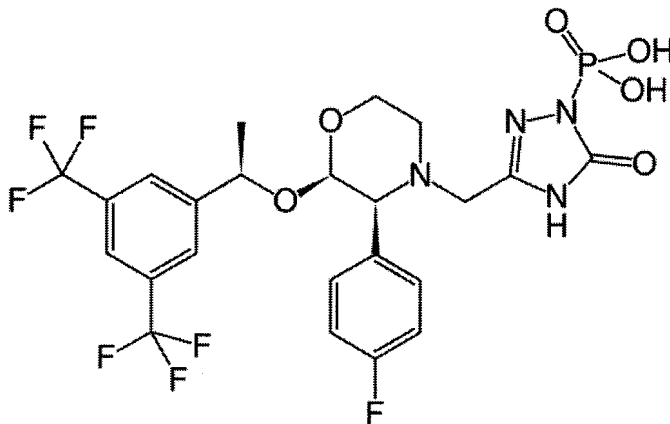
10

又は

【0 2 6 0】

【化 5 6】

20



30

式 (V) (ホスアプレピタント)、

から選択され、前記式中、 K^+ が医薬として許容される一価の対イオンである、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

【0 2 6 1】

20. 前記式中、 K^+ が N-メチル-D-グルカミンである、請求項 18 に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

40

【0 2 6 2】

21. 前記 NK-1 受容体アンタゴニストが、その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含めたアプレピタントである、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

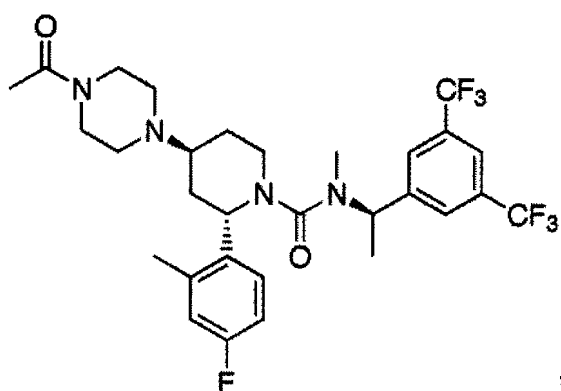
【0 2 6 3】

22. 前記 NK-1 受容体アンタゴニストが、式 (I) (その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記式 (I) の互変異性体の医薬として許容される塩を含む) 及び以下の化合物を含む群：

【0 2 6 4】

50

【化 5 7】

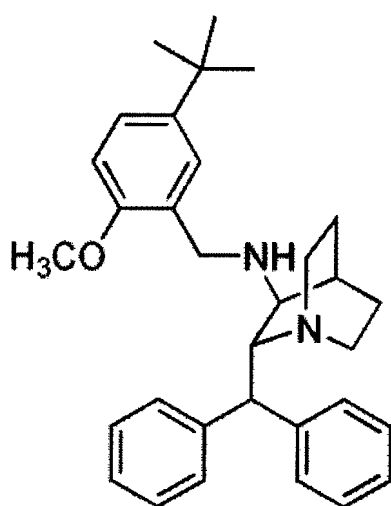


10

式 (V I) (カソピタント)

【 0 2 6 5】

【化 5 8】



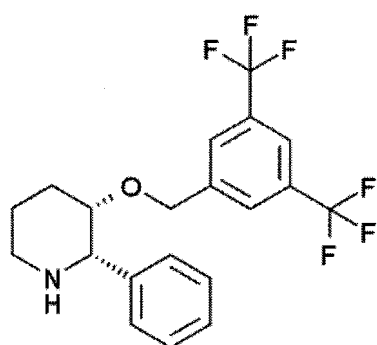
20

式 (V I I) (マロピタント)

30

【 0 2 6 6】

【化 5 9】

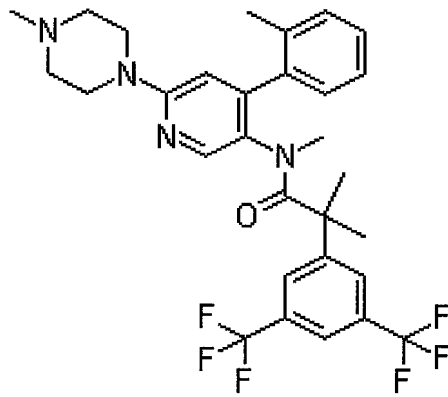


40

式 (I X) (L-733, 060)、及び

【 0 2 6 7】

【化 6 0】



式 (X) (ネツピタント)

10

から選択され、且つ、前記 NK-1 受容体アンタゴニストが経口的に投与される、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

【0268】

23. 前記 NK-1 受容体アンタゴニストは、その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含めたアプレピタントであり、且つ、前記 NK-1 受容体アンタゴニストは経口的に投与される、請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

20

【0269】

24. 前記 NK-1 受容体アンタゴニストの投与量レベルが 1 日あたり 2～200 mg/kg の有効量の範囲内にある、請求項 22 又は 23 に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

25. 前記 NK-1 受容体アンタゴニストが、2 日間～1 カ月間の期間にわたって経口的に患者に投与される、請求項 21～23 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト。

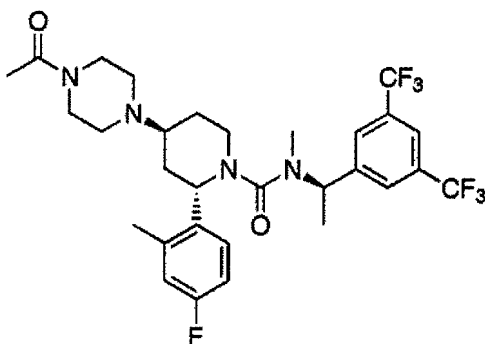
30

【0270】

26. 前記 NK-1 受容体アンタゴニストが、式 (I) (その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記式 (I) の互変異性体の医薬として許容される塩を含む) 及び以下の化合物：

【0271】

【化 6 1】



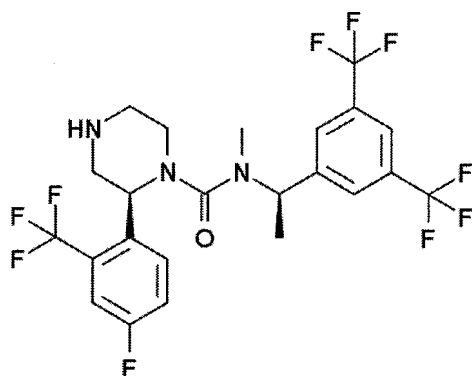
式 (VI) (カンシピタント)、及び

40

【0272】

50

【化 6 2】



式 (V I I I) (ベスチピタント)

10

を含む群から選択され、且つ、前記NK-1受容体アンタゴニストが静脈内投与される、請求項1～24のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

【0273】

27. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含めたホスアプレピタントであり、且つ、前記NK-1受容体アンタゴニストは静脈内投与される、請求項1～24のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

20

28. 前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルが、1日あたり2～200mg/kg又は1日あたり60～200mg/kgの有効量の範囲内にある、請求項26又は28に記載の癌を予防するのに使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

29. 前記NK-1受容体アンタゴニストが、2日間～1カ月間の期間にわたって患者に静脈内投与される、請求項26～28のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

30

【0274】

30. 前記NK-1受容体アンタゴニストを、単独治療薬として、すなわち、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせずに使用すべきである、請求項1～29のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

31. 前記NK-1受容体アンタゴニストを化学療法薬と組み合わせない、請求項1～30のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

32. 前記NK-1受容体アンタゴニストを化学療法薬と組み合わせる、請求項1～31のいずれか1項に記載の癌を予防する方法において使用するためのNK-1受容体アンタゴニスト。

40

【0275】

33. 200mg～10gの有効量の、請求項1～32のいずれか1項に記載のNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる経口投与向けの医薬組成物。

34. 200mg～10gの有効量の、請求項1～33のいずれか1項に記載のNK-1受容体アンタゴニストを含んでいる静脈内投与向けの医薬組成物。

35. 癌を予防する方法において使用するための、請求項33又は34に記載の医薬組成物。

【0276】

36. 前記医薬組成物を、単独治療薬として、すなわち、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせずに使用すべきである、癌を予防する方法において使用するための、請求項33

50

～ 35 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

37. 前記医薬組成物を、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせて使用すべきである、癌を予防する方法において使用するための、請求項 33～35 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【0277】

38. 前記別の抗癌又は癌予防薬剤が化学療法薬である、癌を予防する方法において使用するための、請求項 37 に記載の医薬組成物。

39. 前記医薬組成物を、1 カ月間、2 週間、1 週間又は 1 日間の期間にわたり患者に投与する、癌を予防する方法において使用するための、請求項 33～38 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【0278】

40. 前記医薬組成物を、好ましくは 5 年以内に > 3 %、好ましくは 5 年以内に 10 %、より好ましくは 5 年以内に 30 %、より好ましくは 5 年以内に 50 %、最も好ましくは 5 年以内に 80 % の、癌に罹患していないが癌に罹患するリスクが高い対象に投与するが、ここで、前記対象が、これだけに限定されるものではないが、以下のこれらの群：

【0279】

—癌に罹患していたが、癌から回復した対象、
—ホルモン補充療法を受けている女性対象、
—癌に罹患する遺伝的素質を有する対象、例えば BRCA 突然変異を有する女性対象、
—癌に罹患した家族歴を有する対象、
—例えば、糖尿病などの癌を発症する高いリスクに関係する疾患の既往歴又は罹患率を有する対象、
—喫煙する又は喫煙した対象、
—スコアベースで癌に罹患する高いリスクを有する対象、
—空腹時 (fastening) 血液サンプルにおいて高いプロニューロテンシンレベルを有する女性対象、
—血液サンプルにおいて低レベルの P E N K 又は、M R P E N K を含めたその断片を有する (女性) の対象、
のうちの 1 若しくは複数から選択される、請求項 1～32 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための N K - 1 受容体アンタゴニスト、又は癌を予防する方法において使用するための、請求項 33～39 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【0280】

41. 癌に罹患していないが、癌に罹患するリスクが高い対象に投与され、ここで、前記対象が女性対象であり、そして、癌に罹患するリスクが高い女性対象が、次の：

・空腹時の前記女性対象から得られた体液中のプロニューロテンシン又は少なくとも 5 つのアミノ酸から成るその断片のレベルを測定し；そして
・癌に罹患するリスクと、前記プロニューロテンシン又はその断片のレベルとを、高いレベルが癌に罹患する高いリスクを予測するように関連づける、
のようにして識別され得る、請求項 1～32 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための N K - 1 受容体アンタゴニスト、又は癌を予防する方法において使用するための、請求項 33～40 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【0281】

42. 前記 N K - 1 受容体アンタゴニスト又は前記医薬組成物が、癌に罹患していないが癌に罹患するリスクが高い対象に投与されるが、ここで、前記癌に罹患するリスクが高い対象が、次の：

・前記女性対象から得られた体液中のプロエンケファリン (P E N K) 又は M R P E N K、L e u - エンケファリン及び M e t - エンケファリンを含めた少なくとも 5 つのアミノ酸から成るその断片のレベルを測定し；そして
・癌に罹患するリスクと、前記プロエンケファリン又はその断片のレベルとを、低いレベルが癌に罹患する高いリスクを予測するように関連づける、

のように識別され得る、請求項 1～32 のいずれか 1 項に記載の癌を予防する方法において使用するための NK-1 受容体アンタゴニスト、又は癌を予防する方法において使用するための、請求項 33～40 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【0282】

以下の定義は、明細書及び特許請求の範囲を通じて適用される。

本発明に係る「単数若しくは複数の互変異性体」という用語は、「互変異性化」と一般的に呼ばれる化学反応によって相互変換する、本明細書中に開示した有機化合物の異性体（又は構造異性体）を意味する。この反応は、単結合と隣接している二重結合の転換を伴った、水素原子又は陽子のホルマール移動をもたらす。互変異性化の概念は、「互変異性」と呼ばれる。急速な相互変換のため、一般に、互変異性体は同じ化学物質であると見なされる。よって、互変異性は、構造異性の特別なケースである。

10

「原子価、イオン価」という表現は、所定の原子が他の 1 若しくは複数の原子と形成した又は形成できる原子価結合の数を意味する。ほとんどの元素に関して、結合数は変化し得る。IUPAC の規定は、所定の元素に関して原子価を、原子と組み合わせられ得る一価の原子の最大数、すなわち、可能な原子価結合の最大数に限定している。元素の原子価は、原子価結合の形成に関与することができる原子価電子数に依存する。

【0283】

「一価又は一価の対イオン」という表現は、1 つの原子価を有する、そして、それにより 1 つの共有結合を形成できるイオン又は基を意味する。対照的に、二価の分子体は、2 つの原子価を有し、そして、2 つの異なった原子に対して 1 つシグマ結合を、又は単一原子に対して 1 つのシグマ結合と 1 つのパイ結合を形成できる。アルキル基とヒドロキシルイオンは一価の例であり；オキシリガンドは二価である。

20

「二価の対イオン」という表現は、2 つの原子価を有し、これにより他のイオン又は分子と 2 つの結合を形成できる二価イオン又は分子を意味する。この点に関して、二価の陰イオンは、それらの元素状態と比較したときに、2 つの追加電子を有する原子又はラジカルである（すなわち、陽子より 2 つ多く電子を有する）。例えば、 S^{2-} はスルフィド陰イオンである。対照的に、二価の陽イオンは、中性原子と比べたときに、2 つの電子を失っている。例えば、鉄 (II) 又は Fe^{2+} は、鉄の二価のカチオン形である。二価の陽イオンは、硬水中にふんだんに存在する、例えば、カルシウム (Ca^{2+}) 及びマグネシウム (Mg^{2+})。

30

【0284】

「構造活性相関 (SAR)」は、3 つの重要な要素を対象とし、そしてそれは、NK-1 受容体とリガンド（ここでは、NK-1 受容体アンタゴニスト）の双方向性を反映する。1 つ目は、橋頭窒素とイオン対部位との双方向性；2 つ目は、ベンズヒドリル基とアクセサリ結合部位との双方向性；及び 3 つ目は、(2-メトキシベンジル) アミノ側鎖と特異的部位との双方向性である。

「静脈内；静脈内療法；i.v 治療法；i.v 注射」という用語は、本発明との関係において、静脈内への液体物質の注入を意味する。静脈内治療は、化学療法（任意の種類の癌に関する基本的な処置）に使用できる。他の投与経路と比べて、静脈内経路は、全身に体液及び薬物を送達するのに最も速い方法である。

40

【0285】

本発明との関係において「生物学的利用能」という用語は、吸収のサブカテゴリを意味し、薬剤の主要な薬物動態学的特性の 1 つである大循環に達する無変性薬剤の投薬量の割合である。規定上、薬物療法が静脈内に投与されるとき、その生物学的利用能は 100% である。

「一次選択治療」という表現は、疾患又は病気に関して医療分野に熟練した医師によって推奨された初期又は最初の処置を意味する。通常、一次選択治療は、あるヒトが特定の疾患又は病態と診断されたときに与えられる標準的な治療法（「ゴールドスタンダード」）である。例えば、癌の場合に、化学療法は一次選択治療である。

【実施例】

50

【0286】

実施例 1

試験

本明細書中に記載した試験の目的は、a) 数種類の癌細胞株を用いたインビトロ細胞培養系におけるホスアプレピタント及びアプレピタントの潜在的抗増殖促進効果を評価すること、及びb) ホスアプレピタント及びアプレピタントが、乳癌、肺癌及び結腸癌の異種移植モデルにおいて腫瘍形成を予防する能力を評価するため（腫瘍増殖阻害試験）であった。

【0287】

材料と方法

細胞培養系

アプレピタント（Biorbit）及びホスアプレピタント（IVEMEND（登録商標）、MSD）を、100%のDMSO（アプレピタント）中又は0.9%のNaCl（ホスアプレピタント）中に100mMの濃度で溶解した。アクチノマイシンDを基準化合物として使用した。

【0288】

終濃度範囲0～200 μ Mを狙って、原液を希釈した。適当な溶媒対照を平行しておこなった。DMSO中に溶解した化合物（アプレピタント並びにアクチノマイシンD）を、DMSO中での8セミログステップで希釈して、1000倍の終濃度を有する希釈系列を得た。次いで、この系列を培地中で1/62.5に予備希釈し、そして、最終的に10 μ Lを150 μ Lのソフトアガー（0.1%のDMSOの終濃度）に加えた。ホスアプレピタントを、0.9%のNaCl中に8セミログステップで希釈して、1000倍の終濃度を有する希釈系列を得た。次いで、この系列を培地中で1/62.5に予備希釈し、そして、最終的に10 μ Lを150 μ Lのソフトアガーに加えた。

樹立された癌細胞系（A549、HCT116、MDA-MB231）に由来する癌細胞を、10%のFCS及びペニシリン／ストレプトマイシンを含有するDMEM中で培養した。

【0289】

「A549細胞」は、腺癌性ヒト肺胞基底上皮細胞である。この細胞株は、58歳男性の外植腫瘍において取り出し、培養することによって初めて樹立された癌性肺組織であった。天然では、これらの細胞は、落屑性であって、肺胞の向こう側への水や電解質などのいくつかの物質の拡散に参与している。前記A549細胞をインビトロにおいて培養した場合、それらは培養フラスコに付着した単層細胞として増殖する。更なる特徴は、これらの細胞はレシチンを合成し、高レベルの不飽和脂肪酸を含むことができる点である。A549細胞株は、薬物代謝及びトランスフェクション宿主としてII型肺上皮細胞モデル向けのインビトロモデルとして広く使用される。

【0290】

「HCT116」細胞株は、ヒト結腸癌細胞を意味する。これらの上皮細胞は、接着培養特性を有し、成人男性に由来する。この細胞株は、好適なトランスフェクション宿主である。この細胞株は、ras癌原遺伝子のコドン13に突然変異があり、そして、このコドンの突然変異のPCR分析のためのために陽性対照として使用できる。

「MDA-MB231」細胞株は、ヒト乳房上皮腺癌細胞を意味する。これらの細胞は白人乳癌患者の胸膜浸出液から単離された。

【0291】

それぞれの細胞株について、96ウェル浮遊細胞培養プレートを準備した。100 μ Lのソフトアガー底層（完全培地において0.6%の終濃度）を注ぎ入れ、固まるまで放置した。次に、対応する細胞及び細胞数を含んでいる50 μ Lのソフトアガー上層（0.4%の終濃度）を上部に加えて固め、そして、斯かる96ウェルプレートを、37℃、10%のCO₂にて一晩インキュベートした。

翌日、化合物をプレートの内壁に加えた。それに続いて、アッセイを細胞培養インキュ

10

20

30

40

50

ベータでインキュベートした。最後に、アッセイをA l a m a r B l u eを使用して現像し、37℃にて3～5時間インキュベーションした時点で、蛍光強度を測定した（励起：560nm；放出：590nm）。低対照として、細胞を 10^{-5} Mのスタウロスポリン（6倍値）で処理した。高対照として、細胞を0.1%のDMSO（溶媒対照、6倍値）で処理した。

【0292】

生データを、高対照（溶媒0.1%のDMSO）及び低対照（ 10^{-5} Mのスタウロスポリン）に対して、それぞれ100%と0%に設定して、ソフトアガー増殖パーセントに変換した。最低制約条件として0%のソフトアガー増殖及び最低制約条件なしに最高制約条件として100%のソフトアガー増殖を使用して、応答を当てはめる可変勾配シグモイド

10

【0293】

異種移植腫瘍モデル

ホスアプレピタント及びアプレピタントが乳癌、肺癌及び結腸癌の異種移植モデルにおいて腫瘍形成を予防する能力を調査した。

単分子層MDA-MB231細胞、HCT-116細胞及びA549細胞のそれぞれを、DMEM+10%のFCS中で培養した。細胞を、90%の加湿雰囲気と10%の二酸化炭素中、37℃にて培養した。培地は3日毎に定期的に交換した。集密培養物を、トリプシン／EDTAを使用して3～4日毎に1：3～1：3に分割し、約 $3\sim4\times10^6$ 細胞／ $15\text{cm}^2+25\text{mL}$ の培地の密度で播種した。

20

【0294】

引き渡し時に4～5週齢且つ約15～18g体重の雌BALB/cヌード（CAnN.Cg-Foxn1nu/Crl）マウス（Charles River GmbH, Sulzfeld, Germany）を、最適な衛生状態、1時間あたり10～15の換気量で空調した中で飼育し、そして、温度 $22\pm3^\circ\text{C}$ 及び相対湿度30～70%、12時間の人工的な蛍光灯／12時間の暗闇の範囲を目標とした環境下で監視を続けた。最大4匹の動物を、個々の換気式ケージ（IVC）ごとに飼育し、そして、M-Zucht（sniff Spezialdiäten GmbH）及びオートクレープ処理した公衆水道水から成る食餌を与えた。

【0295】

4日間（－2日目）の順化期間の後に、ホスアプレピタント、アプレピタント及びビヒクルの適用を開始した：ホスアプレピタントを毎日一度20日間、静脈内に（i.v.）に投与し、及びアプレピタントを毎日一度20日間、経口強制飼養（p.o.）で投与した。ホスアプレピタントを、0.9%のNaCl中に溶解し、そして、0.9%のNaClを対照（ビヒクル1）としてホスアプレピタントと同じように使用した。アプレピタントは水溶性でないので、OraPlus（登録商標）中の粉碎したEMEND（登録商標）錠剤の懸濁液として提供した（Paddock Laboratories, Minneapolis, USA；内容物：精製水、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサントガム、香味料、クエン酸、リン酸ナトリウム、シメチコン、メチルパラベン及びソルビン酸カリウム、pH、4.2）、そして、OraPlus（登録商標）を対照（ビヒクル2）としてアプレピタントと同じように使用した。詳細については、表1を参照のこと。

30

40

【0296】

【表 1】

群	商標名	濃度	経路	スキーム	母材	動物数
ビヒクル (ホスアプレピタント対照)	—	—	i. v.	1x 日毎	0.9%NaCl	10
ホスアプレピタント	IVEMEND (登録商標)	60mg/kg	i. v.	1x 日毎	0.9%NaCl	10
ビヒクル (アプレピタント対照)	—	—	p. o.	1x 日毎	OraPlus (登録商標)	10
アプレピタント	EMEND (登録商標)	100mg/kg	p. o.	1x 日毎	OraPlus (登録商標)	10

表 1：調査した化合物及びビヒクルに関する概要

【0297】

化合物適用開始に続く2日間（0日目）、100 μ LのPBSバッファー中の 5×10^6 個の腫瘍細胞（それぞれMDA-MB231、HCT-116及びA549）を、29Gのシリンジ針を使用して雌BALB/cヌードマウスの左脇腹の皮下に移植した。続いて、動物の体重を計量した（はかり：Mettler Toledo PB602-L）。原発性腫瘍サイズを、ノギスを用いて計測した（手動カリパス、OMC Fontana）。腫瘍サイズを、式 $W^2 \times L / 2$ （L＝腫瘍の長さ及びW＝垂直方向の幅、 $L > W$ ）に従って計算した。

動物の行動及び福祉を毎日監視し、そして、腫瘍増殖を30日間にわたりノギスでの計測によって2日毎に記録した。

結果

a) インビトロ細胞培養系

細胞培養系では、3種類の癌細胞系（A549；HCT116；MDA-MB231）の増殖を、適用した様々な用量のアプレピタント（図1）及びホスアプレピタント（図2）に依存して評価した。IC₅₀値を、最高制約条件（100%のソフトアガー増殖）として溶媒対照のシグナル及び最低制約条件（0%のソフトアガー増殖）としてスタウロスポリン対照のシグナルに基づく標準的なパラメーターを使用して決定した。それぞれのIC₅₀値を表2にまとめる。

【0298】

【表 2】

細胞株	組織の起源	インキュベーション 時間	IC ₅₀ アプレピタント	IC ₅₀ ホスアプレピタント
A549	肺	8日	3.6 μ M	1.7 μ M
HCT116	結腸	8日	3.4 μ M	3 μ M
MDA-MB231	乳房	11日	17 μ M	36 μ M

表 2：アプレピタント及びホスアプレピタント処置に関するIC₅₀値

【0299】

アプレピタントとホスアプレピタントは共に、試験した3種類の細胞株に対して抗増殖効果を有していた。

b) 異種移植腫瘍モデル

異種移植癌モデルにおいて、アプレピタント又はホスアプレピタントのいずれかの予防的適用は、調査したすべての腫瘍形成を無効にした（表3）。

【0300】

【表 3】

腫瘍細胞 植菌後の日数	MDA-MB-231			HCT116			A549		
	ビヒクル	アプレ ピタント	Fos	ビヒクル	アプレ ピタント	Fos	ビヒクル	アプレ ピタント	Fos
10	31	<20	<20	61	<20	<20	44	<20	<20
20	72	<20	<20	320	<20	<20	215	<20	<20
30	184	<20	<20	1032	<20	<20	734	<20	<20

10

表 3：アプレピタント及びホスアプレピタントの予防的適用による 3 種類の異種移植癌モデルにおける腫瘍体積。腫瘍体積を mm^3 単位で平均として示す。使用した 2 つの異なるビヒクルに関する値が異ならなかった場合、これらのデータをプールした。

【0301】

実施例 2

ヒトプロローニューロテンシンの定量のためのイムノアッセイ

使用した技術は、アクリジニウムエステル標識に基づく、サンドイッチコーティングされたチューブ発光イムノアッセイであった。

【0302】

20

標識化合物（トレーサー）： $100 \mu\text{g}$ ($100 \mu\text{l}$) LA (PBS 中の $1 \text{mg}/\text{ml}$ 、 $\text{pH} 7.4$) を、 $10 \mu\text{l}$ アクリジニウム NHS-エステル (アセトニトリル中の $1 \text{mg}/\text{ml}$ 、InVent GmbH, Germany) (欧州特許第 0353971 号) と混合し、そして室温で 20 分間、インキュベートした。標識 LA を、Bio-Sil SEC 400-5 ゲルろ過 HPLC (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) で精製した。精製した LA を、希釈した ($300 \text{mmol}/\text{l}$ リン酸カリウム、 $100 \text{mmol}/\text{l}$ NaCl、 $100 \text{mmol}/\text{l}$ Na-EDTA、 $5 \text{g}/\text{l}$ ウシ血清アルブミン、 $\text{pH} 7.0$ で)。最終濃度は、標識化合物 $200 \mu\text{l}$ あたり (約 20ng 標識抗体)、約 800.000 相対発光量 (RLU) であった。アクリジニウムエステル化学発光を、AutoLumat L 953 (Berthold Technologies GmbH&Co.KG) を使用することで測定した。

30

【0303】

固相：ポリスチレンチューブ (Greiner Bio-One International AG, Austria) を、SPA ($1.5 \mu\text{g}$ SPA/ 0.3ml $100 \text{mmol}/\text{l}$ NaCl、 $50 \text{mmol}/\text{l}$ Tris/HCl、 $\text{pH} 7.8$) で、コーティングした (室温で 18 時間)。5% ウシ血清アルブミンでブロッキングした後、チューブを PBS ($\text{pH} 7.4$) で洗浄し、そして真空乾燥した。

【0304】

キャリブレーション

アッセイを、プロローニューロテンシンコーティングヒト血清の希釈液を使用して、キャリブレーションした。高いプロローニューロテンシン免疫反応性を有するヒト血清のプールを (InVent Diagnostika, Hennigsdorf, Germany)、ウマ血清で希釈した (Biochrom AG, Deutschland) (アッセイ基準)。

40

【0305】

スタンダードを、ヒトプロローニューロテンシン-キャリブレーター (ICI-Diagnostics, Berlin, Germany) の使用により、キャリブレーションした。あるいは、アッセイを、合成又は組み換え P-ニューロテンシン 1-117 又はその断片によってキャリブレーションしてもよい (Ernst et al., 2006 もまた参照のこと)。

【0306】

プロローニューロテンシンイムノアッセイ

$50 \mu\text{l}$ のサンプル (又はキャリブレーター) を、SPA コーティングチューブ中に分

50

注し、標識 LA (200 μ l) を添加後、チューブを、18～25℃で16～22時間、インキュベートした。結合しなかったトレーサーを、洗浄溶液 (20 mmol/l PBS、pH 7.4、0.1% Triton X-100) で、5回 (それぞれ1 ml) 洗浄により除去した。

チューブ結合 LA を、Luminometer LB953 を使用して測定した。

実施例 3

MRPENK イムノアッセイ：

安定した MRPENK (プロエンケファリン A のアミノ酸 119～159) のアッセイは以前に詳細に報告された (Ernst A, Kohrle J, Bergmann A. Proenkephalin A 119-159, a stable proenkephalin A precursor fragment identified in human circulation. *Peptides* 2006; 27:1835-40) そしてそれを次のように変更した (Ng LL, Sandhu JK, Narayan H, Quinn PA, Squire IB, Davies JE, Bergmann A, Maisel A, Jones DJ. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 8. doi:pii: S0735-1097(13)05557-5. 10.1016/j.jacc.2013.09.037.) : 要するに、2種類のマウスモノクローナル抗 PENK 抗体を、PENK ペプチド (プロエンケファリン A のアミノ酸 119～159) を用いた免疫化によって発現させた。一方の抗体 (2 μ g) を、ポリスチレンチューブを被覆するのに使用した。

メチルアクリジニウムエステルで標識したもう一方の抗体は、検出抗体としての役目を果たす。標準 (PENK ペプチド ; プロエンケファリン A のアミノ酸 119～159) 及びサンプル (50 μ l) をチューブ内で検出抗体 (150 μ l) と共にインキュベートした。平衡化後に、チューブを洗浄し、そして、結合した化学発光体をルミノメータ (LB952 T/16, Berthold GmbH Technologies, Wildbad, Germany) によって検出した。免疫学的アッセイの検出下限は 5.5 pmol/L であった。アッセイ間及びアッセイ内の変動係数は、それぞれ 50 pmol/L にて 6.4% と 9.5%、そして、150 pmol/L にて 4.0% と 6.5% であった。平均 $\pm$ SEM 正常範囲は、46.6 $\pm$ 0.21 pmol/L であり、そして 45 (9～518) pmol/L の中央値 (範囲) を有していた。

【0307】

実施例 4

集団研究

方法

本願発明者等は、1991～1994 の Malmö Diet and Cancer Study ベースライン試験 (年齢 58 $\pm$ 6 歳及び 59% の女性) に基づく集団の 2559 人の女性参加者から空腹時血漿中の MRPENK を測定した。本願発明者等は、多変量補正 (すべての従来の心血管リスク因子、糖尿病リスク因子及び癌についてのまた癌の遺伝の分析における) コックス比例ハザードモデルを使用して、ベースライン MRPENK (それぞれの対数変換 MRPENK の標準偏差増加あたりのハザード比) を 12 年超の追跡期間の中央値の間のそれぞれの研究されたエンドポイントの最初の事象の時と関連付けた。エンドポイントを、スウェーデン国立病院の退院登録、スウェーデンの心筋梗塞登録、Malmö 登録における脳卒中及びスウェーデンの癌登録を介して、検索した。これらの登録を介してのエンドポイントの検索は、正確であることが検証されそして理解されている (Belting ら、*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 1-10.2012 AACR もまた参照のこと)。

【0308】

研究における女性の臨床特性

【0309】

表 4 :

【表 4】

記述統計			
	N	平均	標準偏差
MDCSスクリーニング時の年齢	2559	57.554	5.9403
収縮期血圧(mmHg)	2559	140.50	19.311
拡張期血圧(mmHg)	2559	85.65	9.117
ボディマスインデックス(体重/kg×kg)	2559	25.5196	4.19083
ウエスト(cm)	2559	76.99	10.245
グルコース(mmol/l)	2559	5.0418	1.21798
中性脂肪(mmol/l)	2559	1.2245	.58404
高密度リポタンパク質(mmol/l)	2559	1.5123	.36949
低密度リポタンパク質(mmol/l)	2559	4.2016	1.04762
P-インスリン	2512	7.223	5.4223

10

【0310】

図1は、女性集団におけるMRPENKの度数分布を示す。

平均値は、 47.2 pmol/l 、標準偏差 $= 1.2 \text{ pmol/l}$ であった。X軸は、MRPENK濃度の自然対数(LN)である。すべての結果は、アッセイの測定範囲内であり、最も低いMRPENK濃度は、 9 pmol/l であった。これらの結果は、使用したアッセイの適合性を示す(アッセイの感度 5.5 pmol/l)。

20

【0311】

乳癌のMRPENK及び予測

MRMRPENKと乳癌との関連性を評価した(表5)。女性において、MRMRPENKと乳癌との間に強い関連性があった。完全補正モデルにおいて、MRMRPENKのそれぞれのSD増加は、将来の乳癌の28.6%のリスク低減と関連し、又はMRMRPENKのSDの低減(revMRPENK)は、将来の乳癌の40%増加したリスクと関連し(表5)、そしてMRMRPENKの四分位数の最上位対最下位は、乳癌のリスクにおいて、3倍超の差を確認した(表6及び図3を参照)。

30

【0312】

表5：方程式における変数^D

【表 5】

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B)	Exp (B) についての 95.0%CI	
							低値	高値
年齢	,007	,016	,228	1	,633	1,007	,977	1,039
性別				0 ^a				
BMI_B	,026	,025	1,139	1	,286	1,027	,978	1,077
DM_B	-,242	,407	,352	1	,553	,785	,354	1,744
HDL_B	,044	,252	,031	1	,860	1,045	,638	1,714
LDL_B	-,001	,090	,000	1	,988	,999	,837	1,191
現在の喫煙者	,330	,195	2,886	1	,089	1,392	,950	2,037
HER_CANCER_0	,034	,176	,038	1	,846	1,035	,733	1,461
LNINS	-,288	,197	2,127	1	,145	,750	,509	1,104
ZscoreLNPENK_females_noCa	-,337	,082	16,858	1	,000	,714	,608	,839

【0313】

表 6 :

【表 6】

乳癌							
	HR per 1 SD	P-値	四分位数4	四分位数3	四分位数2	四分位数1	傾向に ついてのP
女性 (2140/135)	1.40 (1.3-1.6)	<0.001	1.0(rcf)	1.50 (0.81-2.1)	2.7 (1.7-3.4)	3.6 (2.7-4.9)	<0.001

ベースラインMRPENK対乳癌の発生率についての多変量Cox比例ハザードモデル

【0314】

図2は、女性の累積癌診断の四分位数(Q)1(40.4pmol/l未満)、四分位数2(40.4~47.1pmol/l)、四分位数3(47.2~54.1pmol/l)、四分位数4(54.1pmol/l超)を示す、 Kaplan-Meier グラフである。低減したMRPENKは、乳癌発生の長期の増加したリスクを示す。ベースラインの日時点での癌病歴を有する任意の女性(血液サンプリング)を排除したので、MRMRPENKは、将来の乳癌発生について、非常に予測する。全体にわたって、Q1の女性は、Q4の女性よりも、乳癌発症の3.6倍高いリスクを有する。

【0315】

MRMRPENKとプロニューロテンシンとの組み合わせ

最近、増加するプロニューロテンシンが、乳癌について(Melander O, Maisel AS, Almgren P, Manjer J, Belting M, Hedblad B, Engstrom G, Kilger U, Nilsson P, Bergmann A, Orho-Melander M. JAMA. 2012 Oct 10;308(14):1469-75)、非常に予測することを示したので、本願発明者等は、乳癌予測のための両バイオマーカーを組み合わせた。

MRMRPENKとプロニューロテンシンとの間に、有意な相関はなかった(p=0.56)。両バイオマーカーを使用する複合モデルにおいて、本願発明者等は、乳癌予測において、それらが両方とも独立していることが分かった。

【0316】

完全に補正されたモデルにおいて、プロニューロテンシンのそれぞれのSD増加は、将来の乳癌の49.9%リスク増加と関連していた。驚くべきことに、方程式にプロニ

ユーロテンシンを追加した後、MRPENKは、プロニューロテンシンなしよりもはるかに強く、そしてMRMPENKのそれぞれのSD増加について、30.8%リスク低減を示し、又はMRMPENKのそれぞれのSD低減は、将来の乳癌の44.5%増加したリスクと関連していた（表7）。

【0317】

表7：乳癌予測のためのプロニューロテンシン及びMRPENKの複合アッセイ方程式における変数

【表7】

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Exp(B)についての95.0%CI	
							低値	高値
年齢	-,003	,019	,020	1	,888	,997	,960	1,036
現在の喫煙者0	,434	,204	4,505	1	,034	1,543	1,034	2,304
BMI_B	,001	,027	,001	1	,979	1,001	,948	1,056
GFR_CG_BSAcorr	-,005	,008	,357	1	,550	,995	,979	1,011
hrt_curr	,730	,201	13,146	1	,000	2,075	1,399	3,079
PNT	,405	,091	19,731	1	,000	1,499	1,254	1,793
PENK	-,368	,088	17,416	1	,000	,692	,582	,823

10

20

【0318】

最上位対最下位の四分位プロニューロテンシンは、乳癌発症について、2.56倍のリスクを示し、そしてプロニューロテンシン最下位対最上位四分位数の上のMRMPENK（rev=反転四分位数 $Q1=Q4$ 、 $Q2=Q3$ 、 $Q3=Q2$ 、 $Q4=Q1$ ）は、独立した3.6倍のリスクを示す（表9）。

【0319】

プロニューロテンシンの最上位の四分位数と最下位のMRMPENKの四分位数対最下位のプロニューロテンシン及び最高位のMRMPENKの四分位数の組み合わせは、6.17の複合リスクを示す（図3を参照のこと）。

30

【0320】

表8：乳癌予測のためのプロニューロテンシン及びMRPENKの複合解析方程式における変数

【表 8】

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95.0%CI
							低値
年齢	-,022	,018	1,468	1	,226	,978	,943
現在の喫煙者0	,391	,200	3,808	1	,051	1,478	,998
hrt_curr	,652	,195	11,145	1	,001	1,920	1,309
BMI_B	,012	,025	,247	1	,619	1,012	,964
GFR_CG_BSAcorr	-,012	,008	2,279	1	,131	,988	,972
NLN_PNT			13,898	3	,003		
NLN_PNT (1)	,353	,301	1,378	1	,241	1,424	,789
NLN_PNT (2)	,604	,286	4,452	1	,035	1,830	1,044
NLN_PNT (3)	,942	,269	12,260	1	,000	2,566	1,514
Q_PENK_rev			23,361	3	,000		
Q_PENK_rev (1)	,410	,331	1,534	1	,215	1,507	,787
Q_PENK_rev (2)	,979	,305	10,299	1	,001	2,663	1,464
Q_PENK_rev (3)	1,284	,300	18,315	1	,000	3,610	2,005

10

20

【0321】

図3は、乳癌予測のためのMRMRPENKの複合解析の図例を示す。

本願発明者等は、最下位MRMRPENK（1ST）四分位数及び最高位（4th）プロローニューロテンシン四分位数を有する女性を組み合わせた（群3）。その高リスク群内で、約19.02%の女性が、15年後以内に、乳癌を発症した。

【0322】

群2は、プロローニューロテンシンの3nd四分位数及びMRMRPENKの2nd四分位数＋プロローニューロテンシンの2nd四分位数及びMRMRPENKの3th四分位数を有する女性の組み合わせである。その中リスク群内で、約7.48%の女性が、15年後内に、乳癌を発症した。

30

【0323】

群1は、プロローニューロテンシンの1st四分位数及びMRMRPENKの4th四分位数を有する女性の組み合わせである。その低リスク群内で、3.08%の女性が、15年後以内に、乳癌を発症した。群1及び群3の間のハザードリスクは、約6.17である。

【0324】

肺癌

女性において、MRMRPENKはまた、肺癌を予測する。

40人の女性が、観察期間中に肺癌を発症した。MRMRPENKは、喫煙及び非喫煙女性で異なる（ $p=0.44$ ）。予想されるように、喫煙は、肺癌のための強いリスク予測マーカーである（ $P<0.0001$ ）。驚くべきことに、喫煙は、方程式の一部であるが、低いMRMRPENKは、肺癌を発症する3.2倍のリスクを示した（表10a及び10b）。

40

【0325】

表9a及び9bは、女性における肺癌の予測でのMRPENKを示す。女性を、三分位に群分けし（表10a）、そしてその後、肺癌発症について解析した（表10bを参照）。rev＝最高位三分位（三分位3）、rev（1）＝三分位2、及びrev（2）＝最下位三分位（三分位1）である。

【0326】

表9a：

【表 9】

MRPENK [pmol/L]

MRPENK [pmol/L] の パーセンタイルグループ	中央値	最小	最大
1	37,80000	9,000	42,800
2	47,20000	42,900	51,300
3	58,30000	51,400	518,100
合計	47,25000	9,000	518,100

10

【0327】

表 9 b :

方程式における変数

【表 10】

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
年齢	,045	,040	1,251	1	,263	1,046
現在の喫煙者0	1,897	,427	19,761	1	,000	6,667
BMI_B	-,034	,063	,287	1	,592	,967
GFR_CG_BSAcorr	-,024	,019	1,592	1	,207	,976
T_PENK_females_rev			6,698	2	,035	
T_PENK_females_rev(1)	,208	,580	,128	1	,721	1,231
T_PENK_females_rev(2)	1,168	,511	5,220	1	,022	3,214

20

【0328】

実施例 5

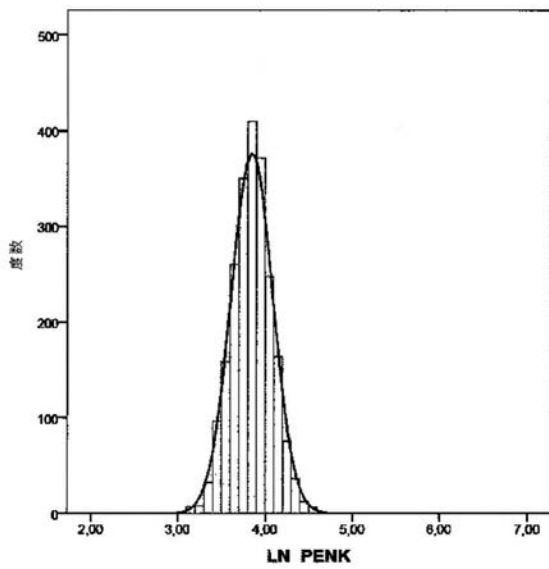
30

アプレピタント又はホスアプレピタントいずれかの予防的適用は、異種移植ヌードマウスにおけるトリプルネガティブ腫瘍細胞の増殖を低減した（図 4）。図 4：ホスアプレピタントとアプレピタントを用いた異種移植マウスのインビトロにおける処置。順化期間後に、ホスアプレピタント、アプレピタント及び溶媒対照の適用を開始した（-2 日目）：ホスアプレピタントを毎日一度静脈内（i. v. ; 60 mg/kg/d）に 19 日間投与し、及びアプレピタントを毎日一度、経口強制飼養（p. o. ; 100 mg/kg/d）で 19 日間投与した。化合物適用の開始（0 日目）に続く 2 日間、ヌードマウスに記載したように皮下に 5×10^6 個の腫瘍細胞（MDA-MB231）を異種移植し、そして、対照群と処置群（n = 10）を分けた。腫瘍体積を計測し、示した時点にて mm^3 として示した。

40

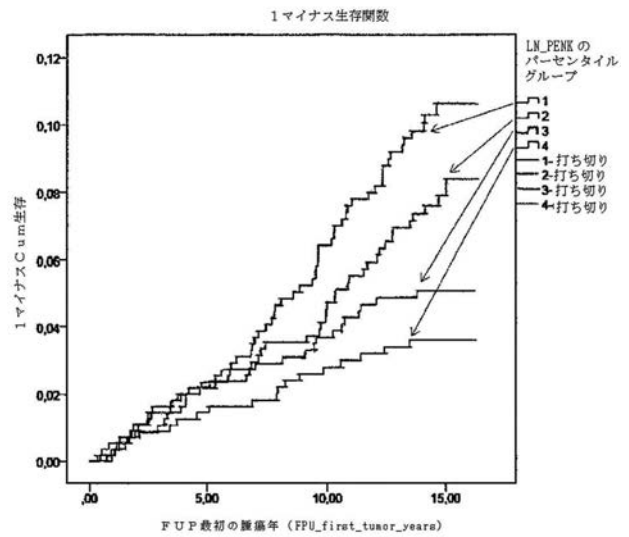
【図 1】

Fig. 1:



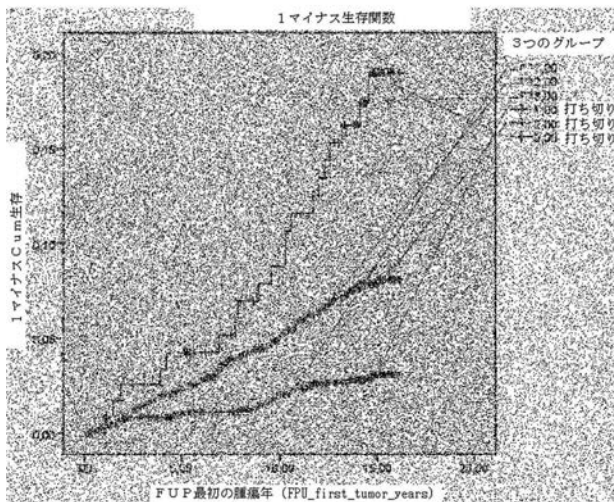
【図 2】

Fig. 2:



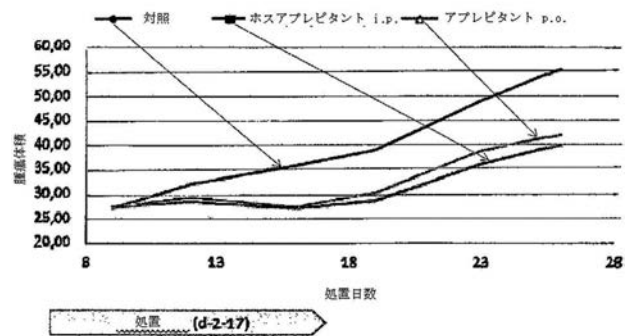
【図 3】

Fig. 3:



【図 4】

Fig. 4



【配列表】

2017502973000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成28年9月8日(2016.9.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

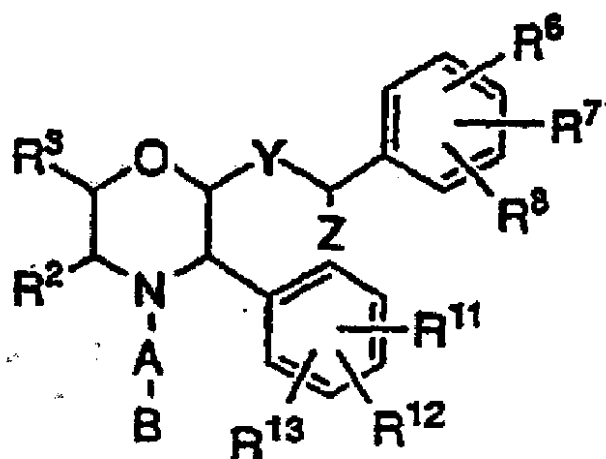
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

NK-1受容体アンタゴニストを含む癌予防薬であって、前記NK-1受容体アンタゴニストが、式(I)

【化1】



式(I)

の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）、

又はその互変異性体、

又は医薬として許容されるその塩もしくはその互変異性体の医薬として許容される塩である、癌予防薬であって、前記式中、

R^2 及び R^3 は独立に、以下から成る群：

(1) 水素、

(2) 非置換であるか、又は以下：

(a) ヒドロキシ、

(b) オキシ、

(c) C_{1-6} アルコキシ、

(d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、

(e) フェニル、

(f) -CN、

(g) ハロ、

(h) $-NR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は独立に、

i. 水素、

ii. C_{1-6} アルキル、

iii. ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、及び

iv. フェニル

から選択される）、

- (i) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (j) $-NR^9CO_2R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (k) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (l) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (m) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

(3) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) C_{1-6} アルコキシ、
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) $-CN$ 、
- (g) ハロ、
- (h) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (i) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (j) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、

(4) C_{2-6} アルキニル、

(5) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) C_{1-6} アルコキシ、
- (c) C_{1-6} アルキル、
- (d) C_{2-5} アルケニル、
- (e) ハロ、
- (f) $-CN$ 、
- (g) $-NO_2$ 、
- (h) $-CF_3$ 、
- (i) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ (ここで、 m は0、1又は2であり、そして R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

- (j) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (k) $-NR^9CO_2R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (l) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (m) $-CO_2NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (n) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (o) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、

から選択されるか、あるいは、

基 R^2 及び R^3 は一緒に結合されて、以下から成る群：

- (a) シクロペンチル、
- (b) シクロヘキシル、
- (c) フェニル、

から選択される炭素環式環を形成し、

ここで、前記炭素環式環は、非置換であるか、又は以下：

- (i) C_{1-6} アルキル、
- (i i) C_{1-6} アルコキシ、
- (i i i) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (i v) ハロ、及び
- (v) トリフルオロメチル、

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されるか、あるいは、

基 R^2 及び R^3 は一緒に結合されて、以下から成る群：

- (a) ピロリジニル、
- (b) ピペリジニル、
- (c) ピロリル、
- (d) ピリジニル、
- (e) イミダゾリル、
- (f) フラニル、
- (g) オキサゾリル、
- (h) チエニル、及び
- (i) チアゾリル、

から選択されるヘテロ環を形成し、

ここで、前記ヘテロ環は、非置換であるか、又は以下：

- (i) C_{1-6} アルキル、
- (i i) オキソ、
- (i i i) C_{1-6} アルコキシ、
- (i v) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (v) ハロ、及び
- (v i) トリフルオロメチル、

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換されており、

R^6 、 R^7 及び R^8 は独立に、以下から成る群：

- (1) 水素、
- (2) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) C_{1-6} アルコキシ、
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) $-CN$ 、
- (g) ハロ、
- (h) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (i) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (j) $-NR^9CO_2R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (k) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (l) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び
- (m) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

- (3) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) C_{1-6} アルコキシ、
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) $-CN$ 、
- (g) ハロ、
- (h) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (i) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (j) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、

から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、

- (4) C_{2-6} アルキニル、
- (5) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
 - (b) C_{1-6} アルコキシ、
 - (c) C_{1-6} アルキル、
 - (d) C_{2-5} アルケニル、
 - (e) ハロ、
 - (f) $-CN$ 、
 - (g) $-NO_2$ 、
 - (h) $-CF_3$ 、
 - (i) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ (ここで、 m は0、1又は2であり、そして R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 - (j) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 - (k) $-NR^9CO_2R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 - (l) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 - (m) $-CO_2NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 - (n) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
 - (o) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- から選択される 1 若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、

- (6) ハロ、
- (7) $-CN$ 、
- (8) $-CF_3$ 、
- (9) $-NO_2$ 、
- (10) $-SR^{14}$ (ここで、 R^{14} は水素又は C_{1-5} アルキルである)、
- (11) $-SOR^{14}$ (ここで、 R^{14} は先に規定されたとおりである)、
- (12) $-SO_2R^{14}$ (ここで、 R^{14} は先に規定されたとおりである)、
- (13) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (14) $-CONR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (15) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (16) $-NR^9CO_2R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (17) ヒドロキシ、
- (18) C_{1-6} アルコキシ、
- (19) $-COR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (20) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (21) 2-ピリジル、
- (22) 3-ピリジル、
- (23) 4-ピリジル、
- (24) 5-テトラゾリル、
- (25) 2-オキサゾリル、及び
- (26) 2-チアゾリル、

から選択され、

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} は独立に、 R^6 、 R^7 及び R^8 の前記定義から選択され、

Aは、以下から成る群：

(1) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
- (b) オキソ、
- (c) C_{1-6} アルコキシ、
- (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (e) フェニル、
- (f) $-CN$ 、
- (g) ハロ (ここで、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードである)、
- (h) $-NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、

- (i) $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (j) $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (k) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (l) $-\text{COR}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び
 (m) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、

から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

(2) 非置換であるか、又は以下：

- (a) ヒドロキシ、
 (b) オキソ、
 (c) C_{1-6} アルコキシ、
 (d) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
 (e) フェニル、
 (f) $-\text{CN}$ 、
 (g) ハロ、
 (h) $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
 (i) $-\text{COR}^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び
 (j) CO_2R^9 (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、

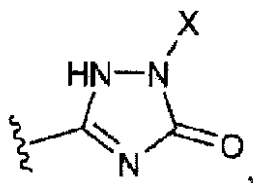
から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{2-6} アルケニル、及び

(3) C_{2-6} アルケニル、

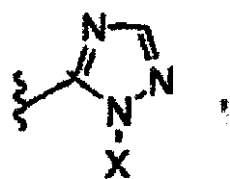
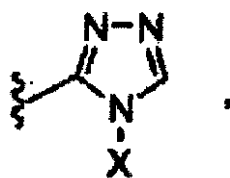
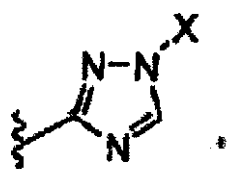
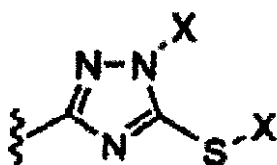
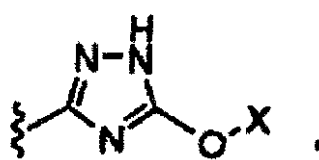
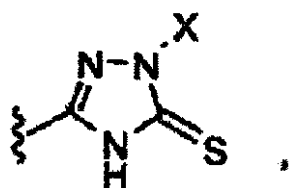
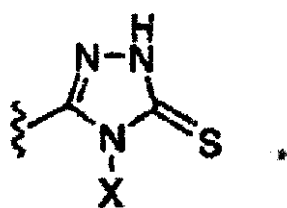
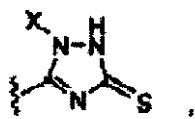
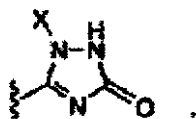
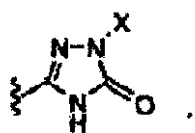
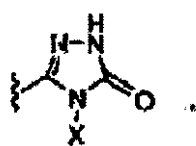
から選択され、

Bは、複素環化合物であり、ここで、前記複素環化合物は以下から成る群：

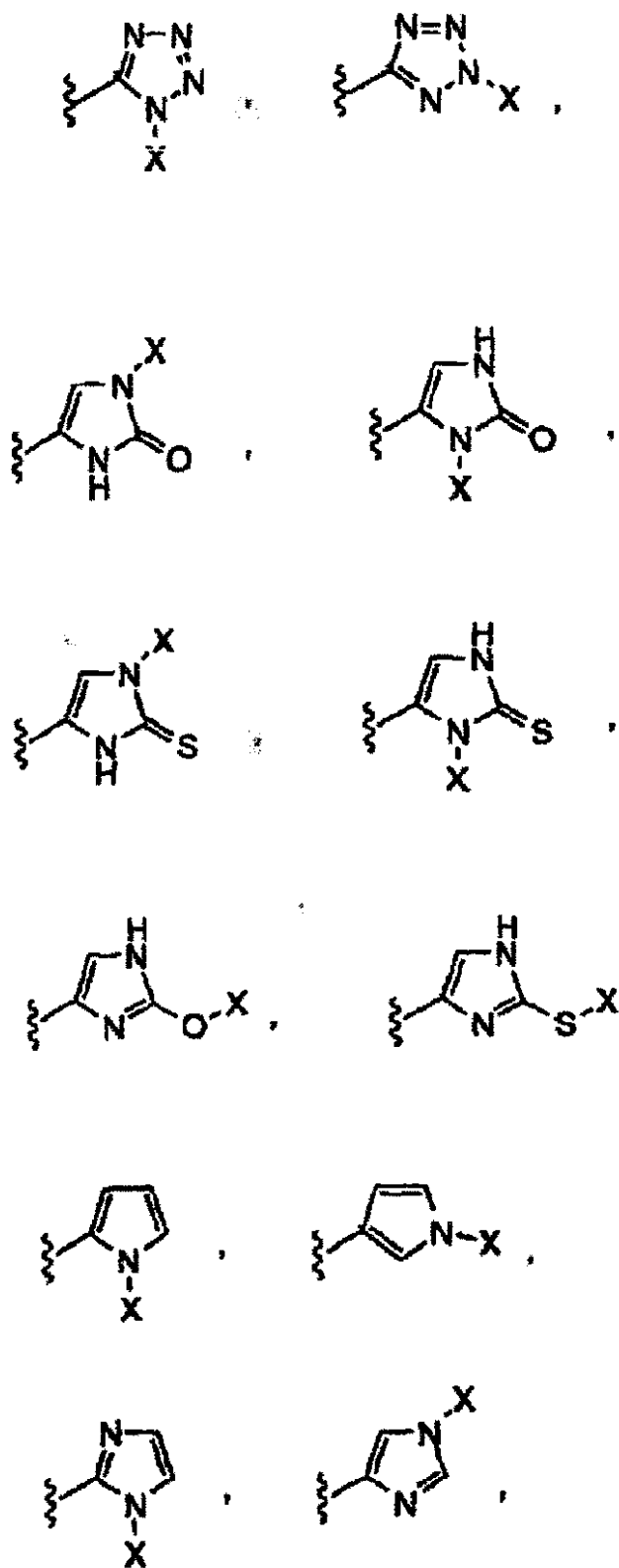
【化2】



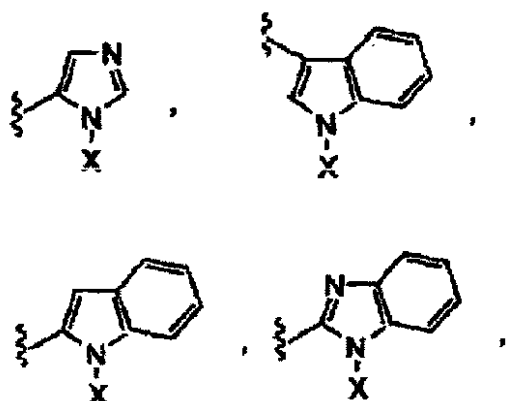
【化 3】



【化 4】



【化 5】



から選択され、且つ、前記複素環化合物は、 $-X$ に加えて以下：

- (i) 水素、
- (ii) 非置換であるか、又はハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、又はフェニルで置換された C_{1-6} アルキル、
- (iii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iv) オキシ、
- (v) ヒドロキシ、
- (vi) チオキシ、
- (vii) $-SR^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、
- (viii) ハロ、
- (ix) シアノ、
- (x) フェニル、
- (xi) トリフルオロメチル、
- (xii) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ (ここで、 m は0、1又は2であり、且つ、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (xiii) $-NR^9COR^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (xiv) $-CONR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである)、
- (xv) $-CO_2R^9$ (ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである)、及び
- (xvi) $-(CH_2)_m-OR^9$ (ここで、 m 及び R^9 は先に規定されたとおりである)

から選択される1若しくは複数の置換基で置換され、

X は、以下：

- (a) 水素、
- (b) $-PO(OH)_2$
- (c) $-PO(OH)O^- \cdot M^+$ (ここで、 M^+ は医薬として許容される一価の対イオンである)、
- (d) $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$
- (e) $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ (ここで、 D^{2+} は医薬として許容される二価の対イオンである)、
- (f) $-CH(R^4)-PO(OH)O^- \cdot M^+$ (ここで、 R^4 は水素又は C_{1-3} アルキルである)、
- (g) $-CH(R^4)-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ 、及び
- (h) $-CH(R^4)-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$

から選択され、

Yは、以下から成る群：

- (1) 単結合、
- (2) $-O-$ 、
- (3) $-S-$ 、
- (4) $-CO-$ 、
- (5) $-CH_2-$ 、
- (6) $-CHR^{15}$ 、及び
- (7) $-CR^{15}R^{16}$

から選択され、ここで、 R^{15} 及び R^{16} は独立に、以下から成る群：

(a) 非置換であるか、又は以下：

- (i) ヒドロキシ、
- (ii) オキソ、
- (iii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iv) フェニル- C_{1-3} アルコキシ、
- (v) フェニル、
- (vi) $-CN$ 、
- (vii) ハロ、
- (viii) $-NR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (ix) $-NR^9COR^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (x) $-NR^9CO_2R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (xi) $-CONR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (xii) $-COR^9$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）、及び
- (xiii) $-CO_2R^9$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）、

から選択される1若しくは複数の置換基で置換された C_{1-6} アルキル、

(b) 非置換であるか、又は以下：

- (i) ヒドロキシ、
- (ii) C_{1-6} アルコキシ、
- (iii) C_{1-6} アルキル、
- (iv) C_{2-5} アルケニル、
- (v) ハロ、
- (vi) $-CN$ 、
- (vii) $-NO_2$ 、
- (viii) $-CF_3$ 、
- (ix) $-(CH_2)_m-NR^9R^{10}$ （ここで、 m 、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (x) $-NR^9COR^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (xi) $-NR^9CO_2R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (xii) $-CONR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (xiii) $-CO_2NR^9R^{10}$ （ここで、 R^9 及び R^{10} は先に規定されたとおりである）、
- (xiv) $-COR^9$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）、及び
- (xv) $-CO_2R^9$ （ここで、 R^9 は先に規定されたとおりである）、

から選択される1若しくは複数の置換基で置換されたフェニル、

から選択され、

Zは、以下：

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、及び
- (3) ヒドロキシ、

から選択され、但し、Yが－O－である場合、Zはヒドロキシと異なり、あるいはYが－CH₂R¹⁵である場合、Z及びR¹⁵は任意に一緒に結合されて二重結合を形成する、癌予防薬。

【請求項 2】

前記NK-1受容体アンタゴニストが、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であって、前記化合物が、以下の：

(1) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(4-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

(2) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

(3) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(2-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

(4) 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(5-オキシホスホリル-1H-1,2,4-トリアゾロ)-メチル)モルホリン；

(5) 2-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

(6) 2-(S)-(1-(R)-(3,5-bis(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロ)-フェニル-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

又は医薬として許容されるその塩、

から成る群から選択される、請求項1に記載の癌予防薬。

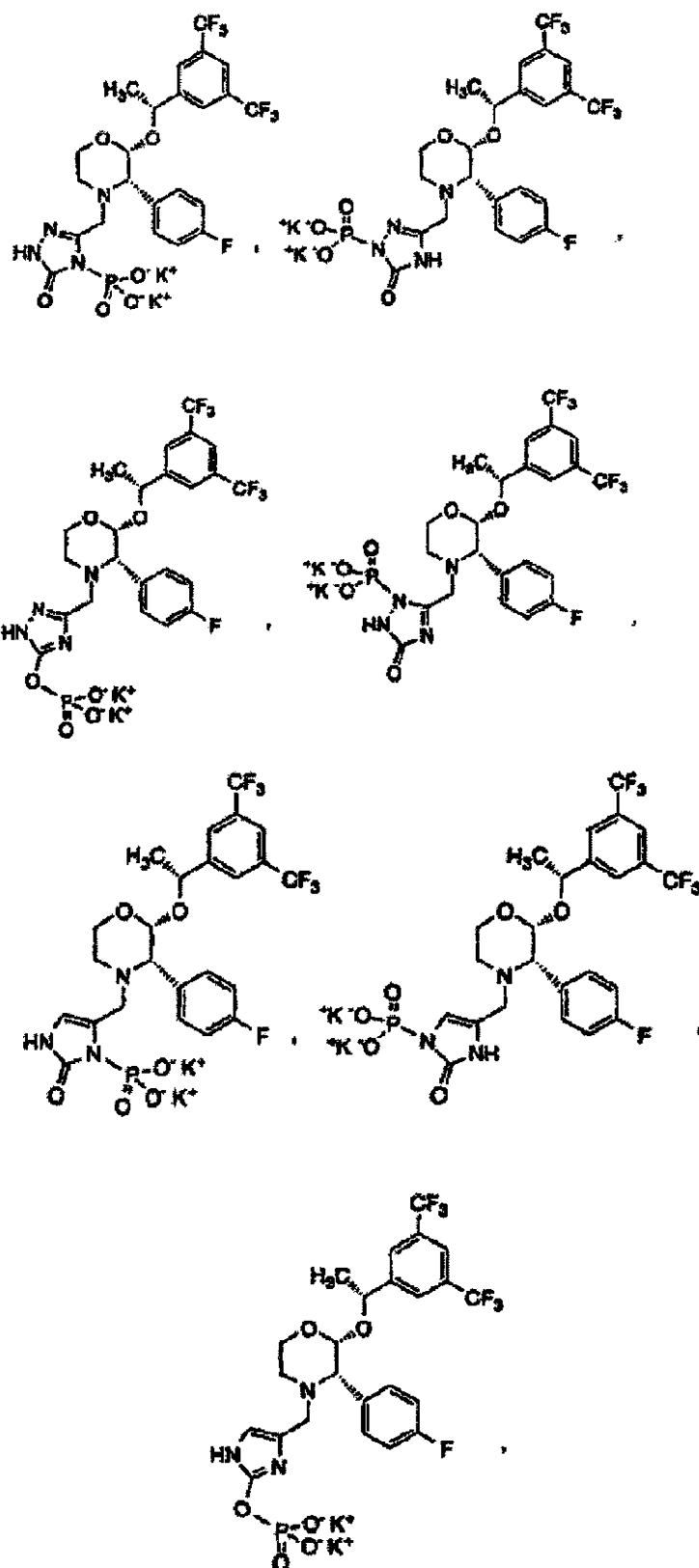
【請求項 3】

前記NK-1受容体アンタゴニストが、式(I)の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)であって、前記医薬として許容される塩がビス(N-メチル-D-グルカミン)塩である、請求項1又は2に記載の癌予防薬。

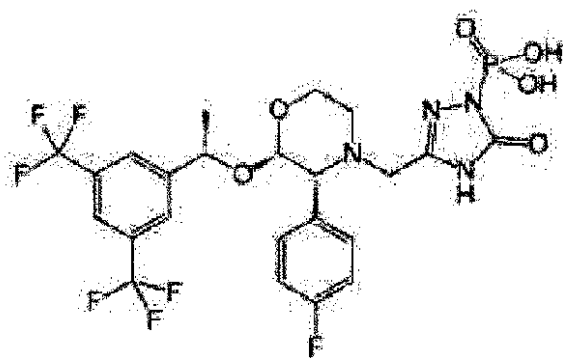
【請求項 4】

前記NK-1受容体アンタゴニストが、以下の化合物(その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む)：

【化 6】

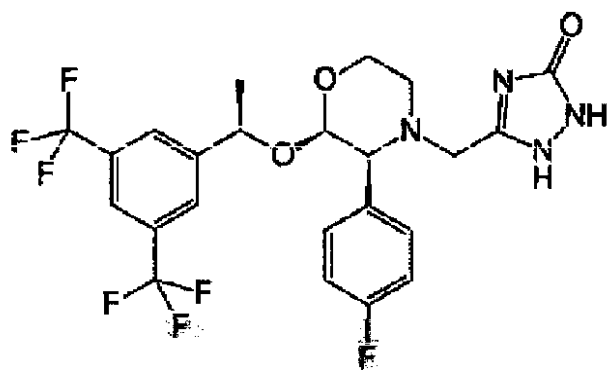


【化 7】



式 (IV) (アプレピタント)、

【化 8】



式 (V) (ホスアプレピタント)

から成る群から選択され、前記式中、 K^+ が医薬として許容される一価の対イオンである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の癌予防薬。

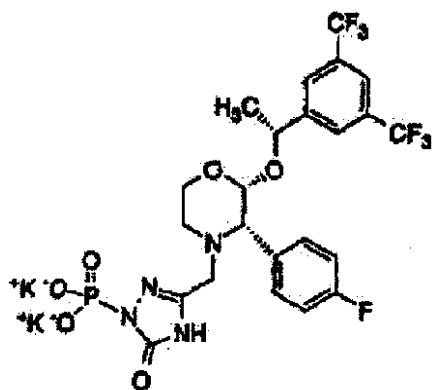
【請求項 5】

前記 K^+ が N-メチル D-グルカミンである、請求項 4 に記載の癌予防薬。

【請求項 6】

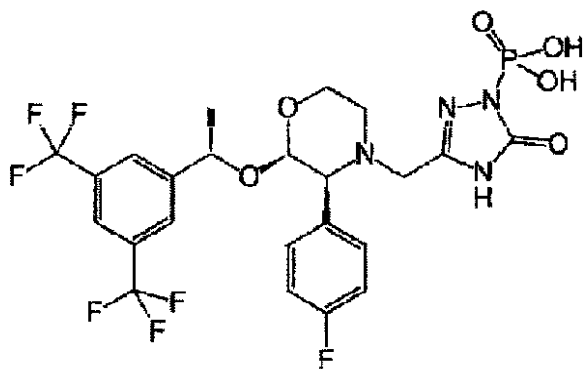
前記 NK-1 受容体アンタゴニストが、以下の化合物（その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含む）：

【化 9】



又は

【化 10】



式 (V) (ホスアプレピタント) ;

から成る群から選択され、前記式中、 K^+ が医薬として許容される一価の対イオンである、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の癌予防薬。

【請求項 7】

前記 K^+ が N メチルー D - グルカミンである、請求項 6 に記載の癌予防薬。

【請求項 8】

前記 NK - 1 受容体アンタゴニストが、その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含めたアプレピタントである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の癌予防薬。

【請求項 9】

前記癌予防薬が経口的に投与される、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の癌予防薬。

【請求項 10】

前記 NK - 1 受容体アンタゴニストが、その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含めたアプレピタントであり、且つ、前記癌予防薬が経口的に投与される、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の癌予防薬。

【請求項 11】

前記癌予防薬が静脈内に投与される、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の癌予防薬。

【請求項 12】

前記 NK - 1 受容体アンタゴニストが、その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含めたホスアプレピタントであり、且つ、前記癌予防薬が静脈内に投与される、請求項 11 に記載の癌予防薬。

【請求項 13】

前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルが1日あたり2～200mg/kgの有効量の範囲内にあり、及び／又は前記癌予防薬が少なくとも2日間の期間にわたって患者に投与される、請求項1～12のいずれか1項に記載の癌予防薬。

【請求項 14】

前記癌予防薬が、単独治療薬として、すなわち、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせずに使用される、請求項1～13のいずれか1項に記載の癌予防薬。

【請求項 15】

前記癌予防薬が化学療法薬と組み合わせられない、請求項14に記載の癌予防薬。

【請求項 16】

前記癌予防薬が化学療法薬と組み合わせられる、請求項1～13のいずれか1項に記載の癌予防薬。

【請求項 17】

癌予防薬が、請求項1～16のいずれか1項に記載の癌予防薬の1つであり、且つ、前記癌予防薬が、トリプルネガティブ乳癌に罹患している女性対象に投与される、癌予防薬。

【請求項 18】

前記NK-1受容体アンタゴニストが、その互変異性体、医薬として許容されるその塩又は前記互変異性体の医薬として許容される塩を含めたアプレピタント又はホスアプレピタントである、請求項17に記載の癌予防薬。

【請求項 19】

前記癌予防薬が、単独治療薬として、すなわち、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせずに使用されるか、あるいは、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせて使用される、請求項17又は18に記載の癌予防薬。

【請求項 20】

前記NK-1受容体アンタゴニストの投与量レベルが1日あたり2～200mg/kgの有効量の範囲内にあり、及び／又は前記癌予防薬が少なくとも2日間の期間にわたって患者に投与される、請求項18～19のいずれか1項に記載の癌予防薬。

【請求項 21】

100mgから10gの有効量のNK-1受容体アンタゴニストを含む、請求項1～20のいずれか1項に記載の癌予防薬を含む、経口投与用医薬組成物。

【請求項 22】

150mgから10gの有効量のNK-1受容体アンタゴニストを含む、請求項1～20のいずれか1項に記載の癌予防薬を含む、経口投与向けの医薬組成物。

【請求項 23】

癌を予防する方法において使用するための、請求項21又は22に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記医薬組成物が、単独治療薬として、すなわち、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせずに使用される、請求項21～23のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記医薬組成物が、別の抗癌又は癌予防薬剤と組み合わせて使用される、請求項21～23のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

前記別の抗癌又は癌予防薬剤が化学療法薬である、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

前記医薬組成物が、少なくとも2日間の期間にわたり患者に投与される、請求項21～26のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記癌予防薬又は前記医薬組成物が、癌に罹患していないが癌に罹患するリスクが高い対象に投与され、前記対象が、これだけに限定されるものではないが、以下のこれらの群

:

－癌に罹患していたが、癌から回復した対象、
－乳癌に罹患していたが、乳癌から回復した女性対象、
－ホルモン補充療法を受けている女性対象、
－癌に罹患する遺伝的素質を有する対象、例えばBRCA突然変異を有する女性対象、
－癌に罹患した家族歴を有する対象、
－例えば、糖尿病などの癌を発症する高いリスクに関係する疾患の既往歴又は罹患率を有する対象、
－喫煙する又は喫煙した対象、
－スコアベースで癌に罹患する高いリスクを有する対象、
－空腹時（fastening）血液サンプルにおいて高いプロニューロテンシンレベルを有する女性対象、
－血液サンプルにおいて低レベルのPENK又は、MRPENKを含めたその断片を有する（女性）対象、
から選択される、請求項1～16のいずれか1項に記載の癌予防薬、又は請求項21～27のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項29】

前記癌予防薬又は前記医薬組成物が、癌に罹患していないが癌に罹患するリスクが高い対象に投与され、ここで、前記対象が女性対象であり、そして、癌に罹患するリスクが高い女性対象が、次の：

・空腹時の前記女性対象から得られた体液中のプロニューロテンシン又は少なくとも5つのアミノ酸から成るその断片のレベルを測定し；そして
・癌に罹患するリスクと、前記プロニューロテンシン又はその断片のレベルとを、高いレベルが癌に罹患する高いリスクを予測するように関連づける、
ことにより識別され得る、請求項1～16のいずれか1項に記載の癌予防薬、又は請求項21～27のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項30】

前記癌予防薬又は前記医薬組成物が、癌に罹患していないが癌に罹患するリスクが高い対象に投与され、ここで、癌に罹患するリスクが高い前記対象が、次の：

・前記女性対象から得られた体液中のプロエンケファリン（PENK）又はMRPENK、Leu－エンケファリン及びMet－エンケファリンを含めた、少なくとも5つのアミノ酸から成るその断片のレベルを測定し；そして
・癌に罹患するリスクと、前記プロエンケファリン又はその断片のレベルとを、低いレベルが癌に罹患する高いリスクを予測するように関連づける、
ことにより識別され得る、請求項1～16、28又は29のいずれか1項に記載の癌予防薬、又は請求項21～27、28又は29のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項31】

前記NK－1受容体アンタゴニスト又は前記医薬組成物が、癌に罹患していないが癌に罹患するリスクが高い対象に投与され、ここで、前記対象はトリプルネガティブ乳癌に罹患したことがある、請求項1～16、28又は30のいずれか1項に記載の癌予防薬、又は請求項21～27、28又は30のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項32】

前記癌予防薬又は前記医薬組成物を、タモキシフェン、ラロキシフェン、アナストロゾール及びエキセメスタンを含む群から選択される作用物質と組み合わせて使用すべきである、請求項1～16、28又は31のいずれか1項に記載の癌予防薬、又は請求項21～27、28又は31のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2014/079365

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2014/079365**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

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

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

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

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

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

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
2, 4, 6-10, 12, 14, 20(completely); 1, 5, 11, 13, 15-19, 21-34(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/079365

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/445 A61K31/49 A61K31/495 A61K31/496 A61K31/5377
 A61K31/675 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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS 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 2013/076659 A1 (NUFORMIX LTD [GB]; HOLLAND JOANNE [GB]; FRAMPTON CHRISTOPHER [GB]; CHO) 30 May 2013 (2013-05-30)	1,2, 4-17, 19-26, 29-33
Y	claims 1, 3, 5-6 paragraphs [0003] - [0004], [0006] - [0007] paragraphs [0040] - [0041], [0050] -----	18,21, 27,28,34
X	WO 2013/087964 A1 (SERVICIO ANDALUZ DE SALUD [ES]) 20 June 2013 (2013-06-20)	1,2,4-33
Y	pages 44-46 claims 1-5 page 10, lines 13-28 ----- -/-	34

☒ 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

19 January 2016

Date of mailing of the international search report

12/02/2016

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

Renard, Delphine

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/079365

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/124756 A1 (EUROP MOLECULAR BIOLOGY LAB EM [DE]; UNIV MODENA E REGGIO EMILIA [IT];) 15 October 2009 (2009-10-15)	1,2, 4-13, 15-17, 19-26, 29-33
Y	claims 1-14 example 4 ways of administration; page 26, line 25 - page 27, line 2 amount to be administered; page 28, lines 5-32 -----	18,21, 27,28,34
X	EP 1 803 456 A1 (MUNOZ SAEZ MIGUEL [ES]) 4 July 2007 (2007-07-04)	1,2, 4-26, 29-33
Y	paragraphs [0011] - [0013] claims 1, 3, 16-17 -----	18,21, 27,28,34
X	US 2003/215456 A1 (YAO SUI-LONG [US] ET AL) 20 November 2003 (2003-11-20)	1,2,4-33
Y	claims 1, 5, 9-12, 13-15, 23-24 paragraphs [0977] - [1000] paragraph [1008] page 65; examples 22-23 -----	34
X	US 5 691 336 A (DORN CONRAD P [US] ET AL) 25 November 1997 (1997-11-25)	1,2,4-33
Y	column 50, lines 17-34 column 3, lines 13-15 claims 1-25 column 44, line 53 - column 45, line 1 column 47, lines 23-36 column 49, line 4 - column 50, line 7 -----	34
X	US 5 952 315 A (BAKER RAYMOND [GB] ET AL) 14 September 1999 (1999-09-14)	1,2, 4-17, 19-26, 29-33
Y	page 1, lines 12-14 column 7, lines 40-43 claims 1-5 example 1 -----	18,21, 27,28,34
X	CN 102 755 296 A (QILU PHARMACEUTICAL CO LTD) 31 October 2012 (2012-10-31)	23-29
Y	claims 1-2, 7 -----	27,28
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/079365

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SIMON JP VAN BELLE MD PHD & VERONIQUE COCQUYT MD PHD: "Fosaprepitant dimeglumine (MK-0517 or L-785,298), an intravenous neurokinin-1 antagonist for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting", EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY, ASHLEY PUBLICATIONS LTD, LONDON, UK, vol. 9, no. 18, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 3261-3270, XP009177100, ISSN: 1465-6566	1,2, 4-26, 29-33
Y	clinical efficacy; page 3265	27,28,34
X	----- WO 95/18124 A1 (MERCK SHARP & DOHME [GB]; BAKER RAYMOND [GB]; HARRISON TIMOTHY [GB]; M) 6 July 1995 (1995-07-06)	1,2,11, 13, 15-17, 19-21, 23-26, 29-33
Y	example 106A page 30, line 22 - page 31, line 2 page 32, lines 6-12 page 35, lines 4-18	18,21, 27,28,34
Y	----- WO 2006/057998 A1 (SCHERING CORP [US]; ZONG CHEN [US]; KIRSCHMEIER PAUL [US]; MEDEIROS PA) 1 June 2006 (2006-06-01) page 67, lines 26-30 anastrozole; page 50; compound LXIII exemestane; page 34; compound XXXIII tamoxifen; page 33; compound XXX raloxifene; page 36; compound XLI	18,21, 27,28,34
X,P	----- WO 2014/005606 A1 (PHARMATHEN SA [GR]; KARAVAS EVANGELOS [GR]; KOUTRIS EFTHIMOS [GR]; BIK) 9 January 2014 (2014-01-09)	1,2,4-33
Y,P	page 3, lines 35-40 -----	34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/079365

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013076659 A1	30-05-2013	CA 2892832 A1 CN 104159584 A JP 2014533719 A US 2014343060 A1 WO 2013076659 A1	30-05-2013 19-11-2014 15-12-2014 20-11-2014 30-05-2013
WO 2013087964 A1	20-06-2013	EP 2837381 A1 US 2015297613 A1 WO 2013087964 A1	18-02-2015 22-10-2015 20-06-2013
WO 2009124756 A1	15-10-2009	NONE	
EP 1803456 A1	04-07-2007	AU 2005211955 A1 CA 2566315 A1 DK 1803456 T3 EP 1803456 A1 EP 2842605 A2 ES 2246687 A1 ES 2535184 T3 HK 1105886 A1 PT 1803456 E SI 1803456 T1 US 2009012086 A1 US 2015224095 A1 WO 2005077366 A1	25-08-2005 25-08-2005 02-03-2015 04-07-2007 04-03-2015 16-02-2006 06-05-2015 10-07-2015 04-03-2015 29-05-2015 08-01-2009 13-08-2015 25-08-2005
US 2003215456 A1	20-11-2003	NONE	
US 5691336 A	25-11-1997	AT 227722 T AU 700611 B2 AU 1975095 A BG 62811 B1 BG 100798 A BR 9507046 A CN 1147254 A CO 4340689 A1 CZ 9602588 A3 DE 69528823 D1 DE 69528823 T2 DE 122008000037 I1 EP 0748320 A1 ES 2184794 T3 FI 963450 A HR P950099 A2 JP 3073770 B2 JP H09509935 A LV 11688 B NO 963675 A NZ 282586 A PL 316143 A1 RU 2170233 C2 SK 112396 A3 TW 385308 B US 5512570 A US 5691336 A US 5716942 A US 5780467 A WO 9523798 A1	15-11-2002 07-01-1999 18-09-1995 31-08-2000 31-03-1997 09-09-1997 09-04-1997 30-07-1996 12-03-1997 19-12-2002 03-07-2003 06-11-2008 18-12-1996 16-04-2003 03-09-1996 30-04-1998 07-08-2000 07-10-1997 20-06-1997 04-11-1996 28-07-1998 23-12-1996 10-07-2001 05-03-1997 21-03-2000 30-04-1996 25-11-1997 10-02-1998 14-07-1998 08-09-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/079365

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		YU 14495 A	28-07-1999
		ZA 9501780 A	15-11-1995
US 5952315	A	14-09-1999	
		AU 731672 B2	05-04-2001
		CA 2273856 A1	11-06-1998
		EP 0942730 A1	22-09-1999
		JP 2001504852 A	10-04-2001
		US 5952315 A	14-09-1999
		WO 9824443 A1	11-06-1998
CN 102755296	A	31-10-2012	NONE
WO 9518124	A1	06-07-1995	
		AT 207917 T	15-11-2001
		AT 278687 T	15-10-2004
		AT 364606 T	15-07-2007
		AU 685209 B2	15-01-1998
		AU 1322395 A	17-07-1995
		BG 62616 B1	31-03-2000
		BG 100644 A	31-03-1997
		BR 9408442 A	05-08-1997
		CA 2178219 A1	06-07-1995
		CN 1139927 A	08-01-1997
		CZ 9601898 A3	11-12-1996
		DE 69428913 D1	06-12-2001
		DE 69428913 T2	29-05-2002
		DE 69434063 D1	11-11-2004
		DE 69434991 T2	06-03-2008
		DK 0737192 T3	26-11-2001
		EP 0737192 A1	16-10-1996
		EP 1099702 A1	16-05-2001
		EP 1462450 A1	29-09-2004
		ES 2164758 T3	01-03-2002
		HU 221139 B1	28-08-2002
		IL 112134 A	22-12-1999
		JP 3071467 B2	31-07-2000
		JP H09507484 A	29-07-1997
		JP 2000219629 A	08-08-2000
		LV 11687 A	20-02-1997
		NO 962749 A	28-08-1996
		NZ 277839 A	26-01-1998
		PL 315182 A1	14-10-1996
		RU 2131426 C1	10-06-1999
		SG 52217 A1	28-09-1998
		SK 83996 A3	06-11-1996
		TW 449588 B	11-08-2001
		US 5612337 A	18-03-1997
		WO 9518124 A1	06-07-1995
WO 2006057998	A1	01-06-2006	
		US 2006205810 A1	14-09-2006
		WO 2006057998 A1	01-06-2006
WO 2014005606	A1	09-01-2014	
		EP 2866797 A1	06-05-2015
		US 2015165045 A1	18-06-2015
		WO 2014005606 A1	09-01-2014

International Application No. PCT/ EP2014/ 079365

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2, 4, 6-10, 12, 14, 20(completely); 1, 5, 11, 13, 15-19, 21-34(partially)

NK1 receptor antagonists in particular compounds of formula I (but not those of inventions 2-6) for use in the prevention of cancer

2. claims: 1, 3, 5, 11, 13, 15-19, 21-34(all partially)

Compound of formula VI for use in the prevention of cancer

3. claims: 1, 3, 5, 11, 13, 15-19, 21-34(all partially)

Compound of formula VII for use in the prevention of cancer

4. claims: 1, 3, 5, 11, 13, 15-19, 21-34(all partially)

Compound of formula VIII for use in the prevention of cancer

5. claims: 1, 3, 5, 11, 13, 15-19, 21-34(all partially)

Compound of formula IX for use in the prevention of cancer

6. claims: 1, 3, 5, 11, 13, 15-19, 21-34(all partially)

Compound of formula X for use in the prevention of cancer

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5685 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/5685	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
	A 6 1 K 31/675	
	C 0 7 K 14/47	Z N A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977
弁理士 中島 勝

(74)代理人 100138210
弁理士 池田 達則

(72)発明者 アンドレア ベルグマン
ドイツ連邦共和国, 1 3 4 6 5 ベルリン, アム ローゼンアンガー 7 8
Fターム(参考) 4C084 AA19 MA52 MA66 NA05 ZA811 ZB261 ZB262 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC21 BC60 DA09 DA34 GA04 GA12 GA14 GA16
MA01 MA02 MA04 MA52 MA66 NA05 NA14 NA15 ZA81 ZB26
ZC42 ZC75
4C206 AA01 FA23 KA01 MA02 MA04 MA72 MA86 NA05 ZA81 ZB26
ZC75
4H045 AA30 BA10 CA40 EA51