(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-520333
(P2023-520333A)
(43)公表日　令和5年5月17日(2023.5.17)

(51)国際特許分類		ＦＩ		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4355(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4355	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/519(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519	
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ａ６１Ｋ	*31/453(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/453	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全40頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-557856(P2022-557856)
(86)(22)出願日　令和3年3月23日(2021.3.23)
(85)翻訳文提出日　令和4年11月21日(2022.11.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/023752
(87)国際公開番号　WO2021/195128
(87)国際公開日　令和3年9月30日(2021.9.30)
(31)優先権主張番号　62/993,889
(32)優先日　令和2年3月24日(2020.3.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　516235820
イーフェクター セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国９２０７５カリフォルニア州 ソラーナ・ビーチ、ノース・セドロス・アベニュー１４２、スウィート・ビー
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　トンプソン，ペギー エイ
アメリカ合衆国９２１０３カリフォルニア州サンディエゴ、ブッシュ・ストリート１０１６
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＥＩＦ４Ａ阻害剤組み合わせ

(57)【要約】
本発明は、処置を必要とする対象における、ｅＩＦ４Ａ依存的状態または疾患を回復または処置する方法に関する。本発明の方法は、対象に治療有効量の少なくとも１個の真核生物翻訳開始因子４Ａ(ｅＩＦ４Ａ)阻害剤および治療有効量の少なくとも１個のサイクリン依存的キナーゼ(ＣＤＫ)阻害剤を投与することを含む。

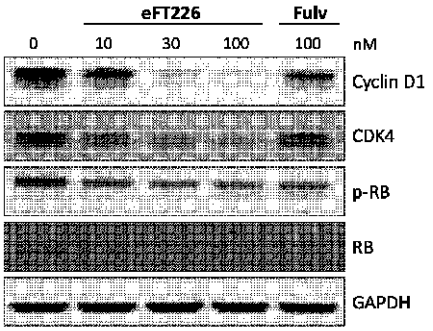
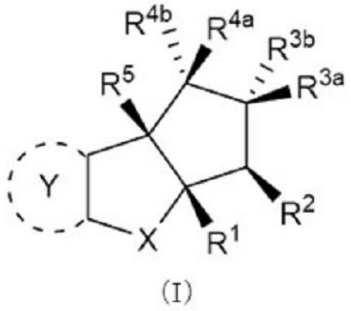


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
処置を必要とする対象におけるｅＩＦ４Ａ依存的状態を回復または処置する方法であって、対象に治療有効量の少なくとも１個の真核生物翻訳開始因子４Ａ(ｅＩＦ４Ａ)阻害剤および治療有効量の少なくとも１個のサイクリン依存的キナーゼ(ＣＤＫ)阻害剤を投与することを含み、ここで、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤が式Ｉ：
【化１】



(I)

〔式中、
ＸはCR^6R^7、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、Ｎ(C_1-C_8)アルキル、Ｃ(Ｏ)、Ｃ＝CR^6R^7、Ｎ(ＣＯ)R^8、Ｓ(Ｏ)またはＳ$(O)_2$であり；
Ｙは５員ヘテロアリールまたは６員アリールまたはヘテロアリールであり；
R^1およびR^2は独立してアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり；
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}およびR^{4b}は独立してＨ、ハロゲン、ＣＮ、C_1-C_8(アルキル)、(C_1-C_8)ハロアルキル、C_2-C_8(アルケニル)、(C_2-C_8)アルキニル、OR^9、NHR^9、NR^9R^9、[(C_1-C_8)アルキレン]OR^9、[(C_1-C_8)アルキレン]NHR^9、[(C_1-C_8)アルキレン]NR^9R^9、Ｃ(Ｏ)R^8、Ｃ(Ｏ)NHR^9、Ｃ(Ｏ)NR^9R^9、Ｃ(Ｏ)[(C_1-C_8)アルキレン]NHR^9、Ｃ(Ｏ)[(C_1-C_8)アルキレン]NR^9R^9、CO_2R^9、Ｃ(Ｓ)NHR^9、Ｃ(Ｓ)NR^9R^9、SR^9、Ｓ(Ｏ)R^9、SO_2R^9、SO_2NHR^9、$SO_2NR^9R^9$、Ｎ(ＣＯ)R^8、NR^9(ＣＯ)R^8、Ｎ(ＣＯ)NHR^9、Ｎ(ＣＯ)NR^9R^9、NR^9(ＣＯ)NHR^9、NR^9(ＣＯ)NR^9R^9、Ｐ(Ｏ)(ＯＨ)(OR^9)、Ｐ(Ｏ)(OR^9)(OR^9)、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；
R^{3a}とR^{3b}およびR^{4a}とR^{4b}は独立して組み合わさってオキソまたはアルケニルまたはシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成し；または
R^{3a}とR^{4a}、R^{3b}とR^{4b}またはR^{4a}とR^5は、それらが結合している炭素原子と一体となってシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；または
R^2とR^{3a}はそれらが結合している炭素原子と一体となって二環式環系を形成し；
R^5はＨ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、N_3、SR^9、(C_1-C_8)アルキル、(C_1-C_8)ハロアルキル、Ｏ(C_1-C_8)アルキル、Ｏ(C_1-C_8)ハロアルキル、(C_2-C_8)アルキニル、ＮＨＣ(Ｏ)(C_1-C_8)アルキルまたはヘテロアリールであり；
R^6およびR^7は独立してＨ、ＣＮ、ハロゲン、OR^9、SR^9、(C_1-C_8)アルキル、Ｎ(Ｈ)(R^9)またはNR^9R^9であり；
R^8はＨ、(C_1-C_8)アルキル、(C_1-C_8)ハロアルキル、Ｏ(C_1-C_8)アルキル、Ｏ(C_1-C_8)ハロアルキル、シクロアルキル、Ｏ(シクロアルキル)、ヘテロシクリル、Ｏ(ヘテロシクリル)、アリール、Ｏ(アリール)、ヘテロアリールまたはＯ(ヘテロアリール)であり；
R^9はＨ、(C_1-C_8)アルキル、(C_1-C_8)ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、[(C_1-C_8)アルキレン]ヘテロシクリル、アリール、[(C_1-C_8)アルキレン]アリールまたはヘテロアリールであり；

ここで、$NR^9R^9NR^9R^9$、[(C1－C8)アルキレン]NR^9R^9、C(O)NR^9R^9、C(O)[(C1－C8)アルキレン]NR^9R^9、C(S)NR^9R^9、$SO_2NR^9R^9$、NH(CO)NR^9R^9または$NR^9(CO)NR^9R^9$の２個のR^9と窒素原子は、場合によりヘテロシクリル環を形成し；
ここで、あらゆるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールは、場合によりOH、CN、SH、SO_2NH_2、SO_2(C1－C4)アルキル、SO_2NH(C1－C4)アルキル、ハロゲン、NH_2、NH(C1－C4)アルキル、N[(C1－C4)アルキル]2、C(O)NH_2、COOH、COOMe、アセチル、(C1－C8)アルキル、O(C1－C8)アルキル、O(C1－C8)ハロアルキル、(C2－C8)アルケニル、(C2－C8)アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、NH_2－C(O)－アルキレン、NH(Me)－C(O)－アルキレン、CH_2－C(O)－低級アルキル、C(O)－低級アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH_2－[CH(OH)]m－(CH2)p－OH、CH_2－[CH(OH)]m－(CH2)p－NH_2またはCH_2－アリール－アルコキシから選択される１個、２個または３個の基で置換されており；または
ここで、あらゆるアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは場合によりオキソで置換されており；
「m」および「p」は１、２、３、４、５または６であり；そして
Yが６員アリールであるならば、XはOではない。〕
の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む、方法。

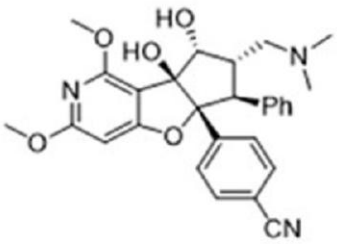
【請求項２】
少なくとも１個のCDK阻害剤がCDK４／６阻害剤である、請求項１の方法。

【請求項３】
CDK４／６阻害剤がパルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、トリラシクリブ、フラボピリドール(アルボシジブ)、G1T28－1、G1T38、ON123300、AT7519HCl、P276－00、AT7519、JNJ－70662１、SHR6390、PF－06873600およびそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項２の方法。

【請求項４】
CDK４／６阻害剤がパルボシクリブ、リボシクリブまたはアベマシクリブである、請求項３の方法。

【請求項５】
少なくとも１個のeIF４A阻害剤が式：

【化２】

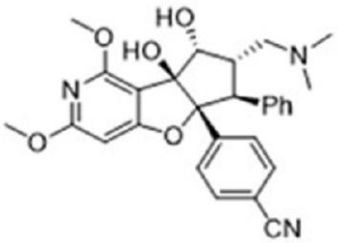


の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくが薬学的に許容される塩である、請求項１の方法。

【請求項６】
少なくとも１個のeIF４A阻害剤および／または少なくとも１個のCDK阻害剤が対象も経口、静脈内、筋肉内、経動脈、腹腔内、鼻腔内、皮下、内視鏡、経皮または髄腔内からなる群から選択される経路を介して投与される、請求項１の方法。

【請求項７】

少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤が対象に約０.０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／Ｋｇの範囲で投与される、請求項１の方法。
【請求項８】
少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤が対象に約０.１ｍｇ／ｋｇで、４日毎に約２５日間静脈内投与される、請求項７の方法。
【請求項９】
少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤が対象に約０.０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇの範囲で投与される、請求項１の方法。
【請求項１０】
少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤が対象に約３０ｍｇ／ｋｇで、連日、約２５日間経口投与される、請求項９の方法。
【請求項１１】
(原文に記載なし)
【請求項１２】
ｅＩＦ４Ａ依存的状態が細胞成長、増殖および／または生存が制御されない疾患である、請求項１の方法。
【請求項１３】
ｅＩＦ４Ａ依存的状態ががんである、請求項１２の方法。
【請求項１４】
がんが固形腫瘍、結腸直腸がん、膀胱がん、胃がん、甲状腺がん、食道がん、頭頸部がん、脳がん、悪性神経膠腫、線維性疾患、神経膠芽腫、肝細胞がん、甲状腺がん、肺がん、非小細胞肺がん(ＮＳＣＬＣ)、小細胞肺がん、黒色腫、多発性黒色腫、骨髄腫、膵臓がん、膵臓がん腫、腎細胞がん、腎臓がん、子宮頚がん、尿路上皮がん、前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん、卵巣がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、白血病、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫および脂肪肉腫からなる群から選択される、請求項１３の方法。
【請求項１５】
がんが乳がんである、請求項１４の方法。
【請求項１６】
乳がんがエストロゲン受容体陽性(ＥＲ$^{+}$)乳がんである、請求項１５の方法。
【請求項１７】
がんが非小細胞肺がん(ＮＳＣＬＣ)である、請求項１４の方法。
【請求項１８】
非小細胞肺がん(ＮＳＣＬＣ)がカーステンラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ(ＫＲＡＳ)－変異体ＮＳＣＬＣである、請求項１７の方法。
【請求項１９】
がんが結腸直腸がんである、請求項１４の方法。
【請求項２０】
処置を必要とする対象における癌を回復または処置する方法であって、対象に治療有効量のｅＩＦ４Ａ阻害剤および治療有効量のＣＤＫ４／６阻害剤を投与することを含み、ここで、ｅＩＦ４Ａ阻害剤が式：
【化３】



の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくが薬学的に許容される塩であり、ＣＤＫ４／６阻害剤がパルボシクリブ、リボシクリブおよびアベマシクリブからなる群から選択される、方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

細胞周期進行を制御する制御ネットワークの調節不全は、がんの特徴である。調節不全の主要な軸は、細胞周期侵入へのゲートウェイである。サイクリン依存的キナーゼ４(ＣＤＫ４)およびサイクリン依存的キナーゼ６(ＣＤＫ６)は、細胞周期のＧ１期とＳ期の間の遷移を制御するセリン／スレオニンキナーゼのＣＤＫファミリーの一部である。Ｓ期は、細胞が新しいＤＮＡを合成し、有糸分裂の過程の間に分裂する準備をする期間である。細胞周期進行中のＣＤＫ４およびＣＤＫ６の主要な標的は網膜芽細胞腫タンパク質(Ｒｂ)である。Ｒｂは、Ｅ２Ｆ転写因子の結合および抑制により、G_1期からＳ期への進行を制限する。ＣＤＫ４／６活性の制限は、Ｒｂタンパク質を不活性化する鍵である。ＣＤＫ４およびＣＤＫ６は、ＣＤＫ４／６がＤ型サイクリンとヘテロ二量体を形成したとき活性となり、これは、有糸分裂促進性シグナルに応答して上方制御され、翻訳後修飾される。活性化により、ＣＤＫ４／６はＲｂをリン酸化し、それによりＲｂの成長抑制性質を不活性化し、これが、異常細胞増殖をもたらす。このＣＤＫ４／６活性の調節不全は、多くの腫瘍タイプの特性である。よって、ＣＤＫ４／６が治療介入のための重要な標的として認識されているのは驚きではない。研究は、ＣＤＫ４／６機能の小分子阻害に絞られ、このようなＣＤＫ４／６阻害剤は、設計され、開発され、臨床で試験されており、ここ数年、成功例が増えている。

【０００２】

ＣＤＫ４／６阻害剤は、悪性細胞におけるＣＤＫ４／６活性調節不全を標的とするために使用される、一群の薬剤である。ＣＤＫ４／６阻害剤は、これらキナーゼを「オフにし」、Ｒｂの脱リン酸化および細胞周期進行のｍｉｄ－Ｇ１での遮断をもたらす。これにより、細胞周期が停止され、がん細胞の増殖が防止される。しかしながら、ＣＤＫ４／６阻害剤薬物の臨床的有用性は、薬物耐性により点綴的である　－　患者の２０％がＣＤＫ４／６阻害剤に応答せず、最初は応答した患者で、半数が２５カ月以内に薬物耐性を獲得する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００３】

従って、この分野は進歩しているが、調節不全ＣＤＫ４／６活性化により特徴づけられるがんを処置するアプローチの改善が必要なままである。ここに開示する実施態様は、この必要性に取り組み、他の関連する利点を提供する。

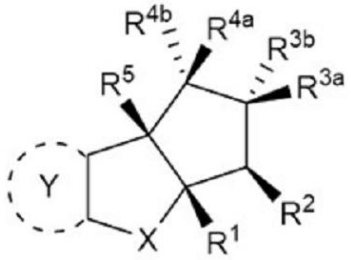
【課題を解決するための手段】

【０００４】

概要

ある実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象におけるｅＩＦ４Ａ依存的状態を回復または処置する方法であって、対象に治療有効量の少なくとも１個の真核生物翻訳開始因子４Ａ(ｅＩＦ４Ａ)阻害剤および治療有効量の少なくとも１個のサイクリン依存的キナーゼ(ＣＤＫ)阻害剤を投与することを含み、ここで、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤は、式Ｉ：

【化１】



(I)

〔式中、
ＸはＣＲ^{6}Ｒ^{7}、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、Ｃ(Ｏ)、Ｃ＝ＣＲ^{6}Ｒ^{7}、Ｎ(ＣＯ)Ｒ^{8}、Ｓ(Ｏ)またはＳ(Ｏ)$_{2}$であり；
Ｙは５員ヘテロアリールまたは６員アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は独立してアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり；
Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}、Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}は独立してＨ、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$(アルキル)、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)ハロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$(アルケニル)、(Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$)アルキニル、ＯＲ^{9}、ＮＨＲ^{9}、ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＯＲ^{9}、[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＮＨＲ^{9}、[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ^{9}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、Ｃ(Ｏ)[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＮＨＲ^{9}、Ｃ(Ｏ)[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{9}、Ｃ(Ｓ)ＮＨＲ^{9}、Ｃ(Ｓ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、ＳＲ^{9}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、ＮＨ(ＣＯ)Ｒ^{8}、ＮＲ^{9}(ＣＯ)Ｒ^{8}、ＮＨ(ＣＯ)ＮＨＲ^{9}、ＮＨ(ＣＯ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、ＮＲ^{9}(ＣＯ)ＮＨＲ^{9}、ＮＲ^{9}(ＣＯ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、Ｐ(Ｏ)(ＯＨ)(ＯＲ^{9})、Ｐ(Ｏ)(ＯＲ^{9})(ＯＲ^{9})、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；
Ｒ^{3a}とＲ^{3b}およびＲ^{4a}とＲ^{4b}は独立して組み合わさってオキソまたはアルケニルまたはシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成し；または
Ｒ^{3a}とＲ^{4a}、Ｒ^{3b}とＲ^{4b}またはＲ^{4a}とＲ^{5}は、それらが結合している炭素原子と一体となってシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；または
Ｒ^{2}とＲ^{3a}はそれらが結合している炭素原子と一体となって二環式環系を形成し；
Ｒ^{5}はＨ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｎ$_{3}$、ＳＲ^{9}、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)ハロアルキル、Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$)アルキニル、ＮＨＣ(Ｏ)(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキルまたはヘテロアリールであり；
Ｒ^{6}およびＲ^{7}は独立してＨ、ＣＮ、ハロゲン、ＯＲ^{9}、ＳＲ^{9}、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、ＮＨ(Ｒ^{9})またはＮＲ^{9}Ｒ^{9}であり；
Ｒ^{8}はＨ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)ハロアルキル、Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)ハロアルキル、シクロアルキル、Ｏ(シクロアルキル)、ヘテロシクリル、Ｏ(ヘテロシクリル)、アリール、Ｏ(アリール)、ヘテロアリールまたはＯ(ヘテロアリール)であり；
Ｒ^{9}はＨ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ヘテロシクリル、アリール、[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]アリールまたはヘテロアリールであり；
ここで、ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、Ｃ(Ｏ)[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、Ｃ(Ｓ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、ＮＨ(ＣＯ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}またはＮＲ^{9}(ＣＯ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}の２個のＲ^{9}と窒素原子は、場合によりヘテロシクリル環を形成し；
ここで、あらゆるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールは、場合によりＯＨ、ＣＮ、ＳＨ、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$

)アルキル、$SO_2NH(C_1-C_4)$アルキル、ハロゲン、NH_2、$NH(C_1-C_4)$アルキル、$N[(C_1-C_4)アルキル]_2$、C(O)NH_2、COOH、COOMe、アセチル、(C_1-C_8)アルキル、O(C_1-C_8)アルキル、O(C_1-C_8)ハロアルキル、(C_2-C_8)アルケニル、(C_2-C_8)アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、$NH_2-C(O)-$アルキレン、NH(Me)-C(O)-アルキレン、$CH_2-C(O)-$低級アルキル、C(O)-低級アルキル、アルキルカルボニルアミニル、$CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$、$CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$または$CH_2-$アリール-アルコキシから選択される１個、２個または３個の基で置換されており；または
ここで、あらゆるアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは場合によりオキソで置換されており；
「m」および「p」は１、２、３、４、５または６であり；そして
Yが６員アリールであるならば、XはOではない。〕
の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む、方法を提供する。

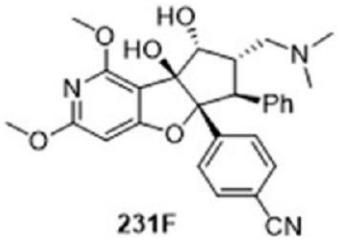
【０００５】

ある実施態様において、少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤はＣＤＫ４／６阻害剤である。具体的態様において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、トリラシクリブ、フラボピリドール(アルボシジブ)、Ｇ１Ｔ２８－１、Ｇ１Ｔ３８、ＯＮ１２３３００、ＡＴ７５１９ＨＣｌ、Ｐ２７６－００、ＡＴ７５１９、ＪＮＪ－７７０６６２１、ＳＨＲ６３９０、ＰＦ－０６８７３６００およびそれらの誘導体からなる群から選択される。

【０００６】

他の実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象における癌を回復または処置する方法であって、対象に治療有効量のｅＩＦ４Ａ阻害剤および治療有効量のＣＤＫ４／６阻害剤を投与することを含み、ここで、ｅＩＦ４Ａ阻害剤が式：

【化２】



の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩であり、ＣＤＫ４／６阻害剤がパルボシクリブ、リボシクリブおよびアベマシクリブからなる群から選択される、方法を提供する。

【０００７】

上記実施態様および本発明の他の態様は、次の詳細な記載から容易に明らかとなる。種々の引用文献がここに示され、それらはあるバックグラウンド情報、方法および／または組成物をさらに詳細に記載し、各々引用により全体として本明細書に包含させる。

【図面の簡単な説明】

【０００８】

【図１】ｅＩＦ４Ａ阻害剤、ｅＦＴ２２６がＭＤＡ－ＭＢ－３６１　ＥＲ$^+$乳がん細胞における鍵となる細胞周期標的、サイクリンＤｌ、ＣＤＫ４およびリン酸化網膜芽細胞腫(Ｒｂ)タンパク質を遮断することを示す。

【０００９】

【図２】ＭＤＡ－ＭＢ－３６１　ＥＲ$^+$乳がん細胞の生存能に対するパルボシクリブとｅＦＴ２２６の組み合わせのインビトロ効果を示す。

【００１０】
【図３】マウス異種移植モデルにおける腫瘍細胞体積阻害に対するｅＦＴ２２６およびパルボシクリブを使用する組み合わせ処置のインビボ相乗的効果を示す。
【００１１】
【図４】ＫＲＡＳ変異体細胞株ＳＷ６２０におけるｅＦＴ２２６およびパルボシクリブを使用する組み合わせ処置のインビトロ相乗的効果を示す。
【００１２】
【図５】ＫＲＡＳ変異体細胞株ＤＬＤ１におけるｅＦＴ２２６およびパルボシクリブを使用する組み合わせ処置のインビトロ相乗的効果を示す。
【００１３】
【図６】ＫＲＡＳ変異体細胞株ＣＯＲＬ２３におけるｅＦＴ２２６およびパルボシクリブを使用する組み合わせ処置のインビトロ相乗的効果を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１４】
詳細な記載
本発明の種々の実施態様の完全な理解を提供するために、次の記載においてある具体的な詳細を示す。しかしながら、当業者は、本発明がこれらの詳細がなくても実施できることを理解する。本発明をより詳細に示す前に、ここで使用するある用語の定義を提供することが理解の一助となり得る。さらなる定義は、本明細書をとおして示される。
【００１５】
文脈から異なることが必要ではない限り、本明細書および特許請求の範囲をとおして、用語「含む」ならびに「含み」および「含んで」などのその変形は、オープンな包括的観点で解釈されるべきである(すなわち、「含むが、限定されない」)。用語「本質的にからなる」は、特許請求の範囲の範囲を、特定した材料もしくは工程本願発明の特徴である基本的かつ新規な特徴に実質的に影響しないものに限定する。ここで使用する単数表現は、列記される要素の「１以上」をいうことは理解されるべきである。選択肢(例えば、「または」)の使用は、選択肢のいずれか一方、両方またはあらゆる組み合わせを意味すると理解されるべきである。ここで使用する用語「含む」、「有する」および「包含する」は同義的に使用され、これら用語およびその変形は、非限定的と解釈されることが意図される。
【００１６】
本明細書をとおして「１つの実施態様」または「ある実施態様」についての言及は、該実施態様と関連して記載される特定の特性、構造または特徴が、本発明の実施態様の少なくとも１個を含むことを意味する。それ故に、本明細書の種々の場所での「１つの実施態様において」または「ある実施態様において」の記載は、必ずしも全て同じ実施態様に言及するものではない。さらに、特定の特性、構造または特徴を、１以上の実施態様においてあらゆる適当な様式で組み合わせ得る。
【００１７】
本記載において、あらゆる濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲または整数範囲は、特に断らない限り、記載される範囲内のあらゆる整数値と、適切なとき、その分数(例えば整数の１／１０および１／１００)を含むと理解されるべきである。また、ポリマーサブユニット、サイズまたは厚さなどの何らかの物理的特性と関連してここで記載されるあらゆる範囲は、特に断らない限り、記載される範囲内のあらゆる整数を含むと理解される。ここで使用する用語「約」は、特に断らない限り、示す範囲、値または構造の±２０％を意味する。
【００１８】
ここで使用する限りかつ反する記載がない限り、次の用語および表現は下記意味を有する。
【００１９】
「アミノ」は、－NH_2置換基をいう。

【００２０】
「アミノカルボニル」は、－Ｃ(Ｏ)ＮＨ$_2$置換基をいう。
【００２１】
「カルボキシル」は、－ＣＯ$_2$Ｈ置換基をいう。
【００２２】
「カルボニル」は、－Ｃ(Ｏ)－または－Ｃ(＝Ｏ)－基をいう。両表記法は、本明細書内で相互交換可能に使用される。
【００２３】
「シアノ」は、－Ｃ≡Ｎ置換基をいう。
【００２４】
「シアノアルキレン」は、－(アルキレン)Ｃ≡Ｎ置換基をいう。
【００２５】
「アセチル」は、－Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_3$置換基をいう。
【００２６】
「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、－ＯＨ置換基をいう。
【００２７】
「ヒドロキシアルキレン」は、－(アルキレン)ＯＨ置換基をいう。
【００２８】
「オキソ」は、＝Ｏ置換基をいう。
【００２９】
「チオ」または「チオール」は、－ＳＨ置換基をいう。
【００３０】
「アルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、１～１２個の炭素原子(Ｃ$_1$－Ｃ$_{12}$アルキル)、１～８個の炭素原子(Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル)または１～６個の炭素原子(Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル)を有し、分子の残りに単結合で結合する飽和、直鎖状または分岐炭化水素鎖ラジカルをいう。アルキル基の例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル(イソ－プロピル)、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１,１－ジメチルエチル(ｔ－ブチル)、３－メチルヘキシル、２－メチルヘキシルなどを含む。
【００３１】
「低級アルキル」は、１～４個の炭素原子(Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル)を有する以外、上に定義するアルキルと同じ意味を有する。
【００３２】
「アルケニル」は、少なくとも１個の二重結合および２～１２個の炭素原子(Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$アルケニル)、２～８個の炭素原子(Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルケニル)または２～６個の炭素原子(Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル)を有し、分子の残りに単結合で結合する不飽和アルキル基、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどをいう。
【００３３】
「アルキニル」は、少なくとも１個の三重結合および２～１２個の炭素原子(Ｃ$_2$－Ｃ$_{12}$アルキニル)、２～１０個の炭素原子(Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$アルキニル)、２～８個の炭素原子(Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルキニル)または２～６個の炭素原子(Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル)を有し、分子の残りに単結合で結合する不飽和アルキル基、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどをいう。
【００３４】
「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、それぞれ、炭素および水素からなる、分子の残りをラジカル基に連結する直鎖状または分岐二価炭化水素(アルキル)鎖をいう。アルキレンは、１～１２個の炭素原子を有してよく、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレンなどである。アルキレン鎖は分子の残りに単結合または二重結合を介して結合する。アルキレン鎖の分子の残りへの結合点は、鎖内の１個の炭素または任意の２個の炭素を介し得る。「場合により置換されているアルキレン」は、アルキレンまたは置換アルキレンをいう。

【００３５】
「アルケニレン」は、二価アルケンをいう。アルケニレンの例は、エテニレン(－ＣＨ＝ＣＨ－)およびその全立体異性および配座異性形態を含むが、これらに限定されない。「置換アルケニレン」は、二価置換アルケンをいう。「場合により置換されているアルケニレン」は、アルケニレンまたは置換アルケニレンをいう。
【００３６】
「アルキニレン」は、二価アルキンをいう。アルキニレンの例は、エチニレン、プロピニレンを含むが、これらに限定されない。「置換アルキニレン」は、二価置換アルキンをいう。
【００３７】
「アルコキシ」は、式－ＯＲａ(ここで、Ｒａは、上に定義する指定した数の炭素原子を有するアルキルである)のラジカルをいう。アルコキシ基の例は、－Ｏ－メチル(メトキシ)、－Ｏ－エチル(エトキシ)、－Ｏ－プロピル(プロポキシ)、－Ｏ－イソプロピル(イソプロポキシ)などを含むが、これらに限定されない。
【００３８】
「アシル」は、式－Ｃ(Ｏ)Ｒａ(ここで、Ｒａは、指定した数の炭素原子を有するアルキルである)のラジカルをいう。
【００３９】
「アルキルアミニル」は、式－ＮＨＲａまたは－ＮＲａＲａ(ここで、各Ｒａは、独立して、上に定義する指定した数の炭素原子を有するアルキル基である)のラジカルをいう。
【００４０】
「シクロアルキルアミニル」は、式－ＮＨＲａ(ここで、Ｒａはここに定義するシクロアルキル基である)のラジカルをいう。
【００４１】
「アルキルカルボニルアミニル」は、式－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ(ここで、Ｒａはここに定義する指定した数の炭素原子を有するアルキル基である)のラジカルをいう。
【００４２】
「シクロアルキルカルボニルアミニル」は、式－ＮＨＣ(Ｏ)Ｒ(ここで、Ｒａはここに定義するシクロアルキル基である)のラジカルをいう。
【００４３】
「アルキルアミノカルボニル」は、式－Ｃ(Ｏ)ＮＨＲａまたは－Ｃ(Ｏ)ＮＲａＲ(ここで、各Ｒａは、独立して、ここに定義する指定した数の炭素原子を有するアルキル基である)のラジカルをいう。
【００４４】
「シクロアルキルアミノカルボニル」は、式－Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ(ここで、Ｒａはここに定義するシクロアルキル基である)のラジカルをいう。
【００４５】
「アリール」は、水素、６～１８個の炭素原子および少なくとも１個の芳香環を含む炭化水素環系ラジカルをいう。アリールの例は、水素および６～９個の炭素原子および少なくとも１個の芳香環を含む炭化水素環系ラジカル；水素および９～１２個の炭素原子および少なくとも１個の芳香環を含む炭化水素環系ラジカル；水素および１２～１５個の炭素原子および少なくとも１個の芳香環を含む炭化水素環系ラジカル；または水素および１５～１８個の炭素原子および少なくとも１個の芳香環を含む炭化水素環系ラジカルである。本発明の目的で、アリール基は単環式、二環式、三環式または四環式環系であってよく、これは縮合もしくは架橋環系を含み得る。アリール基は、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレンおよびトリフェニレン由来のアリール基を含むが、これらに限定されない。「場合により置換されているアリール」は、アリール基または置換アリール基をいう。

【００４６】
「アリーレン」は二価アリールをいい、「置換アリーレン」は、二価置換アリールをいう。
【００４７】
「アラルキル」または「アラアルキレン」は相互交換可能に使用でき、式－R_b－R_c(ここで、R_bはここに定義するアルキレン鎖であり、R_cはここに定義する１以上のアリール基である)のラジカル、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどをいう。
【００４８】
「シクロアルキル」は、３～１５個の炭素原子、好ましくは３～１０個の炭素原子、３～９個の炭素原子、３～８個の炭素原子、３～７個の炭素原子、３～６個の炭素原子、３～５個の炭素原子を有する縮合または架橋環系、４個の炭素原子を有する環または３個の炭素原子を有する環を含み得る、炭素および水素原子のみからなる安定な非芳香族単環式または多環式炭化水素ラジカルをいう。シクロアルキル環は飽和でも不飽和でもよく、分子の残りに単結合により結合する。単環式ラジカルは、例えば、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、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む。多環式ラジカルは、例えば、アダマンチル、ノルボロニル、デカリニル、７,７－ジメチル－ビシクロ[２.２.１]ヘプタニルなどを含む。
【００４９】
「シクロアルキルアルキレン」または「シクロアルキルアルキル」は相互交換可能に使用でき、式－R_bR_e(ここで、R_bはここに定義するアルキレン鎖であり、R_eはここに定義するシクロアルキル基である)のラジカルをいう。ある実施態様において、R_bは、シクロアルキルアルキレンが２個のシクロアルキル部分を含むよう、シクロアルキル基でさらに置換される。シクロプロピルアルキレンおよびシクロブチルアルキレンはシクロアルキルアルキレン基の例であり、それぞれ、少なくとも１個のシクロプロピルまたは少なくとも１個のシクロブチル基を含む。
【００５０】
「縮合」は、本発明の化合物における既存の環構造に縮合するここに記載するあらゆる環構造をいう。縮合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環であるとき、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環となる既存の環構造のあらゆる炭素原子は、窒素原子に置き換えられてよい。
【００５１】
「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ(臭素)、クロロ(塩素)、フルオロ(フッ素)またはヨード(ヨウ素)をいう。
【００５２】
「ハロアルキル」は、アルキル基水素原子の１以上が上に定義したハロゲン(ハロラジカル)で置換されている、ここに定義する指定した数の炭素原子を有するアルキル基をいう。ハロゲン原子は同一でも異なってもよい。ハロアルキルの例は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、２,２,２－トリフルオロエチル、１,２－ジフルオロエチル、３－ブロモ－２－フルオロプロピル、１,２－ジブロモエチルなどである。
【００５３】
「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環」または「ヘテロ環式環」は、２～１２個の炭素原子および窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される１～６個のヘテロ原子、例えば、１～５個のヘテロ原子、１～４個のヘテロ原子、１～３個のヘテロ原子または１～２個のヘテロ原子からなる安定な３～１８員飽和または不飽和ラジカルをいう。ヘテロ環の例は、安定な３～１５員飽和または不飽和ラジカル、安定な３～１２員飽和または不飽和ラジカル、安定な３～９員飽和または不飽和ラジカル、安定な８員飽和または不飽和ラジカル、安定な７員飽和または不飽和ラジカル、安定な６員飽和または不飽和ラジカルまたは安定な５員飽和または不飽和ラジカルを含むが、これらに限定されない。
【００５４】
本明細書において特に断らない限り、ヘテロシクリル基は単環式、二環式、三環式また

は四環式環系であってよく、これは縮合もしくは架橋環系を含み得る；およびヘテロシクリル基の窒素、炭素または硫黄原子は場合により酸化されていてよい；窒素原子は場合により４級化されていてよい；およびヘテロシクリル基は部分的または完全に飽和されていてよい。非芳香族ヘテロシクリル基の例は、アゼチジニル、ジオキソラニル、チエニル[１,３]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、チエタニル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニルおよび１,１－ジオキソ－チオモルホリニルを含むが、これらに限定されない。ヘテロシクリルはここに定義するヘテロアリールを含み、芳香族ヘテロシクリルの例は、下のヘテロアリールの定義で挙げる。

【００５５】

「ヘテロシクリルアルキル」または「ヘテロシクリルアルキレン」は、式－$R_b R_f$(ここで、R_bはここに定義するアルキレン鎖であり、R_fは上に定義するヘテロシクリル基であり、ヘテロシクリルが含窒素ヘテロシクリルであるならば、ヘテロシクリルは、窒素原子でアルキル基に結合し得る)のラジカルをいう。

【００５６】

「ヘテロアリール」または「ヘテロアリーレン」は、水素原子、１～１３個の炭素原子、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される１～６個のヘテロ原子および少なくとも１個の芳香環を含む、５～１４員環系ラジカルをいう。本発明の目的で、ヘテロアリール基は、少なくとも１個のヘテロ原子、少なくとも２個のヘテロ原子、少なくとも３個のヘテロ原子、少なくとも４個のヘテロ原子、少なくとも５個のヘテロ原子または少なくとも６個のヘテロ原子を含む、安定な５～１２員環、安定な５～１０員環、安定な５～９員環、安定な５～８員環、安定な５～７員環または安定な６員環であり得る。ヘテロアリールは単環式、二環式、三環式または四環式環系であってよく、これは縮合もしくは架橋環系を含み得る；およびヘテロアリール基における窒素、２個の炭素または硫黄原子は場合により酸化されていてよい；窒素原子は場合により４級化されていてよい。ヘテロ原子は、ヘテロアリールの少なくとも１個の環が芳香族である限り、芳香族または非芳香環の環員であり得る。例は、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[ｂ][１,４]ジオキセピニル、１,４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル(ベンゾチオフェニル)、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[４,６]イミダゾ[１,２－ａ]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、１－オキシドピリジニル、１－オキシドピリミジニル、１－オキシドピラジニル、１－オキシドピリダジニル、１－フェニル－１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルおよびチオフェニル(すなわちチエニル)を含むが、これらに限定されない。

【００５７】

「ヘテロアリールアルキル」または「ヘテロアリールアルキレン」は、式－$R_b R_g$(

ここで、R_bは上に定義するアルキレン鎖であり、R_gは上に定義するヘテロアリール基である)のラジカルをいう。

【００５８】

「チオアルキル」は、式－SR_a(ここで、R_aは、１～１２個の炭素原子、少なくとも１～１０個の炭素原子、少なくとも１～８個の炭素原子、少なくとも１～６個の炭素原子または少なくとも１～４個の炭素原子を含む上に定義するアルキル基である)のラジカルをいう。

【００５９】

「ヘテロシクリルアミニル」は、式－NHR_f(ここで、R_fは上に定義するヘテロシクリル基である)のラジカルをいう。

【００６０】

「チオン」は、飽和もしくは不飽和(C_3－C_8)環式または(C_1－C_8)非環式部分の炭素原子に結合した＝Ｓ基をいう。

【００６１】

「スルホキシド」は、硫黄原子が２個の炭素原子に共有結合で結合した－Ｓ(Ｏ)－基をいう。

【００６２】

「スルホン」は、六価硫黄が２個の酸素原子の各々に二重結合を介して結合し、さらに２個の炭素原子に単一共有結合を介して結合する、－$S(O)_2$－基をいう。

【００６３】

用語「オキシム」は、－$C(R_a)$＝Ｎ－OR_aラジカル(ここで、R_aは上に定義する水素、低級アルキル、アルキレンまたはアリーレン基である)をいう。

【００６４】

本発明の化合物は種々の異性形態、ならびに単一互変異性体および互変異性体の混合物両方を含む１以上の互変異性形態で存在できる。用語「異性体」は、化合物の互変異性形態を含む、本発明の化合物の全異性形態を包含することを意図する。

【００６５】

ここに記載する一部化合物は不斉中心を有し得て、それ故に種々のエナンチオマーおよびジアステレオマー形態で存在する。本発明の化合物は光学異性体またはジアステレオマーであり得る。従って、本発明は、光学異性体、ジアステレオ異性体およびラセミ混合物を含むそれらの混合物の形態の本発明の化合物およびここに記載するそれらの使用を包含する。本発明の化合物の光学異性体は、不斉合成、キラルクロマトグラフィーまたは光学活性分割剤を用いる立体異性体の化学分離を介するなど既知技術を用いて得ることができる。

【００６６】

特に断らない限り、「立体異性体」は、ある化合物の他方の立体異性体が実質的にない、その化合物の一方の立体異性体を意味する。それ故に、１か所のキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、該化合物の逆のエナンチオマーが実質的にない。２か所のキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、該化合物の他のジアステレオマーが実質的にない。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、約８０重量％を超える化合物の一方の立体異性体および約２０重量％未満の該化合物の他方の立体異性体、例えば約９０重量％を超える化合物の一方の立体異性体および約１０重量％未満の該化合物の他方の立体異性体または９５重量％を超える化合物の一方の立体異性体および約５重量％未満の該化合物の他方の立体異性体または約９７重量％を超える化合物の一方の立体異性体および約３重量％未満の該化合物の他方の立体異性体を含む。

【００６７】

記載される構造とその構造に付された名称の間に矛盾があるならば、記載される構造が優先される。さらに、構造または構造の一部の立体化学が、例えば、太線または点線で示されていないならば、該構造または構造の一部は、その全立体異性体を包含するとして解釈されるべきである。ある場合、しかしながら、１を超えるキラル中心が存在するとき、

構造および名称は、相対的立体化学の説明に役立つ、単一エナンチオマーとして表され得る。有機合成の当業者は、化合物が、その製造に使用する方法により単一エナンチオマーとして製造されるか否か判断できる。

【００６８】

本明細書において、「薬学的に許容される塩」は、本発明の化合物(すなわち、ここに開示するｅＩＦ４Ａ阻害剤およびＣＤＫ阻害剤)の薬学的に許容される、有機または無機酸または塩基塩である。代表的な薬学的に許容される塩は、例えば、アルカリ金属塩、アルカリ土類塩、アンモニウム塩、水可溶性および水不溶性塩、例えば酢酸塩、アムソン酸塩(４,４－ジアミノスチルベン－２,２－ジスルホン酸塩)、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、ブロマイド、酪酸塩、カルシウム、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、クロライド、クエン酸塩、クラブラン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、アイオダイド、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルブロマイド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、Ｎ－メチルグルカミンアンモニウム塩、３－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩(１,１－メテン－ビス－２－ヒドロキシ－３－ナフトエ酸塩、エインボン酸塩)、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ピクリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、スルファミン酸塩(sulfamate)、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジドおよび吉草酸塩を含む。薬学的に許容される塩は、その構造内に１を超える荷電原子を有し得る。この場合、薬学的に許容される塩は複数のカウンターイオンを有し得る。それ故に、薬学的に許容される塩は、１以上の荷電原子および／または１以上のカウンターイオンを有し得る。

【００６９】

さらに、ここに記載する構造および置換基の種々の組み合わせ由来の個々の化合物または化合物群は、各化合物または化合物群の各々が個々に示されるのと同程度に本明細書により開示される。それ故に、特定の構造または特定の置換基の選択は、本発明の範囲の範囲内である。

【００７０】

ここで使用する用語「誘導体」は、化合物の酵素を用いるまたは用いない化学的または生物学的手段による修飾をいい、修飾化合物は、親化合物と構造的に類似し、親化合物から(実際にまたは理論的に)誘導可能である。一般に、「誘導体」は、「アナログ」と、親化合物が「誘導体」を作製するための出発物質であり得るのに対し、親化合物は「アナログ」の作製に出発物質として必ずしも使用され得ない点で、異なる。誘導体は、親化合物と比較してより親水性であるまたは反応性が変えられているなど、親化合物と異なる化学的、生物学的または物理的性質を有し得る。誘導体化(すなわち、修飾)は、分子内の１以上の部分の置換が関与し得る(例えば、官能基の変更)。例えば、水素はフッ素もしくは塩素などのハロゲンで置換してよくまたはヒドロキシル基(－ＯＨ)はカルボン酸部分(－ＣＯＯＨ)に置き換えてよい。他の例示的誘導体化は、グルコシル化、アルキル化、アシル化、アセチル化、ユビキチン化、エステル化およびアミド化を含む。

【００７１】

用語「誘導体」はまた全ての溶媒和物、例えば、水和物または付加物(例えば、アルコール付加物)、活性代謝物および親化合物の塩もいう。塩のタイプは、化合物内の部分の性質に依存する。例えば、カルボン酸基などの酸性基はアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩およびまたは生理学的に耐容性の４級アンモニウムイオンとの塩およびアンモニアおよび、例えば

、トリエチルアミン、エタノールアミンまたはトリス－(２－ヒドロキシエチル)アミンなど生理学的に耐容性の有機アミンとの酸付加塩)を形成できる。塩基性基は、例えば、無機酸、例えば塩酸、硫酸もしくはリン酸または有機カルボン酸もしくはスルホン酸、例えば酢酸、クエン酸、乳酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸もしくはｐ－トルエンスルホン酸と酸付加塩を形成し得る。塩基性基と酸性基、例えば、塩基性窒素原子に加えてカルボキシル基を同時に含む化合物は双性イオンとして存在し得る。塩は、当業者に知られる慣用方法で、例えば、化合物と無機または有機酸または塩基を溶媒または希釈剤中で混合することによりまたは他の塩からカチオン交換またはアニオン交換により得ることができる。

【００７２】

ここで使用する用語「ｅＩＦ４Ａ」は、「真核生物開始因子４Ａ」としても知られ、ＲＮＡリモデリングに関与する７個の高度に保存されたアミノ酸モチーフを特徴とする、ＡＴＰ依存的ヘリカーゼの「ＤＥＡＤボックス」ファミリーのメンバーをいう。ｅＩＦ４Ａは、ＲＮＡ依存的ＡＴＰａｓｅおよびＡＴＰ依存的ＲＮＡヘリカーゼとして作用し、特異的タンパク質の合成のための大部分の細胞ｍＲＮＡを認識し、翻訳を開始させる、ｅＩＦ４Ｆ(真核生物開始因子４Ｆ)複合体の一部として、リボソームへのｍＲＮＡ結合を促進する。ｅＩＦ４Ａ、ｅＩＦ４Ｅおよびｅ Ｉ Ｆ４Ｇからなる機能的ｅＩＦ４Ｆ複合体は、高度に構造化５’－ＵＴＲまたはＩＲＥＳ要素を含むｍＲＮＡの翻訳に関与する。特に、ｅＩＦ４Ｆは、ｅＩＦ４Ｅを介してｍＲＮＡの５’末端でキャップ構造を認識し、ｅＩＦ４Ａのヘリカーゼ活性を介して５’－ＵＴＲ領域の二次構造をほどき、ｅＩＦ４ＧとｅＩＦ３の相互作用を介して４３Ｓ複合体に結合する。例えば、Marintchev et al., Cell, 136: 447-460, 2009およびParsyan et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 12:235-245, 2012参照。ｅＩＦ４Ａは、ｍＲＮＡのサブセットの翻訳を選択的に制御する。この選択性は、ｍＲＮＡの５’－ＵＴＲ内に見られる構造要素および配列認識モチーフの結果である。ｅＩＦ４ＡＩ、ｅＩＦ４ＡＩＩおよびｅＩＦ４ＡＩＩＩの３種のｅＩＦ４Ａファミリーメンバーがある。具体的実施態様において、ｅＩＦ４Ａはヒトｅ ＩＦ４Ａをいう。ｅＩＦ４Ａの過発現は、リンパ腫、肺がん、結腸がん、肝臓がん、卵巣がんおよび乳がんを含む種々のがんの予後不良と関連する。

【００７３】

￥

ここで使用する用語「ｅＩＦ４Ａ依存的状態」は、不活性、部分的活性または超活性ｅＩＦ４Ａに起因するまたはそれにより特徴づけられる、対象における疾患または状態である。ある実施態様において、ｅＩＦ４Ａ依存的状態は細胞成長、増殖および／または生存が制御されない疾患または不適切な細胞炎症性応答の疾患である。ある態様において、ｅＩＦ４Ａ依存的状態は、細胞成長、増殖および／または生存が制御されない疾患である。ある態様において、ｅＩＦ４Ａ依存的状態は過増殖性疾患である。具体的態様において、ｅＩＦ４Ａ依存的状態はがんである。ある実施態様において、ｅＩＦ４Ａ依存的状態は、固形腫瘍、結腸直腸がん、膀胱がん、胃がん、甲状腺がん、食道がん、頭頸部がん、脳がん、悪性神経膠腫、線維性疾患、神経膠芽腫、肝細胞がん、甲状腺がん、肺がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、黒色腫、多発性黒色腫、骨髄腫、膵臓がん、膵臓がん腫、腎細胞がん、腎臓がん、子宮頚がん、尿路上皮がん、前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん、卵巣がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、白血病、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、アルツハイマー、パーキンソン、脆弱Ｘ症候群および自閉症障害である。具体的実施態様において、ｅＩＦ４Ａ依存的状態は、肝細胞がん、乳がん、小細胞肺がんおよび非小細胞肺がんを含むが、これらに限定されない。さらなる実施態様において、ｅＩＦ４Ａ依存的状態は汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、急性骨髄性白血病、トリプルネガティブ乳がんおよび結腸直腸がんである。

【００７４】

ここで使用する用語「疾患」および「状態」は相互交換可能に使用されてよく、または特定の病弊もしくは状態が既知原因因子を有さないことがあり得て(よって、病因はまだ理解されていない)、それ故にまだ疾患としてではなく、多かれ少なかれ特定の症状群が臨床医により特定されている、単に望ましくない状態または症候群としてのみ認識される点で異なってよい。

【００７５】

ここで使用する用語「過増殖性障害」または「過増殖性疾患」は、正常細胞または非罹患細胞と比較して、過度の成長または増殖をいう。過増殖性障害の例は、異形成、新形成、接触阻害されない(non-contact inhibited)または腫瘍形成的に形質転換した細胞、腫瘍、がん、がん腫、肉腫、悪性細胞、前悪性細胞、ならびに非新生物または非悪性過増殖性障害(例えば、腺腫、繊維腫、脂肪腫、平滑筋腫、血管腫、線維症、再狭窄など)を含む。ある態様において、過増殖性疾患はがんである。ある実施態様において、本発明の組成物および方法により処置されるがんは、がん腫(上皮性)、肉腫(結合組織性)、リンパ腫または白血病(造血細胞)、胚細胞腫瘍(多能性細胞)、芽細胞腫(未成熟「前駆体」細胞または胚組織)またはこれらの何れかの組み合わせを含む。これらの種々の形態の過増殖性疾患は当分野で知られ、診断および分類の基準が確立されている(例えば、Hanahan and Weinberg, Cell 144:646, 2011; Hanahan and Weinberg Cell 100:57, 2000; Cavallo et al., Canc. Immunol. Immunother. 60:319, 2011; Kyrigideis et al., J. Carcinog. 9:3, 2010)。

【００７６】

用語「阻害」または「阻害剤」は、標的またはシグナル伝達経路の、(１)対照、内因性または対照標的または経路または(２)標的または経路非存在下に対する、発現、量または活性の、直接的または間接的改変、干渉、減少、下方制御、遮断、抑止または低下をいい、ここで、改変、干渉、減少、下方制御、遮断、抑止または低下は統計学的に、生物学的にまたは臨床的に有意である。

【００７７】

例えば、ここで使用する「ｅＩＦ４Ａ阻害剤」は、単独でまたは複合体(例えば、ｅＩＦ４Ａ阻害剤、ｅＩＦ４ＡおよびｍＲＮＡの三元複合体)で直接的にｅＩＦ４Ａと相互作用し、非処理ｅＩＦ４Ａと比較して、ｅＩＦ４Ａ活性(例えば、ヘリカーゼ活性または翻訳効果)を約１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上、遮断、不活性化、減少または最小化する薬剤または化合物をいう。ある実施態様において、ｅＩＦ４Ａ阻害剤は、ｅＩＦ４Ａの低下を促進することにより、活性を減少する。ある実施態様において、ｅＩＦ４Ａ阻害剤は、ｅＩＦ４Ａヘリカーゼ活性を直接阻害する触媒的阻害剤である。ｅＩＦ４触媒的阻害剤の例は、ｅＩＦ４ＡのＧｌｎ３３９を脱アミド化し、ドミナントネガティブ変異体に変換する類鼻疽菌(Burkholderia pseudomallei)からの細菌毒素であるＢＰＳＬ１５４９である(Cruz-Migoni et al., Science 334:821-824, 2011、この阻害剤は、その全体を引用することにより本明細書に包含させる)。阻害剤の非限定的例は、小分子、アンチセンス分子、リボザイム、ＲＮＡｉ分子などを含む。

【００７８】

さらなる実施態様において、ｅＩＦ４Ａ阻害剤は、二量体化の化学的誘導因子である。二量体化のｅＩＦ４Ａ化学的誘導因子は、ｅＩＦ４ＡとＲＮＡの非配列特異的相互作用を引き起こし、ｅＩＦ４ＡのＡＴＰ加水分解活性を刺激し、遊離ｅＩＦ４Ａの隔離およびｅＩＦ４Ｆ複合体からのｅＩＦ４Ａの枯渇をもたらす。二量体化の化学的誘導因子であるｅＩＦ４Ａ阻害剤の例は、パテアミンＡおよびそのアナログ、誘導体または前駆体を含む。パテアミンＡ誘導体の例は、米国特許７,２３０,０２１；ＰＣＴ公開ＷＯ２０１６／１６１１６８(Ｃ５－メチル基を欠くα－アミノ誘導体)；および米国特許７,７３７,１３４(デスメチル、デスアミノ－パテアミンＡ誘導体)に記載されており、その各誘導体は、そ

の全体を引用することにより本明細書に包含させる。

【００７９】

なおさらなる実施態様において、ｅＩＦ４Ａ阻害剤は、部位特異的ｅＩＦ４Ａ阻害剤である。ここで使用する「部位特異的ｅＩＦ４Ａ阻害剤」は、非コードヌクレオチド配列(例えば、標的ｍＲＮＡの５’－ＵＴＲに位置)などのｍＲＮＡ分子の特異的ヌクレオチド配列と相互作用し、部位特異的ｅＩＦ４Ａ阻害剤、ｅＩＦ４Ａおよび標的ｍＲＮＡからなる安定な三元複合体を形成できる薬剤または化合物をいう。部位特異的ｅＩＦ４Ａ阻害剤の例は、シルベストロール、ロカグラミド化合物、ならびにそのアナログ、誘導体または前駆体を含む。代表的シルベストロール誘導体およびアナログは、シルベストロールのヒドロキサム酸誘導体であるＣＲ－１－３１－Ｂ(Rodrigo et al., J. Med. Chem. 55:558-562, 2012；この化合物は、その全体を引用することにより本明細書に包含させる)；エピシルベストロール(Hwang et al., J. Org. Chem. 69:3350-3358, 2004；この化合物は、その全体を引用することにより本明細書に包含させる)；化合物７４および７６(Liu et al., J. Med. Chem. 55:8859-8878, 2012、これらの化合物は、当該文献の全体を引用することにより本明細書に包含させる)、シルベストロールジオキサン、エピシルベステロールジオキサン、フラバグリン６１、(－)－４’－デスメトキシエピシルベストロールおよび１－Ｏ－ホルミルアグラホリン(ＦＡ)を含む。ロカグレートおよび前駆体の例は、アグラペルビリシンＡおよびアグラペルビリシンＢ～Ｊを含む(An et al., Scientific Reports, Article No. 20045, 2016)。天然のシルベストロールおよびロカグラミド誘導体およびアナログのさらなる例は、Pan et al., Nat. Prod. Rep. 31:924-939, 2014; Kim et al., Anticancer Agents Med. Chem. 6:319-45, 2006;および米国特許公開ＵＳ２０１４／０２５５４３２に記載され、その各々からの化合物は、その全体を引用することにより本明細書に包含させる。

【００８０】

ｅＩＦ４Ａ阻害は、例えば、タンパク質翻訳の速度または量の減少により測定され得る。例えば、ある実施態様において、治療有効量のｅＩＦ４Ａ阻害剤の投与は、固形腫瘍におけるｃ－Ｍｙｃ、Ｍｃｌ－１および／またはサイクリンＤ１の翻訳を、非処置参照固形腫瘍と比較して、少なくとも約１.５倍(例えば、少なくとも約１.５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約２.５倍、少なくとも約３倍、少なくとも約３.５倍、少なくとも約４倍、少なくとも約４.５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍またはそれ以上)減少させ得る。

【００８１】

「サイクリン依存的キナーゼ(ＣＤＫ)」は、細胞周期のタイミングおよび協調を制御する重要な制御因子である。サイクリン依存的キナーゼは、最初、「サイクリン」が周期的に分解される細胞周期の状況で発見されており、ＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ３、ＣＤＫ４およびＣＤＫ６を含む。これらのＣＤＫは、偏性サイクリンパートナーと可逆性複合体を形成し、細胞周期における重要な接合部を介して遷移を制御する。例えば、ＣＤＫ４および密接に関連するＣＤＫ６は、哺乳動物有糸分裂の制御因子であり、細胞分裂の準備に際してＤＮＡ合成の開始を促すよう働く。Ｄ型サイクリンとの複合体形成による活性化により、ＣＤＫ４／６は網膜芽細胞腫タンパク質(Ｒｂ)をリン酸化および不活性化する；これは、ＲｂとＥ２Ｆ転写因子の間の阻害性相互作用を切り離し、これが細胞周期進行を促進する転写プログラムを開始させる。細胞周期進行の制御に加えて、転写機構(ＣＤＫ７、ＣＤＫ８、ＣＤＫ９、ＣＤＫ１２)、ＤＮＡ損傷応答(ＣＤＫ１２)および組織特異的機能(ＣＤＫ５)に対するさらなるＣＤＫファミリーメンバーが同定されている。これらの多様な機能にも拘わらず、ＣＤＫは、文脈特異的サイクリンが互いの機能を制御するよう活性化されるとの事実により、構造的に極めて類似する。

【００８２】

ここで使用する「サイクリン依存的キナーゼ阻害剤」は、悪性細胞における調節不全のサイクリン依存的キナーゼ(ＣＤＫ)活性を標的とするために使用される一群の薬剤または

化合物をいう。ＣＤＫ阻害剤は、１以上のＣＤＫタンパク質と選択的に相互作用し、非処置ＣＤＫと比較して、ＣＤＫの活性を約１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上遮断、不活性化、減少または最小化する。例えば、ある実施態様において、治療有効量のＣＤＫ阻害剤の投与は、対象における１以上のＣＤＫ活性を、非処置対象のＣＤＫ活性と比較して、少なくとも約１.５倍(例えば、少なくとも約１.５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約２.５倍、少なくとも約３倍、少なくとも約３.５倍、少なくとも約４倍、少なくとも約４.５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍またはそれ以上)阻害する。例示的ＣＤＫ阻害剤は、ＭＣＬ－１の発現を阻害する。ＣＤＫ阻害剤の例は、アルボシジブ、ディナシクリブ、オロモウシン、ロスコビチン、プルバラノール、パウロン、パルボシクリブ、チオ／オキソフラボピリドール、オキシインドール、アミノチアゾール、ベンゾカルバゾール、ピリミジンおよびセリシクリブを含むが、これらに限定されない。

【００８３】

ここで使用する「ＣＤＫ４／６阻害剤」は、ＣＤＫ４およびＣＤＫ６(「ＣＤＫ４／６」)と選択的に相互作用し、ＣＤＫ４およびＣＤＫ６の活性を、非処置ＣＤＫ４／６と比較して約１％、２％、３％、４％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、８６％、８７％、８８％、８９％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％またはそれ以上遮断、不活性化、減少または最小化する薬剤または化合物をいう。例えば、ある実施態様において、治療有効量のＣＤＫ４／６阻害剤の投与は、非処置対象におけるＣＤＫ４／６キナーゼ活性と比較して、対象におけるＣＤＫ４／６キナーゼ活性を少なくとも約１.５倍(例えば、少なくとも約１.５倍、少なくとも約２倍、少なくとも約２.５倍、少なくとも約３倍、少なくとも約３.５倍、少なくとも約４倍、少なくとも約４.５倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍、少なくとも約７倍、少なくとも約８倍、少なくとも約９倍、少なくとも約１０倍またはそれ以上)阻害し得る。数種の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が、開発の種々の段階にある。全てのＣＤＫ４／６阻害剤化合物は、これらタンパク質のＡＴＰ結合ドメインをターゲティングすることにより設計される。現在、３つの高度に選択的なＣＤＫ４／６阻害剤、パルボシクリブ(ＰＤ－０３３２９９１)、リボシクリブ(ＬＥＥ００１)およびアベマシクリブ(ＬＹ２８３５２１９)が、エストロゲン受容体陽性(ＥＲ$^{+}$)進行乳がんの処置に対してＦＤＡにより承認されている。他の既知ＣＤＫ４／６阻害剤は、トリラシクリブ、フラボピリドール(アルボシジブ)、Ｇ１Ｔ２８－１、Ｇ１Ｔ３８、ＯＮ１２３３００、ＡＴ７５１９ＨＣｌ、Ｐ２７６－００、ＡＴ７５１９、ＪＮＪ－７７０６６２１、ＳＨＲ６３９０、それらの薬学的に許容される塩およびそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。これらの阻害剤は、ＣＤＫファミリーの他のメンバーよりＣＤＫ４／６に高度に選択的である。

【００８４】

「処置する」、「処置」または「回復」は、治療、予防／防止またはその組み合わせ処置であり得る、対象(すなわち、患者)の疾患、障害または状態の医学的管理をいう。処置は、疾患の症状の少なくとも１個の改善または重症度低減、疾患悪化または進行の遅延、さらなる関連疾患発症の遅延または予防であり得る。ある実施態様において、このような用語は、このような疾患を有する対象への１以上の予防剤または治療剤の投与に起因する、疾患の拡散または悪化の最小化をいう。本発明において、用語「処置する」、「処置」および「回復」はまた：

(ｉ)対象における疾患または状態の、特に、対象がその状態の素因があるが、まだそれを有するとして診断されていないときの、予防；

(ii)疾患または状態の阻止、すなわち、その進展の停止；

(iii)疾患または状態の回復、すなわち、疾患または状態の退縮の誘導；または
(iv)疾患または状態に起因する症状の軽減、すなわち、根柢の疾患または状態に対処しない、疼痛の軽減。

【００８５】

用語「有効量」は、疾患の処置もしくは予防または疾患に付随する症状の遅延もしくは最小化における治療または予防上の利益を提供するのに十分である、本発明の化合物または他の活性成分の量をいう。さらに、本発明の化合物に関する治療有効量は、疾患の処置または予防に治療上の利益を提供する、治療剤単独または他の治療と組み合わせた量をいう。本発明の化合物での使用に関連して、本用語は、治療全体を改善する、症状もしくは疾患の原因を軽減もしくは回避するまたは他の治療剤の治療有効性を増強するもしくは相乗作用する、量を包含し得る。

【００８６】

化合物の「治療有効量(または用量)」は、処置している疾患の症状の１以上の、統計学的に有意な態様での改善をもたらすのに十分である量をいう。単独で投与される個々の活性成分を引用するとき、治療的有効用量は、その成分単独をいう。組み合わせを引用するとき、治療的有効用量は、連続投与または同時投与いずれであろうと、治療効果をもたらす活性成分の組み合わせ量をいう。

【００８７】

用語「薬学的に許容される」は、当分野で周知の経路を使用して対象に投与したとき、アレルギー性または他の重篤な有害反応をもたらさない分子および組成物をいう。

【００８８】

「患者」または「対象」または「必要とする対象」は、ここに提供する化合物またはその組成物での処置または改善が可能な疾患、障害または状態(例えば、ｅＩＦ４Ａ依存的状態)を発症するリスクのある、有することが疑われるまたは有する対象をいう。それ故に、ここに記載する治療剤の投与を必要とする対象は、ｅＩＦ４Ａ依存的状態(例えば、がんなどの過増殖性疾患)を有することが疑われる対象、ｅＩＦ４Ａ依存的状態が既に存在する対象またはｅＩＦ４Ａ依存的状態の処置を目的とするワクチンを受けている対象を含むが、これらに限定されない。「必要とする対象」は、実験動物および家庭用ペット、家畜、ショー用動物、動物園展示動物またはその他の動物を含む飼育動物などおよび野生動物などの非飼育動物などの霊長類(例えば、ヒト、サルおよび類人猿)および非霊長類の、ｅＩＦ４Ａ依存的状態を発症し得るまたは感染しているあらゆる生物を含むが、これらに限定されない。例えば、対象または必要とする対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウシ、ウマ、ヒツジ、子羊、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、イヌ、ネコ、ウサギ、ウマ、マウス、ラット、モルモットなどであり得る。具体的実施態様において、対象または必要とする対象は、幼児、小児、思春期の若者または成人などのヒトである。

【００８９】

「生物学的サンプル」または「サンプル」は、血液および血液分画物または血液由来物(例えば、血清、血漿、血小板、赤血球など)；痰または唾液；腎臓、肺、肝臓、心臓、脳、神経組織、甲状腺、眼、骨格筋、軟骨または骨組織；培養細胞、例えば、初代培養、外植体および形質転換細胞、幹細胞、便、尿などを含む。このような生物学的サンプル(例えば、疾患サンプルまたは正常サンプル)は、生検または剖検サンプルなどの組織切片、組織学的目的で取得された凍結切片または疾患モデル化もしくは病原性状態の代表として使用される細胞もしくは他の生物学的材料も含む。ある実施態様において、生物学的サンプルは、対象、例えば、真核生物、最も好ましくは哺乳動物、例えば霊長類、例えば、チンパンジーまたはヒト；ウシ；イヌ；ネコ；齧歯類、例えば、モルモット、ラットまたはマウス；ウサギ；鳥類；爬虫類；または魚類から得る。

【００９０】

ある実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象におけるｅＩＦ４Ａ依存的状態を回復または処置する方法であって、対象に治療有効量の少なくとも１個の真核生物翻訳開始因子４Ａ(ｅＩＦ４Ａ)阻害剤および治療有効量の少なくとも１個のサイクリン依存

的キナーゼ(ＣＤＫ)阻害剤を投与することを含む、方法を提供する。

【００９１】

ある実施態様において、ｅＩＦ４Ａ依存的状態は細胞成長、増殖および／または生存が制御されない疾患である。ある態様において、ｅＩＦ４Ａ依存的状態は過増殖性疾患である。ある実施態様において、過増殖性疾患はがんである。他の実施態様において、過増殖性疾患は自己免疫性疾患または炎症性疾患を含む。具体的態様において、ｅＩＦ４Ａ依存的状態はがんである。

【００９２】

ある実施態様において、がんは、固形腫瘍、結腸直腸がん、膀胱がん、胃がん、甲状腺がん、食道がん、頭頸部がん、脳がん、悪性神経膠腫、線維性疾患、神経膠芽腫、肝細胞がん、甲状腺がん、肺がん、非小細胞肺がん(ＮＳＣＬＣ)、小細胞肺がん、黒色腫、多発性黒色腫、骨髄腫、膵臓がん、膵臓がん腫、腎細胞がん、腎臓がん、子宮頚がん、尿路上皮がん、前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん、卵巣がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、白血病、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫および脂肪肉腫を含むが、これらに限定されない。具体的実施態様において、がんは乳がんである。ある態様において、乳がんはエストロゲン受容体陽性(ER^+)乳がんである。他の実施態様において、がんは非小細胞肺がん(ＮＳＣＬＣ)である。特に態様、非小細胞肺がん(ＮＳＣＬＣ)はカーステンラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ(ＫＲＡＳ)－変異体ＮＳＣＬＣである。さらに他の実施態様において、がんは結腸直腸がんである。

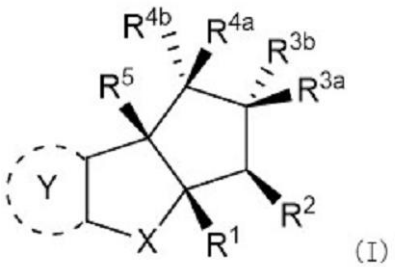
【００９３】

ある実施態様において、少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤は、サイクリン依存的キナーゼ(ＣＤＫ)タンパク質、例えばＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ３、ＣＤＫ４、ＣＤＫ５、ＣＤＫ６、ＣＤＫ７、ＣＤＫ８、ＣＤＫ９、ＣＤＫ１０、ＣＤＫ１１および／またはＣＤＫ１２を阻害する。具体的実施態様において、ＣＤＫ阻害剤は、ＣＤＫ４、ＣＤＫ６またはＣＤＫ４およびＣＤＫ６両者を阻害する。それ故に、ある実施態様において、少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤はＣＤＫ４／６阻害剤である。本発明のＣＤＫ４／６阻害剤の例は、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、トリラシクリブ、フラボピリドール(アルボシジブ)、Ｇ１Ｔ２８－１、Ｇ１Ｔ３８、ＯＮ１２３３００、ＡＴ７５１９ＨＣｌ、Ｐ２７６－００、ＡＴ７５１９、ＪＮＪ－７７０６６２１、ＳＨＲ６３９０、ＰＦ－０６８７３６００およびそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。具体的実施態様において、ＣＤＫ４／６阻害剤はパルボシクリブ、リボシクリブまたはアベマシクリブである。ある実施態様において、ＣＤＫ４／６阻害剤はパルボシクリブである。他の実施態様において、ＣＤＫ４／６阻害剤はリボシクリブである。さらなる実施態様において、ＣＤＫ４／６阻害剤はアベマシクリブである。これらの化合物は、米国特許６,９３６,６１２、８,３２４,２２５および７,８５５,２１１に詳細に記載され、そこに開示される化合物およびそのような化合物の合成方法は、その全体を引用することにより本明細書に包含させる。

【００９４】

本発明の部位特異的ｅＩＦ４Ａ阻害剤の例は式Ｉ：

【化３】



(I)

〔式中、
XはCR^{6}R^{7}、O、S、NH、N(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキル、C(O)、C＝CR^{6}R^{7}、N(CO)R^{8}、S(O)またはS(O)$_{2}$であり；
Yは5員ヘテロアリールまたは6員アリールまたはヘテロアリールであり；
R^{1}およびR^{2}は独立してアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり；
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}およびR^{4b}は独立してH、ハロゲン、CN、C$_{1}$－C$_{8}$(アルキル)、(C$_{1}$－C$_{8}$)ハロアルキル、C$_{2}$－C$_{8}$(アルケニル)、(C$_{2}$－C$_{8}$)アルキニル、OR^{9}、NHR^{9}、NR^{9}R^{9}、[(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキレン]OR^{9}、[(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキレン]NHR^{9}、[(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキレン]NR^{9}R^{9}、C(O)R^{8}、C(O)NHR^{9}、C(O)NR^{9}R^{9}、C(O)[(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキレン]NHR^{9}、C(O)[(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキレン]NR^{9}R^{9}、CO$_{2}$R^{9}、C(S)NHR^{9}、C(S)NR^{9}R^{9}、SR^{9}、S(O)R^{9}、SO$_{2}$R^{9}、SO$_{2}$NHR^{9}、SO$_{2}$NR^{9}R^{9}、NH(CO)R^{8}、NR^{9}(CO)R^{8}、NH(CO)NHR^{9}、NH(CO)NR^{9}R^{9}、NR^{9}(CO)NHR^{9}、NR^{9}(CO)NR^{9}R^{9}、P(O)(OH)(OR^{9})、P(O)(OR^{9})(OR^{9})、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；
R^{3a}とR^{3b}およびR^{4a}とR^{4b}は独立して組み合わさってオキソまたはアルケニルまたはシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成し；または
R^{3a}とR^{4a}、R^{3b}とR^{4b}またはR^{4a}とR^{5}は、それらが結合している炭素原子と一体となってシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；または
R^{2}とR^{3a}はそれらが結合している炭素原子と一体となって二環式環系を形成し；
R^{5}はH、ハロゲン、OH、CN、N$_{3}$、SR^{9}、(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキル、(C$_{1}$－C$_{8}$)ハロアルキル、O(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキル、O(C$_{1}$－C$_{8}$)ハロアルキル、(C$_{2}$－C$_{8}$)アルキニル、NHC(O)(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキルまたはヘテロアリールであり；
R^{6}およびR^{7}は独立してH、CN、ハロゲン、OR^{9}、SR^{9}、(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキル、NH(R^{9})またはNR^{9}R^{9}であり；
R^{8}はH、(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキル、(C$_{1}$－C$_{8}$)ハロアルキル、O(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキル、O(C$_{1}$－C$_{8}$)ハロアルキル、シクロアルキル、O(シクロアルキル)、ヘテロシクリル、O(ヘテロシクリル)、アリール、O(アリール)、ヘテロアリールまたはO(ヘテロアリール)であり；
R^{9}はH、(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキル、(C$_{1}$－C$_{8}$)ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、[(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキレン]ヘテロシクリル、アリール、[(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキレン]アリールまたはヘテロアリールであり；
ここで、NR^{9}R^{9}NR^{9}R^{9}、[(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキレン]NR^{9}R^{9}、C(O)NR^{9}R^{9}、C(O)[(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキレン]NR^{9}R^{9}、C(S)NR^{9}R^{9}、SO$_{2}$NR^{9}R^{9}、NH(CO)NR^{9}R^{9}またはNR^{9}(CO)NR^{9}R^{9}の2個のR^{9}と窒素原子は、場合によりヘテロシクリル環を形成し；
ここで、あらゆるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールは、場合によりOH、CN、SH、SO$_{2}$NH$_{2}$、SO$_{2}$(C$_{1}$－C$_{4}$)アルキル、SO$_{2}$NH(C$_{1}$－C$_{4}$)アルキル、ハロゲン、NH$_{2}$、NH(C$_{1}$－C$_{4}$)アルキル、N[(C$_{1}$－C$_{4}$)アルキル]$_{2}$、C(O)NH$_{2}$、COOH、COOMe、アセチル、(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキル、O(C$_{1}$－C$_{8}$)アルキル、O(C$_{1}$－C$_{8}$)ハロアルキル、(C$_{2}$－C$_{8}$)アルケニル、(C$_{2}$－C$_{8}$)アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、NH$_{2}$－C(O)－アルキレン、NH(Me)－C(O)－アルキレン、CH$_{2}$－C(O)－低級アルキル、C(O)－低級アルキル、アルキルカルボニルアミニル、CH$_{2}$－[CH(OH)]$_{m}$－(CH$_{2}$)$_{p}$－OH、CH$_{2}$－[CH(OH)]$_{m}$－(CH$_{2}$)$_{p}$－NH$_{2}$またはCH$_{2}$－アリール－アルコキシから選択される1個、2個または3個の基で置換されており；または
ここで、あらゆるアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは場合によりオキソで置換されており；

「ｍ」および「ｐ」は１、２、３、４、５または６であり；そして
Ｙが６員アリールであるならば、ＸはＯではない。〕
の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む。

【００９５】

ある実施態様において、ＸはＯである。

【００９６】

ある実施態様において、Ｙは６員ヘテロアリールであり、ここで、A^1はＮであり、A^2はCR^{11}であり、A^3はCR^{12}であり、A^4はCR^{13}であり、ここで、R^{11}、R^{12}およびR^{13}は独立してＨ、ＣＮ、ハロゲンまたはOR^9である。

【００９７】

他の実施態様において、Ｙは６員ヘテロアリールであり、ここで、A^2はＮであり、A^1はCR^{10}であり、A^3はCR^{12}であり、A^4はCR^{13}であり、ここで、R^{10}、R^{12}およびR^{13}は独立してＨ、ＣＮ、ハロゲンまたはOR^9である。

【００９８】

さらに他の実施態様において、Ｙは６員ヘテロアリールであり、ここで、A^3はＮであり、A^1はCR^{10}であり、A^2はCR^{11}であり、A^4はCR^{13}であり、ここで、R^{10}、R^{11}およびR^{13}は独立してＨ、ＣＮ、ハロゲンまたはOR^9である。

【００９９】

なお他の実施態様において、Ｙは６員ヘテロアリールであり、ここで、A^4はＮであり、A^1はCR^{10}であり、A^2はCR^{11}であり、A^3はCR^{12}であり、ここで、R^{10}、R^{11}およびR^{12}は独立してＨ、ＣＮ、ハロゲンまたはOR^9である。

【０１００】

さらなる実施態様において、Ｙは６員ヘテロアリールであり、ここで、A^2およびA^4はＮであり、A^1はCR^{10}であり、A^3はCR^{12}であり、ここで、R^{10}およびR^{12}は独立してＨ、ＣＮ、ハロゲンまたはOR^9である。

【０１０１】

他の実施態様において、Ｙは５員ヘテロアリールであり、ここで、B^1およびB^3はＮまたはＳであり、B^2はCR^{14}であり、ここで、R^{14}はＨ、ＣＮ、ハロゲンまたはOR^9である。

【０１０２】

さらに他の実施態様において、Ｙは５員ヘテロアリールであり、ここで、B^1はＮであり、B^2はNR^{15}であり、B^3はCR^{14}であり、ここで、R^{14}はＨであり、R^{15}はOR^9またはC_1-C_6(アルキル)である。

【０１０３】

ある実施態様において、R^1およびR^2はアリールである。

【０１０４】

ある実施態様において、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}およびR^{4b}は独立してＨ、ハロゲン、C_1-C_8(アルキル)、(C_1-C_8)ハロアルキル、ＯＨ、ＣＮ、[(C_1-C_8)アルキレン]OR^9、[(C_1-C_8)アルキレン]NHR^9、[(C_1-C_8)アルキレン]NR^9R^9、C(O)NH_2、C(O)NHR^9、C(O)NR^9R^9、C(O)R^9、CO_2R^9、C(S)NH_2、S(O)R^9、SO_2R^9、SO_2NHR^9、$SO_2NR^9R^9$、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり、ここで、R^9はC_1-C_8(アルキル)または(C_1-C_8)ハロアルキルであるかまたは[(C_1-C_8)アルキレン]NR^9R^9、C(O)NR^9R^9または$SO_2NR^9R^9$の２個の２個のR^9は、それらが結合している窒素原子と一体となって、場合によりヘテロシクリル環を形成する。

【０１０５】

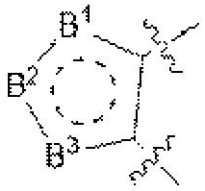
他の実施態様において、R^{3b}は[(C_1-C_8)アルキレン]NHR^9または[(C_1-C_8)アルキレン]NR^9R^9であり、ここで、R^9はC_1-C_8(アルキル)または(C_1-C_8)ハロアルキルであるかまたは[(C_1-C_8)アルキレン]NR^9R^9の２個の２個のR^9は、それらが結合している窒素原子と一体となって、場合によりヘテロシクリル環を形成す

る。
【０１０６】
他の実施態様において、R^{4b}はＯＨである。
【０１０７】
さらなる実施態様において、R^{4a}およびR^{4b}は一体となってオキソまたはアルケニルを形成する。
【０１０８】
さらに他の実施態様において、R^{3a}とR^{4a}、R^{3b}とR^{4b}またはR^{4a}とR^{5}は、それらが結合している炭素原子と一体となってシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成する。
【０１０９】
ある実施態様において、R^{5}はＯＨである。
【０１１０】
ある実施態様において、R^{6}およびR^{7}はＨまたはC_1-C_8(アルキル)である。
【０１１１】
ある実施態様において、R^{9}はＨまたはC_1-C_8(アルキル)である。他の実施態様において、R^{9}はCH_3である。
【０１１２】
ある実施態様において、６員アリールまたはヘテロアリールは
【化４】



であり、ここで、
A^1はＮまたはCR^{10}であり；
A^2はＮまたはCR^{11}であり；
A^3はＮまたはCR^{12}であり；
A^4はＮまたはCR^{13}であり；そして
R^{10}、R^{11}、R^{12}およびR^{13}は独立してＨ、ハロゲン、C_1-C_8(アルキル)、(C_1-C_8)ハロアルキル、C(O)O(C_1-C_8)アルキル、C(O)(C_1-C_8)アルキル、SO_2(C_1-C_8)アルキル、C_2-C_8(アルケニル)、(C_2-C_8)アルキニル、OR^9、NHR^9、NR^9R^9、ＣＮ、[(C_1-C_8)アルキレン]OR^9、[(C_1-C_8)アルキレン]NHR^9、[(C_1-C_8)アルキレン]NR^9R^9、C(O)R^8、C(O)NHR^9、C(O)NR^9R^9、C(O)[(C_1-C_8)アルキレン]NHR^9、C(O)[(C_1-C_8)アルキレン]NR^9R^9、CO_2R^9、C(S)NHR^9、C(S)NR^9R^9、SR^9、S(O)R^9、SO_2R^9、SO_2NHR^9、$SO_2NR^9R^9$、NH(CO)R^8、NR^9(CO)R^8、NH(CO)NHR^9、NH(CO)NR^9R^9、NR^9(CO)NHR^9、NR^9(CO)NR^9R^9、P(O)(OH)(OR^9)、P(O)(OR^9)(OR^9)、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。
【０１１３】
ある実施態様において、５員ヘテロアリールは

【化５】



であり、ここで、B^1、B^2およびB^3の何れか２個はCR^{14}およびＮであり、残りのＢ環原子はＮ(R^{15})またはＳであり、ここで、R^{14}はＨ、ＣＮ、ハロゲン、OR^9、SR^9、(C_1－C_8)アルキル、Ｃ(Ｏ)Ｏ(C_1－C_8)アルキル、Ｃ(Ｏ)(C_1－C_8)アルキル、SO_2(C_1－C_8)アルキル、$SO_2NR^9R^9$、Ｃ(Ｏ)NR^9R^9、NR^9R^9またはNR^9C(Ｏ)R^8であり、R^{15}はＨまたは(C_1－C_8)アルキルである。

【０１１４】

ある態様において、式Ｉの化合物は、１以上の原子の異なる原子質量または質量数を有する原子での置換により同位体標識され得る。式Ｉの化合物に取り込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素またはヨウ素の同位体を含む。このような同位体の例は、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉおよび^{125}Ｉである。これらの放射標識化合物を使用して、体内分布、組織濃度ならびにこのような標識化合物が投与された対象を含む生物学的組織からの輸送および排泄の動態を測定し得る。標識化合物を、治療有効性、部位または作用機序および候補治療の薬理学的に重要な標的への結合親和性も決定し得る。ある放射標識された式Ｉの化合物は、それ故に、薬物および／または組織分布試験に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、^{3}Ｈおよび炭素－１４、すなわち、^{14}Ｃは、取り込みの容易さおよび迅速な検出手段の観点から、この目的に特に有用である。

【０１１５】

重水素、すなわち^{2}Ｈなどの重い同位体での置換は、大きな代謝安定性に起因する特定の治療利点、例えば、重水素含有化合物のインビボ半減期延長をもたらし得る。水素の重水素での置換は、治療効果に必要な用量を減少し得て、故に、発見または臨床現場で好ましいことがある。

【０１１６】

^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏおよび^{13}Ｎなどの陽電子放出同位体での置換は、陽電子放出断層撮影(ＰＥＴ)試験、例えば、基質受容体占有率の試験に有用である本発明化合物の標識アナログを提供する。同位体標識した式Ｉの化合物は、一般に適切な同位体標識反応材を使用して、当業者に知られる慣用技術によりまたは下に示す製造および実施例セクションに記載のものに準ずる方法により、製造できる。

【０１１７】

ある実施態様において、ここに開示する方法は、式Ｉの化合物のインビボ代謝産物の使用または活性を包含する。このような産物は、例えば、主に、本発明の化合物の投与後の酵素活性による、酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化および同様の過程に由来し得る。従って、ここに開示する方法は、哺乳動物へのＩＦ４Ａ阻害剤の投与後、代謝産物を生ずるのに十分な時間後の、該化合物に対する酵素または非酵素活性の副産物として産生される、化合物の使用を含む。代謝産物、特に薬学的に活性な代謝物は、典型的にラット、マウス、モルモット、サルまたはヒトなどの対象に、検出可能用量で放射標識された本発明の化合物を、代謝が起こり、該放射標識化合物を受けた対象から得た尿、血液または他の生物学的サンプルからの代謝産物を単離するのに十分な期間投与することにより、同定される。

【０１１８】

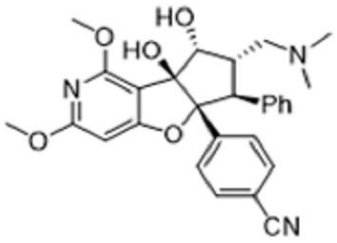
ｅＩＦ４Ａ阻害剤のさらなる例は、米国特許９,９５７,２７７に記載の化合物を含み、そこに開示される化合物およびそのような化合物の合成方法は、その全体を引用すること

により本明細書に包含させる。

【０１１９】

具体的実施態様において、ｅＩＦ４Ａ阻害剤は、式：

【化６】

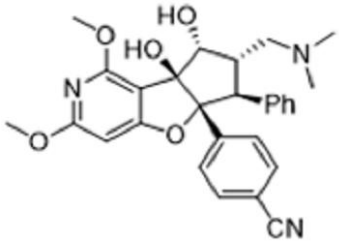


の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩である。用語「化合物番号２３１Ｆ」、「２３１Ｆ」および「ｅＦＴ２２６」は、ここでは、この化合物をいうために相互交換可能に使用される。

【０１２０】

さらなる実施態様において、本発明は、処置を必要とする対象における癌を回復または処置する方法であって、対象に治療有効量のｅＩＦ４Ａ阻害剤および治療有効量のＣＤＫ４／６阻害剤を投与することを含み、ここで、ｅＩＦ４Ａ阻害剤が式：

【化７】



の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩である、方法を提供する。ＣＤＫ４／６阻害剤はパルボシクリブ、リボシクリブおよびアベマシクリブを含み得るが、これらに限定されない。

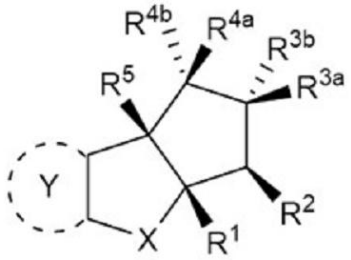
【０１２１】

ある実施態様において、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／または少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)を、連日、２日毎、３日毎、４日毎、５日毎、６日毎、毎週、２週毎、３週毎、毎月、２カ月毎、３カ月毎、４カ月毎、５カ月毎、６カ月毎、７カ月毎、８カ月毎、９カ月毎、１０カ月毎、１１カ月毎、１年毎、２年毎、３年毎、４年毎または５年毎に少なくとも１回それを必要とする対象に投与する。さらなる実施態様において、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／または少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)を、少なくとも１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、１５日、１６日、１７日、１８日、１９日、２０日、２１日、２２日、２３日、２４日、２５日、２６日、２７日、２８日、２９日、３０日、３１日、６０日、９０日、１２０日、１５０日、１８０日または３６５日まで、それを必要とする対象に投与する。

【０１２２】

処置を必要とする対象における、ｅＩＦ４Ａ依存的状態を回復または処置するための医薬の製造における使用のための、少なくとも１個の真核生物翻訳開始因子４Ａ(ｅＩＦ４Ａ)阻害剤および少なくとも１個のサイクリン依存的キナーゼ(ＣＤＫ)阻害剤であって、ここで、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤が式Ｉ：

【化８】



(I)

〔式中、
ＸはＣＲ^{6}Ｒ^{7}、Ｏ、Ｓ、ＮＨ、Ｎ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、Ｃ(Ｏ)、Ｃ＝ＣＲ^{6}Ｒ^{7}、Ｎ(ＣＯ)Ｒ^{8}、Ｓ(Ｏ)またはＳ(Ｏ)$_{2}$であり；
Ｙは５員ヘテロアリールまたは６員アリールまたはヘテロアリールであり；
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は独立してアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルであり；
Ｒ^{3a}、Ｒ^{3b}、Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}は独立してＨ、ハロゲン、ＣＮ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$(アルキル)、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)ハロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$(アルケニル)、(Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$)アルキニル、ＯＲ^{9}、ＮＨＲ^{9}、ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＯＲ^{9}、[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＮＨＲ^{9}、[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、Ｃ(Ｏ)Ｒ^{8}、Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ^{9}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、Ｃ(Ｏ)[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＮＨＲ^{9}、Ｃ(Ｏ)[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{9}、Ｃ(Ｓ)ＮＨＲ^{9}、Ｃ(Ｓ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、ＳＲ^{9}、Ｓ(Ｏ)Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、ＮＨ(ＣＯ)Ｒ^{8}、ＮＲ^{9}(ＣＯ)Ｒ^{8}、ＮＨ(ＣＯ)ＮＨＲ^{9}、ＮＨ(ＣＯ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、ＮＲ^{9}(ＣＯ)ＮＨＲ^{9}、ＮＲ^{9}(ＣＯ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、Ｐ(Ｏ)(ＯＨ)(ＯＲ^{9})、Ｐ(Ｏ)(ＯＲ^{9})(ＯＲ^{9})、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；
Ｒ^{3a}とＲ^{3b}およびＲ^{4a}とＲ^{4b}は独立して組み合わさってオキソまたはアルケニルまたはシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成し；または
Ｒ^{3a}とＲ^{4a}、Ｒ^{3b}とＲ^{4b}またはＲ^{4a}とＲ^{5}は、それらが結合している炭素原子と一体となってシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；または
Ｒ^{2}とＲ^{3a}はそれらが結合している炭素原子と一体となって二環式環系を形成し；
Ｒ^{5}はＨ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｎ$_{3}$、ＳＲ^{9}、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)ハロアルキル、Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)ハロアルキル、(Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$)アルキニル、ＮＨＣ(Ｏ)(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキルまたはヘテロアリールであり；
Ｒ^{6}およびＲ^{7}は独立してＨ、ＣＮ、ハロゲン、ＯＲ^{9}、ＳＲ^{9}、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、ＮＨ(Ｒ^{9})またはＮＲ^{9}Ｒ^{9}であり；
Ｒ^{8}はＨ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)ハロアルキル、Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、Ｏ(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)ハロアルキル、シクロアルキル、Ｏ(シクロアルキル)、ヘテロシクリル、Ｏ(ヘテロシクリル)、アリール、Ｏ(アリール)、ヘテロアリールまたはＯ(ヘテロアリール)であり；
Ｒ^{9}はＨ、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキル、(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ヘテロシクリル、アリール、[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]アリールまたはヘテロアリールであり；
ここで、ＮＲ^{9}Ｒ^{9}ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、Ｃ(Ｏ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、Ｃ(Ｏ)[(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$)アルキレン]ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、Ｃ(Ｓ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{9}Ｒ^{9}、ＮＨ(ＣＯ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}またはＮＲ^{9}(ＣＯ)ＮＲ^{9}Ｒ^{9}の２個のＲ^{9}と窒素原子は、場合によりヘテロシクリル環を形成し；
ここで、あらゆるアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールは、場合によりＯＨ、ＣＮ、ＳＨ、ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、ＳＯ$_{2}$(Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$

)アルキル、$SO_2NH(C_1-C_4)$アルキル、ハロゲン、NH_2、$NH(C_1-C_4)$アルキル、$N[(C_1-C_4)アルキル]_2$、C(O)NH_2、COOH、$COOMe$、アセチル、(C_1-C_8)アルキル、O(C_1-C_8)アルキル、O(C_1-C_8)ハロアルキル、(C_2-C_8)アルケニル、(C_2-C_8)アルキニル、ハロアルキル、チオアルキル、シアノメチレン、アルキルアミニル、$NH_2-C(O)-$アルキレン、$NH(Me)-C(O)-$アルキレン、$CH_2-C(O)-$低級アルキル、C(O)－低級アルキル、アルキルカルボニルアミニル、$CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-OH$、$CH_2-[CH(OH)]_m-(CH_2)_p-NH_2$または$CH_2-$アリール－アルコキシから選択される１個、２個または３個の基で置換されており；または
ここで、あらゆるアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは場合によりオキソで置換されており；
「m」および「p」は１、２、３、４、５または６であり；そして
Yが６員アリールであるならば、XはOではない。〕
の化合物またはその立体異性体、互変異性体もしくは薬学的に許容される塩を含む、使用。他の実施態様において、少なくとも１個の真核生物翻訳開始因子４A(eIF4A)阻害剤はeFT226であり、少なくとも１個のサイクリン依存的キナーゼはパルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、トリラシクリブ、フラボピリドール(アルボシジブ)、G1T28－1、G1T38、ON123300、AT7519HCl、P276－00、AT7519、JNJ－70662１、SHR6390、PF－06873600およびそれらの誘導体から選択される。他の実施態様において、少なくとも１個の真核生物翻訳開始因子４A(eIF4A)阻害剤はeFT226であり、サイクリン依存的キナーゼはパルボシクリブから選択される。

【０１２３】

ある実施態様において、少なくとも１個のeIF4A阻害剤および／または少なくとも１個のCDK阻害剤を、それを必要とする対象に、経口、静脈内、筋肉内、経動脈、腹腔内、鼻腔内、皮下、内視鏡、経皮または髄腔内を含むが、これらに限定されない経路により投与する。具体的実施態様において、少なくとも１個のeIF4A阻害剤を、対象に静脈内投与する。他の態様において、少なくとも１個のCDK阻害剤を、対象に経口投与する。

【０１２４】

ある実施態様において、少なくとも１個のeIF4A阻害剤を、それを必要とする対象に約0.01mg／kg～約１００mg／Kgの範囲で投与する。具体的態様において、少なくとも１個のeIF4A阻害剤を、それを必要とする対象に約0.1mg／kgで投与する。ある態様において、少なくとも１個のeIF4A阻害剤を、それを必要とする対象に約0.1mg／kgを、４日毎に約２５日間で投与する。具体的態様において、少なくとも１個のeIF4A阻害剤は、対象に約0.1mg／kgを、４日毎に約２５日間静脈内投与される。

【０１２５】

他の実施態様において、少なくとも１個のCDK阻害剤(例えば、CDK４／６阻害剤)を、対象に約0.01mg／kg～約１００mg／kgの範囲で投与する。具体的態様において、少なくとも１個のCDK阻害剤(例えば、CDK４／６阻害剤)を、それを必要とする対象に約３０mg／kgで投与する。さらなる態様において、少なくとも１個のCDK阻害剤を、それを必要とする対象に約３０mg／kgを、連日、約２５日間で投与する。具体的態様において、少なくとも１個のCDK阻害剤は、対象に約３０mg／kgで、連日、約２５日間経口投与される。

【０１２６】

少なくとも１個のeIF4A阻害剤および少なくとも１個のCDK阻害剤(例えば、CDK４／６阻害剤)を、それを必要とする対象に連続的に、同時にまたは一緒に投与し得る。それ故に、ある実施態様において、eIF4A阻害剤を、CDK阻害剤(例えば、CDK４／６阻害剤)と同時に投与する。他の実施態様において、CDK阻害剤(例えば、C

ＤＫ４／６阻害剤)を投与し、十分な時間後、ｅＩＦ４Ａ阻害剤を投与する。さらなる実施態様において、ｅＩＦ４Ａ阻害剤を投与し、十分な時間後、ＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)を投与する。連続的に投与するとき、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤は、少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤と別の組成物に製剤化される。ある態様において、同時にまたは一緒に投与するとき、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤は同じ組成物に製剤化される。他の態様において、同時にまたは一緒に投与するとき、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤は、少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤と別の組成物に製剤化される。これらの実施態様の何れにおいても、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)を単一用量単位で投与してよくまたは単一用量単位を複数回(連日、毎週、２週毎、毎月、年２回、毎年などまたはこれらの何らかの組み合わせ)投与してよい。

【０１２７】

ここに開示する方法はまた薬学的に許容される塩形態のここに記載するｅＩＦ４Ａ阻害剤(例えば式Ｉ化合物)およびＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の使用も提供する。本発明の範囲内に含まれるのは、薬学的に適当な酸または薬学的に適当な塩基とｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤の接触により形成される、酸付加塩および塩基付加塩両者の使用である。

【０１２８】

ある実施態様において、ｅＩＦ４Ａ阻害剤は、ここに開示する式の何れかの特定のｅＩＦ４Ａ阻害剤であり、それは、医薬組成物の対象(例えば、ヒト)への投与により、目的の特定の疾患または状態(例えば、がん)を処置する有効量で、医薬組成物として製剤化される。具体的実施態様において、医薬組成物は、治療有効量の少なくとも１個のここに記載するｅＩＦ４Ａ阻害剤および薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む。

【０１２９】

他の実施態様において、ここに記載するＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)は、医薬組成物の対象(例えば、ヒト)への投与により、目的の特定の疾患または状態(例えば、がん)を処置する有効量で、医薬組成物として製剤化される。具体的実施態様において、医薬組成物は、治療有効量の少なくとも１個のここに記載するＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)および薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む。

【０１３０】

それ故に、ある実施態様において、本発明の医薬組成物は、治療有効量の少なくとも１個のここに記載するｅＩＦ４Ａ阻害剤および薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む。他の実施態様において、本発明の医薬組成物は、治療有効量の少なくとも１個のここに記載するＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)および薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む。さらなる実施態様において、本発明の医薬組成物は、治療有効量の少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および治療有効量の少なくとも１個のここに記載するＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)および薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を含む。

【０１３１】

これに関し、「薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物」は、米国食品医薬品局でヒトまたは飼育動物における使用が許容されるとして承認されている、あらゆるアジュバント、担体、添加物、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素／着色剤、香味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定剤、等張剤、溶媒または乳化剤を含む。薬学的に許容される担体は、生理学的に適合性であり、治療剤の活性を妨害もしくは他の点で損害しない、あらゆる溶媒、分散媒体またはコーティングを含む。それ故に、薬学的に許容される担体は、例えば、組成物を安定化させるまたは活性剤の吸収を増加もしくは減少させるために働く、１以上の生理学的に許容される化合物を含み得る。好ましくは、担体は、静脈内、筋肉内、経口、腹腔内、経皮、局所または皮下投与に適する。生理学的に許容される担体は、例えば、グルコース、スクロースまたはデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸またはグルタチオンなどの抗酸化剤、キレート剤、低分子量タンパ

ク質、活性剤または添加物のクリアランスもしくは加水分解を低減する組成物または他の安定化剤および／または緩衝液を含み得る。他の薬学的に許容される担体およびそれらの製剤は周知であり、一般に、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Philadelphia, PA. Lippincott Williams & Wilkins, 2005に記載される。種々の薬学的に許容される添加物は当分野で周知であり、例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th ed., Ed. Rowe et al., Pharmaceutical Press, Washington, D.C.)に見ることができる。

【０１３２】

本発明の医薬組成物は、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／または少なくとも１個のここに記載するＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)と適切な薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物を組み合わせまたは製剤化し、錠剤剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、液剤、坐薬、注射剤、吸入剤、ゲル剤、マイクロスフェア剤およびエアロゾル剤などの固体、半固体、液体またはガス状形態の製剤に製剤化し得る。このような医薬組成物を投与する経路の例は、経口、局所、経皮、吸入、非経腸、舌下、頬側、直腸、膣および鼻腔内を含む。ここで使用する用語非経腸は、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技術を含む。本発明の医薬組成物は、それに含まれる活性成分が、患者に投与されたとき生体利用可能であるように、製剤化される。対象に投与される組成物は、例えば、１錠が単回投与量単位であり、少なくとも１個のここに記載するｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはエアロゾル形態の少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)のコンテナが、複数投与量単位を保持し得る、１以上の投与量単位の形態をとる。このような投与形態を製造する実際の方法は当業者に知られているか、または容易に明らかとなる；例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)参照。投与する組成物は、いずれにしても、本明細書の教示に従い、目的の疾患または状態を処置するための、本発明の治療有効量の少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／または少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【０１３３】

本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の医薬組成物は、固体または液体の形態であり得る。ある態様において、担体は粒子であり、よって、組成物は、例えば、錠剤または散剤形態である。担体は液体であり、組成物は、例えば、経口シロップ剤、注射用液剤または、例えば、吸入投与に有用なエアロゾル剤であり得る。経口投与が意図されるとき、本発明の医薬組成物は好ましくは固体または液体形態であり、ここで、半固体、半液体、懸濁液およびゲル形態は、固体または液体としてここで考慮される形態の範囲に含まれる。

【０１３４】

経口投与用固体組成物として、本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の医薬組成物は、散剤、顆粒剤、圧縮錠剤、丸剤、カプセル剤、咀嚼ガム剤、ウェーハ剤などの形態に製剤化され得る。このような固体組成物は、典型的に１以上の不活性希釈剤または可食担体を含む。さらに、次のものの１以上が存在し得る：結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、トラガカントガムまたはゼラチン；添加物、例えばデンプン、ラクトースまたはデキストリン、崩壊剤、例えばアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、Primojel、トウモロコシデンプンなど；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムまたはSterotex；流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリン；風味剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチルまたは橙色風味付け；および着色剤。

【０１３５】

医薬組成物がカプセル剤、例えば、ゼラチンカプセル剤の形態であるとき、上記タイプの材料に加えて、ポリエチレングリコールまたは油などの液体担体を含み得る。

【０１３６】

本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の医薬組成物は、液体、例えば、エリキシル剤、シロップ剤、液剤、エマルジョン剤または懸濁液剤の形であり得る。液体は、２つの例として、経口投与用または注射による送達用であり得る。経口投与用が意図されるとき、組成物は、本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)に加えて、甘味剤、防腐剤、色素／着色剤および香味増強剤の１以上を含む。注射による投与が意図される組成物において、界面活性剤、防腐剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、緩衝液、安定剤および等張剤の１以上が含まれ得る。

【０１３７】

本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の液体医薬組成物は、溶液、懸濁液または他のそのような形態であっても、次のアジュバントの１以上を含み得る：無菌希釈剤、例えば注射用水、食塩水溶液、好ましくは生理学的食塩水、リンゲル溶液、等張塩化ナトリウム、溶媒または懸濁媒体として役立ち得る合成モノまたはジグリセリドなどの固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒；抗細菌剤、例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン；抗酸化剤、例えばアスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸；緩衝液、例えば酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩および張性調整剤、例えば塩化ナトリウムまたはデキストロース。非経腸製剤は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジまたは複数用量バイアルに入れられる。ある態様において、生理学的食塩水はアジュバントである。注射用医薬組成物は好ましくは無菌である。

【０１３８】

非経腸または経口投与を意図する本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の液体医薬組成物は、適当な投与量が得られるように、本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の一定量を含む。

【０１３９】

本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の医薬組成物は局所投与が意図され得て、その場合、担体は好適に溶液、エマルジョン、軟膏またはゲル基剤を含み得る。基剤は、例えば、次の１以上を含み得る：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱油、希釈剤、例えば水およびアルコールおよび乳化剤および安定化剤。濃化剤は、局所投与用の医薬組成物に存在していてよい。経皮投与が意図されるならば、本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の組成物は、経皮パッチまたはイオン泳動デバイスに含まれ得る。

【０１４０】

本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の医薬組成物は、例えば、直腸で溶解して、薬物を遊離する、坐薬形態で直腸投与が意図される。直腸投与用組成物は、適当な非刺激性添加物として油性基剤を含み得る。このような基剤は、例えば、ラノリン、カカオバターまたはポリエチレングリコールを含む。

【０１４１】

本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の医薬組成物は、固体または液体投与量単位の物理的形態を修飾する、種々の物質を含み得る。例えば、組成物は、活性成分周囲にコーティング殻を形成する、物質を含み得る。コーティング殻を形成する物質は典型的に不活性であり、例えば、糖、シェラックおよび他の腸溶性コーティング剤から選択され得る。あるいは、活性成分はゼラチンカプセルに充填され得る。

【０１４２】

固体または液体形態の本発明の医薬組成物は、本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)と結合し、それにより該化合物の送達を助

ける薬剤を含み得る。この能力で作用し得る適当な薬剤は、モノクローナルもしくはポリクローナル抗体、タンパク質またはリポソームを含む。

【０１４３】

本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の医薬組成物は、エアロゾルとして投与できる、投与量単位からなり得る。用語エアロゾルは、コロイド系から加圧製剤までを含む系の範囲までの多様な形態とするために使用される。送達は、液化または圧縮ガスまたは活性成分を分配する適当なポンプ系によりなされ得る。本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)のエアロゾルは、活性成分を送達するために一相、二相または三相系で送達され得る。エアロゾルの送達は、一体となってキットを形成し得る、必要なコンテナ、アクティベーター、バルブ、サブコンテナなどを含む。当業者は、過度の実験することなく、好ましいエアロゾル製剤および送達モードを決定し得る。

【０１４４】

本発明の医薬組成物は、医薬分野で周知の方法により製造され得る。例えば、注射による投与が意図される医薬組成物は、本発明のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／またはＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)と無菌溶媒を、溶液を形成するように組み合わせることにより製剤され得る。界面活性剤を、均一溶液または懸濁液の形成を促進するために加えてよい。界面活性剤は、水性送達システムにおける化合物の溶解または均一な懸濁を促進するために、本発明の化合物と非共有結合で相互作用する化合物である。

【０１４５】

さらなる薬剤との組み合わせ治療

さらなる実施態様において、本発明の方法は、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)および少なくとも１個のさらなる治療剤を使用する、組み合わせ治療を含む。

【０１４６】

さらなる実施態様において、ここに記載する少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の組み合わせを、抗がん剤などの補助的治療と組み合わせて使用できる。抗がん剤は、化学療法薬物を含む。化学療法剤は、例えば、クロマチン機能の阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、微小管阻害薬物、ＤＮＡ損傷剤、代謝拮抗剤(例えば葉酸アンタゴニスト、ピリミジンアナログ、プリンアナログおよび糖修飾アナログ)、ＤＮＡ合成阻害剤、ＤＮＡ相互作用剤(例えば挿入剤)またはＤＮＡ修復阻害剤を含む。さらなる実施態様において、ここに記載する少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の組み合わせは、化学療法剤およびＰＤ－１特異的抗体またはその結合フラグメントと組み合わせて使用される。なおさらなる実施態様において、ここに記載する少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の組み合わせは、化学療法剤およびＰＤ－Ｌ１特異的抗体またはその結合フラグメントと組み合わせて使用される。なおさらなる実施態様において、ここに記載する少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の組み合わせは、化学療法剤およびＣＴＬＡ４特異的抗体またはその結合フラグメントまたは融合タンパク質と組み合わせて使用される。なおさらなる実施態様において、ここに記載する少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の組み合わせは、化学療法剤およびＬＡＧ３特異的抗体またはその結合フラグメントまたは融合タンパク質と組み合わせて使用される。

【０１４７】

化学療法剤は、例えば、次の群を含む：代謝拮抗剤／抗がん剤、例えばピリミジンアナログ(５－フルオロウラシル、フロクスウリジン、カペシタビン、ゲムシタビンおよびシタラビン)およびプリンアナログ、葉酸アンタゴニストおよび関連阻害剤(メトトレキサート、ペメトレキセド、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチンおよび２－クロロデオキシアデノシン(クラドリビン))；天然産物を含む、抗増殖／有糸分裂阻害剤、例

えばビンカアルカロイド(ビンブラスチン、ビンクリスチンおよびビノレルビン)、微小管撹乱剤、例えばタキサン(パクリタキセル、ドセタキセル)、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ノコダゾール、エポチロン、エリブリンおよびナベルビン；エピジポドフィロトキシン(エトポシド、テニポシド)；ＤＮＡ損傷剤(アクチノマイシン、アムサクリン、アントラサイクリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カンプトテシン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シトキサン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ヘキサメチルメラミンオキサリプラチン、イフォスファミド、メルファラン、メクロレタミン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ニトロソ尿素、プリカマイシン、プロカルバジン、タキソール、タキソテール、テモゾラミド、テニポシド、トリエチレンチオホスホロアミドおよびエトポシド(ＶＰ　１６))；ＤＮＡメチルトランスフェラーゼ阻害剤(アザシチジン)；抗生物質、例えばダクチノマイシン(アクチノマイシンＤ)、ダウノルビシン、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、イダルビシン、アントラサイクリン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、プリカマイシン(ミトラマイシン)およびマイトマイシン；酵素(全身性にＬ－アスパラギンに退社され、自身のアスパラギンを合成する能力を有しない細胞を欠乏させるＬ－アスパラギナーゼ)；抗血小板剤；抗増殖／抗有糸分裂アルキル化剤、例えば窒素マスタード(メクロレタミン、シクロホスファミドおよびアナログ、メルファラン、クロラムブシル)、エチレンイミンおよびメチルメラミン(ヘキサメチルメラミンおよびチオテパ)、スルホン酸アルキル(ブスルファン)、ニトロソウレア(カルムスチン(ＢＣＮＵ)およびアナログ、ストレプトゾシン)、トリアゼン(ダカルバジン(ＤＴＩＣ))；抗増殖／抗有糸分裂代謝拮抗剤、例えば葉酸アナログ(メトトレキサート)；白金協調錯体(シスプラチン、カルボプラチン)、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグルテチミド；ホルモン、ホルモンアナログ(エストロゲン、タモキシフェン、ゴセレリン、ビカルタミド、ニルタミド)およびアロマターゼ阻害剤(レトロゾール、アナストロゾール)；抗凝血剤(ヘパリン、合成ヘパリン塩およびトロンビンの他の阻害剤)；血栓溶解剤(例えば組織プラスミノーゲン活性化因子、ストレプトキナーゼおよびウロキナーゼ)、アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル、アブシキシマブ；抗遊走剤；抗分泌剤(ブレベルジン)；免疫抑制剤(シクロスポリン、タクロリムス(ＦＫ－５０６)、シロリムス(ラパマイシン)、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル)；抗血管形成化合物(ＴＮＰ４７０、ゲニステイン、ポマリドミド)および増殖因子阻害剤(血管内皮細胞増殖因子(ＶＥＧＦ)阻害剤、例えばziv－アフリベルセプト；線維芽細胞増殖因子(ＦＧＦ)阻害剤)；アポトーシスタンパク質(ＩＡＰ)アンタゴニスト阻害剤(ビリナパント)；ヒストンデアセチラーゼ(ＨＤＡＣ)阻害剤(ボリノスタット、ロミデプシン、チダミド、パノビノスタット、モセチノスタット、アベキシノスタット、ベリノスタット、エンチノスタット、レスミノスタット、ギビノスタット、キシノスタット、ＳＢ９３９)；プロテアソーム阻害剤(イキサゾミブ)；アンギオテンシン受容体ブロッカー；一酸化窒素ドナー；アンチセンスオリゴヌクレオチド；抗体(トラスツズマブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、セツキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、オクレリズマブ、オファツムマブ、オビヌツズマブ、アレムツズマブ、アブシキシマブ、アトリズマブ、ダクリズマブ、デノスマブ、エファリズマブ、エロツズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、ブレンツキシマブ ベドチン)；キメラ抗原受容体；細胞周期阻害剤(フラボピリドール、ロスコビチン、ブリオスタチン－１)および分化誘導因子(トレチノイン)；ｍＴＯＲ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤(ドキソルビシン(アドリアマイシン)、アムサクリン、カンプトテシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、エニポシド、エピルビシン、エトポシド、イダルビシン、イリノテカン(ＣＰＴ－１１)およびミトキサントロン、トポテカン、イリノテカン)、コルチコステロイド(コルチゾン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾン、メチルペドニゾロン、プレドニゾンおよびプレニゾロン)；ＰＡＲＰ阻害剤(ニラパリブ、オラパリブ)；限局性接着キナーゼ(ＦＡＫ)阻害剤(デファクチニブ(ＶＳ－６０６３)、ＶＳ－４７１８、ＶＳ－６０６２、ＧＳＫ２２５６０９８)；増殖因子シグナル伝達キナーゼ阻害剤(セジラニブ、ガルニセルチブ、ロ

シレチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、ＥＧＦ８１６、ＡＺＤ４５４７)；ｃ－Ｍｅｔ阻害剤(カプマチニブ、ＩＮＣ２８０)；ＡＬＫ阻害剤(セリチニブ、クリゾチニブ)；ミトコンドリア機能不全誘導因子、毒素、例えばコレラ毒素、リシン、シュードモナスエンドトキシン、百日咳菌アデニレートシクラーゼ毒素またはジフテリア毒素およびカスパーゼアクティベーター；およびクロマチン阻害剤。

【０１４８】

ある実施態様において、化学療法剤は、Ｂ－Ｒａｆ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＶＥＧＦ阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、抗有糸分裂剤またはこれらの何らかの組み合わせである。具体的実施態様において、化学療法は、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、スニチニブ、エルロチニブ、パクリタキセル、ドセタキセルまたはこれらの何らかの組み合わせである。

【０１４９】

ある実施態様において、抗がん応答を誘導または増強する治療、例えば、ワクチン、免疫抑制シグナル阻害剤、Ｂ－Ｒａｆ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＶＥＧＦ阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、細胞毒性剤、化学療法またはこれらの何らかの組み合わせを、ここに記載する処置および／または改善方法において、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の組み合わせと組み合わせて使用し、ここで、抗がん応答を誘導または増強する治療は、ｅＩＦ４Ａ阻害剤およびＣＤＫ阻害剤の組み合わせの阻害性活性を、無効、減少、減弱または減少させない。

【０１５０】

さらなる治療またはモジュレーターを、ここに記載する少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の組み合わせと連続して、同時にまたは一緒に投与し得る。連続的に投与するとき、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤の組み合わせまたはその医薬組成物は、第二(または第三など)治療、モジュレーターまたはその医薬組成物と別に製剤化される。同時にまたは一緒に投与するとき、第一および第二(または第三など)治療またはモジュレーターを別の組成物に製剤化しても、単一組成物に製剤化してもよい。これらの実施態様の何れにおいても、単一または組み合わせ治療を単一用量単位で投与してよくまたは単一用量単位を複数回(連日、毎週、２週毎、毎月、年２回、毎年などまたはこれらの何らかの組み合わせ)投与してよい。

【０１５１】

ある実施態様において、ここに記載する組み合わせ治療は、ｅＩＦ４Ａ依存的状態の処置方法に使用される。ある態様において、ｅＩＦ４Ａ依存的状態は、細胞成長、増殖および／または生存が制御されない疾患である。ある態様において、ｅＩＦ４Ａ依存的状態は過増殖性疾患である。具体的実施態様において、過増殖性疾患はがんである。他の実施態様において、過増殖性疾患は自己免疫性疾患または炎症性疾患を含む。

【０１５２】

固形腫瘍および白血病を含む多種多様な過増殖性障害が、ここに記載する少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤(例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤)の組み合わせでの処置で改善可能である。本発明の方法で処置され得るがんの例は、乳房、前立腺および結腸の腺がん；全形態の肺の気管支原性がん；骨髄；黒色腫；肝細胞がん；神経芽腫；パピローマ；アプドーマ；分離腫；鰓腫；悪性カルチノイド症候群；カルチノイド心疾患；およびがん腫(例えば、ウォーカー、基底細胞、基底扁平上皮、ブラウン・ピアース、管、エールリッヒ腫瘍、クレブス２、メルケル細胞、粘液性、非小細胞肺、燕麦細胞、乳頭、硬性、細気管支、気管支原性、扁平上皮細胞および移行細胞)を含む。処置し得るさらなる代表的がんは、組織球性障害；悪性組織球症；免疫増殖性小腸疾患；形質細胞腫；細網内皮症；黒色腫；軟骨芽細胞腫；軟骨腫；軟骨肉腫；繊維腫；線維肉腫；巨細胞腫瘍；組織球腫；脂肪腫；脂肪肉腫；中皮腫；粘液腫；粘液肉腫；骨腫；骨肉腫；脊索腫；頭蓋咽頭腫；分化胚細胞腫；過誤腫；間葉腫；中腎腫；筋肉腫；エナメル

上皮腫；セメント腫；歯牙腫；奇形腫；胸腺腫；および栄養芽細胞腫瘍を含む。

【０１５３】

血液系腫瘍の例は、急性リンパ芽球性白血病(ＡＬＬ)、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、慢性好酸球性白血病(ＣＥＬ)、骨髄異形成症候群(ＭＤＳ)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(ＮＨＬ)(例えば、濾胞性リンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫または慢性リンパ球性白血病)または多発性骨髄腫(ＭＭ)を含む。

【０１５４】

なおさらなる過増殖性障害の例は、腺腫；胆管腫；コレステリン腫；円柱腫；嚢胞腺がん；嚢胞腺腫；顆粒膜細胞腫瘍；ギナンドロブラストーマ；肝細胞がん；汗腺腫；島細胞腫瘍；ライディッヒ細胞腫瘍；セルトリ細胞腫瘍；莢膜細胞腫；平滑筋腫；平滑筋肉腫；筋芽細胞腫；筋腫；筋肉腫；横紋筋腫；横紋筋肉腫；上衣腫；神経節腫；神経膠腫；髄芽腫；髄膜腫；神経鞘腫；神経芽腫；神経上皮腫；神経線維腫；神経腫；傍神経節腫；傍神経節腫非クロム親和性；被角血管腫；好酸球性血管リンパ球増殖症；血管腫硬化性；血管腫症；グロムス血管腫；血管内皮腫；血管腫；血管外皮腫；血管肉腫；リンパ管腫；リンパ管筋腫；リンパ管肉腫；松果体腫；がん肉腫；軟骨肉腫；嚢肉腫葉状；線維肉腫；血管肉腫；平滑筋肉腫；白血肉腫；脂肪肉腫；リンパ管肉腫；筋肉腫；粘液肉腫；卵巣がん腫；横紋筋肉腫；肉腫；新生物；神経線維腫症；および子宮頸部異形成を含む。

【０１５５】

ある実施態様において、過増殖性障害は固形腫瘍である。固形腫瘍の非限定的例は、膵臓がん；膀胱がん；結腸直腸がん；胆管がん、転移乳がんを含む乳がん；アンドロゲン依存的およびアンドロゲン非依存的前立腺がんを含む前立腺がん；例えば、転移腎細胞がんを含む腎臓がん；肝細胞がん；例えば、非小細胞肺がん(ＮＳＣＬＣ)、細気管支肺胞上皮がん(ＢＡＣ)および肺腺がんを含む肺がん；例えば、進行性上皮性または原発性腹膜がんを含む卵巣がん；子宮頸がん；胃がん；食道がん；例えば、頭頸部扁平上皮細胞がんを含む、頭頸部がん、胸腺がん；例えば、悪性黒色腫を含む、皮膚がん；転移神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌がん；例えば、神経膠腫、未分化乏突起神経膠腫、成人多形神経膠芽腫および成人未分化星状細胞腫を含む脳腫瘍；神経芽腫、骨がん；軟組織肉腫；および甲状腺がんを含む。

【０１５６】

ある実施態様において、過増殖性疾患は、非小細胞肺がん(ＮＳＣＬＣ)、膵臓がん、食道がん、扁平上皮細胞がん、胃がん、肝臓がん、結腸がんおよび黒色腫からなる群から選択される固形腫瘍である。具体的実施態様において、固形腫瘍疾患は非小細胞肺がん(ＮＳＣＬＣ)である。ある態様において、ＮＳＣＬＣは扁平上皮細胞がんまたは腺がんである。

【０１５７】

具体的態様において、過増殖性疾患は、固形腫瘍、結腸直腸がん、膀胱がん、胃がん、甲状腺がん、食道がん、頭頸部がん、脳がん、悪性神経膠腫、線維性疾患、神経膠芽腫、肝細胞がん、甲状腺がん、肺がん、非小細胞肺がん(ＮＳＣＬＣ)、小細胞肺がん、黒色腫、多発性黒色腫、骨髄腫、膵臓がん、膵臓がん腫、腎細胞がん、腎臓がん、子宮頸がん、尿路上皮がん、前立腺がん、去勢抵抗性前立腺がん、卵巣がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、白血病、急性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、汎発性大Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫および脂肪肉腫を含むが、これらに限定されない。具体的実施態様において、がんは乳がんである。ある態様において、乳がんはエストロゲン受容体陽性(ＥＲ$^{+}$)乳がんである。他の実施態様において、がんは非小細胞肺がん(ＮＳＣＬＣ)である。特に態様、非小細胞肺がん(ＮＳＣＬＣ)はカーステンラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ(ＫＲＡＳ)－変異体ＮＳＣＬＣである。さらに他の実施態様において、がんは結腸直腸がんである。

【０１５８】

一般に、本発明の治療剤(例えば、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および少なくと

も１個のＣＤＫ阻害剤)は、それを必要とする対象に治療有効量または用量で投与される。このような用量は、具体的治療剤または医薬組成物、投与経路、対象の状態、すなわち、疾患ステージ、疾患が原因の症状の重症度、一般的健康状態、ならびに年齢、性別および体重および医学分野の当業者には明らかな他の因子を含む種々の因子に依存して、決定または調節され得る。同様に、ｅＩＦ４Ａ依存的状態(例えば、過増殖性疾患)の処置のための治療の用量は、医学分野の当業者に理解されるパラメーターにより、決定され得る。組み合わせを参照するとき、治療的有効用量は、連続的にまたは同時に(同じ製剤または同時に別の製剤)投与するかに関わらず、治療効果をもたらす活性成分の組み合わせの量をいう。最適用量は、一般に実験モデルおよび／または臨床試験を使用して、決定され得る。ここに記載する治療剤(予防利益のために投与する時を含む)の前臨床および臨床試験のデザインおよび実行は、十分に関連分野の当業者の技術範囲内である。

【０１５９】

本発明の治療剤の投与経路は、経口、腹腔内、経皮、皮下、静脈内または筋肉内注射、吸入、局所、病巣内、注入；リポソーム介在送達；局所、髄腔内、歯肉ポケット、直腸、気管支内、経鼻、経粘膜、腸、眼または耳送達または当分野で知られるあらゆる他の方法であり得る。ある実施態様において、ここに記載する少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤および／または少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤を、それを必要とする対象に、経口、静脈内、筋肉内、経動脈、腹腔内、鼻腔内、皮下、内視鏡、経皮または髄腔内を含むが、これらに限定されない経路を介して投与する。具体的実施態様において、少なくとも１個のｅＩＦ４Ａ阻害剤を、対象に静脈内投与する。他の態様において、少なくとも１個のＣＤＫ阻害剤を、対象に経口投与する。

【実施例】

【０１６０】

実施例１

ＥＦＴ２２６は、鍵となる細胞周期標的を遮断する

ｅＦＴ２２６は、ｅＩＦ４Ａを標的とする強力かつ選択的翻訳制御因子である。ｅＦＴ２２６は、独特の遺伝子セットの翻訳を下方制御し、複数のインビトロおよびインビボモデルで強固な抗腫瘍活性を示す。ＭＤＡ－ＭＢ－３６１　ＥＲ$^{+}$乳がん細胞における鍵となる細胞周期制御因子に対するｅＦＴ２２６の効果を試験した。ＭＤＡ－ＭＢ－３６１ＥＲ$^{+}$乳がん細胞を種々の濃度のｅＦＴ２２６(１０ｎＭ、３０ｎＭおよび１００ｎＭ)で２４時間処置し、関連する鍵となる細胞周期制御因子、サイクリンＤｌ、ＣＤＫ４およびリン酸化網膜芽細胞腫(Ｒｂ)タンパク質の発現を分析した。図１に示すとおり、サイクリンＤ１およびＣＤＫ４発現の抑制が、試験した全濃度のｅＦＴ２２６細胞株で観察された。リン酸化Ｒｂタンパク質の付随する減少もｅＦＴ２２６存在下で観察された(図１)。それ故に、図１は、ＭＤＡ－ＭＢ－３６１細胞を、ｅＦＴ２２６濃度を増加させながら２４時間処置して、サイクリンＤ１、ＣＤＫ４およびホスホ－Ｒｂのタンパク質発現の用量依存的減少がもたらされたことを示す。さらに、ｅＦＴ２２６は、サイクリンＤ１タンパク質レベルの減少に関して、フルベストラント(Ｆｕｌｖ)よりも有効である。これらのデータは、ｅＩＦ４Ａ阻害剤がＥＲ$^{+}$乳がん細胞におけるこれら鍵となる細胞周期制御因子のターゲティングに有効であることを示す。

【０１６１】

実施例２

ＥＦＴ２２６およびパルボシクリブでの組み合わせ処置による細胞生存能減少

ＭＤＡ－ＭＢ－３６１　ＥＲ$^{+}$乳がん細胞を、１０,０００細胞／ウェルで２４ウェルプレートに播種し、ＤＭＳＯ(「対照」)、パルボシクリブ(４０ｎＭ)(「Ｐａｌｂｏ」)、ｅＦＴ２２６(４５ｎＭ)(「ｅＦＴ２２６」)または２個の薬物の組み合わせ(「Ｃｏｍｂｏ」)で処置した。２４時間処置後、細胞を濯ぎ、パルボシクリブのみの処置を６日間続け、その時点で、細胞生存能を決定した。細胞を０日目および実験終了時の６日目に計数した。図２に示すとおり、非処置(対照)細胞と比較して、パルボシクリブ単独およびｅＦＴ２２６単独存在下両者は、細胞生存能を減少させた。パルボシクリブおよびｅＦＴ２２６

の組み合わせは、さらにＭＤＡ－ＭＢ－３６１細胞の細胞生存能を抑制した。

【０１６２】

実施例３

ＥＩＦ４ＡおよびＣＤＫ４／６をターゲティングする組み合わせ処置は、インビボでＥＲ$^{+}$乳がん成長を相乗的に抑制する

ＭＤＡ－ＭＢ－３６１　ＥＲ$^{+}$乳がん細胞の腫瘍成長に対するｅＦＴ２２６およびパルボシクリブを使用する組み合わせ処置のインビボ効果を試験した。異種移植実験を、ＭＤＡ－ＭＢ－３６１　ＥＲ$^{+}$乳がん細胞を無胸腺マウスに移植することにより実施した。ＭＤＡ－ＭＢ－３６１腫瘍細胞を移植された無胸腺マウスを平均腫瘍サイズが約３００ｍｍ^{3}に達した時、媒体および処置群に無作為化し、サイズ適合させた。次いで、マウスを(１)対照媒体；(２)１８日間、４日毎(ＱＤ)に０.１ｍｇ／ｋｇのｅＦＴ２２６を静脈内投与；(３)１８日間、毎日(ＱＤ)３０ｍｇ／ｋｇのパルボシクリブを経口投与；または(４)１８日間、０.１ｍｇ／ｋｇのｅＦＴ２２６をＱＤ静脈内投与および１８日間、３０ｍｇ／ｋｇのパルボシクリブをＱＤ経口投与で処置した。腫瘍体積に対する上記処置の効果をモニターした。腫瘍体積を、最後の処置用量投与後、定期的に４５日目までモニターした。図３に示すとおり、対照媒体は腫瘍成長に効果がなかった。ｅＦＴ２２６またはパルボシクリブ単独の投与は、処置停止後約２２日間、腫瘍成長を阻害した。しかしながら、パルボシクリブと組み合わせたｅＦＴ２２６の投与は、最後の投与後４５日目(最後に取得した測定値)まで持続する腫瘍成長の顕著かつ持続性の阻害をもたらし、これは、いずれかの化合物単独よりはるかに長かった。これらのデータは、予期されないことに、ｅＩＦ４Ａ阻害剤がインビボで標的ＥＲ$^{+}$乳がん細胞にＣＤＫ４／６阻害剤と相乗的に作用することを示す。ＣＤＫ４／６阻害剤は、活性ｐ２７－ＣＤＫ４－サイクリンＤ１三量体を阻害せず、その代わりモノマーＣＤＫ４を標的とすることが以前に示されていた。どの因子がＣＤＫ４／６阻害剤感受性モノマーＣＤＫ４と薬物耐性ｐ２７－ＣＤＫ４－サイクリンＤ１三量体の平衡を決定するか不明である。何らかの理論に拘束されないが、ｅＩＦ４Ａ阻害剤での処置が、モノマーＣＤＫ４に好都合に平衡をシフトさせ、それによりＣＤＫ４／６阻害剤がより有効となることが可能となった可能性がある。

【０１６３】

実施例４

ＫＲＡＳ変異体腫瘍におけるＥＦＴ２２６およびパルボシクリブでの組み合わせ処置は、細胞生存能を減少させる

ＳＷ６２０(ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ)結腸直腸がん細胞(図１)、ＤＬＤ１(ＫＲＡＳ　Ｇ１３Ｄ)結腸直腸がん細胞(図２)およびＣＯＲＬ２３(ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｖ)ＮＳＣＬＣ細胞(図３)を、５００～１,０００細胞／ウェルで６ウェルプレートに播種し、ＤＭＳＯ対照(「ＤＭＳＯ」)、パルボシクリブ(１００ｎＭ)(「Ｐａｌｂｏ」)、ｅＦＴ２２６(１０または５０ｎＭ)または２個の薬物の組み合わせ(「Ｐａｌｂｏ＋ｅＦＴ２２６)で処置した。２４時間処置後、細胞を濯ぎ、パルボシクリブ単独での処置をさらに１３日間続けた。処置終了時、細胞をリン酸緩衝化食塩水(ＰＢＳ)で濯ぎ、クリスタルバイオレットで染色した。図４、図５および図６に示すとおり、非処置(対照)細胞と比較して、パルボシクリブまたはｅＦＴ２２６単独の存在下で、細胞生存能は減少した。しかしながら、パルボシクリブおよびｅＦＴ２２６の組み合わせは、全３ＫＲＡＳ変異体細胞株の細胞生存能を、有意にさらに抑制した。

【図面】

【図１】

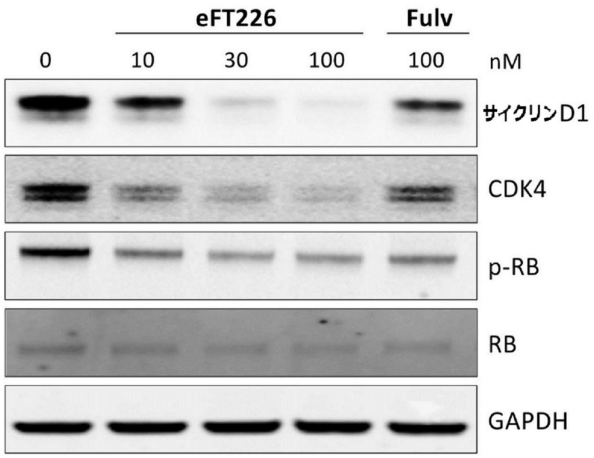


FIG. 1

【図２】

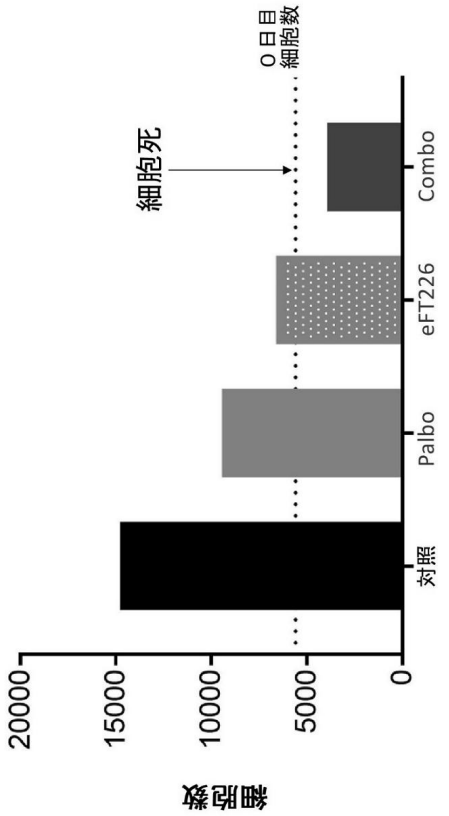


FIG. 2

【図３】

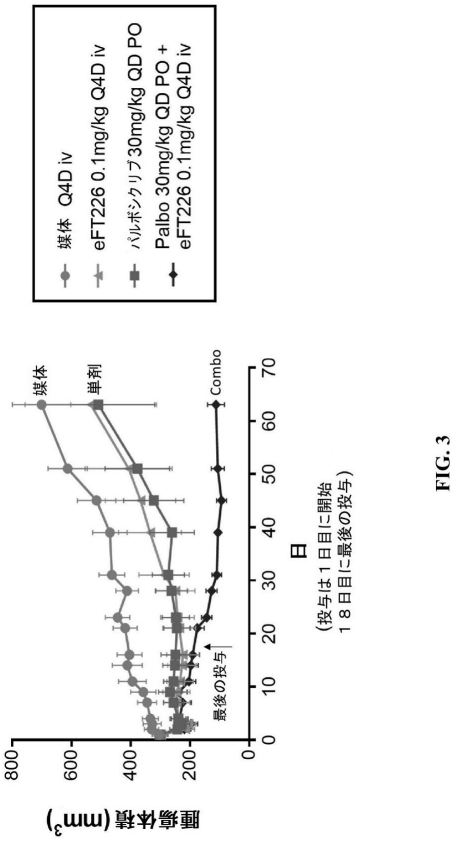


FIG. 3

【図４】

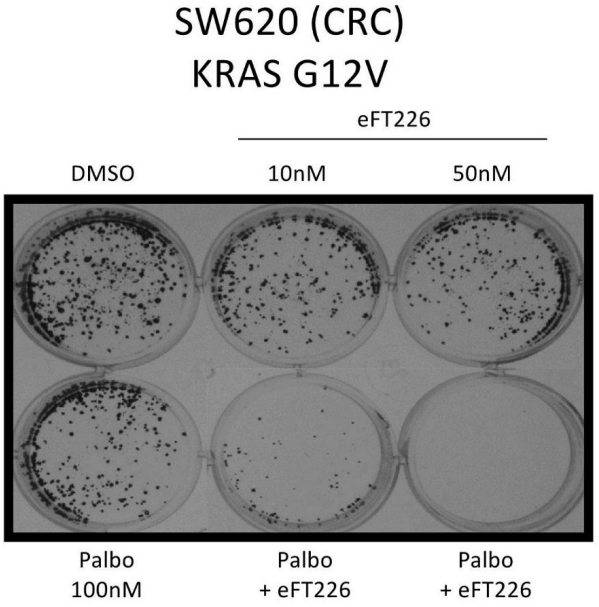


FIG. 4

【図５】

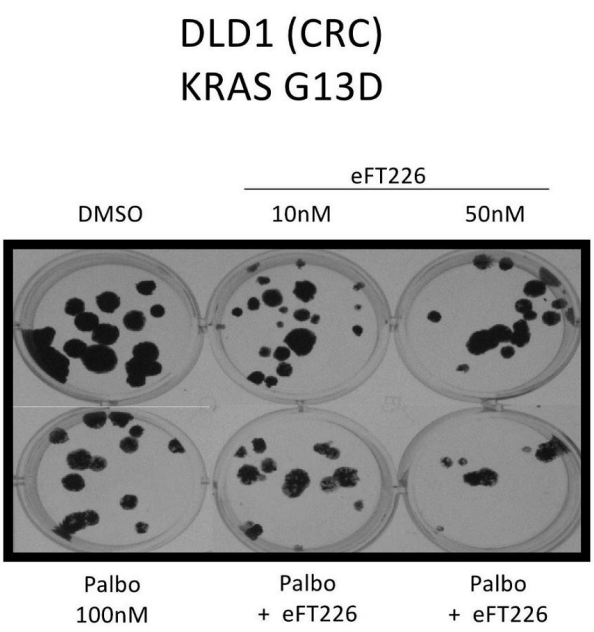


FIG. 5

【図６】

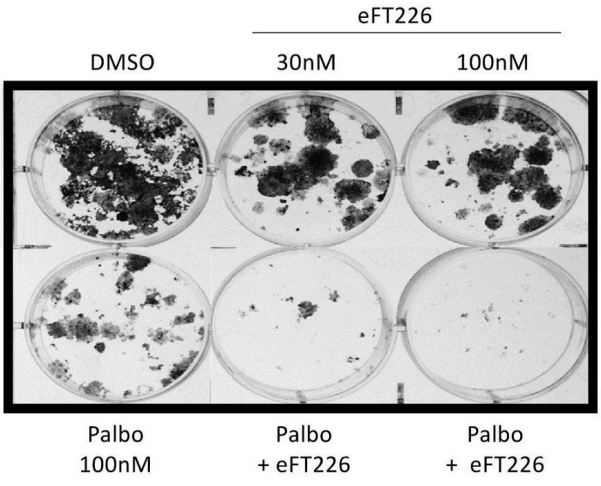


FIG. 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/23752

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/4355; C07D 307/93; C07D 491/048; A61P 35/00 (2021.01)
CPC - A61K 31/4355; C07D 307/93; C07D 491/048; A61P 35/00; A61K 2300/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2018/0298017 A1 (EFFECTOR THERAPEUTICS, INC.) 18 October 2018 (18.10.2018) para [0501], [0502], [1465], compound 231F; para [1668], pg 470, Table 2	1-10, 12-20
Y	KONG et al. 'eIF4A Inhibitors Suppress Cell-Cycle Feedback Response and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Cancer', Mol Cancer Ther; 2019, Vol.18(11), pages 2158-2170. pg 2160, col 2, para 4; pg 2163, col 2, para 3 to pg 2167, col 1, para 1; pg 2165, Figure 3; pg 2166, Figure 4	1-10, 12-20
A	WO 2018/218072 A1 (EFFECTOR THERAPEUTICS, INC.) 29 November 2018 (29.11.2018) Entire Document	1-10, 12-20
A	US 2019/0151311 A1 (GI THERAPEUTICS, INC.) 23 May 2019 (23.05.2019) Entire Document	1-10, 12-20
A	US 2015/0218155 A1 (HEINRICH et al.) 06 August 2015 (06.08.2015) Entire Document	1-10, 12-20

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 May 2021	JUN 25 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		

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

(72)発明者　ウェブスター，ケビン　アール
アメリカ合衆国９２１２７カリフォルニア州サンディエゴ、パロミノ・メサ・ロード１５３４６

Ｆターム（参考）　4C084　AA19 NA14 ZB26 ZB27 ZC75
4C086　AA01 AA02 BC21 BC42 CB05 CB09 CB22 GA02 GA07 GA08
GA12 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC75