

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5886271号
(P5886271)

(45) 発行日 平成28年3月16日(2016.3.16)

(24) 登録日 平成28年2月19日(2016.2.19)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/519

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/18

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/00

請求項の数 3 (全 57 頁)

(21) 出願番号 特願2013-504278 (P2013-504278)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月14日 (2011.4.14)
 (65) 公表番号 特表2013-525293 (P2013-525293A)
 (43) 公表日 平成25年6月20日 (2013.6.20)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2011/055917
 (87) 國際公開番号 WO2011/128407
 (87) 國際公開日 平成23年10月20日 (2011.10.20)
 審査請求日 平成26年4月14日 (2014.4.14)
 (31) 優先権主張番号 10160109.4
 (32) 優先日 平成22年4月16日 (2010.4.16)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシェレンクテル・ハフツング
 Bayer Intellectual Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート-ノーベル-シュトラーセ10番
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-C]キナゾリン含有組合せ品

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

肺がん、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、メラノーマ、膵臓がん、または肝細胞癌の処置または予防用の組合せ品であって、

構成要素A：2-アミノ-N-[7-メトキシ-8-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド：

またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；および、

構成要素B：(S)-N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-メトキシフェニル)-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)シクロプロパン-1-スルホンアミド：

またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の、組合せ品。

【請求項2】

肺がん、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、メラノーマ、膵臓がん、または肝細胞癌の処置または予防用の医薬の製造のための、請求項1に記載の組合せ品の使用。

【請求項3】

請求項1に記載の組合せ品を含むキット。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、

- 構成要素A：一般式(A1)または(A2)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

構成要素B：一般式(B)の1以上のN-(2-アリールアミノ)アリールスルホンアミド化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；および、所望により、

10

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品；

- 構成要素A：一般式(A1)または(A2)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

構成要素B：N-[3-クロロ-4-[(3-フルオロフェニル)メトキシ]フェニル]-6-[5-[(2-メチル-スルホニルエチルアミノ)メチル]-2-フリル]キナゾリン-4-アミン(以下、ラパチニブとも称する)；および、所望により、

10

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品；

- 構成要素A：一般式(A1)または(A2)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

20

構成要素B：(2R,3S)-N-ベンゾイル-3-フェニルイソセリンを有する5,20-エポキシ-1,2,4,7,10,13-ヘキサヒドロキシタキサ-11-エン-9-オン4,10-ジアセテート2-アセタート13-エステル(以下、パクリタキセルとも称する)；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品

であって、ここで、いずれかの上記組合せ品の構成要素AおよびBの一方または両方は、同時、並行、別個または逐次的にすぐに投与される医薬製剤の形態である、組合せ品に関する。構成要素は、経口、静脈内、局所、局所装置、腹膜内または経鼻経路により互いに独立して投与することができる。

30

【0002】

本発明の他の態様は、がん、特に肺がん、具体的に非小細胞肺癌(以下、“NSCLC”と略し記載する)、結腸直腸がん(以下、“CRC”と略し記載する)、メラノーマ、膵臓がん、肝細胞癌、膵臓がん、肝細胞癌または乳がんの処置または予防用の医薬の調製のための上記組合せ品の使用に関する。

【0003】

さらに、本発明は、以下を含むキットに関する：

- 構成要素A：一般式(A1)または(A2)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

40

構成要素B：一般式(B)の1以上のN-(2-アリールアミノ)アリールスルホンアミド化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品；

- 構成要素A：一般式(A1)または(A2)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

構成要素B：ラパチニブ；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品；

- 構成要素A：一般式(A1)または(A2)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[

50

1, 2 - c] キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

構成要素B：パクリタキセル；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品；

ここで、所望により、いずれかの上記組合せ品の構成要素AおよびBの一方または両方は、同時、並行、別個または逐次的にすぐに投与される医薬製剤の形態である。構成要素は、経口、静脈内、局所、局所装置、腹膜内または経鼻経路により互いに独立して投与することができる。

【背景技術】

【0004】

10

(背景)

P I 3 K 阻害剤およびM E K 阻害剤の組合せ：

プロテインキナーゼ、例えば上皮成長因子受容体（E G F R）の脱制御された活性化と下流のシグナル伝達キナーゼ（P I 3 K およびM A P K 経路）は、ヒトのがんと関連する。そのような活性化キナーゼの阻害剤が個人において治療上有用であることが証明されたにもかかわらず、一部の患者ではこれらの薬剤に対して内因性の耐性または獲得性の耐性を呈する。したがって、新しい薬剤または新規な併用療法を開発することは、この内因性および獲得性の薬剤耐性に打ち勝つ長年にわたる切実な必要性をはっきりと示す。

【0005】

C R C およびN S C L C の分子論的病原に対する最近の洞察は、上皮成長因子受容体（E G F R）および血管内皮増殖因子（V E G F）に対するキナーゼ阻害剤およびモノクローナル抗体（m A b）を含む特異的な標的指向型の治療を生じさせた。K R A S およびB R A F 遺伝子の活性化突然変異は腫瘍形成の遺伝的事象であり、これらの突然変異は抗E G F R 薬に対する反応を決定する際の陰性の予測因子と関係する。さらなるデータは、E G F R 抗体抵抗性の機序を考慮する場合、P I 3 K / P T E N / A K T のなどの他のE G F R 下流分子も重要であることを示唆する。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

予想外なことに、これは本発明の基礎を成すのだが、

30

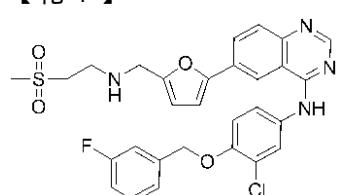
- 構成要素A：本明細書で記載および規定される一般式（A 1）または（A 2）の2, 3 - ジヒドロイミダゾ[1, 2 - c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；および

- 構成要素B：本明細書で記載および規定される一般式（B）のN - (2 - アリールアミノ)アリールスルホンアミド化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；または

 - N - [3 - クロロ - 4 - [(3 - フルオロフェニル)メトキシ]フェニル] - 6 - [5 - [(2 - メチル - スルホニルエチルアミノ)メチル] - 2 - フリル]キナゾリン - 4 - アミン：

【化1】

40



(本明細書中でラバチニブとも称する)；または

- (2 R, 3 S) - N - ベンゾイル - 3 - フェニルイソセリンとの5, 20 - エボキシ - 1, 2, 4, 7, 10, 13 - ヘキサヒドロキシタキサ - 11 - エン - 9

 - オン 4, 10 - ジアセテート 2 - アセタート 13 - エステル(本明細書中でパクリタキセルとも称する)の組合せ品をC R C、N S C L C、肺臓がん、肝細胞癌および乳がんの

50

治療に関して評価した場合、それぞれの単独療法と比較して、相乗的に増大された抗腫瘍活性がこれらの組合せ品による実際に示された。これは、P I 3 K 阻害剤 - M E K 阻害剤、P I 3 K 阻害剤 - ラパチニブまたはP I 3 K 阻害剤 - パクリタキセルを用いた臨床併用療法に対する基本的な正当性を提供する。

【 0 0 0 7 】

同じ機序および正当性は、R T K s、R A S / R A F / M E K およびP I 3 K / P T E N / A K T 経路の分子における遺伝的改変による、または他の機構を通じたR T K s、R A S / R A F / M E K およびP I 3 K / P T E N / A K T 経路の分子の活性化による他のがんの徵候にも適用できる。

【 0 0 0 8 】

本出願人の認識に対し、先行技術には、10

構成要素A：一般式(A 1)または(A 2)の1以上の2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

構成要素B：一般式(B)の1以上のN-(2-アリールアミノ)アリールスルホニアミド化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品；

または

構成要素A：一般式(A 1)または(A 2)の1以上の2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；20

構成要素B：ラパチニブ；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品；

または

構成要素A：一般式(A 1)または(A 2)の1以上の2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

構成要素B：パクリタキセル；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品30

(所望により、上記の組合せ品のいずれかの構成要素AおよびBの一方または両方が、同時に、並行、別個または逐次的にすぐに投与される医薬製剤の形態であってよい)

のいずれもが、がん、特にN S C L C、C R C、メラノーマ、膵臓がん、肝細胞癌または乳がんの処置または予防に有効であり得るとの一般的もしくは具体的開示または示唆は知られない。

【 0 0 0 9 】

本発明に記載の試験化合物の作用に基づけば、本明細書で記載および規定される本発明の組合せ品は、がん、特にN S C L C、C R C、メラノーマ、膵臓がん、肝細胞癌または乳がんの処置に有益な効果を示す。

【 0 0 1 0 】

したがって、第一の態様に関して、本発明は、40

構成要素A：一般式(A 1)または(A 2)の1以上の2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

構成要素B：一般式(B)の1以上のN-(2-アリールアミノ)アリールスルホニアミド化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品；

構成要素A：一般式(A 1)または(A 2)の1以上の2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物また50

は立体異性体；

構成要素B：ラバチニブ；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品；

および

構成要素A：一般式(A1)または(A2)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

構成要素B：パクリタキセル；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品（所望により、上記の組合せ品のいずれかの構成要素AおよびBの一方または両方が、同時、並行、別個または逐次的にすぐに投与される医薬製剤の形態であってよい）に関する。構成要素は、互いに独立して、経口、静脈内、局所、局所装置、腹膜内または経鼻経路により投与されてよい。

10

【0011】

第二の態様について、本発明は、がん、特にNSCLC、CRC、メラノーマ、膵臓がん、肝細胞癌または乳がんの処置または予防のための医薬の製造のための上記の組合せ品のいずれかの使用に関する。

【0012】

さらに、第三の態様について、本発明は、

構成要素A：一般式(A1)または(A2)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

20

構成要素B：一般式(B)の1以上のN-(2-アリールアミノ)アリールスルホニアミド化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品；

または

構成要素A：一般式(A1)または(A2)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

構成要素B：ラバチニブ；および、所望により、

30

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品；

または

構成要素A：一般式(A1)または(A2)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体；

構成要素B：パクリタキセル；および、所望により、

構成要素C：1以上のさらなる医薬品の組合せ品

（所望により、上記の組合せ品のいずれかの構成要素AおよびBの一方または両方が、同時、並行、別個または逐次的にすぐに投与される医薬製剤の形態であってよい）

を含むキットに関する。構成要素は、互いに独立して、経口、静脈内、局所、局所装置、腹膜内または経鼻経路により投与されてよい。

40

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】CRC SW620腫瘍細胞系における増殖に対するcA*およびcBの組合せにおけるアイソボログラム／組合せインデックス分析。

【図2】cA*およびcBの併用治療によるカスパーゼ3/7の活性化。

【図3】Co5841初代ヒト異種移植片CRCモデルにおける用量依存的腫瘍成長阻害。

【図4】Lu7187初代ヒト異種移植片NSCLCモデルにおける用量依存的腫瘍成長阻害。

50

【図5】Lu7343初代ヒト異種移植片NSCLCモデルにおける用量依存的腫瘍成長阻害。

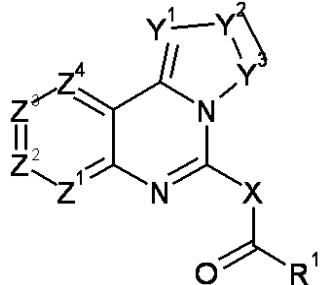
【発明を実施するための形態】

【0014】

(本発明の詳細な記載)

本発明の上記態様に関する実施形態に関して、該組合せ品は、構成要素A：一般式(A1)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物：

【化2】



(A1)

[式中、

Xは、CR⁵R⁶またはNHを表し；

Y¹は、CR³またはNを表し；

Y²- - - - - Y³間の化学結合は、単結合または二重結合であり、

但し、Y²- - - - - Y³が二重結合を表す場合、Y²およびY³は独立してCR⁴またはNを表し、ならびにY²- - - - - Y³が単結合を表す場合、Y²およびY³は独立してCR³R⁴またはNR⁴を表し；

Z¹、Z²、Z³およびZ⁴は独立してCH、CR²またはNを表し；

R¹は、R¹から選択される1~3の置換基を所望により有するアリール、

R¹から選択される1~3の置換基を所望により有するC_{3~8}シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_{1~6}アルコキシアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたは1以上のハロゲンで所望により置換されたC_{1~6}アルキル、

カルボキシ、アリール、ヘテロアリール、C_{1~6}アルコキシアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたは1以上のハロゲンで所望により置換されたC_{1~6}アルコキシ、

または

飽和もしくは不飽和3~15員の単環式もしくは二環式複素環であり、N、OおよびSから成る群より選択される1~3のヘテロ原子を含み、R¹から選択される1~3の置換基を所望により有し、

ここで、

R¹は、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、アミノ、N-(C_{1~6}アルキル)アミノ、N-(ヒドロキシC_{1~6}アルキル)アミノ、N,N-ジ(C_{1~6}アルキル)アミノ、N-(C_{1~6}アシル)アミノ、N-(ホルミル)-N-(C_{1~6}アルキル)アミノ、N-(カルボキシC_{1~6}アルキル)-N-(C_{1~6}アルキル)アミノ、N-(C_{1~6}アルコキシカルボニル)アミノ、N-[N,N-ジ(C_{1~6}アルキル)アミノメチレン]アミノ、N-[N,N-ジ(C_{1~6}アルキル)アミノ(C_{1~6}アルキル)メチレン]アミノ、N-[N,N-ジ(C_{1~6}アルキル)アミノC_{2~6}アルケニル]アミノ、アミノカルボニル、N-(C_{1~6}アルキル)アミノカルボニル、N,N-ジ(C_{1~6}アルキル)アミノカルボニル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{1~6}アルキルチオ、C_{1~6}アルカンスルホニル、スルファモイル、C_{1~6}アルコキシカルボニル、

N-アリールアミノ(ここで、該アリール部分は、R^{1~0}から選択される1~3の置

10

20

30

40

50

換基を所望により有する)、N-(アリールC₁₋₆アルキル)アミノ(ここで、該アリール部分は、R¹⁰¹から選択される1~3の置換基を所望により有する)、アリールC₁₋₆アルコキシカルボニル(ここで、該アリール部分は、R¹⁰¹から選択される1~3の置換基を所望により有する)、

モノ-、ジ-もしくはトリ-ハロゲン、アミノ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノもしくはN,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノで所望により置換されたC₁₋₆アルキル、

モノ-、ジ-もしくはトリ-ハロゲン、N-(C₁₋₆アルキル)スルホンアミド、もしくはN-(アリール)スルホンアミドで所望により置換されたC₁₋₆アルコキシ、

または

O、SおよびNからなる群より選択される1~3のヘテロ原子を有する5~7員の飽和もしくは不飽和環であり、R¹⁰¹から選択される1~3の置換基を所望により有する該環を表し、

(ここで、R¹⁰¹は、

ハロゲン、カルボキシ、アミノ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノカルボニル、N-(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、ピリジル、

モノ-、ジ-もしくはトリ-ハロゲンで所望により置換されたC₁₋₆アルキル、

または

シアノ、カルボキシ、アミノ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、アミノカルボニル、N-(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニルもしくはモノ-、ジ-もしくはトリ-ハロゲンで所望により置換されたC₁₋₆アルコキシを表す)；

R²は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、N-(ヒドロキシC₁₋₆アルキル)アミノ、N-(ヒドロキシC₁₋₆アルキル)-N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、C₁₋₆アシルオキシ、アミノC₁₋₆アシルオキシ、C₂₋₆アルケニル、アリール、

O、SおよびNからなる群より選択される1~3のヘテロ原子を有する5~7員の飽和もしくは不飽和複素環であり、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、オキソ、アミノ、アミノC₁₋₆アルキル、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、N-(C₁₋₆アシル)アミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルボニルアミノ、フェニル、フェニルC₁₋₆アルキル、カルボキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N-(C₁₋₆アルキル)アミノカルボニル、もしくはN,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノで所望により置換され、

-C(O)-R²⁰

(ここで、

R²⁰は、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、アミノ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、N-(C₁₋₆アシル)アミノ、またはO、SおよびNからなる群より選択される1~3のヘテロ原子を有する5~7員の飽和もしくは不飽和複素環を表し、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、オキソ、アミノ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、N-(C₁₋₆アシル)アミノ、フェニル、もしくはベンジルで所望により置換される。)

R²¹で所望により置換されたC₁₋₆アルキル

または

R²¹で所望により置換されたC₁₋₆アルコキシを表し、

(ここで、

R²¹は、シアノ、モノ-、ジもしくはトリ-ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ、N-(ヒドロキシC₁₋₆アルキル)アミノ、N-(ハロフェニルC₁₋₆アルキル)アミノ、アミノC₂₋₆アルキレニル(alkylenyl)、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ、-C(O)-R²⁰¹、-NHCO(O)-R²⁰¹、C₃₋₈シクロアルキル、イソイ

10

20

30

40

50

ンドリノ、フタルイミジル、2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジニル、アリールまたはO、SおよびNからなる群より選択される1 ~ 4のヘテロ原子を有する5もしくは6員の飽和もしくは不飽和複素環であって、ヒドロキシ、C_{1 ~ 6}アルキル、C_{1 ~ 6}アルコキシ、C_{1 ~ 6}アルコキシカルボニル、ヒドロキシC_{1 ~ 6}アルコキシ、オキソ、アミノ、アミノC_{1 ~ 6}アルキル、N - (C_{1 ~ 6}アルキル)アミノ、N, N - ディ(C_{1 ~ 6}アルキル)アミノ、N - (C_{1 ~ 6}アシル)アミノ、もしくはベンジルで所望により置換された該飽和もしくは不飽和複素環を表し、

ここで、

R^{2 0 1}は、ヒドロキシ、アミノ、N - (C_{1 ~ 6}アルキル)アミノ、N, N - ディ(C_{1 ~ 6}アルキル)アミノ、N - (ハロフェニルC_{1 ~ 6}アルキル)アミノ、C_{1 ~ 6}アルキル、アミノC_{1 ~ 6}アルキル、アミノC_{2 ~ 6}アルキレニル、C_{1 ~ 6}アルコキシ、O、SおよびNからなる群より選択される1 ~ 4のヘテロ原子を有する5もしくは6員の飽和もしくは不飽和複素環であって、ヒドロキシ、C_{1 ~ 6}アルキル、C_{1 ~ 6}アルコキシ、C_{1 ~ 6}アルコキシカルボニル、ヒドロキシC_{1 ~ 6}アルコキシ、オキソ、アミノ、N - (C_{1 ~ 6}アルキル)アミノ、N, N - ディ(C_{1 ~ 6}アルキル)アミノ、N - (C_{1 ~ 6}アシル)アミノもしくはベンジルで所望により置換された該飽和もしくは不飽和複素環を表す)；

R³は、水素、ハロゲン、アミノカルボニル、またはアリールC_{1 ~ 6}アルコキシもしくはモノ-、ジ-もしくはトリ-ハロゲンで所望により置換されたC_{1 ~ 6}アルキルを表し；

R⁴は、水素もしくはC_{1 ~ 6}アルキルを表し；

R⁵は、水素もしくはC_{1 ~ 6}アルキルを表し；および

R⁶は、ハロゲン、水素もしくはC_{1 ~ 6}アルキルを表す。]

またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体を有し、前記化合物は、2004年4月8日に国際公開第04/029055号として公開された国際特許出願PCT/EP2003/010377(引用により本明細書に完全に組み込まれる)において一般式I、I-aおよびI-bの化合物として公開されている。国際公開第04/029055号において、一般式I、I-aおよびI-bの化合物は、6頁(以下参照)に記載され、それらは該文献の26頁(以下参照)で示される方法に従って合成することができ、該文献の47頁~106頁の具体的な化合物の実施例1-1から1-210、107頁~204頁の具体的な化合物の実施例2-1から2-368、205頁~207頁の具体的な化合物の実施例3-1から3-2、および208頁~210頁の具体的な化合物の実施例4-1から4-2として例示されている。

【0015】

該構成要素Aは、同時、並行、別個または逐次的にすぐに投与される医薬製剤の形態であつてよい。構成要素は、互いに独立して、経口、静脈内、局所、局所装置、腹膜内または経鼻経路により投与されてよい。

【0016】

本発明の上記態様の他の実施形態に関して、該組合せ品は、

構成要素A：上記一般式(A1)の1以上の2, 3 - ディヒドロイミダゾ[1, 2 - c]キナゾリン化合物であつて、

2004年4月8日に国際公開第04/029055号として公開された国際特許出願PCT/EP2003/010377(引用により本明細書に完全に組み込まれる)において、47頁~106頁の具体的な化合物の実施例1-1から1-210、107頁~204頁の具体的な化合物の実施例2-1から2-368、205頁~207頁の具体的な化合物の実施例3-1から3-2、および208頁~210頁の具体的な化合物の実施例4-1から4-2からなるリストより選択される化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体を含む。

【0017】

構成要素Aは、同時、並行、別個または逐次的にすぐに投与される医薬製剤の形態であ

10

20

30

40

50

ってよい。該構成要素は、互いに独立して、経口、静脈内、局所、局所装置、腹膜内または経鼻経路により投与されてよい。

【0018】

上記のように、該具体的な化合物の実施例は、国際公開第04/029055号の26頁(以下参照)で示される方法に従って合成することができる。

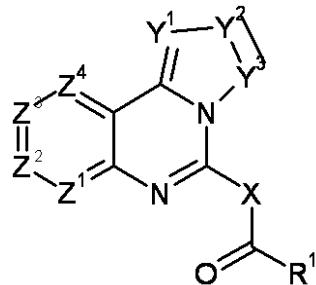
【0019】

本発明の上記態様の他の実施形態に関して、該組合せ品は、

構成要素A：一般式(A2)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物：

【化3】

10



(A2)

20

[式中、

Xは、CR⁵R⁶またはNHを表し；

Y¹は、CR³またはNを表し；

Y²—Y³間の化学結合は、単結合または二重結合であり、

但し、Y²—Y³が二重結合を表す場合、Y²およびY³は独立してCR⁴またはNを表し、ならびにY²—Y³が単結合を表す場合、Y²およびY³は独立してCR³R⁴またはNR⁴を表し；

Z¹、Z²、Z³およびZ⁴は独立してCH、CR²またはNを表し；

R¹は、R¹から選択される1~3の置換基を所望により有するアリール、

R¹から選択される1~3の置換基を所望により有するC_{3~8}シクロアルキル、

30

アリール、ヘテロアリール、C_{1~6}アルコキシアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたは1以上のハロゲンで所望により置換されたC_{1~6}アルキル、

カルボキシ、アリール、ヘテロアリール、C_{1~6}アルコキシアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシまたは1以上のハロゲンで所望により置換されたC_{1~6}アルコキシ、

または

飽和もしくは不飽和3~15員の単環式もしくは二環式複素環であり、R¹から選択される1~3の置換基を所望により有し、N、OおよびSから成る群より選択される1~3のヘテロ原子を含み、

ここで、

40

R¹は、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、アミノ、N-(C_{1~6}アルキル)アミノ、N-(ヒドロキシC_{1~6}アルキル)アミノ、N,N-ジ(C_{1~6}アルキル)アミノ、N-(C_{1~6}アシル)アミノ、N-(ホルミル)-N-(C_{1~6}アルキル)アミノ、N-(C_{1~6}アルカンスルホニル)アミノ、N-(カルボキシC_{1~6}アルキル)-N-(C_{1~6}アルキル)アミノ、N-(C_{1~6}アルコキシカルボニル)アミノ、N-[N,N-ジ(C_{1~6}アルキル)アミノメチレン]アミノ、N-[N,N-ジ(C_{1~6}アルキル)アミノ(C_{1~6}アルキル)メチレン]アミノ、N-[N,N-ジ(C_{1~6}アルキル)アミノC_{2~6}アルケニル]アミノ、アミノカルボニル、N-(C_{1~6}アルキル)アミノカルボニル、N,N-ジ(C_{1~6}アルキル)アミノカルボニル、C_{3~8}シクロアルキル、C_{1~6}アルキルチオ、C_{1~6}アルカンスル

50

ホニル、スルファモイル、C₁~6アルコキシカルボニル、

N-アリールアミノ(ここで、該アリール部分は、R^{1~0}から選択される1~3の置換基を所望により有する)、N-(アリールC₁~6アルキル)アミノ(ここで、該アリール部分は、R^{1~0}から選択される1~3の置換基を所望により有する)、アリールC₁~6アルコキシカルボニル(ここで、該アリール部分は、R^{1~0}から選択される1~3の置換基を所望により有する)、

モノ-、ジ-もしくはトリ-ハロゲン、アミノ、N-(C₁~6アルキル)アミノもしくはN,N-ジ(C₁~6アルキル)アミノで所望により置換されたC₁~6アルキル、

モノ-、ジ-もしくはトリ-ハロゲン、N-(C₁~6アルキル)スルホンアミド、もしくはN-(アリール)スルホンアミドで所望により置換されたC₁~6アルコキシ、
または

O、SおよびNからなる群より選択される1~3のヘテロ原子を有する5~7員の飽和もしくは不飽和環であり、R^{1~0}から選択される1~3の置換基を所望により有する該環を表し、

(ここで、R^{1~0}は、

ハロゲン、カルボキシ、アミノ、N-(C₁~6アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁~6アルキル)アミノ、アミノカルボニル、N-(C₁~6アルキル)アミノカルボニル、N,N-ジ(C₁~6アルキル)アミノカルボニル、ピリジル、

モノ-、ジ-もしくはトリ-ハロゲンで所望により置換されたC₁~6アルキル、
および

シアノ、カルボキシ、アミノ、N-(C₁~6アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁~6アルキル)アミノ、アミノカルボニル、N-(C₁~6アルキル)アミノカルボニル、N,N-ジ(C₁~6アルキル)アミノカルボニルもしくはモノ-、ジ-もしくはトリ-ハロゲンで所望により置換されたC₁~6アルコキシを表す)；

R²は、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、N-(C₁~6アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁~6アルキル)アミノ、N-(ヒドロキシC₁~6アルキル)アミノ、N-(ヒドロキシC₁~6アルキル)-N-(C₁~6アルキル)アミノ、C₁~6アシルオキシ、アミノC₁~6アシルオキシ、C₂~6アルケニル、アリール、

O、SおよびNからなる群より選択される1~3のヘテロ原子を有する5~7員の飽和もしくは不飽和複素環であり、ヒドロキシ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、オキソ、アミノ、アミノC₁~6アルキル、N-(C₁~6アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁~6アルキル)アミノ、N-(C₁~6アシル)アミノ、N-(C₁~6アルキル)カルボニルアミノ、フェニル、フェニルC₁~6アルキル、カルボキシ、C₁~6アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N-(C₁~6アルキル)アミノカルボニル、もしくはN,N-ジ(C₁~6アルキル)アミノで所望により置換され、

-C(O)-R^{2~0}

(ここで、

R^{2~0}は、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、アミノ、N-(C₁~6アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁~6アルキル)アミノ、N-(C₁~6アシル)アミノ、またはO、SおよびNからなる群より選択される1~3のヘテロ原子を有する5~7員の飽和もしくは不飽和複素環を表し、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、オキソ、アミノ、N-(C₁~6アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁~6アルキル)アミノ、N-(C₁~6アシル)アミノ、フェニル、もしくはベンジルで所望により置換される。)

R^{2~1}で所望により置換されたC₁~6アルキル

または

R^{2~1}で所望により置換されたC₁~6アルコキシを表し、

(ここで、

R^{2~1}は、シアノ、モノ-、ジもしくはトリ-ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N-(C₁~6アルキル)アミノ、N,N-ジ(C₁~6アルキル)アミノ、N-(ヒドロキシC₁~6アルキル)アミノ、N-(ハロフェニルC₁~6アルキル)アミノ、アミノC₂

$-_6$ アルキレニル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)-R^{201}$ 、 $-NH-C(O)-R^{201}$ 、 C_{3-8} シクロアルキル、イソインドリノ、フタルイミジル、2-オキソ-1,3-オキサゾリジニル、アリールまたはO、SおよびNからなる群より選択される1~4のヘテロ原子を有する5もしくは6員の飽和もしくは不飽和複素環であって、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、オキソ、アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 N,N -ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 $N-(C_{1-6}$ アシル)アミノ、もしくはベンジルで所望により置換された該飽和もしくは不飽和複素環を表し、

ここで、

10

R^{201} は、ヒドロキシ、アミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 N,N -ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 $N-($ ハロフェニル C_{1-6} アルキル)アミノ、 C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{2-6} アルキレニル、 C_{1-6} アルコキシ、O、SおよびNからなる群より選択される1~4のヘテロ原子を有する5もしくは6員の飽和もしくは不飽和複素環であって、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、オキソ、アミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 N,N -ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、 $N-(C_{1-6}$ アシル)アミノもしくはベンジルで所望により置換された該飽和もしくは不飽和複素環を表す)；

R^3 は、水素、ハロゲン、アミノカルボニル、またはアリール C_{1-6} アルコキシもしくはモノ-、ジ-もしくはトリ-ハロゲンで所望により置換された C_{1-6} アルキルを表し；

20

R^4 は、水素もしくは C_{1-6} アルキルを表し；

R^5 は、水素もしくは C_{1-6} アルキルを表し；および

R^6 は、ハロゲン、水素もしくは C_{1-6} アルキルを表す。】

またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体を有し、該化合物は、2008年6月12日に国際公開第2008/070150号で公開された国際特許出願PCT/US2007/024985(引用により本明細書に完全に組み込まれる)において一般式I、Ia、Ib、Ic、IdおよびIeの化合物として公開されている。国際公開第2008/070150号において、一般式I、Ia、Ib、Ic、IdおよびIeの化合物は9頁(以下参照)に記載され、それらは該文献の42頁(以下参照)に示された方法に従って構成することができ、該文献の65頁~101頁にて具体的な化合物の実施例1~103として例示されている。該化合物のいくつかについての生物学的試験データは該文献の101頁~107頁に示されている。

30

【0020】

構成要素Aは、同時、並行、別個または逐次的にすぐに投与される医薬製剤の形態であつてよい。該構成要素は、互いに独立して、経口、静脈内、局所、局所装置、腹膜内または経鼻経路により投与されてよい。

【0021】

本発明の上記態様の他の実施形態に関して、該組合せ品は、

40

構成要素A：上記の一般式(A2)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物であつて、

実施例1： $N-[7$ -メトキシ-8-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド

実施例2： $N-(8-\{3-[2R,6S]-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]プロポキシ\}-7$ -メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)ニコチンアミド

実施例3： $N-(8-\{3-[2R,6S]-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]プロポキシ\}-7$ -メトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-

50

5 - イル) - 2 , 4 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 4 : 2 - アミノ - N - [7 - メトキシ - 8 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド .

実施例 5 : 2 - アミノ - N - [7 - メトキシ - 8 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル] イソニコチンアミド

実施例 6 : 2 - アミノ - N - [7 - メトキシ - 8 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル] - 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキサミド

実施例 7 : 2 - アミノ - N - [7 - メトキシ - 8 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル] - 4 - プロピルピリミジン - 5 - カルボキサミド

実施例 8 : N - { 8 - [2 - (4 - エチルモルホリン - 2 - イル) エトキシ] - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル } ニコチンアミド

実施例 9 : N - { 8 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル } ピリミジン - 5 - カルボキサミド

実施例 10 : N - (8 - { 3 - [2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - イル] プロポキシ } - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル) ニコチンアミド

実施例 11 : N - (8 - { 3 - [2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン - 4 - イル] プロポキシ } - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル) ニコチンアミド

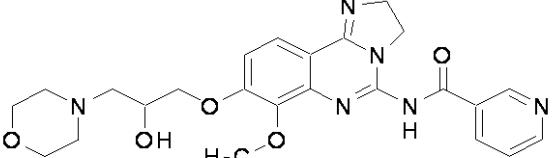
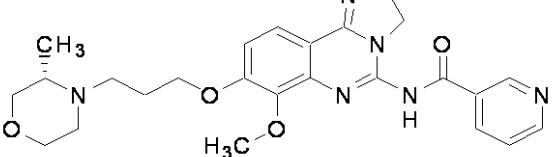
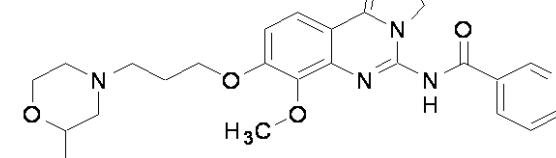
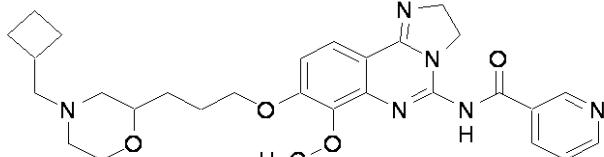
実施例 12 : N - { 8 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 7 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル } ニコチンアミド 1 - オキシド

実施例 13 : 2 - アミノ - N - [7 - メトキシ - 8 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル] ピリミジン - 5 - カルボキサミド .

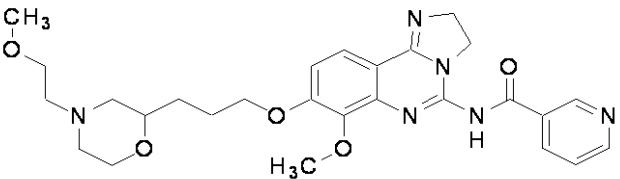
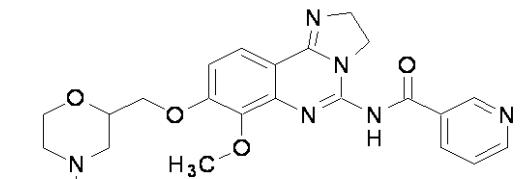
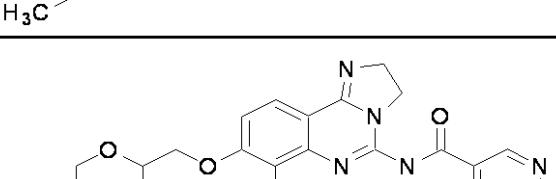
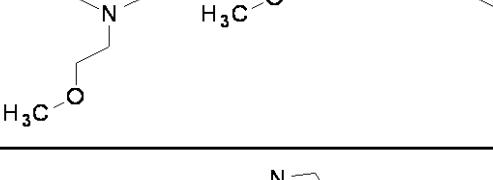
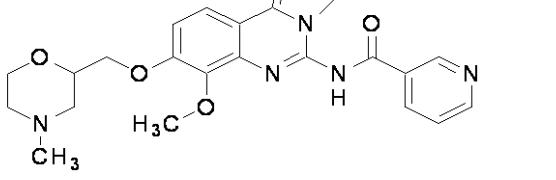
実施例 14 : N - [7 - メトキシ - 8 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル] - 6 - (2 - ピロリジン - 1 - イルエチル) ニコチンアミド .

実施例 15 : 6 - (シクロペンチルアミノ) - N - [7 - メトキシ - 8 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロポキシ) - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [1 , 2 - c] キナゾリン - 5 - イル] ニコチンアミド

【表 1】

実施例	構造	
16		10
17		
18		20
19		

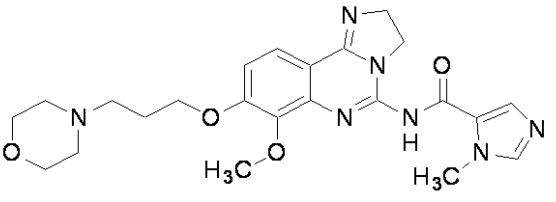
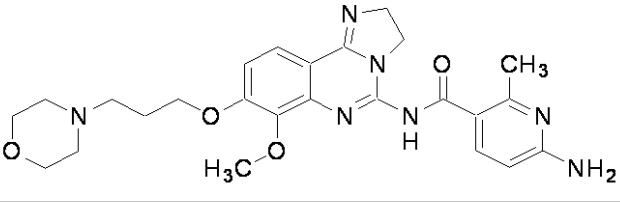
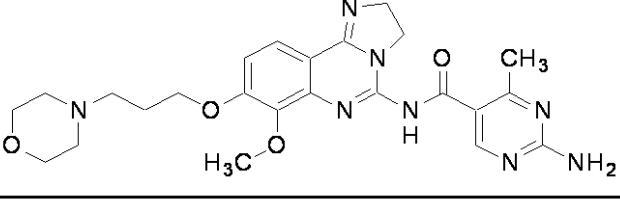
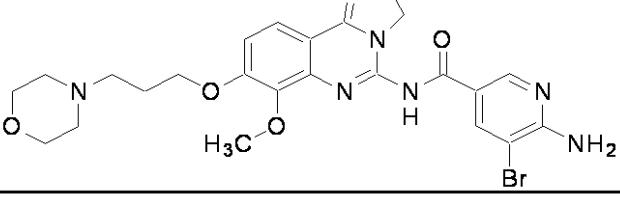
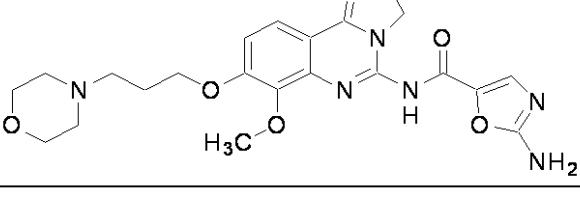
【表 2】

20		
21		10
22		20
23		
24		30

【表 3】

25		
26		10
27		
28		20
29		30

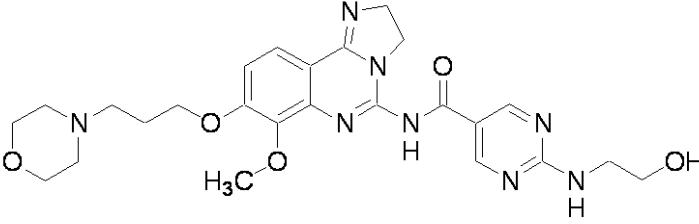
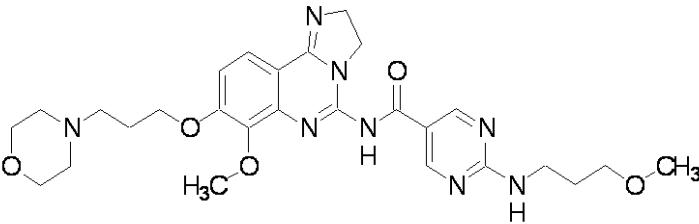
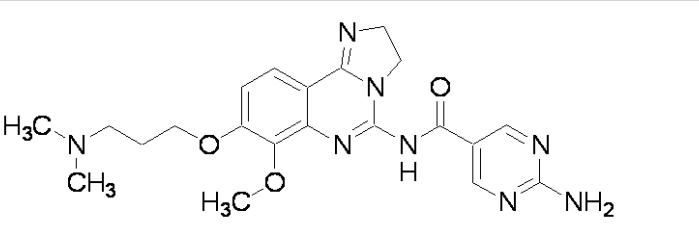
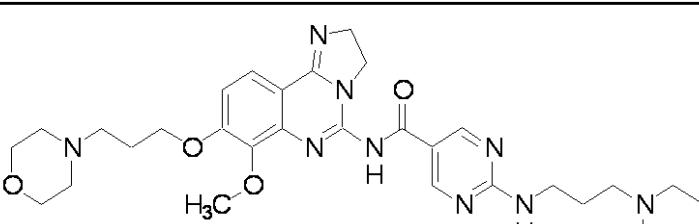
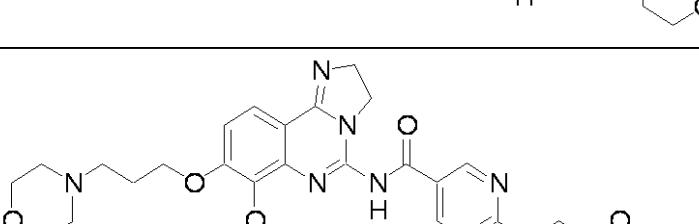
【表 4】

30		
31		10
32		
33		20
34		30

【表 5】

35		
36		10
37		
38		20
39		30

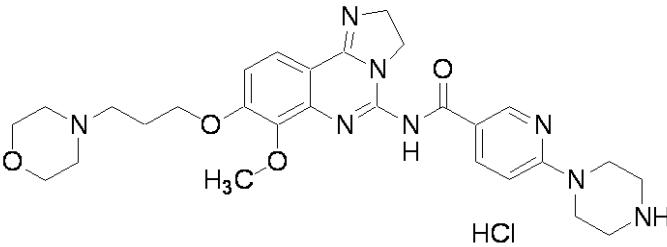
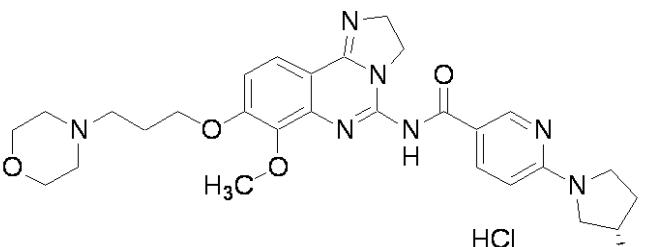
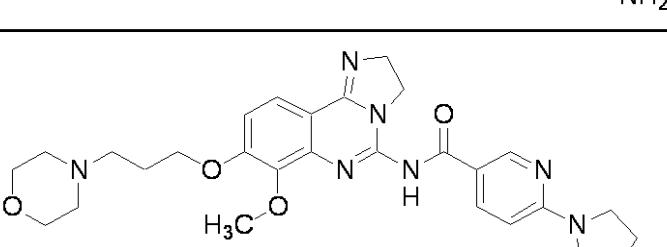
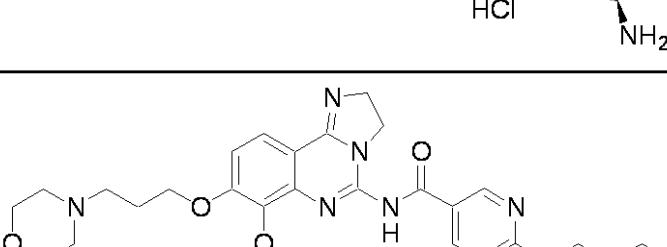
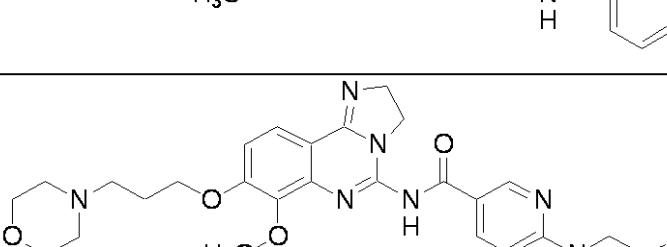
【表 6】

40		
41		10
42		20
43		
44		30

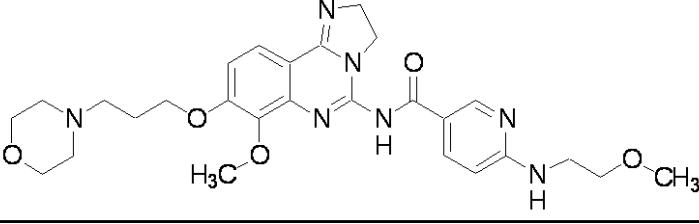
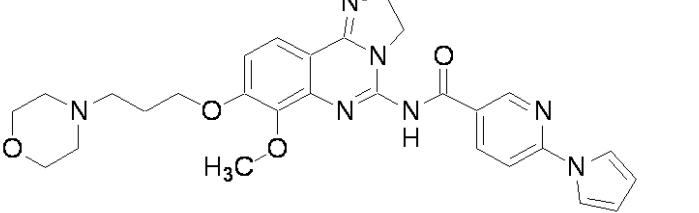
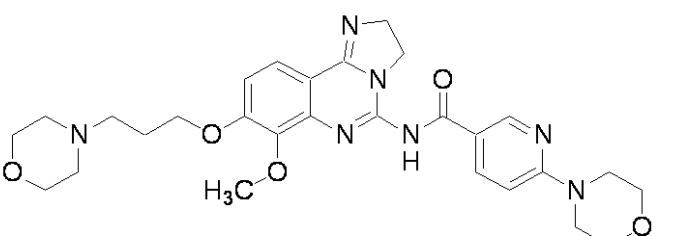
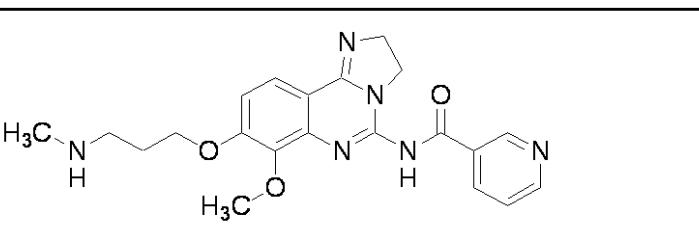
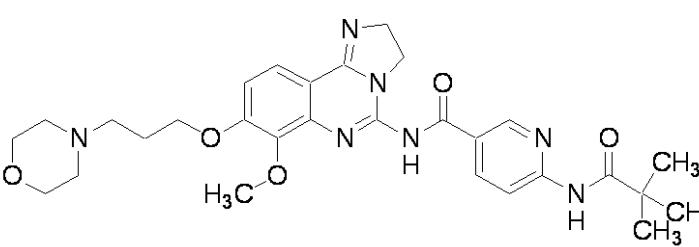
【表 7】

45		
46		10
47		
48		20
49		30

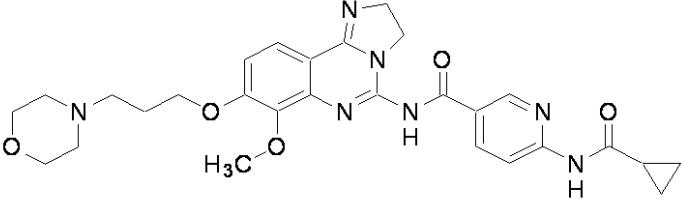
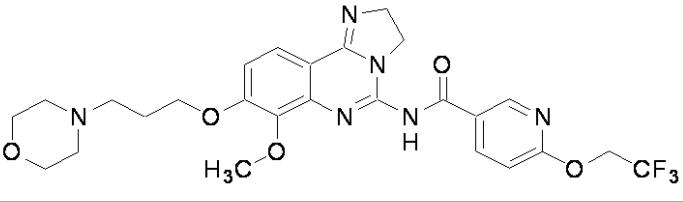
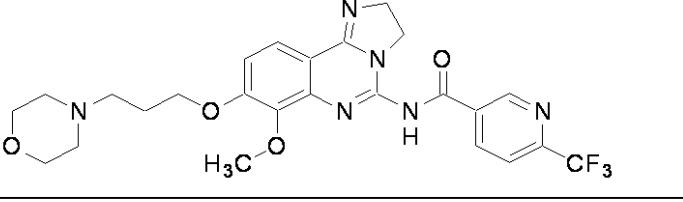
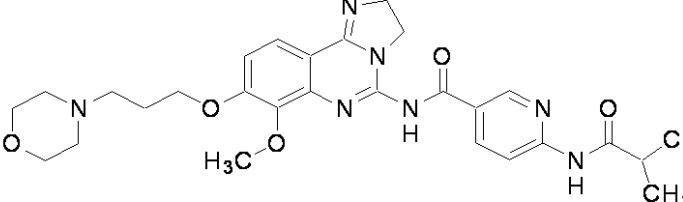
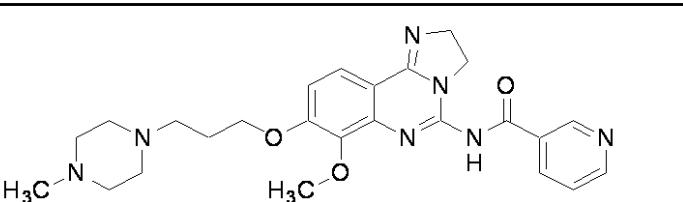
【表 8】

50		10
51		20
52		30
53		
54		

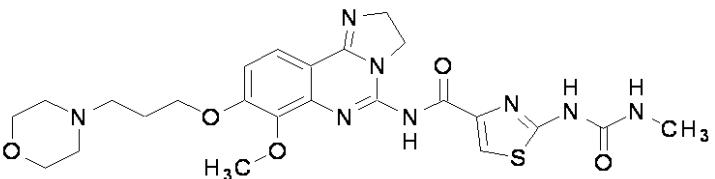
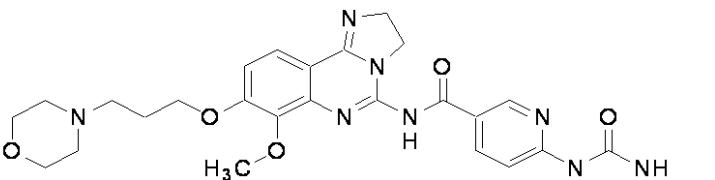
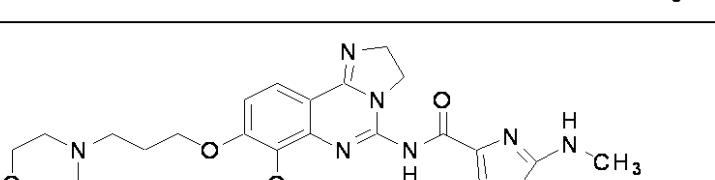
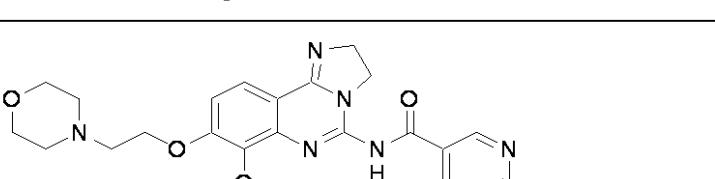
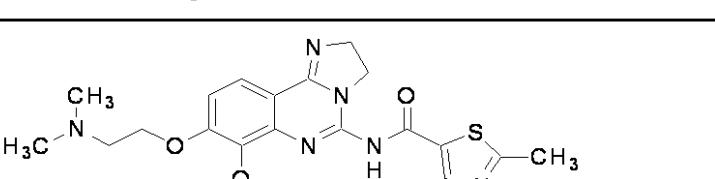
【表 9】

55		
56		10
57		20
58		
59		30

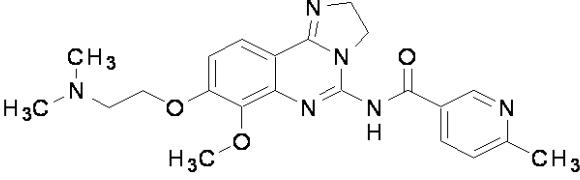
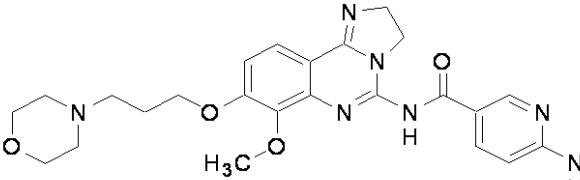
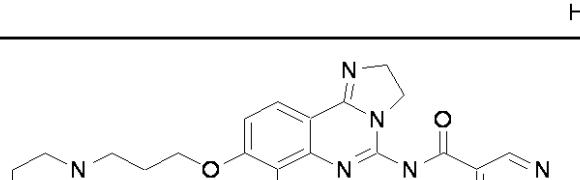
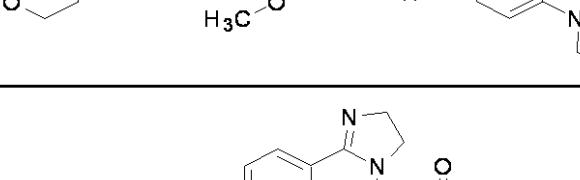
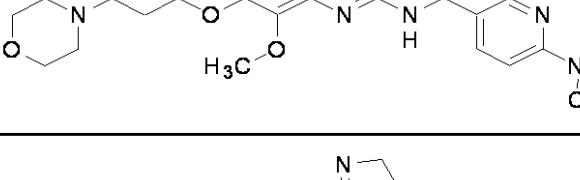
【表 1 0】

60		
61		10
62		
63		20
64		30

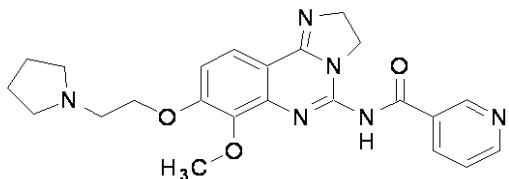
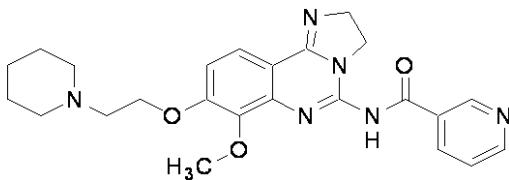
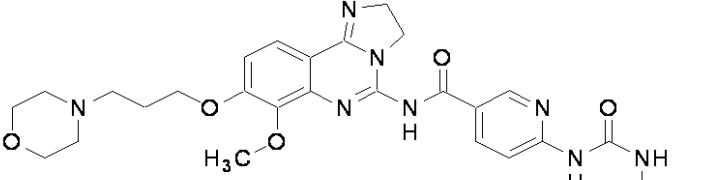
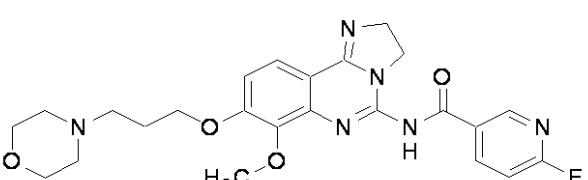
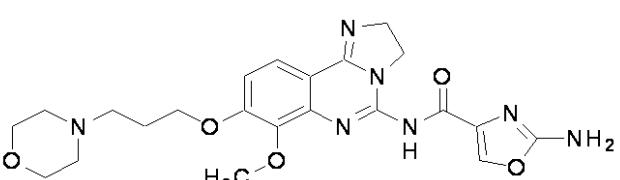
【表 1 1】

65		
66		10
67		
68		20
69		30

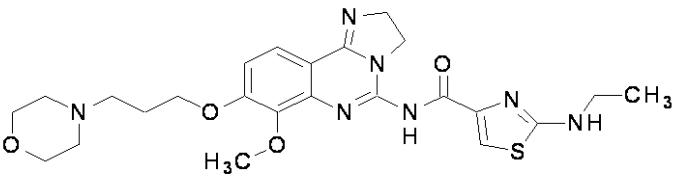
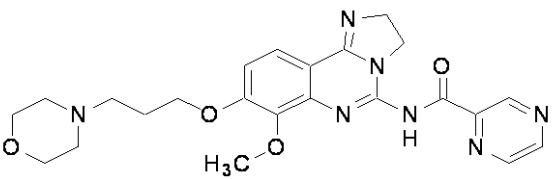
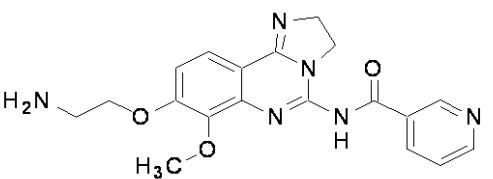
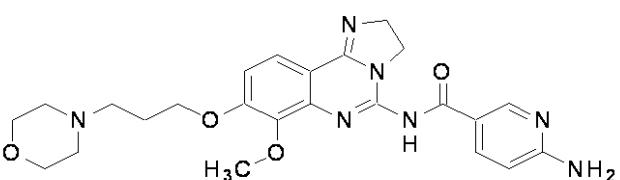
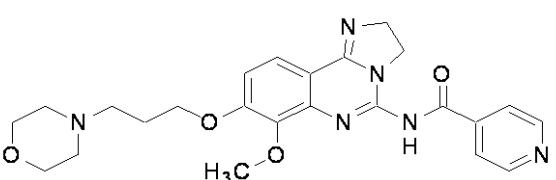
【表 1 2】

70		
71		10
72		
73		20
74		30

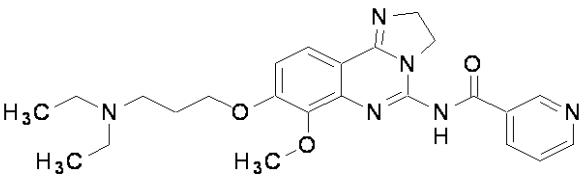
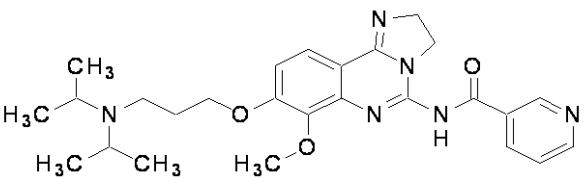
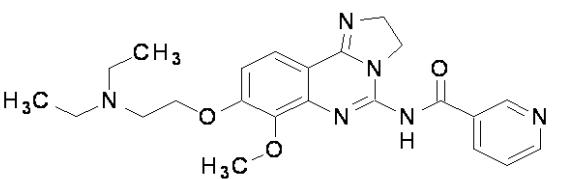
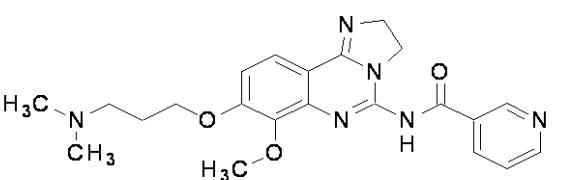
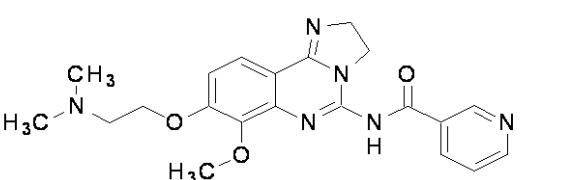
【表 1 3】

75		
76		10
77		
78		20
79		30

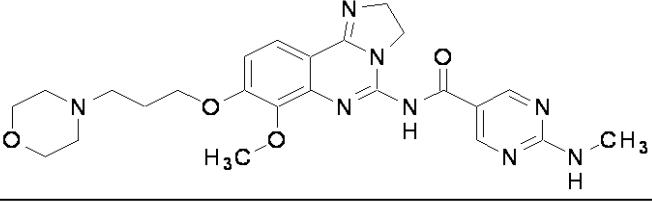
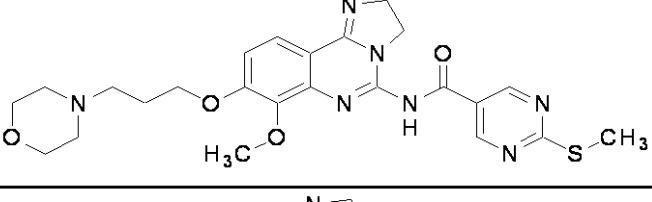
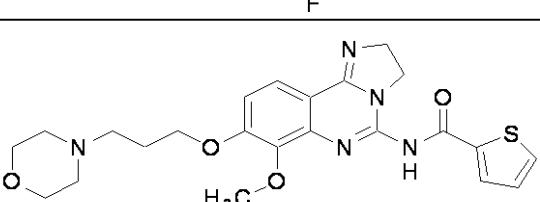
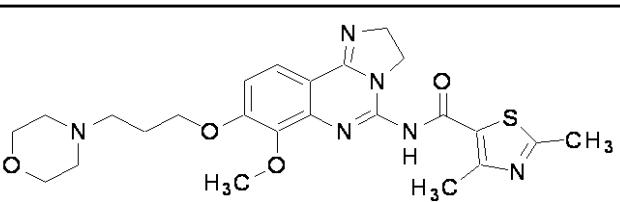
【表 1 4】

80		
81		10
82		
83		20
84		

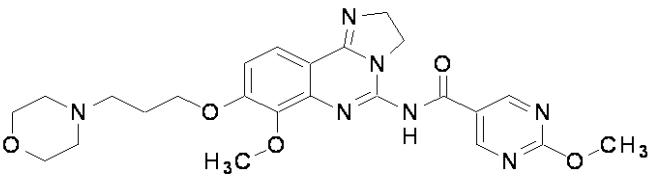
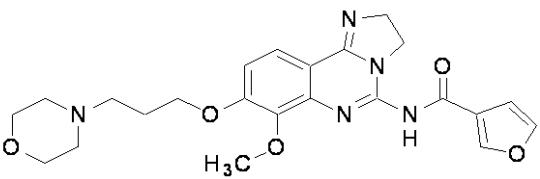
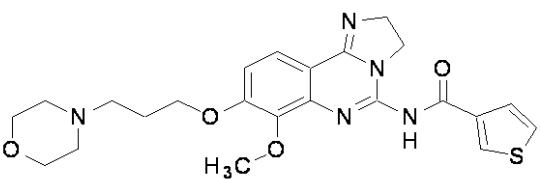
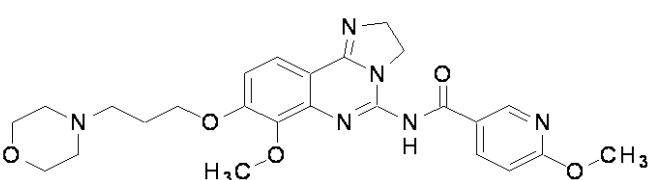
【表 1 5】

85		
86		10
87		
88		20
89		

【表 1 6】

90		
91		10
92		
93		20
94		30

【表 1 7】

95		
96		10
97		
98		20
99		

【表18】

100		10
101		
102		20
103		

から成るリストより選択される化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体を有し、該化合物は、2008年6月12日に国際公開第2008/070150号として公開された国際特許出願PCT/US2007/024985（引用により本明細書に完全に組み込まれる）において具体的な化合物の実施例1～103として公開されている。国際公開第2008/070150号において、該具体的な実施例化合物は、実施例に従って、合成することができる。該化合物のいくつかについての生物学的試験データは該文献の101頁～107頁に示されている。

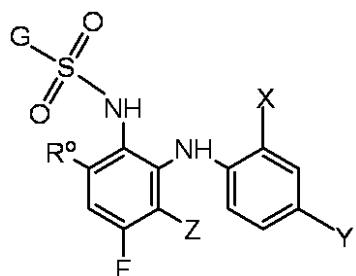
【0022】

構成要素Aは、同時、並行、別個または逐次的にすぐに投与される医薬製剤の形態であつてよい。該構成要素は、互いに独立して、経口、静脈内、局所、局所装置、腹膜内または経鼻経路により投与されてよい。

【0023】

本発明の上記態様の実施形態に関して、該組合せ品は、
構成要素B：一般式(B)の1以上のN-(2-アリールアミノ)アリールスルホンアミド化合物：

【化4】



(B)

10

[式中、

Gは、R_{1a}、R_{1b}、R_{1c}、R_{1d}、R_{1e}、Ar₁、Ar₂またはAr₃であり；R°は、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₃-C₆シクロアルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニルであり、該アルキル、シクロアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、ハロゲン、OH、CN、シアノメチル、ニトロ、フェニルおよびトリフルオロメチルから独立して選択される1-3の置換基で所望により置換され、ならびに該C₁-C₆アルキルおよびC₁-C₄アルコキシ基も、OCH₃もしくはOCH₂CH₃で所望により置換され；Xは、F、Clもしくはメチルであり；Yは、I、Br、Cl、CF₃、C₁-C₃アルキル、C₂-C₃アルケニル、C₂-C₃アルキニル、シクロプロピル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、OME、OEtもしくはSMeであり（ここで、XおよびYのメチル、エチル、C₁-C₃アルキルおよびシクロプロピル基はすべてOHで所望により置換され、Yのフェニル、ピリジル、ピラゾリル基はすべて、ハロゲン、アセチル、メチルおよびトリフルオロメチルで所望により置換され、ならびに、XおよびYのメチル基はすべて1、2もしくは3のF原子で所望により置換され；ならびに、ZはHもしくはFである）。

ここで、R_{1a}はメチルであり、1~3のフッ素原子もしくは1~3の塩素原子、またはOH、シクロプロポキシもしくはC₁-C₄アルコキシで所望により置換されてよく（ここで、該C₁-C₄アルコキシ基のC₁-C₄アルキル部分は、1つのヒドロキシ基もしくはメトキシ基で所望により置換され、および該C₁-C₄アルコキシ内のC₂-C₄アルキル基はすべて所望により第二のOH基でさらに置換される）；

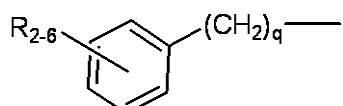
R_{1b}は、CH(CH₃)_nCO_mR'であり、ここで、mは0もしくは1であり；ここで、mが1の場合、nは2もしくは3であり、およびmが0の場合、nは1もしくは2であり；およびR'は、F、Cl、OH、OCH₃、OCH₂CH₃およびC₃-C₆シクロアルキルから独立して選択される1-3の置換基で所望により置換されたC₁-C₆アルキルであり；

R_{1c}は、(CH₂)_nO_mR'であり、ここで、mは0もしくは1であり；ここで、mが1の場合、nは2もしくは3であり、およびmが0の場合、nは1もしくは2であり；およびR'は、F、Cl、OH、OCH₃、OCH₂CH₃およびC₃-C₆シクロアルキルから独立して選択される1-3の置換基で所望により置換されたC₁-C₆アルキルであり；

R_{1d}は、C(A)(A')(B)-であり、ここで、B、AおよびA'は、独立して、H、または1もしくは2のOH基もしくはハロゲン原子で所望により置換されたC₁-C₄アルキルであるか、またはAおよびA'は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、3~6員の飽和環を形成し、該環はO、NおよびSから独立して選択される1もしくは2のヘテロ原子を所望により含有し、メチル、エチルおよびハロから独立して選択される1もしくは2の基で所望により置換され；

R_{1e}はベンジルもしくは2-フェニルエチルであり、該フェニル基は、基：

【化5】



20

30

40

50

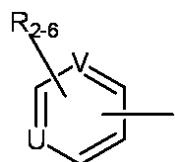
[式中、

qは1もしくは2であり、R₂、R₃およびR₄は、独立して、H、F、C1、Br、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCH₃、OCH₂F、OCHF₂、OCF₃、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、もしくはメチルスルホニルであり、およびR₄は、ニトロ、アセトアミド、アミジニル(amidinyl)、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-1H-テトラゾリル、N-モルホリニルカルボニルアミノ、N-モルホリニルスルホニル、もしくはN-ピロリジニルカルボニルアミノであってよく；R₅およびR₆は、独立して、H、F、C1、もしくはメチルである]

で所望により置換され；

Ar₁は、基：

【化6】



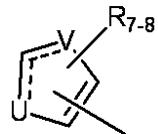
[式中、

UおよびVは、独立して、N、CR₂もしくはCR₃であり；R₂、R₃およびR₄は、独立して、H、F、C1、Br、CH₃、CH₂F、CHF₂、CF₃、OCH₃、OCH₂F、OCHF₂、OCF₃、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、もしくはメチルスルホニルであり、ならびに、R₄は、ニトロ、アセトアミド、アミジニル、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール(oxadiazol)、1,3,4-チアジアゾール、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール1H-テトラゾリル、N-モルホリニルカルボニルアミノ、N-モルホリニルスルホニルもしくはN-ピロリジニルカルボニルアミノであってよく；R₅およびR₆は、独立して、H、F、C1もしくはメチルである]

であり；

Ar₂は、基：

【化7】



Ar₂

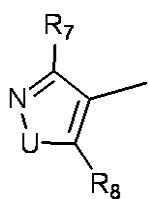
[式中、

破線は、形式上、VとUおよびVの間の炭素との間、またはUとUおよびVの間の炭素との間のいずれかに位置し得る二重結合を表し；ここに、Uは-S-、-O-もしくは-N=であり、ここに、Uが-O-もしくは-S-の場合、Vは-CH=、-CC1=もしくは-N=であり；およびUが-N=である場合、VはCH=もしくは-NCH₃-であり；R₇およびR₈は、独立して、H、メトキシカルボニル、メチルカルバモイル、アセトアミド、アセチル、メチル、エチル、トリフルオロメチル、もしくはハロゲンである。]

であり、

Ar₃は、基：

【化8】

Ar₃

[式中、

Uは-NH-、-NCH₃-もしくは-O-であり；および、R₇およびR₈は、
独立して、H、F、C1もしくはメチルである]] 10

またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体を有し、該化合物は、2006年7月21日に国際公開第2007/014011号として公開された国際特許出願PCT/US2006/028326（引用により本明細書に完全に組み込まれる）において一般式I、IA-1、IA-2、IB-1、IB-2、IC-1、IC-2、ID-1、ID-2、IE-1、IE-2、IIA-1、IIA-2、IIA-3、II-B、III-AおよびIII-Bの化合物として公開されている。国際公開第2007/014011号において、一般式I、IA-1、IA-2、IB-1、IB-2、IC-1、IC-2、ID-1、ID-2、IE-1、IE-2、IIA-1、IIA-2、IIA-3、II-B、III-AおよびIII-Bの化合物は、4頁（以下参照）
および19頁（以下参照）に記載されており、それらは、該文献の39頁（以下参照）に示された方法にしたがって合成することができ、該文献の41頁～103頁の具体的な化合物の実施例1～71として例示されている。該化合物のいくつかに関する生物学的試験データは、104頁～111頁に示されている。 20

【0024】

構成要素Bは、同時、並行、別個または逐次的にすぐに投与される医薬製剤の形態であつてよい。該構成要素は、互いに独立して、経口、静脈内、局所、局所装置、腹膜内または経鼻経路により投与されてよい。

【0025】

本発明の上記態様の他の実施形態について、該組合せ品は、
構成要素B：上記の一般式(B)の1以上の2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物であつて、
30

実施例1：N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)フェニル)-メタンスルホンアミド：

実施例2：N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)フェニル)シクロプロパンスルホンアミド：

実施例3：N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)フェニル)プロパン-2-スルホンアミド：

実施例4：N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)フェニル)ブタン-1-スルホンアミド： 40

実施例5：N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド：

実施例6：N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)フェニル)ブタン-2-スルホンアミド：

実施例7：N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)フェニル)-N-メチルシクロプロパンスルホンアミド：

実施例8：1-クロロ-N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)フェニル)メタンスルホンアミド：

実施例9：N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)フェニル)-2-メチルプロパン-2-スルホンアミド： 50

実施例 10 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) シクロペンタンスルホンアミド :

実施例 11 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) シクロヘキサンスルホンアミド :

実施例 12 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 13 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 14 : (S) - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド : 10

実施例 15 : (R) - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 16 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 17 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 18 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 2 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) フラン - 3 - スルホンアミド : 20

実施例 19 : N - (5 - (N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) スルファモイル) - メチルチアゾール - 2 - イル) アセトアミド :

実施例 20 : 5 - (5 - クロロ - 1 , 2 , 4 - チアシアゾール - 3 - イル) - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) チオフェン - 2 - スルホンアミド :

実施例 21 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 3 , 5ジメチルイソオキサゾール - 4 - スルホンアミド : 30

実施例 22 : 5 - クロロ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 1 , 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド :

実施例 23 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 2 , 5 - ジメチルフラン - 3 - スルホンアミド :

実施例 24 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド :

実施例 25 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホンアミド : 40

実施例 26 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 1 , 2 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 4 - スルホンアミド :

実施例 27 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) チオフェン - 3 - スルホンアミド :

実施例 28 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) フラン - 2 - スルホンアミド :

実施例 29 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 5 - メチルチオフェン - 2 - スルホンアミド :

実施例 30 : 5 - クロロ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) チオフェン - 2 - スルホンアミド : 50

実施例 31 : 5 - ブロモ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) チオフェン - 2 - スルホンアミド :

実施例 32 : 4 - ブロモ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) チオフェン - 3 - スルホンアミド :

実施例 33 : 4 - ブロモ - 5 - クロロ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) チオフェン - 2 - スルホンアミド :

実施例 34 : 3 - ブロモ - 5 - クロロ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) チオフェン - 2 - スルホンアミド :

実施例 35 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 2 , 5 - ジメチルチオフェン - 3 - スルホンアミド : 10

実施例 36 : 2 , 5 - ジクロロ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) チオフェン - 3 - スルホンアミド :

実施例 37 : メチル 3 - (N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) スルファモイル) チオフェン - 2 - カルボキシレート :

実施例 38 : メチル 5 - (N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) スルファモイル) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボキシレート :

実施例 39 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 5 - メチルイソオキサゾール - 4 - スルホンアミド :

実施例 40 : 3 - クロロ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド : 20

実施例 41 : N - (2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロパンスルホンアミド :

実施例 42 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - ヨード - 2 - メチルフェニルアミノ) フェニル) シクロプロパンスルホンアミド :

実施例 43 : N - (2 - (4 - tert - ブチル - 2 - クロロフェニルアミノ) - 3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロパンスルホンアミド :

実施例 44 : N - (2 - (2 , 4 - ジクロロフェニルアミノ) - 3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロパンスルホンアミド :

実施例 45 : 3 - クロロ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメチル) フェニルアミノ) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド : 30

実施例 46 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル) フェニルアミノ) メタンスルホンアミド :

実施例 47 : 3 - クロロ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチル) フェニルアミノ) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 48 : 3 - クロロ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル) フェニルアミノ) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 49 : シクロプロパンスルホン酸 (3 , 4 , 6 - トリフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - フェニル) - アミド :

実施例 50 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - エトキシフェニル) シクロプロパンスルホンアミド : 40

実施例 51 : メチルスルホン酸 (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 6 - メトキシ - フェニル) - アミド :

実施例 52 : 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - シクロプロパンスルホン酸 [3 , 4 , 6 - トリフルオロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - ヨード - フェニルアミノ) - フェニル] - アミド :

実施例 53 : (S) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - (3 , 4 , 6 - トリフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 54 : (R) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - (3 , 4 , 6 - トリ

10

20

30

40

50

フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 55 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 56 : (S) - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - メトキシフェニル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 57 : (R) - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - メトキシフェニル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 58 : 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (3 , 4 , 6 - トリフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 59 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 60 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - メトキシフェニル) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロピル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 61 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - メトキシフェニル) シクロブタンスルホンアミド :

実施例 62 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - メチルフェニル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 63 : 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - N - (6 - エチル - 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 64 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - 1 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド :

実施例 65 : 2 , 4 - ジクロロ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) ベンゼンスルホンアミド :

実施例 66 : 2 - クロロ - N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド :

実施例 67 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド :

実施例 68 : 4 - (N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) スルファモイル) 安息香酸 :

実施例 69 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) ベンゼンスルホンアミド :

実施例 70 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) フェニル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド :

実施例 71 : N - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニルアミノ) フェニル) シクロプロパンスルホンアミド

から成るリストより選択される化合物、またはその生理学的に許容される塩、溶媒和物、水和物または立体異性体を有する。

【 0026 】

本発明の上記態様の実施形態に関して、該組合せ品は、ラバチニブである構成要素 B を有する。

【0027】

本発明の上記態様の実施形態に関して、該組合せ品は、パクリタキセルである構成要素Bを有する。

【0028】

本発明の上記組合せ品の実施形態に関して、該組合せ品は、

構成要素A：2-アミノ-N-[7-メトキシ-8-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド；および

構成要素B：(S)-N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-メトキシフェニル)-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)シクロプロパン-1-スルホンアミド

を有する。

【0029】

本発明の上記態様の実施形態に関して、該組合せ品は、

構成要素A：2-アミノ-N-[7-メトキシ-8-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド；および

構成要素B：ラバチニブ

を有する。

【0030】

本発明の上記態様の実施形態に関して、該組合せ品は、

構成要素A：2-アミノ-N-[7-メトキシ-8-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル]ピリミジン-5-カルボキサミド；および

構成要素B：パクリタキセル

を有する。

【0031】

構成要素Bは、同時、並行、別個または逐次的にすぐに投与される医薬製剤の形態であってよい。該構成要素は、互いに独立して、経口、静脈内、局所、局所装置、腹膜内または経鼻経路により投与されてよい。

【0032】

実施形態に関し、本発明は、本明細書に記載の構成要素Aのいずれかと本明細書に記載の構成要素Bのいずれか、所望により本明細書に記載の構成要素Cのいずれかとの組合せ品に関する。

【0033】

具体的な実施形態において、本発明は、本明細書の実施例の項で記載されるように、構成要素Aと構成要素B、所望により構成要素Cとの組合せ品に関する。

【0034】

本発明の組合せ品の構成要素AおよびBの有用な形態

上記のように、本発明の組合せ品のいずれかの構成要素AおよびBの一方または両方は、有用な形態、例えば実施例のすべての化合物の薬学上許容される塩、共沈物、代謝産物、水和物、溶媒和物およびプロドラッグであってよい。用語「薬学上許容される塩」は、本発明化合物の比較的無毒な無機酸または有機酸付加塩を意味する。例えば、S. M. Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照のこと。薬学上許容される塩には、塩基として機能する主化合物を、無機酸または有機酸と反応させ、塩、例えば塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、シウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸の塩を形成させることによって得られる塩を含む。薬学上許容される塩は、主化合物が酸として機能する塩も含み、適当な塩基と反応させ、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩、および塩素塩を形成させる。当業者は、さらに特許請求する化合物の酸付加塩が、多くの公

10

20

30

40

50

知の方法のいずれかにより、化合物を適当な無機酸または有機酸と反応させることによって調製され得ることを認識するであろう。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリおよびアルカリ土類金属塩は、様々な公知の方法により、本発明の化合物を適当な塩基と反応させることによって調製される。

【0035】

本発明の化合物の代表的な塩は、例えば当該分野で周知の方法により無機酸もしくは有機酸または塩基から形成される一般的な無毒な塩および四級アンモニウム塩を含む。例えば、そのような酸付加塩は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホナート、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、ケイ皮酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸エステル、グルコヘプタノエート、グリセロリン酸塩、ヘミスルフェート、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、クロライド、ブロマイド、ヨウ化物、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、イタコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチネート、硝酸塩、シュウ酸塩、パモエート、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバレート、プロピオン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トリル酸塩およびウンデカノアートを含む。10

【0036】

塩基性塩は、アルカリ金属塩、例えばカリウムおよびナトリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩、ならびに有機塩基とのアンモニウム塩、例えばジシクロヘキシリアルアミンおよびN-メチル-D-グルカミンを含む。加えて、塩基性窒素含有基は、低級アルキルハロゲン化物、例えばメチル、エチル、プロピルもしくはブチル塩化物、臭化物およびヨウ化物；硫酸ジアルキル、例えばジメチル、ジエチル、ジブチル硫酸塩、または硫酸ジアミル、長鎖ハロゲン化物、例えばデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル塩化物、臭化物およびヨウ化物、アラルキルハロゲン化物、例えばベンジルおよびフェネチル臭化物およびその他のものを用いて四級化されてよい。20

【0037】

本発明の目的に関して溶媒和物は、固体状態での溶媒と本発明の化合物の複合体である。例示的な溶媒和物は、限定するものではないが、本発明の化合物とエタノールまたはメタノールとの複合体を含み得る。水和物は、特定の溶媒和物の形態であり、その溶媒は水である。30

【0038】

本発明の組合せ品の構成要素AおよびBの医薬製剤

上記のように、構成要素AおよびBは、互いに独立して、同時、並行、別個または逐次的にすぐに投与される医薬製剤の形態であってよい。該構成要素は、互いに独立して、経口、静脈内、局所、局所装置、腹膜内または経鼻経路により投与されてよい。

【0039】

該組成物は、その必要のある患者への投与により所望の薬理学的效果を達成するために利用することができる。患者は、本発明の目的に関して、特定の状態または疾患についての処置を必要とする、ヒトを含む哺乳動物である。したがって、本発明は、構成要素AおよびBが互いに独立して、薬学上許容される担体および薬学上有効量の該化合物から成る医薬製剤組成物である組合せ品を含む。薬学上許容される担体は、好ましくは、担体に起因するいずれかの副作用が化合物および/または組合せ品の有益な効果を損なわないように、活性成分の有効な活性と整合する濃度で患者に対して比較的無毒で特に害のない担体である。組合せ品の薬学上の有効量は、好ましくは、処置される特定の状態に対する結果をもたらす量または影響を及ぼす量である。本発明の組合せ品は、当該分野で周知の薬学上許容される担体と共に、いずれかの有効な従来の投薬形態、例えば、即時放出、徐放および持続放出型調合剤を、経口、非経口、局所、経鼻、眼、目、舌下、直腸、経膣などの経路で投与することができる。40

【0040】

本発明の組合せ品は、当分野で周知の薬学上許容される担体を、いずれかの慣用の投薬形態、例えば、即時放出、徐放および持続放出型調合剤にて、経口、非経口、局所、経鼻、眼、目、舌下、直腸、経膣などの経路で投与することができる。

【0041】

経口投与に関して、本組合せ品は、固体製剤または液体製剤、例えば、カプセル剤、ピル、錠剤、トローチ、ロゼンジ、メルト、粉剤、液剤、懸濁剤またはエマルジョンに製剤化することができ、医薬組成物製造の分野で公知の方法により調製することができる。固体単位剤形は、例えば界面活性剤、潤滑剤、およびラクトース、スクロース、リン酸カルシウムやコーンスタークなどの不活性充填材を含む、通常のハードまたはソフト・シェル・ゼラチン型であるカプセル剤であってよい。10

【0042】

他の実施形態において、本発明の組合せ品は、慣用の錠剤のベース、例えばラクトース、スクロースおよびコーンスタークを、結合剤、例えばアカシア、コーンスタークまたはゼラチン、投与後に錠剤の崩壊や分解を補助することを目的とする崩壊剤、例えばジャガイモデンプン、アルギン酸、コーンスタークおよびグアールガム、トラガカントガム、アカシア、錠剤の顆粒の流れを改善すること及び錠剤ダイスやパンチ表面への錠剤物質の付着を防ぐことを目的とする潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムもしくはステアリン酸亜鉛、染料、着色料および香辛料、例えばペパーミント、ウインターグリーン油、または錠剤の美的品質を高めること及び錠剤を患者により受け入れやすくさせることを目的とするチェリー着香料と組合せて、錠剤化することができる。経口用の液体剤形での使用に好適な賦形剤は、リン酸二カルシウムおよび希釈剤、例えば水およびアルコール、例えばエタノール、ベンジルアルコールやポリエチレンアルコールを含み、薬学上許容される界面活性剤、懸濁剤または乳化剤の添加を含んでいても含まなくてもよい。さまざまな他の物質が、コーティングとして、あるいは投薬形態の物理的な形状を改善するために存在してもよい。例えば、錠剤、ピルまたはカプセル剤は、シェラック、糖またはその両方でコートされてよい。20

【0043】

分散可能な粉剤および顆粒剤は、水性懸濁剤の調合に好適である。それらは、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1以上の防腐剤と共に、混合剤にて活性成分を提供する。好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、既に上記したものにより例示される。付加的な賦形剤、例えば、上記の甘味料、香辛料および着色料も存在させてよい。30

【0044】

本発明の医薬組成物は、水中油乳剤の剤形であってよい。油相は、植物油、例えば流動パラフィンまたは植物油の混合物であってよい。適切な乳化剤は、(1)天然のゴム、例えばアラビアゴムおよびトラガカントゴム、(2)天然のホスファチド、例えば大豆およびレシチン、(3)脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されたエステルまたは部分エステルは、例えばソルビタンオレイン酸モノエステル、(4)前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビタンオレイン酸モノエステルであってよい。エマルジョンは、甘味料および着香料を含んでいてもよい。40

【0045】

油性懸濁剤は、活性成分を、植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはココナツ油中に、または鉱物油、例えば流動パラフィン中に懸濁することによって製剤化し得る。油性懸濁剤は、増粘剤、例えば蜜ロウ、固体パラフィンまたはn-p-ヒドロキシ安息香酸プロピル；1以上の着色料；1以上の着香料；および1以上の甘味料、例えばスクロースもしくはサッカリンを含んでいてもよい。

【0046】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味料、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロースと共に製剤化されてよい。そのような製剤は、粘滑剤および防腐剤、例えばメチルおよびプロピルパラベンおよび調味料および着色料を含んで50

いてもよい。

【0047】

本発明の組合せ品は、好ましくは生理学的に許容される希釈剤中、水、食塩水、水性デキストロースおよび関連の糖溶液、アルコール、例えばエタノール、イソプロパノールもしくはヘキサデシルアルコール、グリコール、例えばプロピレン glycol もしくはポリエチレン glycol 、グリセロールケタール、例えば 2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノール、エーテル類、例えばポリ(エチレン glycol) 400 、油、脂肪酸、脂肪酸エステル、あるいは脂肪酸グリセリドまたはアセチル化脂肪酸グリセリドなどの滅菌液または混合液であってよい薬学上の担体と共に、薬学上許容される界面活性剤、例えばソープまたは洗剤、懸濁剤、例えばペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロースまたは乳化剤および他の薬学上のアジュバントの添加を含んでいても含まなくてもよい、注射可能な化合物の調剤として、非経口投与、すなわち皮下、静脈内、眼内、滑液胞内、筋肉内または腹腔内投与されてよい。

【0048】

本発明の非経口製剤に用いることができる油の例示は、鉛油、動物油、植物油または合成油のもの、例えば落花生油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、ワセリンおよび鉛物油のものがある。適切な脂肪酸は、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸およびミリスチン酸を含む。適切な脂肪酸エステルは、例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルを含む。適切なソープは、脂肪酸アルカリ金属、アンモニウムおよびトリエタノールアミン塩類を含み、そして、適切な洗剤は、カチオン性洗剤、例えばジメチルジアルキルアンモニウムハロゲン化物、アルキルビリジニウムハロゲン化物およびアルキルアミン酢酸塩；アニオン性洗剤、例えばアルキル、アリールおよびオレフィンスルホン酸塩、アルキル、オレフィン、エーテルおよび硫酸モノグリセリド、ならびにスルホサクシネット；非イオン性洗剤、例えば脂肪酸アミンオキシド、脂肪酸アルカノールアミド、およびポリ(オキシエチレン-オキシプロピレン)またはエチレンオキシドまたはプロピレンオキシド共重合体；ならびに、両性洗剤、例えばアルキル-ベータ-アミノプロピオナート、および 2-アルキルイミダゾリン第四アンモニウム塩、ならびに混合物を含む。

【0049】

本発明の非経口組成物は、概して、液中の活性成分の重量あたり約 0.5% ~ 約 2.5% までを含む。防腐剤および緩衝剤を好都合に用いてよい。注射部位での刺激を最小化するか又は排除するために、当該組成物は、好ましくは約 1.2 ~ 約 1.7 の親水性 - 新油性バランス (HLB) を有する非イオン性界面活性剤を含んでいてもよい。このような製剤における界面活性剤の量は、好ましくは約 5% ~ 約 1.5% 重量の範囲である。界面活性剤は、上記 HLB を有する単一成分であってもよいし、又は所望の HLB を有する 2 以上の成分の混合物であってもよい。

【0050】

非経口製剤に用いられる界面活性剤の例示としては、プロピレンオキサイドのプロピレン glycol との縮合により形成される、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルのクラス、例えばソルビタンオレイン酸モノエステルおよびエチレンオキシドの疎水性塩基との高分子量付加生成物がある。

【0051】

医薬組成物は、無菌の注射可能な水性懸濁液の剤形であってよい。そのような懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤、例えば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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム；天然のホスファチド、例えばレシチン、アルキレンオキシドの脂肪酸との縮合産物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、エチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物、例えばヘプタデカ-エチレンオキシド、脂肪酸とヘキシトール由来の部分エステルとエチレンオキシド

10

20

30

40

50

の縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレート、または脂肪酸とヘキシトール無水物由来の部分エステルとエチレンオキシドの縮合産物、例えばポリオキシエチレンソルビタンオレイン酸モノエステルを用いる公知の方法にしたがって製剤化されてよい。

【 0 0 5 2 】

無菌の注射可能な調製物は、無毒な非経口で許容される希釈剤または溶媒での無菌の注射可能な溶液または懸濁液であってよい。使用し得る希釈剤および溶媒は、例えば水、リンゲル溶液、等張塩化ナトリウム溶液および等張グルコース溶液である。加えて、無菌の固定油は、溶媒または懸濁媒体として慣用的に用いられる。この目的に関して、刺激の強くないいずれかの固定油、例えば合成モノ - またはジ - グリセリドを用いてもよい。加えて、脂肪酸、例えばオレイン酸を、注射可能な調製物に用いてもよい。10

【 0 0 5 3 】

本発明の組成物は、薬物の直腸投与のための坐剤の剤形で投与することができる。これらの組成物は、薬物を、常温で固体であるが直腸温度で液体であり、従って、直腸で溶けて薬物を放出する適切な非刺激性の賦形剤と混合することにより調製することができる。そのような材料は、例えば、ココアバターおよびポリエチレングリコールである。

【 0 0 5 4 】

本発明の方法に用いられる他の製剤は、経皮性のデリバリー装置（「パッチ」）を使用する。そのような経皮パッチは、制御された量で本発明化合物の連続または非連続的注入を提供するために用いることができる。医薬品デリバリーのための経皮パッチの構築および使用は、当分野で周知である（例えば、引用により本明細書に組み込まれる、1991年6月11日に発行された米国特許第5,023,252を参照のこと）。そのようなパッチは、医薬品の連続、パルスもしくはオンデマンド・デリバリーのために構築され得る。20

【 0 0 5 5 】

非経口投与のための放出制御製剤は、当分野で公知のリポソーム、高分子ミクロスフェアおよび高分子ゲル製剤を含む。

【 0 0 5 6 】

機械式デリバリー装置を介して、患者に医薬組成物を導入することが望ましい又は必要であり得る。医薬品デリバリーのための機械式デリバリー装置の構築および使用は、当分野で周知である。直接的な手技、例えば薬物を脳に直接投与するための手技は、通常、血液脳関門を迂回するために患者の脳室系に薬物デリバリーカテーテルの設置を含む。そのような埋め込み可能なデリバー系の1つ、身体の特定の解剖学的領域への薬物の運搬に用いられるものは、1991年4月30日に発行された米国特許第5,011,472号に記載されている。30

【 0 0 5 7 】

本発明の組成物は、他の慣用の薬学上許容される配合剤、一般に担体または希釈剤とも称されるものを、必要もしくは要求に応じて、含んでもよい。適切な剤形での当該組成物を調製するための従前の手法を利用することができる。そのような成分および手法は、以下の文献に記載されるものがあり、それらの文献は各々、引用により本明細書の一部とされる：Powell, M.F. et al, 「Compendium of Excipients for Parenteral Formulations」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G 「Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349；およびNema, S. et al, 「Excipients and Their Use in Injectable Products」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171。40

【 0 0 5 8 】

その意図される投与経路のための組成物を製剤化するために必要に応じて用いることができ、一般に用いられる医薬成分は以下を含む：50

酸性化剤（例としては、限定するものではないが、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸を含む）；

アルカリ化剤（alkalinizing agent）（例としては、限定するものではないが、アンモニア水、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンを含む）；

吸着剤（例としては、限定するものではないが粉末セルロースおよび活性炭を含む）；

エアゾール噴射剤（例としては、限定するものではないが、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ および CClF_3 を含む）；

空気置換薬剤（air displacement agent）（例としては、限定するものではないが、窒素およびアルゴンを含む）；

抗真菌性防腐剤（例としては、限定するものではないが、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムを含む）；

抗菌防腐剤（例としては、限定するものではないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサールを含む）；

抗酸化物質（例としては、限定するものではないが、アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルdehydスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムを含む）；

【0059】

結合材料（例としては、限定するものではないが、プロック重合体、天然および合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコーン、ポリシロキサンおよびブタジエンスチレン共重合体を含む）；

緩衝剤（例としては、限定するものではないが、メタリン酸カリウム、二カリウム・リン酸塩、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム無水物およびクエン酸ナトリウム二水和物を含む）；

キャリーエージェント（carrying agent）（例としては、限定するものではないが、アカシアシロップ、芳香シロップ、芳香エリキシル、桜シロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、トウモロコシ油、鉱油、落花生油、ゴマ油、静菌生食注射液および静菌注射用蒸留水を含む）；

キレート剤（例としては、限定するものではないが、エデト酸塩ニナトリウムおよびエデト酸を含む）；

着色料（例としては、限定するものではないが、FD & C レッドNo. 3、FD & C レッドNo. 20、FD & C イエローNo. 6、FD & C ブルーNo. 2、D & C グリーンNo. 5、D & C オレンジNo. 5、D & C レッドNo. 8、キャラメルおよび弁柄を含む）；

清澄剤（例としては、限定するものではないが、ベントナイトを含む）；

乳化剤（例としては、限定するものではないが、アカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレン50を含む）；

カプセル化剤（例としては、限定するものではないが、ゼラチンおよび酢酸フタル酸セルロースを含む）；

フレーバー剤（例としては、限定するものではないが、アニス油、桂皮油、ココア、メントール、オレンジ油、ハッカ油およびバニリンを含む）；

湿潤剤（例としては、限定するものではないが、グリセロール、プロピレングリコールおよびソルビトールを含む）；

【0060】

研和剤（例としては、限定するものではないが、鉱油およびグリセリンを含む）；

10

20

30

40

50

油（例としては、限定するものではないが、落花生油、鉱油、オリーブ油、落花生油、ゴマ油および植物油を含む）；

軟膏基剤（例としては、限定するものではないが、ラノリン、親水軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ワセリン、親水性ワセリン、白色軟膏、黄色軟膏およびローズ水軟膏を含む）；

透過促進剤（経皮性デリバリー）（例としては、限定するものではないが、モノヒドロキシもしくは多価アルコール類（モノ- もしくは多価アルコール類、飽和もしくは不飽和脂肪アルコール、飽和もしくは不飽和脂肪エステル、飽和もしくは不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、ケファリン、テルペン、アミド、エーテル、ケトンおよび尿素）を含む）；

可塑剤（例としては、限定するものではないが、フタル酸ジエチルおよびグリセロールを含む）；

溶媒（例としては、限定するものではないが、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、鉱油、オレイン酸、落花生油、純水、注射用の水、注射用滅菌水および還注用滅菌水を含む）；

硬化剤（例としては、限定するものではないが、セチルアルコール、セチルエステル・ワックス、微結晶ワックス、パラフィン、ステアリルアルコール、白ロウおよび黄ロウを含む）；

【0061】

坐剤の基剤（例としては、限定するものではないが、カカオバターおよびポリエチレングリコール類（混合物）を含む）；

界面活性剤（例としては、限定するものではないが、塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール10、オクシトキシノール（oxtoxynol）9、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムおよびモノパルミチン酸ソルビタンを含む）；

懸濁剤（例としては、限定するものではないが、アガー、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピル・セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカントおよびVeegumを含む）；

甘味料（例としては、限定するものではないが、アスパルテーム、デキストロース、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトルおよびスクロースを含む）；

タブレット・アンチアドヘrent（tablet anti-adherent）（例としては、限定するものではないが、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを含む）；

錠剤バインダー（例としては、限定するものではないが、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮性糖（compressible sugar）、エチルセルロース、ゼラチン、液状グルコース、メチルセルロース、非架橋ポリビニルピロリドンおよびアルファデンプンを含む）；

【0062】

錠剤およびカプセル剤の希釈剤（例としては、限定するものではないが、リン酸水素カルシウム、カオリン、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、粉末セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトールおよびデンプンを含む）；

錠剤コーティング剤（例としては、限定するものではないが、液体グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピル・セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースおよびシェラックを含む）；

錠剤直打賦形剤（例としては、限定するものではないが、第二リン酸カルシウムを含む）；

錠剤崩壊剤（例としては、限定するものではないが、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース・カルシウム、微結晶性セルロース、ポラクリン（polacrillin）カリウム、架

10

20

30

40

50

橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、スターチグリコール酸ナトリウムおよびデンプンを含む) ;

錠剤粉碎剤 (tablet glidants) (例としては、限定するものではないが、コロイダルシリカ、トウモロコシデンプンおよびタルクを含む) ;

錠剤潤滑油 (例としては、限定するものではないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉛油、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛を含む) ;

錠剤/カプセル・オペーク (例としては、限定するものではないが、二酸化チタンを含む) ;

錠剤研磨剤 (例としては、限定するものではないが、カルナバ (carnauba) ロウおよび白ロウを含む) ;

【0063】

増ちょう剤 (例としては、限定するものではないが、蜜ロウ、セチルアルコールおよびパラフィンを含む) ;

等張化剤 (例としては、限定するものではないが、デキストロースおよび塩化ナトリウムを含む) ;

増粘剤 (例としては、限定するものではないが、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、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、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカントを含む) ; および

湿潤剤 (例としては、限定するものではないが、ヘプタデカエチレン・オキシセタノール、レシチン、モノオレイン酸ソルビトール、モノオレイン酸ポリオキシエチレン・ソルビトールおよびステアリン酸ポリオキシエチレンを含む)。

【0064】

本発明にかかる医薬組成物は以下に例示することができる :

無菌 I V 溶液 : 本発明の所望の化合物の 5 mg / mL 溶液は、無菌の注射用の水を用いて作製され、その pH は必要に応じて調整される。この溶液は、注射のために、5 % デキストロースで 1 ~ 2 mg / mL に希釈して、約 60 分にわたって I V 静注として投与される。

【0065】

I V 投与用の凍結乾燥粉剤 : 無菌調剤は、(i) 凍結乾燥粉剤としての本発明の所望の化合物 100 ~ 1000 mg、(ii) クエン酸ナトリウム 32 ~ 327 mg / mL、(iii) デキストラン 40 300 ~ 3000 mg を用いて調製することができる。製剤は、無菌の注射可能な食塩水またはデキストロース 5 % を用いて 10 ~ 20 mg / mL の濃度として再構成し、それをさらに食塩水またはデキストロース 5 % を用いて 0.2 ~ 0.4 mg / mL に希釈して、I V ポーラスまたは I V 注入のいずれかで 15 ~ 60 分にわたって投与される。

【0066】

筋肉内懸濁液 : 以下の溶液または懸濁液を筋肉内注射のために調製し得る :

50 mg / mL の本発明の所望の水不溶性化合物

5 mg / mL のナトリウムカルボキシメチルセルロース

4 mg / mL の T W E E N 8 0

9 mg / mL の塩化ナトリウム

9 mg / mL のベンジルアルコール。

【0067】

ハードシェルカプセル剤 : 多数の単位カプセル剤は、標準的な 2 ピース・ハードゼラチンカプセル剤のそれぞれに 100 mg の粉末活性成分、150 mg のラクトース、50 mg のセルロースおよび 6 mg のステアリン酸マグネシウムを充填することによって調製される。

【0068】

ソフトゼラチン・カプセル剤 : ダイズ油、綿実油またはオリーブ油などの消化可能な油中の活性成分の混合物を調製し、容積式ポンプ (positive displacement pump) により溶

解したゼラチンに注入し、100mgの活性成分を含有するソフトゼラチン・カプセル剤を形成する。カプセル剤を洗浄し乾燥させる。活性成分をポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物中に溶解させ、水混和性の医薬を調製する。

【0069】

錠剤：多数の錠剤は、その用量単位が100mgの活性成分、0.2mgのコロイド状二酸化ケイ素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶性セルロース、11mgのスターチおよび98.8mgのラクトースとなるように、慣用の手順により調製される。適当な水性および非水性コーティングは、食味を増大させるか、エレガンスおよび安定性を改善するか、又は吸収性を遅らせるために適用されてよい。

【0070】

即時放出型錠剤/カプセル剤：これらは、慣用および新規プロセスにより作製される固体の経口剤形である。これらのユニットは、薬物の即時の溶解およびデリバリーのために水を必要とせずに経口摂取される。活性成分は、糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味料などの成分を含有する液体中に混合される。これらの液体は、凍結乾燥法および固体状態抽出技術(solid state extraction technique)により固体の錠剤またはカプセル剤に凝固される。水を必要としない即時放出を目的とする多孔性マトリックスを生成するために、薬化合物は、粘弾性および熱弾性糖およびポリマーまたは発泡性成分と共に圧縮される。

【0071】

がんを処置する方法

本発明の文脈の範囲内で、用語「がん」は、限定するものではないが、乳房、肺、脳、生殖器、消化管、尿路、肝臓、眼、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺のがん及びそれらの遠隔転移を含む。これらの疾患は、骨髄腫、リンパ腫、肉腫および白血病を含む。

【0072】

乳がんの例としては、限定するものではないが、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌および非浸潤性(上皮内)小葉癌を含む。

【0073】

気道のがんの例としては、限定するものではないが、小細胞性および非小細胞性の肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫を含む。

【0074】

脳のがんの例としては、限定するものではないが、脳幹および視床下部グリオーマ、小脳および大脳星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫、神經外胚葉および松果腫瘍を含む。

【0075】

男性生殖器の腫瘍は、限定するものではないが、前立腺がんおよび精巣がんを含む。女性繁殖器官の腫瘍は、限定するものではないが、子宮内膜、頸部、卵巣、膣および外陰部のがん、ならびに子宮の肉腫を含む。

【0076】

消化管の腫瘍は、限定するものではないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、脾臓、直腸、小腸および唾液腺のがんを含む。

【0077】

尿路の腫瘍は、限定するものではないが、膀胱、ペニス、腎臓、腎孟、尿管、尿道およびヒト乳頭状腫のがんを含む。

【0078】

眼のがんは、限定するものではないが、眼内メラノーマおよび網膜芽細胞腫を含む。

【0079】

肝臓がんの例としては、限定するものではないが、肝細胞癌(線維層板型バリアント(fibrolamellar variant)の有無に拘らない肝細胞癌)、胆管癌(肝内胆管癌)および肝細胞癌・胆管細胞癌の混合型を含む。

【0080】

皮膚がんは、限定するものではないが、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚がん及び非メラノーマ皮膚がんを含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 1 】

頭頸部がんは、限定するものではないが、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、口腔咽頭のがん、口唇がん及び口腔がん、および扁平上皮細胞を含む。

【 0 0 8 2 】

リンパ腫は、限定するものではないが、AIDS関連のリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキン病および中枢神経系のリンパ腫を含む。

【 0 0 8 3 】

肉腫は、限定するものではないが、軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫を含む。

10

【 0 0 8 4 】

白血病は、限定するものではないが、急性骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病およびヘアリーセル白血病を含む。

【 0 0 8 5 】

本発明は、下記するようにがん、特に哺乳類のNSCLC、CRC、メラノーマ、膵臓がん、肝細胞または乳がんを処置するために、本発明の組合せ品を使用する方法に関する。組合せ品は、がん、特にNSCLC、CRC、メラノーマ、膵臓がん、肝細胞癌または乳がんの処置または予防において、細胞増殖および/または細胞分裂を抑制、阻止、低下、減少等させるために、および/またはアポトーシスを生成させるために利用することができる。本方法は、その必要のある哺乳動物、例えばヒトに、本発明の組合せ品、その薬学上許容される塩、異性体、多形体、代謝産物、水和物、溶媒和物またはエステルを、がん、特にNSCLC、CRC、メラノーマ、膵臓がん、肝細胞癌または乳がんの処置または予防に有効な量で投与することを含む。

20

【 0 0 8 6 】

本明細書を通じて用いられる用語「処置する」または「処置」は慣例的に用いられ、例えば、疾患または障害、例えば癌の状態に打ち勝つこと、緩和すること、低減させること、和らげること、改善することを目的とした被検体の管理またはケアである。

【 0 0 8 7 】**投薬および投与**

がん、特にNSCLC、CRC、メラノーマ、膵臓がん、肝細胞癌または乳がんの処置または予防に有用な化合物を評価するための公知の標準的な実験技術に基づいて、標準的な毒性試験により、および哺乳動物における上記の状態の処置の決定のための標準的な薬理試験により、およびこれらの状態を処置するために用いられる公知の医薬の結果とこれらの結果とを比較することにより、その徴候の処置のために本発明の組合せ品の有効な投薬量を容易に決定することができる。状態の処置に投与されるべき活性成分の量は、具体的な組合せ品および使用される投薬量単位、投与方法、処置期間、処置される患者の年齢および性別、ならびに処置される状態の性質および期間などの考慮すべき事項に応じて、幅広く変動し得る。

30

【 0 0 8 8 】

投与される活性成分の総量は、概して、1日あたり体重1kgにつき約0.001mgから約200mg、好ましくは約0.01mgから約20mgの範囲であろう。臨床上有用な投薬スケジュールは、1日1回～3回から4週に1回の投薬範囲であろう。加えて、患者が一定期間薬を服用しない「休薬期間」は、薬理学効果と許容度との間の全体的なバランスに対して有益であろう。単位投薬量は、活性成分約0.5mgから約1,500mgを含んでいてよく、1日につき1回以上または1日1回未満で投与されてよい。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を含む注射による投与および注入技術の使用に関する平均の1日投与量は、総体重kgあたり0.01から200mgまでが好ましいであろう。平均の1日直腸投与計画は、総体重kgあたり0.01から200mgまでが好ましいであろう。平均の1日腹投与計画は、総体重kgあたり0.01から200mg/kgが好ましいであろう。平均の1日局所投与計画は、1日1回から4回の間で投与される0.1

40

50

から 200 mg までが好ましいであろう。経皮濃度は、好ましくは 1 kgあたり 0.01 から 200 mg までの 1 日服用量を維持することが要求されるであろう。平均の 1 日吸入投与計画は、総体重 kg あたり 0.01 から 100 mg までが好ましいであろう。

【 0089 】

もちろん、個々の患者にあわせた具体的な初期投薬計画および継続投薬計画は、主治医の診断により決定される状態の性質および重篤度、用いられる具体的な組合せ品の活性、患者の年齢および全身状態、投与期間、投与経路、薬剤の排出率、薬物の組合せなどに応じて、変更し得る。本発明の組合せ品、その薬学上許容される塩もしくはエステルまたは組成の投薬処置および数に関する望ましい方法は、一般的な処置試験を用いて、当業者により確定され得る。

10

【 0090 】

上記の構成要素 A、上記の構成要素 B、および構成要素 C : 1 以上のさらなる医薬品の組合せ品を用いる治療

本発明の構成要素 A および構成要素 B の組合せ品は、単独医薬品として、または 1 以上のさらなる医薬品と組み合わせとして投与することができ、ここで、結果的に得られる構成要素 A、B および C の組合せ品は、容認できない副作用を引き起こさない。例えば、本発明の構成要素 A および B の組合せ品は、構成要素 C、即ち 1 以上のさらなる医薬品、例えば抗血管形成剤、抗過剩増殖剤、抗炎症剤、鎮痛剤、免疫調節剤、利尿剤、抗不整脈薬、抗 - 高コレステロール血症薬、抗脂質異常症薬、抗糖尿病薬、または抗ウイルス剤などの公知の医薬品ならびにそれらの混合剤および組合せと組合せることができる。

20

【 0091 】

構成成分 C は、1 以上の医薬品であってよく、例えばアルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファーフェロン (alfaferone)、アリトレチノイン、アロプリノール、アロブリム (aloprim)、アロキシ、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルビシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンゼメット (anzmet)、アラネスプ (aranesp)、アルグラビン (arglabin)、三酸化ヒ素、アロマシン、5 - アザシチジン、アザチオプリン、B C G またはタイス B C G、ベスタチン、酢酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、ベキサロテン、硫酸ブレオマイシン、プロクスウリジン、ボルテゾミブ、ブルファン、カルシトニン、キャンパス、カペシタビン、カルボプラチニン、カソデックス、カフェソン (cefesone)、セルモロイキン、セルビジン (cerubidine)、クロラムブシリ、シスプラチニン、クラドリビン、クラドリビン、クロドロン酸、シクロホスフアミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、Daunoxome、デカドロン、リン酸デカドロン、デレストロゲン (delestrogen)、デニロイキンジフチトクス (denileukin diftitox)、デポ・メドロール (depo-medrol)、デスロレリン、デキサメタゾン、デクスラゾキサン、ジエチルスチルベストロール、ジフルカン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ドロナビノール、DW - 166 HC、エリガード (eligard)、エリテック (elitek)、エレンス (ellence)、エマンド、エピルビシン、エボエチンアルファ、エポジェン (epogen)、エプタプラチニン (eptaplatin)、エルロチニブ (構成要素 B 自体エルロチニブでない場合)、エルガミゾール (ergamisol)、エストレース (estrace)、エストラジオール、エストラムスチニンリン酸ナトリウム、エチニルエストラジオール、エチオール (ethyol)、エチドロン酸、エトポフォス (etopophos)、エトポシド、ファドロゾール、ファルストン (farston)、フィルグラスティム、フィナステリド、フィルグラスチム、フロキシウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5 - フルオロデオキシウリジン・モノホスフェート、5 - フルオロウラシル (5 - FU)、フルオキシメステロン、フルタミド、ホルメスタン、フォステアビン (fosteabine)、フォテムスチニン、フルベストラント、ガンマガード、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グリベック、グリアデル、ゴセレリン、グラニセトロン H C 1、ヒストレリン、ハイカムチン、ハイドロコートン、エリトロ - ヒドロキシノニルアデニン、ヒドロキシウレア、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ 2、インターフェロンアルファ - 2A、インターフェロンアルファ

30

40

50

- 2 B、インターフェロンアルファ - n 1、インターフェロンアルファ - n 3、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ - 1 a、インターロイキン - 2、イントロン A、イレッサ、イリノテカン、カイトリル、ラパチニブ（構成要素 B 自体がラパチニブでない場合）、硫酸レンチナン、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、酢酸ロイプロリド、レナリドマイド、レバミゾール、レボホリン酸カルシウム塩、レボトロイド (levotroid)、レボキシル (levoxyt)、ロムスチン、ロニダミン、マリノール、メクロレタミン、メコバラミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メgestrol、メルファラン、メネスト、6 - メルカブトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトヴィックス (metavix)、ミルテフォシン、ミノサイクリン、マイトイマイシン C、ミトタン、ミトキサンtron、モドレナル (Modrenal)、マイオセット (Myocet)、ネダプラチン、ニューラスター (neulasta)、ニューメガ (neumega)、ニューポジエン、ニルタミド、ノルバデックス、N S C - 6 3 1 5 7 0、O C T - 4 3、オクトレオチド、オンダンセトロン H C 1、オラブレッド (orapred)、オキサリプラチン、パクリタキセル（構成要素 B 自体がパクリタキセルでない場合）、ペディアブレッド (pediapred)、ペグアスパラガーゼ、ペガシス、ペントスタチン、ピシバニール、ピロカルピン H C 1、ピラルビシン、プリカマイシン、ポルフィマー・ナトリウム、プレドニマスチン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ブレマリン、プロカルバジン、プロクリット、ラルチトレキセド、レビフ (rebif)、レニウム - 186 エチドロネート、リツキシマブ、ロフェロン (roferon) - A、ロムルチド、サラジエン、サンドスタチン、サルグラモスチン、セムスチン、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソル・メドロール、スバルホス酸、幹細胞治療、ストレプトゾシン、ストロンチウム - 89 クロライド、スニチニブ、シンチロイド (synthroid)、タモキシフェン、タムスロシン、タソネルミン、タストラクトン (tastolactone)、タキソテール、テセロイキン、テモゾロマイド、テニポシド、テストステロンプロピオネート、テストレッド (testred)、チオグアニン、チオテバ、チロトロピン (thyrotropin)、チルドロン酸、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トレクサール (trexall)、トリメチルメラミン、トリメトレキセート、トリプトレリン・アセテート、トリプトレリン・パモエート、U F T、ウリジン、バルルビシン、ベスナリノン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ビルリジン (virulizin)、ジネカルド (zinecard)、ジノスタチンスマラマー、ゾフラン (zofran)、A B I - 0 0 7、アコルビフェン (acolbifene)、アクティミューン、アフィニタック (affinitak)、アミノブテリン、アルゾキシフェン、アソプリスニル、アタメスタン、アトラセンタン、B A Y - 4 3 - 9 0 0 6 (ソラフェニブ)、アバスチン、C C I - 7 7 9、C D C - 5 0 1、セレブレックス、セツキシマブ、クリスナトール (crisnatol)、シプロテロンアセタート、デシタビン、D N - 1 0 1、ドキソルビシン - M T C、d S L I M、デュタステライド、エドテカリン、エフロルチニン、エキサテカン、フェンレチニド、ヒスタミン二塩化水素化物、ヒストレリンヒドロゲル・インプラント、ホルミウム - 166 DOTMP、イバンドロン酸、インターフェロンガンマ、イントロン - P E G、イクサベピロン、キーホールリンペットヘモシニアン (keyhole limpet hemocyanin)、L - 6 5 1 5 8 2、ランレオチド、ラソフォキシフェン、リブラ (libra)、ロナフアルニブ、ミブロキシフェン、ミノドロネート、M S - 2 0 9、リポゾーム M T P - P E、M X - 6、ナファレリン、ネモルビシン (nemorubicin)、ネオバスタット (neovastat)、ノラトレキシド、オブリメルセン、オンコ T C S、オシデム (osidem)、パクリタキセルポリグルタメート、パミドロン酸二ナトリウム、P N - 4 0 1、Q S - 2 1、クアゼパム、R - 1 5 4 9、ラロキシフェン、ランピルナーゼ、1 3 - シス - レチン酸、サトラプラチン、セオカルシトール、T - 1 3 8 0 6 7、タルセバ、タクサオブレキシン (taxo prexin)、サリドマイド、サイモシン・アルファ 1、チアゾフリン (tiazofurine)、チピファルニブ、チラパザミン (tirapazamine)、T L K - 2 8 6、トレミフェン、トランス M I D - 1 0 7 R、バルスボダル (valsopdar)、バブレオチド、バタラニブ、ベルテポルフィン、ビンフルニン、Z - 1 0 0、ゾレドロン酸またはその組合せであってよい。

あるいは、当該構成要素Cは、ゲムシタピン、パクリタキセル（構成要素B自体がパクリタキセルでない場合）、シスプラチン、カルボプラチン、酪酸ナトリウム、5-FU、ドキソルビシン（doxorubicin）、タモキシフェン、エトポシド、トラスツズマブ（trastuzumab）、ゲフィチニブ、イントロンA、ラパマイシン、17-AAG、U0126、インスリン、インスリン誘導体、PPARリガンド、スルホニルウレア薬、-グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド、PTP-1B阻害剤、DPP-IV阻害剤、11-ベータ-HSD阻害剤、GLP-1、GLP-1誘導体、GIP、GIP誘導体、PACAP、PACAP誘導体、セクレチンまたはセクレチン誘導体から選択される1以上のさらなる医薬品であってよい。

【0093】

10

本発明の構成要素AおよびBの組合せに対して構成要素Cとして添加し得る任意の抗過剰増殖剤は、限定するものではないが、引用により本明細書に組み込まれるMerck Index, (1996)の第11版にがん化学療法剤レジメンに列挙された化合物、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシリ、シスプラチン、コラスパーーゼ（colaspase）、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン（adriamycin））、エピルビシン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシウレア、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、6-メルカプトプリン、メスナ（mesna）、メトトレキサート、マイトイマイシンC、ミトキサントロン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、プロカルバジン、ラロキシフェン（raloxifene）、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ビンプラスチン、ビンクリスチンおよびビンデシンを含む。

【0094】

20

本発明の構成要素AおよびBの組合せと共に構成要素Cとして使用するのに適切な他の抗過剰増殖剤は、限定するものではないが、引用により本明細書に組み込まれるGoodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), 編集者Molinoff et al., McGraw-Hill出版, 1225-1287頁, (1996)において、腫瘍性疾患の処置に用いられることが認められている化合物、アミノグルテミド、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5-アザシチジン・クラドリビン、ブスルファン、ジエチルスチルベストロール、2',2'-ジフルオロデキシチジン、ドセタキセル、エリスロヒドロキシノニルアデニン、エチニルエストラジオール、5-フルオロデオキシウリジン、5-フルオロデオキシウリジン・モノホスフェート、リン酸フルダラビン、フルオキシメステロン、フルタミド、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イダルビシン、インターフェロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メガストロール、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル（構成要素B自体がパクリタキセルでない場合）、ペントスタチン、N-ホスホノアセチル-L-アスパルテート（PALA）、プリカマイシン、セムスチン、テニポシド、テストステロンプロピオン酸、チオテバ、トリメチル-メラミン、ウリジンおよびビノレルビンを含む。

30

【0095】

40

本発明の構成要素AおよびBの組合せ品と共に構成要素Cとして使用するのに適した他の抗過剰増殖剤は、限定するものではないが、他の抗がん剤、例えばエポチロンおよびその誘導体、イリノテカンおよびトポテカンを含む。

【0096】

50

概して、本発明の構成要素AおよびBの組合せと組合せる構成要素Cとしての細胞毒性薬および/または静細胞薬の使用は、以下を提供し得る：

- (1) いずれかの薬剤の単独投与と比べて、腫瘍の成長を低下させるよりよい効果または腫瘍を排除さえするよりよい効果をもたらす、
- (2) 投与される化学療法剤のより少ない量の投与を提供する、
- (3) 単一薬剤化学療法および特定の他の併用療法で観察されるよりも少ない有害な薬理学的合併症を有する患者に、より認容される化学療法治療を提供する、

- (4) 哺乳動物、特にヒトにおけるより幅広い種々のがんタイプ・スペクトルを処置することを提供する、
 (5) 処置患者間のより高い応答率を提供する、
 (6) 標準的な化学療法治療と比較して、処置患者間でより長い生存期間をもたらす、
 (7) 腫瘍進行に関してより長期の時間もたらす、および／または
 (8) 他の抗がん剤の組合せがアンタゴニスト効果を与える公知例と比較して、単独で使用される薬剤の効能および認容性の結果と同程度良好な結果をもたらす。

【0097】

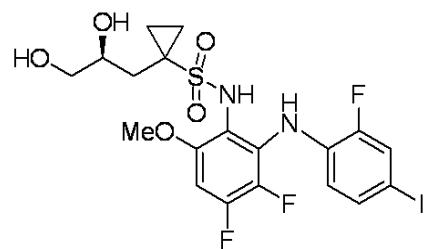
実施例

以下の略語を実施例で用いる。

10

「c A」は、本明細書で示される国際公開第2008/070150号の実施例13の化合物を意味する（それは、本明細書において記載および規定されるように構成要素Aの実施例である）。

「c B」は、国際公開第2007/014011号の実施例56の化合物、即ち、構造
【化9】



20

（これは、本明細書で記載および規定されるように、構成要素Bの例である。）

を有する(S)-N-(3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-メトキシフェニル)-1-(2,3-ジヒドロキシプロピル)シクロプロパン-1-スルホンアミドを意味する。

「BB」は、c B、ラバチニブまたはパクリタキセル（構成要素Bの例として）を意味する。

【0098】

本発明の組合せ品の効果は、インビトロでの評価のための組合せインデックス・アイソボログラム分析 (combination index isobologram analysis) を用いて評価した。有効性評価基準は、72時間の細胞増殖試験または48時間のカスパーゼ3/7活性化試験における効果であった。簡単には、細胞を、384穴プレートで25 μL培地に撒いた。24時間後に、c A単独、またはBB（例えばc B、ラバチニブ、パクリタキセル（構成要素Bの例）単独など）、またはc A（構成要素Aとして）とc Bまたはラバチニブまたはパクリタキセル（構成要素Bとして）のいずれかとの組合せを種々の割合（0.8 × c A + 0.2 × BB、0.6 × c A + 0.4 × BB、0.4 × c A + 0.6 × BB、0.2 × c A + 0.8 × BB、0.1 × c A + 0.9 × BB）で含有する5 μLの実験培地を用いて3倍希釈系列を作製し、7点の濃度での応答曲線を作成した。

30

【0099】

実験は、3重に実施した。マッピングEC50/IC50およびEC90/IC90値は、アナライズ5コンピュータープログラムを用いて計算した。E(I)C50/E(I)C90でのc AおよびBB（c Bまたはラバチニブまたはパクリタキセル（構成要素Bとして））の対応する成分濃度を計算し、アイソボログラムをプロットするために用いた。効果は、Chou (Pharmacology Reviews 2006) に記載されたように分析し、組合せインデックスを式：

$$\text{組合せインデックス} = [cA \times] / cA' + [BB \times] / BB'$$

を用いて計算した。

[cA ×] および [BB ×] は、組合せにおける、EC50/IC50またはEC90/IC90での、c AおよびBB（c Bまたはラバチニブまたはパクリタキセル（構成要

40

50

素Bとしての))濃度をそれぞれ意味する。cA'およびBB'は、単剤としての、cAおよびBBのEC₅₀/IC₅₀またはEC₉₀/IC₉₀値をそれぞれ意味する。組合せインデックス0-0.3、0.3-0.6、および0.6-0.9はそれぞれ、非常に強い相乗作用、強い相乗作用、および相乗作用を示すものとして規定する。

【0100】

インピトロでの組合せ効果を、樹立されたヒト腫瘍細胞系または患者由来の原発腫瘍モデルをMTDおよびサブMTD投薬量で用いたヌードマウスにおける腫瘍異種移植片モデルにおいて評価した。

【0101】

本発明は、いかようにも本発明を限定することを意味しない以下の実施例において実証される。

10

【0102】

実施例1

P113K阻害剤をMEK阻害剤および/または確立された治療と組合せた場合に相乗効果または相加効果の結果をもたらし得るか、および/またはがん(限定するものではないが、NSCLC、メラノーマ、膵臓がん、肝細胞癌、乳がん、またはCRCを含む)処置における化学療法に対する耐性に打ち勝つことができるかを調べるために、我々は、組合せ試験を実施し、インビボおよびインピトロでの単剤対併用療法の抗腫瘍活性を評価した。

【0103】

20

2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物との潜在的なコンビナビリティ(combinability)および相乗効果を有する薬剤は上記したものであり、特に、限定するものではないが、デキサメタゾン、サリドマイド、ボルテゾミブ、メルファラン、ラパログ(テムシロリムス、エベロリムスおよびAP23573)、MAPK経路、Stat1-5経路、IKK-NFカッパB経路、AKT-mTOR経路、インテグリン経路、抗血管新生薬などである。

【0104】

2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン化合物との組合せもまた、1超の化合物を含んでいてもよく：それは、2以上の化合物を含み得る。

【0105】

30

テーブル1は、CRC、肺癌および乳癌細胞系におけるcA(構成要素Aとしての)とcB、エルロチニブ、ラバチニブおよびパクリタキセルとの組合せインデックスをそれぞれ示す。細胞系が2つのEGFR突然変異およびエルロチニブ耐性を有するNCI-H1975におけるcA(構成要素Aとしての)とエルロチニブ(構成要素Bとしての)との組合せが中程度の相乗作用(CI=0.60-0.65)を示したことを除いて、非常に強い(組合せインデックス<0.3)から強い相乗作用(組合せインデックス0.3<CI<0.6)が、全ての腫瘍細胞系およびテーブル1で列挙された併用剤で実証された。重要なことに、ほとんどの場合、IC₉₀でより強い相乗作用が観察された。これは、これらの組合せが、単剤療法と比較して、最大腫瘍成長阻害をより強く増強したことを示す。

40

【0106】

テーブル1：増殖試験におけるcA(構成要素Aとしての)とcB、エルロチニブ、ラバチニブまたはパクリタキセル(構成要素Bとしての)との組合せ効果の概要

【表19】

がんの表示	細胞系	組合せインデックス							
		cA/cB		cA/エルロチニブ		cA/ラバチニブ		cA/パクリタキセル	
		IC50	IC90	IC50	IC90	IC50	IC90	IC50	IC90
肺がん	A549	0.28	0.18					0.81	0.46
	NCI-H460	0.16	0.11						
	NCI-H1975	0.38	0.08	0.62	0.65				
	NCI-H1650	0.59	0.34	0.17	0.48				
	NCI-H23	0.12	0.12						
CRC	Colo205	0.38	0.31						
	SW620	0.21	0.03						
	LoVo	0.31	0.18						
	HCT116	0.11	0.05					0.37	0.03
	DLD1	0.06	NA						
乳がん	MDA-MB-231	0.23	0.09						
	MDA-MB-468			0.38	0.59				
	T47D					0.64	0.44		
	BT474					0.49	0.43		

【0107】

例えば、c A（構成要素Aとして）をc B（構成要素Bとして）と組合せることは、試験した全ての濃度範囲にわたって、IC50に関して強い相乗作用（組合せインデックス0.21-0.90）を示すだけでなく、劇的に低下したIC90を0.02-0.18の組合せインデックスと共に示した。結果的に、c Aもc Bも単剤として5 μMで90%まで増殖を阻害でき、例えば285 nMのc A（構成要素Aとして）および380 nMのc B（構成要素B）を組合せた場合にIC90が到達された（図1を参照のこと）。

【0108】

図1：CRC SW620腫瘍細胞系における増殖に対するc A*およびc Bの組合せにおけるアイソボログラム/組合せインデックス分析

* A 72時間の増殖試験を、Cell Titer Glo (Promega) を用いて実施した。c A*およびc Bのトップ濃度はそれぞれ5 μMおよび10 μMであった。MAPPING IC₅₀およびIC₉₀は、c A*またはc B単独のいずれか、または表に示した割合でのc A*およびc Bの用量応答曲線から得られたIC₅₀およびIC₉₀を示し、そのトップ相対濃度は1と規定される。

【0109】

NCI-H1975(NSCLC)、NCI-H1650(NSCLC)、HCT116(CRC)、Colo205(CRC)、およびMDA-MB-468(乳がん)細胞系におけるアポトーシス誘導のマーカーとしてカスパーゼ3/7の活性化を試験した場合に、同様の結果が得られた(テーブル2)。例えば、単剤としての10 μMのc Bも5 μMのc Aもアポトーシスを誘導できなかったが、一方で、2つの薬物の組合せは、全濃度にわたって0.09-0.18の組合せインデックスを示すカスパーゼ3/7の活性化をもたらした。

【0110】

テーブル2：カスパーゼ3/7アッセイにおけるc A*およびc Bの組合せ効果の概要

【表20】

がんの表示	細胞系	組合せインデックス	
		cA/cB	cA/エロチニブ
		IC50	IC50
NSCLC	NCI-H1975	0.04	
	NCI-H1650	0.85	
CRC	Colo205	0.06	
	HCT116	0.09	
乳がん	MDA-MB-468	0.50	
	BT474		0.17

10

【0111】

図2：c A * および c B の併用治療によるカスパーゼ3 / 7の活性化

カスパーゼ3 / 7アッセイを、化合物をH C T 1 1 6 (A)に暴露した48時間後に、及び化合物をC o l o 2 0 5 (B)に暴露した24時間後に実施した。化合物の組合せおよび希釈方法は3 . 3 . 1 . 2 . 1に記載した。c A * および c B のトップ濃度はそれぞれ5 μMおよび10 μMであった。c A * またはc B 単独のいずれか、または割合でc A * (構成要素Aとして) およびc B (構成要素Bとして) の用量応答曲線は図に示し、そのトップ濃度は1と規定する。

20

【0112】

実施例2. インビボでのc A * (構成要素Aとして)のc B およびパクリタキセルとの相乗的な組合せ

インビトロ研究で実証された相乗作用を確認するために、c A のc B およびパクリタキセルとの組合せを、ヌードマウスにおいて患者由来の初代N S C L C およびC R C 異種移植片で試験した。

30

【0113】

この最初のモデルは、C o 5 8 4 1 (セツキシマブ耐性)であった。c B は、6日から23日まで毎日12 . 5 (半M T D) および25 m g / k g (M T D) で投薬した。c A は、Q 2 D スケジュール (6日から22日) で毎週 (6日、13日および20日) 10 m g / k g B I D (M T D) および14 m g / k g で投薬した。腫瘍サイズは週に2回観察した。単剤としてのc B は、c A * (毎週およびQ 2 D 投薬スケジュールに関してT / C = 0 . 4 9 および0 . 3 9) よりもそれぞれ効果的なようであった (12 . 5 m g / k g グループに関してT / C = 0 . 3 5 ; 25 m g / k g グループに関してT / C = 0 . 2 0) (図3)。

30

【0114】

明確な相乗効果が組合せで観察された。c B 25 m g / k g の組合せグループは、最もよい効果を示した (毎週およびQ 2 D 投薬c A につきそれぞれT / C = 0 . 1 3 および10)。より重要なことに、これらの2つの組合せグループは、各々の単一療法と比較して疾患制御の割合を有意に改善した。このように、わずか0 % および20 % の動物が、25 m g / k g のc B および14 m g / k g の (Q 2 D) または10 m g / k g (每週B I D) のc A のグループでそれぞれ疾患進行 (D P) を示した。対応する単一療法グループでは、25 m g / k g のc B で処置された70 % の動物、ならびに14 m g / k g (Q 2 D) または10 m g / k g (每週B I D) のc A * で処置した100 % および90 % の動物がD P を示した。

40

【0115】

図3：C o 5 8 4 1 初代ヒト異種移植片C R C モデルにおける用量依存的腫瘍成長阻害。

C o 5 8 4 1 初代ヒト腫瘍は、C R C の患者に由来し、ヌードマウスに異種移植した。腫瘍は、インビボで増殖し、あるインビボ継代由来の腫瘍組織を雄のヌードマウスの鼠径部のs . c . 移植に用いた。腫瘍が約0 . 1 c m ³ の大きさになった時に処置を開始した

50

。処置は、腫瘍が進行するまで継続した。腫瘍の直径および体重を毎週観察した。c A * を、14 mg / kg の6日から22日のQ2D×7（グループC、HおよびI）で又は10 mg / kg の6日、13日および20日の毎週BID×1で投薬した。c Bを、12.5 mg / kg（グループD、FおよびH）のQDまたは25 mg / kg（グループE、GおよびI）のQDのいずれかで投薬した。

【0116】

相乗的な組合せc A * およびc Bも、患者由来のNSCLC異種移植片モデル-Lu7187で確認した。このNSCLCモデルは、エルロチニブ、パクリタキセルおよびエトポシドに耐性であるが、一方で、セツキシマブおよびカルボプラチニンは中程度に有効である（T/C = 0.21 - 0.35）。c Bを毎日12.5（半MTD）および25 mg / kg（MTD）で7日から35日投薬した。c A（MTD）を毎週（7日、14日、21日および28日）に10 mg / kgのBID（MTD）を投薬した。

10

【0117】

上記のCRCモデルと同様に、単一薬剤としてのc Bは、c A * (T/C = 0.88；図4を参照のこと)よりもより効果的であった（12.5 mg / kg : T/C = 0.46；25 mg / kg : T/C = 0.31）。明確な相乗効果が組合せで観察され（T/C = 0.08）、結果的に、このモデルでの腫瘍成長の効果的な抑制をもたらした。25 mg / kgのc Bとの組合せにおけるc Aは結果的に3 PRおよび3 SDであったが、各々の単一療法グループで100%の動物が疾患進行を示した。毎週のc A * 投薬は、Q2D投薬スケジュールと同様の効能を示したが、より少ない体重減少を示した。

20

【0118】

明確な相乗効果が組合せで観察され（T/C = 0.08）、結果的に、このモデルにおける腫瘍成長の効果的な抑制をもたらした。25 mg / kgのc Bとの組合せにおけるc Aは、結果的に3 PRおよび3 SDであったが、各々の単一療法グループで100%の動物が疾患進行を示した。毎週のc A * 投薬が、Q2D投薬スケジュールと同様の効能を示したが、より少ない体重減少を示した。

【0119】

図4：Lu7187初代ヒト異種移植片NSCLCモデルにおける用量依存的腫瘍成長阻害。

Lu7187初代ヒト腫瘍は、NSCLCの患者に由来し、ヌードマウスに異種移植した。腫瘍は、インビポで増殖し、あるインビポ継代由来の腫瘍組織を雄のヌードマウスの鼠径部のs.c.移植に用いた。腫瘍が約0.1 cm³の大きさになった時に処置を開始した。処置は、腫瘍が進行するまで継続した。腫瘍の直径および体重を毎週観察した。c A * を、14 mg / kgの7日から25日のQ2D×10（グループC、HおよびI）で又は10 mg / kgの7日、14日および21日の毎週BID×1で投薬した。c Bを、12.5 mg / kg（グループD、FおよびH）のQDまたは25 mg / kg（グループE、GおよびI）の7日から35日のQDのいずれかで投薬した。

30

【0120】

c A * およびパクリタキセルの相乗的な組合せも、患者由来のNSCLC異種移植片モデル-Lu7187で確認した。このNSCLCモデルは、エトポシド、セツキシマブおよびエルロチニブに耐性である（T/C > 0.5）。単一薬物としてのパクリタキセルは、25 mg / kg（MTD）で非常に効果的であった。しかしながら、60%のマウスは、処置を停止した後に疾患進行を示した。対照的に、対応する組合せグループ（25 mg / kgのパクリタキセルおよび10 mg / kgのc A *）は完全な100%疾患制御の割合（30%の完全な腫瘍退縮および70%の部分的な退縮）を実際に示し、これはパクリタキセルと組合せてc Aを用いたことによる明確な相乗効果を示す。

40

【0121】

図5：Lu7343初代ヒト異種移植片NSCLCモデルにおける用量依存的腫瘍成長阻害。

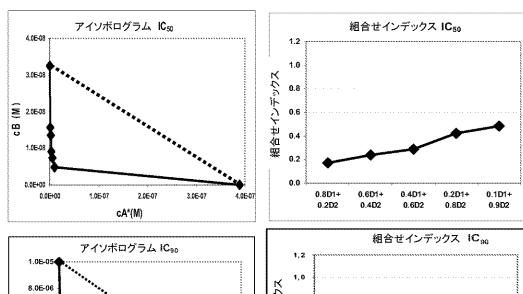
Lu7343初代ヒト腫瘍は、NSCLCの患者に由来し、ヌードマウスに異種移植し

50

た。腫瘍は、インビボで増殖し、あるインビボ継代由来の腫瘍組織を雄のヌードマウスの鼠径部の s . c . 移植に用いた。腫瘍が約 0.1 cm^3 の大きさになった時に処置を開始した。処置は、腫瘍が進行するまで継続した。腫瘍の直径および体重を毎週観察した。c A^{*} を、10 mg / kg の 15 日、22 日および 29 日の毎週 B I D × 1 で投薬した。パクリタキセルは、15 mg / kg または 25 mg / kg のいずれかで、14 日、21 日および 28 日に週に 1 回投薬した。

【図 1】

FIGURE 1/5

cA^{*} および cB の組合せに対するアイソプログラム IC50

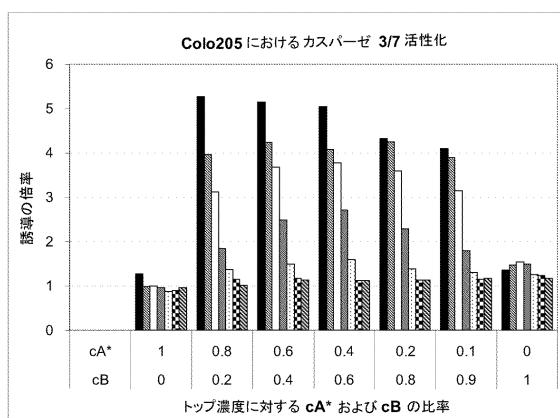
	D1 のみ	0.8D1+0.2D2	0.6D1+0.4D2	0.4D1+0.6D2	0.2D1+0.8D2	0.1D1+0.9D2	D2 のみ
MAPPING IC50	7.78E-02	2.38E-03	1.83E-03	1.52E-03	1.70E-03	1.73E-03	3.24E-03
cA [*] Con	3.89E-07	9.52E-09	5.49E-09	3.04E-09	1.70E-09	8.65E-10	0
cB Con	0	4.78E-09	7.32E-09	9.12E-09	1.38E-08	1.38E-08	3.24E-08

cA^{*} および cB の組合せに対するアイソプログラム IC50

	D1 のみ	0.8D1+0.2D2	0.6D1+0.4D2	0.4D1+0.6D2	0.2D1+0.8D2	0.1D1+0.9D2	D2 のみ
MAPPING IC50	1.00E+00	1.43E-01	9.49E-02	9.66E-02	9.77E-02	1.58E-01	1.00E+00
cA [*] Con	5.00E-06	5.72E-07	2.85E-07	1.93E-07	9.77E-08	7.90E-08	0
cB Con	0	2.85E-07	3.80E-07	5.80E-07	7.82E-07	1.42E-06	1.00E-05

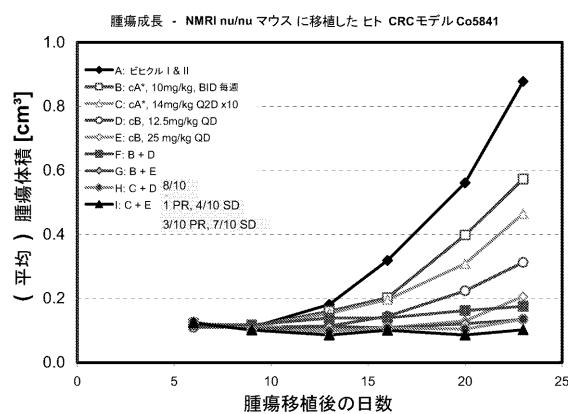
【図 2】

FIGURE 2/5



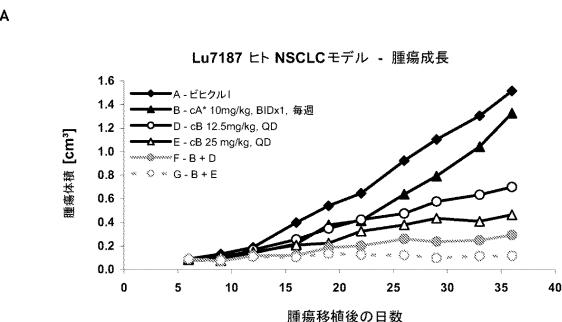
【図3】

FIGURE 3/5



【図4】

FIGURE 4/5

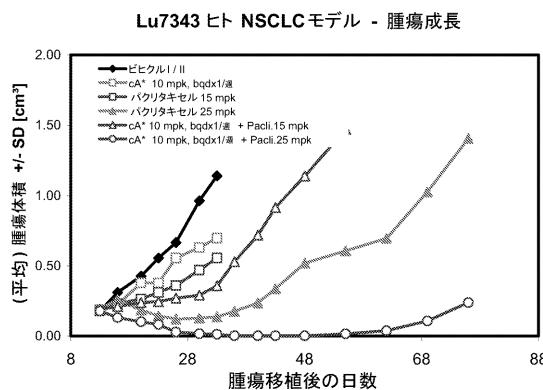


B

Lu7187 ヒト NSCLC モデル - 体重

【図5】

FIGURE 5/5



フロントページの続き

(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
(74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
(74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐
(74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
(72)発明者 ニンシュー・リュウ
ドイツ12203ベルリン、リモネンシュトラーセ28番
(72)発明者 アンドレア・ヘゲバルト
ドイツ10247ベルリン、アン・デン・エルデネア・ヘーフェン13番
(72)発明者 カーチャ・ハイケ
ドイツ14482ポツダム、ガルテンシュトラーセ15番

審査官 田村 直寛

(56)参考文献 國際公開第2010/034414 (WO, A1)
特表2010-511718 (JP, A)
特表2006-508063 (JP, A)
國際公開第2007/014011 (WO, A1)
國際公開第2009/129246 (WO, A1)
Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Oct 27;106(43):18351-6, Supporting information 1-15
Nat Med. 2008 Dec;14(12):1351-6
Clin Cancer Res. 2009 Jul 15;15(14):4649-64
Clin Cancer Res. 2009 Jul 15;15(14):4518-20
Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Nov 17;106(46):19503-8
Cancer Biol Ther. 2008 Feb;7(2):307-15

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31 / 00
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)