

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-507443

(P2014-507443A)

(43) 公表日 平成26年3月27日(2014.3.27)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/4196 (2006.01)	A 61 K 31/4196	4 C 06 3
A61K 31/661 (2006.01)	A 61 K 31/661	4 C 08 4
A61P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00	4 C 08 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 72 頁) 最終頁に続く

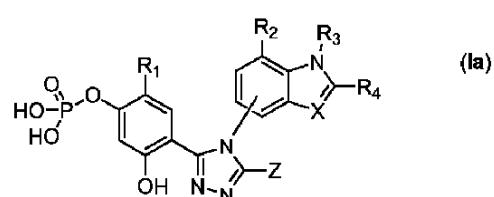
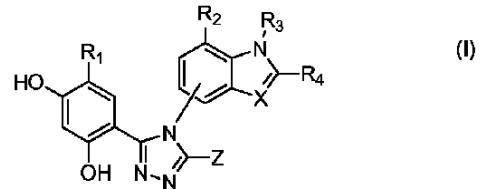
(21) 出願番号	特願2013-555547 (P2013-555547)	(71) 出願人	504151848 シンタ ファーマシューティカルズ コーポレーション アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン ハートウェル アベニュー 45
(86) (22) 出願日	平成24年2月23日 (2012. 2. 23)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(85) 翻訳文提出日	平成25年10月22日 (2013.10.22)	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/026268	(74) 代理人	100101373 弁理士 竹内 茂雄
(87) 國際公開番号	W02012/141796	(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修
(87) 國際公開日	平成24年10月18日 (2012.10.18)		
(31) 優先権主張番号	61/491,531		
(32) 優先日	平成23年5月31日 (2011. 5. 31)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/446,099		
(32) 優先日	平成23年2月24日 (2011. 2. 24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HSP90阻害化合物での前立腺癌治療

(57) 【要約】

前立腺癌を有する被検者へ以下の構造式によって表される化合物、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩の有効量を投与することを含んでなる、前立腺癌を有する被検者を治療するための方法。構造式に図示される可変基は、本明細書で定義される。

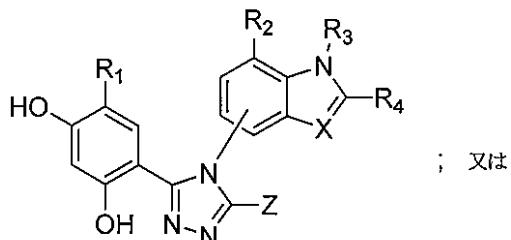


【特許請求の範囲】

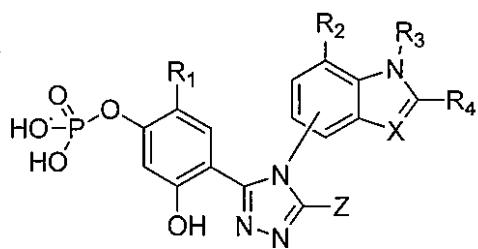
【請求項 1】

以下の構造式：

【化 1】



(I)



(Ia)

10

20

30

40

50

[式中：

Z は、 OH、 SH、 又は NH₂ であり；X は、 CR₄ 又は N であり；

R₁ は、 -H、 -OH、 -SH、 置換されていてもよいアルキル、 置換されていてもよいアルケニル、 置換されていてもよいアルキニル、 置換されていてもよいシクロアルキル、 置換されていてもよいシクロアルケニル、 置換されていてもよいヘテロシクリル、 置換されていてもよいアリール、 置換されていてもよいヘテロアリール、 置換されていてもよいアラルキル、 置換されていてもよいヘテロアラルキル、 ハロ、 シアノ、 ニトロ、 グアナジノ、 ハロアルキル、 ヘテロアルキル、 アルコキシ又はシクロアルコキシ、 ハロアルコキシ、 -NR₁₀R₁₁、 -OR₇、 -C(O)R₇、 -C(O)OR₇、 -C(S)R₇、 -C(O)SR₇、 -C(S)SR₇、 -C(S)OR₇、 -C(S)NR₁₀R₁₁、 -C(NR₈)OR₇、 -C(NR₈)R₇、 -C(NR₈)NR₁₀R₁₁、 -C(NR₈)SR₇、 -OC(O)R₇、 -OC(O)OR₇、 -OC(S)OR₇、 -OC(NR₈)OR₇、 -SC(O)R₇、 -SC(O)OR₇、 -SC(NR₈)OR₇、 -OC(S)R₇、 -SC(S)R₇、 -SC(S)OR₇、 -OC(O)NR₁₀R₁₁、 -OC(S)NR₁₀R₁₁、 -OC(NR₈)NR₁₀R₁₁、 -SC(S)NR₁₀R₁₁、 -OC(NR₈)R₇、 -SC(NR₈)R₇、 -C(O)NR₁₀R₁₁、 -NR₈C(O)R₇、 -NR₇C(S)R₇、 -NR₇C(S)OR₇、 -NR₇C(NR₈)R₇、 -NR₇C(O)NR₁₀R₁₁、 -NR₇C(S)NR₁₀R₁₁、 -NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁、 -SR₇、 -S(O)pR₇、 -OS(O)pR₇、 -OS(O)pOR₇、 -OS(O)pNR₁₀R₁₁、 -S(O)pOR₇、 -NR₈S(O)pR₇、 -NR₇S(O)pNR₁₀R₁₁、 -SS(O)pR₇、 -SS(O)pNR₁₀R₁₁、 -OP(O)(OR₇)₂、 又は -SP(O)(OR₇)₂ であり；

R₂ は、 -H、 -OH、 -SH、 -NR₇H、 -OR₁₅、 -SR₁₅、 -NHR₁₅、 -O(CH₂)_mOH、 -O(CH₂)_mSH、 -O(CH₂)_mNR₇H、 -S(C

$\text{H}_2\text{C}_m\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{SH}$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{H}$ 、 $-\text{OC(O)NR}_1$
 $-\text{NR}_1\text{R}_1$ 、 $-\text{SC(O)NR}_1\text{R}_1$ 、 $-\text{NR}_7\text{C(O)NR}_1\text{R}_1$ 、 $-\text{OC(O)}$
 $-\text{R}_7$ 、 $-\text{SC(O)R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C(O)R}_7$ 、 $-\text{OC(O)OR}_7$ 、 $-\text{SC(O)}$
 OR_7 、 $-\text{NR}_7\text{C(O)OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C(O)R}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C(O)R}_7$ 、
 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C(O)R}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C(O)OR}_7$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C(O)OR}_7$ 、
 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C(O)OR}_7$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C(O)NR}_1\text{R}_1$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C(O)}$
 $-\text{NR}_1\text{R}_1$ 、 $-\text{NR}_7\text{CH}_2\text{C(O)NR}_1\text{R}_1$ 、 $-\text{OS(O)pR}_7$ 、 $-\text{S}$
 S(O)pR_7 、 $-\text{NR}_7\text{S(O)pR}_7$ 、 $-\text{OS(O)pNR}_1\text{R}_1$ 、 $-\text{SS(O)}$
 $-\text{pNR}_1\text{R}_1$ 、 $-\text{NR}_7\text{S(O)pNR}_1\text{R}_1$ 、 $-\text{OS(O)pOR}_7$ 、 $-\text{S}$
 S(O)pOR_7 、 $-\text{NR}_7\text{S(O)pOR}_7$ 、 $-\text{OC(S)R}_7$ 、 $-\text{SC(S)R}_7$ 、
 $-\text{NR}_7\text{C(S)R}_7$ 、 $-\text{OC(S)OR}_7$ 、 $-\text{SC(S)OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C(S)O}$
 R_7 、 $-\text{OC(S)NR}_3\text{OR}_3$ 、 $-\text{SC(S)NR}_1\text{R}_1$ 、 $-\text{NR}_7\text{C(S)N}$
 R_1R_1 、 $-\text{OC(NR}_8\text{)R}_7$ 、 $-\text{SC(NR}_8\text{)R}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C(NR}_8\text{)R}$
 7 、 $-\text{OC(NR}_8\text{)OR}_7$ 、 $-\text{SC(NR}_8\text{)OR}_7$ 、 $-\text{NR}_7\text{C(NR}_8\text{)OR}_7$ 、
 $-\text{OC(NR}_8\text{)NR}_1\text{R}_1$ 、 $-\text{SC(NR}_8\text{)NR}_1\text{R}_1$ 、又は $-\text{NR}_7\text{C(NR}_8\text{)NR}_1\text{R}_1$ であり；
10

R_3 は、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、-C(O)R₇、-(CH₂)_mC(O)OR₇、-C(O)OR₇、-OC(O)R₇、-C(O)NR₁₀R₁₁、-S(O)_pR₇、-S(O)_pOR₇、又は-S(O)_pNR₁₀R₁₁であり；

R_4 は、 - H、 - OH、 置換されていてもよいアルキル、 置換されていてもよいアルケニル、 置換されていてもよいアルキニル、 置換されていてもよいシクロアルキル、 置換されていてもよいシクロアルケニル、 置換されていてもよいヘテロシクリル、 置換されていてもよいアリール、 置換されていてもよいヘテロアリール、 置換されていてもよいアラルキル、 置換されていてもよいヘテロアラルキル、 ヒドロキシアルキル、 アルコキシアルキル、 ハロ、 シアノ、 ニトロ、 グアナジノ、 ハロアルキル、 ヘテロアルキル、 $-C(O)R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-C(O)NR_{10}R_{11}$ 、 $-NR_8C(O)R_7$ 、 $-SR_7$ 、 $-S(O)_pR_7$ 、 $-OS(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pOR_7$ 、 $-NR_8S(O)_pR_7$ 、 $-S(O)_pNR_{10}R_{11}$ であるか又は、 R_3 と R_4 は、 それらが付く炭素原子と一緒にになって、 置換されていてもよいシクロアルケニル、 置換されていてもよいアリール、 置換されていてもよいヘテロシクリル、 又は置換されていてもよいヘテロアリールを形成し：

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

$R_{1,0}$ と $R_{1,1}$ は、それぞれの出現につき、独立して、-H、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、又は置換されていてもよいヘテロアラルキルである；又は $R_{3,0}$ と $R_{3,1}$ は、それらが付く窒素と一緒にになって、置換されていてもよいヘテロシクリル又は置換されていてもよいヘテロアリールを形成し：

R₁₋₅ は、それぞれの出現につき、独立して、低級アルキルであり； 50

p は、それぞれの出現につき、独立して、1又は2であり；そして
 mは、それぞれの出現につき、独立して、1、2、3、又は4である]によって表されるトリアゾロン化合物、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩の約2mg/m²～約260mg/m²の量を投与することを含んでなる、前立腺癌を有する被検者を治療する方法。

【請求項2】

トリアゾロン化合物が：

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルリン酸ナトリウム、

2 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 4 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、

4 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 5 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルニ水素リン酸塩、

4 - (4 - (1 ' , 3 ' - ジヒドロスピロ [[1 , 3] ジオキソラン - 2 , 2 ' - インデン] - 5 ' - イル) - 5 - メルカプト - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、

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

4 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 5 - (フェニルアミノ) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、

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

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

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

4 - (4 - ((2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシン - 6 - イル) メチル) - 5 - ヒドロキシ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、

4 - (4 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 3 - ヒドロキシフェニルニ水素リン酸塩、及び

4 - (4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 4

10

20

30

40

50

H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - エチル - 5 - ヒドロキシフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩からなる群より選択される、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

前立腺癌を有する被検者へ 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の約 2 mg / m² ~ 約 260 mg / m² の量を投与することを含んでなる、前立腺癌を有する被検者を治療するための方法。

【請求項 4】

前立腺癌を有する被検者へ 5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の約 2 mg / m² ~ 約 260 mg / m² の量を投与することを含んでなる、前立腺癌を有する被検者を治療するための方法。

【請求項 5】

前立腺癌を有する被検者がドセタキセルベースの化学療法で以前に治療された、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項の方法。

【請求項 6】

投与されるトリアゾロン化合物の量が約 75 mg / m² ~ 約 260 mg / m² である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項の方法。

【請求項 7】

投与されるトリアゾロン化合物の量が約 100 mg / m² ~ 約 260 mg / m² である、請求項 6 の方法。

【請求項 8】

投与されるトリアゾロン化合物の量が約 125 mg / m² ~ 約 260 mg / m² である、請求項 7 の方法。

【請求項 9】

投与されるトリアゾロン化合物の量が約 150 mg / m² ~ 約 260 mg / m² である、請求項 8 の方法。

【請求項 10】

投与されるトリアゾロン化合物の量が約 175 mg / m² ~ 約 260 mg / m² である、請求項 9 の方法。

【請求項 11】

投与されるトリアゾロン化合物の量が、約 75 mg / m² 、約 85 mg / m² 、約 100 mg / m² 、約 110 mg / m² 、約 115 mg / m² 、約 120 mg / m² 、約 145 mg / m² 、約 150 mg / m² 、約 175 mg / m² 、約 180 mg / m² 、約 215 mg / m² 、又は約 260 g / m² である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項の方法。

【請求項 12】

トリアゾロン化合物が静脈内注入によって投与される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項の方法。

【請求項 13】

注入が末梢静脈内注入である、請求項 12 の方法。

【請求項 14】

トリアゾロン化合物が 60 分にわたって注入される、請求項 13 の方法。

【請求項 15】

1 以上の追加の治療薬剤を投与することをさらに含んでなる、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

追加の治療薬剤がパクリタキセル類似体である、請求項 15 の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

パクリタキセル類似体がドセタキセルである、請求項 16 の方法。

【請求項 18】

前立腺癌を有する被検者ヘドセタキセルの有効量と 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量を投与することを含んでなる、前立腺癌を有する被検者を治療する方法。

【請求項 19】

前立腺癌を有する被検者ヘドセタキセルの有効量と 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の相乗作用量を投与することを含んでなる、前立腺癌を有する被検者を治療する方法。

10

【請求項 20】

前立腺癌を有する被検者ヘドセタキセルの相乗作用量と 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の相乗作用量を投与することを含んでなる、前立腺癌を有する被検者を治療する方法。

20

【請求項 21】

前立腺癌が、転移性前立腺癌、転移性ホルモン抵抗性前立腺癌、又は転移性去勢抵抗性前立腺癌である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項の方法。

【請求項 22】

前立腺癌がドセタキセルベースの化学療法で以前に治療された、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連特許出願への相互参照

30

本出願は、米国仮特許出願番号： 61 / 446 , 099 (2011 年 2 月 24 日出願) 及び 61 / 491 , 531 (2011 年 5 月 31 日出願) に対する優先権の利益を主張する。これら出願のそれぞれの内容は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

悪性の癌細胞を引き起こすゲノム異常を解明することにおいて多大な進展がなされてきたものの、現行の利用可能な化学療法は依然として不満足であって、癌と診断された患者の大多数でその予後は依然として暗い。ほとんどの化学療法剤は、悪性腫瘍の表現型の発現に関与すると考えられる特定の分子標的に作用する。しかしながら、複雑なシグナル伝達経路のネットワークが細胞増殖を調節していて、大多数の悪性腫瘍は、これらの経路における多数の遺伝的異常によって促進される。故に、癌を有する患者を治すのに、1 つの分子標的に作用する治療薬剤が完全に有効である可能性が低いのである。

40

【0003】

熱ショックタンパク質 (HSP) は、上昇温度と、紫外線のような他の環境ストレスに応答して上方調節される 1 群のシャペロンタンパク質である。 HSP は、他の細胞タンパク質 (クライアントタンパク質と呼ばれる) ヘシャペロンとして作用し、その適切な折り畳み及び修復を促進し、誤って折り畳まれたクライアントタンパク質の再折り畳みに役立つ。いくつかの知られた HSP のファミリーがあって、それぞれがそれ自身のクライアントタンパク質のセットを有する。 Hsp90 ファミリーは、最も豊富な HSP ファミリー

50

の1つであって、ストレス下にない細胞において約1～2%のタンパク質を占めて、ストレス下の細胞では約4～6%へ増加する。Hsp90の阻害は、ユビキチンプロテアソーム経路を介したそのクライアントタンパク質の分解をもたらす。他のシャペロンタンパク質と異なり、Hsp90のクライアントタンパク質は、ほとんどがシグナル伝達に関与するプロテインキナーゼ又は転写因子であって、そのクライアントタンパク質のいくつかは、癌の進行に関与することが示されてきた。

【発明の概要】

【0004】

今回、ある種のトリアゾロンHsp90阻害剤が、転移性前立腺癌、転移性ホルモン抵抗性前立腺癌、又は転移性去勢抵抗性前立腺癌、又はドセタキセルベースの化学療法で以前に治療された前立腺癌といった前立腺癌のある患者を治療するのに特に有効であることを見出した。

10

【0005】

本発明の方法は、式(I)若しくは(Ia)のHsp90阻害化合物又は表1若しくは2中の化合物、又はそれらの医薬的に許容される塩又は互変異性体を前立腺癌の治療に利用する。

【0006】

1つの態様において、該方法には、前立腺癌を有する被検者へ式(I)若しくは(Ia)のトリアゾロン化合物又は表1若しくは2中の化合物の約2mg/m²～約500mg/m²の量を投与する工程が含まれる。1つの態様では、式(I)若しくは(Ia)又は表1若しくは2中の化合物を毎週投与してよい。1つの態様では、式(I)若しくは(Ia)又は表1若しくは2中の化合物を週2回投与してよい。1つの態様では、該化合物を約3週間投与してよい。別の態様では、約7日の無投薬の後で週2回、3週間の投与を繰り返してよい。1つの態様では、約7日の無投薬の後で週2回の投与を2回以上繰り返してよい。これらの態様のいずれにおいても、トリアゾロン化合物は、3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、その医薬的に許容される塩であり得る。これらの態様のいずれにおいても、トリアゾロン化合物は、5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、その医薬的に許容される塩であり得る。

20

【0007】

また、ある種のトリアゾロンHsp90阻害剤とタキサンの組合せが前立腺癌を有する被検者を治療するのに驚くほど有効であることが見出されている。本明細書に開示する特別な組合せ療法は、ほとんど副作用のない有意な抗癌効果を示すことによって、驚くべき生物学的活性を証明する。1つの態様において、この組合せには、3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、その医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物とタキサンが含まれる。1つの態様において、この組合せには、3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、その医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物とドセタキセルが含まれる。1つの態様において、この組合せには、5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、その医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物とドセタキセルが含まれる。1つの態様において、この組合せには、5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、その医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物とドセタキセルが含まれる。

40

50

【0008】

別の態様において、前立腺癌を有する被検者を治療する組合せ方法には、本明細書に記載のHsp90阻害剤とタキサンの有効量を該被検者へ投与する工程が含まれる。1つの態様において、Hsp90阻害剤とタキサンの投与は、同時になされる。別の態様において、Hsp90阻害剤とタキサンの投与は、連続的になされる。これらの態様のいずれにおいても、タキサンは、ドセタキセル、パクリタキセル、又はAbraxane(登録商標)であり得る。これらの態様のいずれにおいても、Hsp90阻害剤は、式(I)若しくは(Ia)によって表される化合物、又は表1若しくは表2中の化合物である。これらの態様のいずれにおいても、Hsp90阻害剤は、3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物であり得る。これらの態様のいずれにおいても、Hsp90阻害剤は、5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、その医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物であり得る。

10

【0009】

1つの態様において、本方法には、本明細書に記載のHsp90阻害剤の、タキサンと組み合わせて前立腺癌を治療するための医薬の製造への使用が含まれる。

【0010】

ある態様において、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載のHsp90阻害化合物のタキサンとの組成物をその必要な被検者における前立腺癌の治療に提供する。

20

【0011】

別の態様において、本方法にはまた、式(I)若しくは(Ia)の化合物又は表1若しくは2中の化合物で治療されている前立腺癌を有する被検者の治療応答をモニターすることが含まれ、該方法は、(a)前記化合物での治療の前に、該被検者に由来する生体試料中のマスピン(maspin)のレベルを定量すること；(b)該化合物の投与の間又は後での時点で、該被検者に由来する生体試料中のマスピンのレベルを定量すること；及び(c)治療の間又は後での該被検者に由来する生体試料中のマスピンのレベルを治療前のそれと比較することを含んでなり、ここで生体試料中のマスピンレベルの増加は、トリアゾロン化合物での治療に対する陽性応答の指標となる。1つの態様において、該被検者は、3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、その医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物で治療することができる。1つの態様において、該被検者は、5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、その医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物で治療することができる。

30

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、ガネテスピブ(ganetespib)(化合物1)又は17-AAGでの処理後のPC3及びDU145の細胞周期分析を示す。

40

【図2】図2は、ガネテスピブ又は17-AAGがPCa細胞中の様々な濃度でアポトーシスを誘発したこと示す。

【図3】図3は、前立腺癌細胞がガネテスピブ又は17-AAGで24時間処理されて、顕微鏡検査(左パネル)、FACSによるアネキシンV I染色、又は全体/ホスホMCL-1(抗アポトーシスBc1-2ファミリータンパク質)の発現についてのウェスタンプロットによって分析されたことを示す。

【図4】図4は、ガネテスピブ又は17-AAGでの24時間処理によって、AR依存性前立腺癌細胞であるLNCaP細胞の多重発癌性Hsp90クライアントタンパク質が破壊されたことを示す。

50

【図5】図5は、ガネスピブ又は17-AA Gでの24時間処理によって、AR依存性前立腺癌細胞である22Rv1細胞の多重発癌性Hsp90クライアントタンパク質が破壊されたことを示す。

【図6】図6は、ガネスピブ又は17-AA Gでの24時間処理によって、AR依存性前立腺癌細胞であるDU145細胞の多重発癌性Hsp90クライアントタンパク質が破壊されたことを示す。

【図7】図7は、LNCaPの前立腺癌細胞における、指定の薬物量と時間でのガネスピブ又は17-AA Gでの処理後のHsp90クライアントタンパク質の動態応答を示す。
10

【図8】図8は、DU145の前立腺癌細胞における、指定の薬物量と時間でのガネスピブ又は17-AA Gでの処理後のHsp90クライアントタンパク質の動態応答を示す。

【図9】図9は、PC3の前立腺癌細胞における、指定の薬物量と時間でのガネスピブ又は17-AA Gでの処理後のHsp90クライアントタンパク質の動態応答を示す。

【図10】図10は、ガネスピブがマスター細胞周期レギュレーターのCDK1とDNA損傷チェックポイントのCHK1を不安定にしたことを示す。

【図11】図11は、PC3細胞の殺傷において、AZD-7762によるCHKシグナル伝達の阻害がガネスピブと相乗していたことを示す。

【図12】図12は、PC3異種移植片をヌードマウスへ移植して、ガネスピブ、150mg/kgで週1回、又は50mg/kgで週2回、4週間での処理を続けたことを示す。ガネスピブは、担体に対して強力な単剤活性を示して、%T/C値は、それぞれ17、3であった。
20

【図13】図13は、ガネスピブによるHsp90の阻害がDU-145前立腺癌細胞においてJAK/STAT経路の内因性でサイトカイン媒介性の活性化、並びにマイトイエンシグナル伝達を破壊することを示す。示したように、DU-145前立腺癌細胞をIL-6の非存在又は存在下にガネスピブで処理して、ウェスタンプロットによって分析した。

【図14】図14は、ガネスピブが強力な単剤活性を発揮することを示す。

【図15】図15は、ガネスピブ、ドセタキセル、又はこの2剤の組合せで72時間処理したDU-145細胞と、アラマーブルー(alamarBlue)による細胞生存度の定量を示し、この組合せ処理の有意な利益を示唆する。
30

【図16】図16は、ガネスピブ、ドセタキセル、又はこの2剤の組合せで1日目と2日目に1時間処理したLNCaP細胞を示す。24時間後、生存度を顕微鏡検査によって評価した。両剤への短い曝露のほうがいずれかの薬剤単独よりもずっと大きな細胞死を示す。

【図17】図17は、DU-145細胞におけるガネスピブとドセタキセルの同時処理についての正規化アイソボログラムであって、この組合せ処理の相乗効果を示唆する。

【図18】図18は、活性炭処理済培地において24時間培養してから、10nMアンドロゲン(R1881)の非存在又は存在下に250nMガネスピブ、1μMゲルダナマイシン(GA)、又は担体で24時間処理したLNCaP細胞について例証する。
40

【図19】図19は、0、10、又は25nMのガネスピブで24時間処理した22Rv1細胞を示す。AR、リン酸化及び全AKT、PARP、及びGAPDHに対する抗体を使用して、細胞溶解液を免疫プロットした。全長ARと末端切断V7受容体アイソフォームの発現を矢印により示す。

【図20】図20は、3ngのpCR3.1-AR又は0.5ngのpCR3.1-ARV7のプラスミドで一過的にトランスフェクトしてそれぞれ全長ARタンパク質とV7末端切断ARタンパク質の発現を誘導したHeLa細胞を示す。感染から24時間後、示すように、細胞を10nM R1881、1mM GA、又は250nMガネスピブで処理した。細胞溶解液をSDS-PAGEによって分離して、抗AR抗体で免疫プロットした。抗アクチン抗体を使用して、全タンパク質レベルを定量した。
50

【発明を実施するための形態】

【0013】

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

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

【0014】

本明細書に使用するように、「アルケニル」という用語は、2～10個の炭素原子を有して少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、直鎖又は分岐鎖、非環式の炭化水素を意味する。代表的な直鎖(C₂-C₁₀)アルケニルと分岐鎖(C₂-C₁₀)アルケニルには、ビニル、アリル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブチレン、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-メチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、2,3-ジメチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、3-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル、3-デセニル、等が含まれる。本明細書に記載の化合物に含まれるアルケニル基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。20

【0015】

本明細書に使用するように、「アルキニル」という用語は、2～10個の炭素原子を有して少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する、直鎖又は分岐鎖、非環式の炭化水素を意味する。代表的な直鎖アルキニルと分岐鎖アルキニルには、アセチレン、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、2-ヘプチニル、6-ヘプチニル、1-オクチニル、2-オクチニル、7-オクチニル、1-ノニニル、2-ノニニル、8-ノニニル、1-デシニル、2-デシニル、9-デシニル、等が含まれる。本明細書に記載の化合物に含まれるアルキニル基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。30

【0016】

本明細書に使用するように、「シクロアルキル」という用語は、3～20個の炭素原子を有する、飽和、単環式又は多環式、非芳香族の炭化水素を意味する。代表的なシクロアルキルには、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、オクタヒドロペントレニル、等が含まれる。本明細書に記載の化合物に含まれるシクロアルキル基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。40

【0017】

本明細書に使用するように、「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合をその環系に有して3~20個の炭素原子を有する、単環式又は多環式、非芳香族の炭化水素を意味する。代表的なシクロアルケニルには、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘptaトリエニル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、シクロオクタトリエニル、シクロオクタテトラエニル、シクロノネニル、シクロノナジエニル、シクロデセニル、シクロデカジエニル、1,2,3,4,5,8-ヘキサヒドロナフタレニル、等が含まれる。本明細書に記載の化合物に含まれるシクロアルケニル基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。

10

【0018】

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

20

【0019】

本明細書に使用するように、「低級」という用語は、4個までの原子を有する基に関連する。例えば、「低級アルキル」は、1~4個の炭素原子を有するアルキル残基を意味し、「低級アルコキシ」は、「-O-(C₁-C₄)アルキル」を意味して、「低級アルケニル」又は「低級アルキニル」は、2~4個の炭素原子を有するアルケニル又はアルキニル残基を意味する。

30

【0020】

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

30

【0021】

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

【0022】

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

【0023】

本明細書に使用するように、「芳香族環」又は「アリール」という用語は、6~15個の炭素原子を含有して、少なくとも1つの環が芳香族である、単環式又は多環式の炭化水素を意味する。好適なアリール基の例には、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、及びナフチル、並びに、5,6,7,8-テトラヒドロナフチルのようなベンゾ縮合炭素環式部分が含まれる。本明細書に記載の化合物に含まれるアリール基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。1つの態様において、アリール基は、本明細書において「(C₆)アリール」と呼ばれる、6個の炭素原子を含む単環式の環である。

40

【0024】

本明細書に使用するように、「アラルキル」という用語は、別の基へ(C₁-C₆)アルキレン基によって付加するアリール基を意味する。代表的なアラルキル基には、ベンジ

50

ル、2-フェニル-エチル、ナフト-3-イル-メチル、等が含まれる。本明細書に記載の化合物に含まれるアラルキル基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。

【0025】

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

10

20

30

40

【0026】

本明細書に使用するように、「複素芳香族」、「ヘテロアリール」という用語、又は類似の用語は、少なくとも1つの環が芳香族である、少なくとも1つのヘテロ原子を含有する単環式又は多環式の不飽和残基を意味する。多環式ヘテロアリール環は、少なくとも1つのヘテロ原子を含有しなければならないが、多環式ヘテロアリール部分のすべての環がヘテロ原子を含有するに及ばない。それぞれのヘテロ原子は、窒素(これは、酸化(例、N(O))又は四級化され得る)、酸素、及びイオウ(スルホキシド及びスルホンが含まれる)より独立して選択される。代表的なヘテロアリール基には、ピリジル、1-オキソ-ピリジル、フラニル、ベンゾ[1,3]ジオキソリル、ベンゾ[1,4]ジオキシニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソキノリニル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、インドリジニル、イミダゾピリジル、テトラゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、キナゾリニル、ブリニル、ピロロ[2,3]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4]ピリミジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、及びベンゾチエニルが含まれる。1つの態様において、複素芳香族環は、5~8員の単環式ヘテロアリール環より選択される。複素芳香族環又はヘテロアリール環の付加点は、炭素原子でもヘテロ原子でもよい。本明細書に記載の化合物に含まれるヘテロアリール基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。本明細書に使用するように、「(C₅)ヘテロアリール」という用語は、該環の少なくとも1つの炭素原子が、例えば、酸素、イオウ、又は窒素のようなヘテロ原子に置き換わっている、5員の複素芳香族環を意味する。代表的な(C₅)ヘテロアリールには、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピラジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、等が含まれる。本明細書に使用するように、「(C₆)ヘテロアリール」という用語は、該環の少なくとも1つの炭素原子が、例えば、酸素、イオウ、又は窒素のようなヘテロ原子に置き換わっている、6員の芳香族複素環式環を意味する。代表的な(C₆)ヘテロアリールには、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、等が含まれる。

50

【0027】

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

【 0 0 2 8 】

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

【 0 0 2 9 】

本明細書に使用するように、「ヘテロアルキル」という用語は、その鎖中の内部炭素原子の1以上がヘテロ原子に置き換わっている直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。例えば、ヘテロアルキルは、式：- [CH₂]_x - Z - [CH₂]_y [CH₃]によって表され、ここで、xは、正の整数であり、yは、ゼロ又は正の整数であり、Zは、O、NR、S、S(O)、又はS(O)₂であって、ここで炭素原子の置換は、不安定な化合物をもたらさない。本明細書に記載の化合物に含まれるヘテロアルキル基は、1以上の置換基で置換されていてもよい。

[0 0 3 0]

[0 0 3 1]

それぞれの R^{2-8} 、 R^{2-9} 、及び R^{4-0} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリ

ール、アラルキル、又はヘテロアラルキルであり、ここで R^{2-8} 、 R^{2-9} 、又は R^{4-0} によって表されるそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルは、独立して置換されていてもよい。

【0032】

それぞれの R^{4-1} 及び R^{4-3} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、又はヘテロアラルキルであり、ここで R^{4-1} 又は R^{4-3} によって表されるそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、及びヘテロアラルキルは、独立して未置換であってもよい。

10

【0033】

それぞれの R^{4-2} は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-C(O)R⁴⁻³、-C(O)NR²⁻⁸R²⁻⁹、-S(O)_pR⁴⁻³、又は-S(O)_pNR²⁻⁸R²⁻⁹ であり、ここで R^{4-2} によって表されるそれぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、及びヘテロアラルキルは、独立して置換されていてもよい。

【0034】

20

変数 k は、0、1、又は2である。

【0035】

ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基が窒素原子を含有する場合、それは、置換されていても未置換でもよい。ヘテロアリール基の芳香族環中の窒素原子が置換基を有する場合、その窒素は、酸化されていても四級窒素であってもよい。

【0036】

本明細書に記載の化合物は、本明細書においてその化学構造及び/又は化学名によって明確化される。化合物が化学構造と化学名の両方によって言及されて、化学構造と化学名が抵触する場合は、化学構造が化合物の本体を決定する。

【0037】

30

安定した構造をもたらす置換基の選択及び組合せだけが考慮される。そのような選択及び組合せは、当業者に明らかであって、過度な実験なしに決定され得る。

【0038】

本明細書に使用するように、「被検者」、「患者」及び「哺乳動物」という用語は、可換的に使用される。「被検者」及び「患者」という用語は、動物（例えは、ニワトリ、ウズラ、七面鳥のようなトリ、又は哺乳動物）、好ましくは、非靈長動物（例、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、モルモット、ラット、ネコ、イヌ、及びマウス）及び靈長動物（例、サル、チンパンジー、及びヒト）が含まれる哺乳動物、より好ましくはヒトに言及する。1つの態様において、被検者は、家畜動物（例、ウマ、ウシ、ブタ、又はヒツジ）、又はペット（例、イヌ、ネコ、モルモット、又はウサギ）のような非ヒト動物である。好ましい態様において、被検者は、ヒトである。

40

【0039】

本明細書に使用するように、「本発明の化合物（複数）」、「トリアゾロン化合物」という用語、又は類似の用語は、式(I)若しくは(Ia)のいずれもの化合物、又は表1又は表2中の化合物、又はその医薬的に許容される塩を意味する。

【0040】

本明細書に使用するように、「医薬的に許容される塩」という用語は、カルボン酸官能基のような酸性官能基を有する、式(I)若しくは(Ia)のいずれもの化合物、又は表1又は表2中の化合物と医薬的に許容される無機又は有機塩基より製造される塩を意味する。好適な塩基には、ナトリウム、カリウム、及びリチウムのようなアルカリ金属の水酸

50

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

10

20

30

40

50

【0041】

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

【0042】

本明細書に使用するように、「有効量」という用語は、疾患又は障害の重症度、継続期間、進行、又は発現を低下させるか又は改善する、疾患又は障害の発現を遅らせる、疾患又は障害の進展を遅延させるか又は停止させる、疾患又は障害の退縮を引き起こす、疾患又は障害に関連した症状の再発、発症、発現、又は進行を防ぐか又は遅らせる、又は別の療法の治療効果(複数)を高めるか又は改善するのに十分である、本明細書に記載の化合物の量を意味する。被検者へ投与される化合物の正確な量は、投与の形式、疾患又は状態の種類及び重症度、並びに、健康全般、年齢、性別、体重、及び耐薬性といった被検者の特性に依存するものである。例えば、増殖性の疾患又は障害では、有効量の決定は、細胞増殖の度合い、重症度、及び型にも依存する。当業者は、上記や他の因子に依拠して、適正な投与量を決定することができよう。他の治療薬剤と同時投与される場合(例えば、抗癌剤と同時投与される場合)、どの追加治療薬剤(複数)の「有効量」も、使用する薬物の種類に依存するものである。承認済みの治療薬剤については好適な投与量が知られていて、当業者は、被検者の状態、治療される状態(複数)の種類、及び使用されている本明細書に記載の化合物の量に従って調整することができる。量が明白に注記されない症例では、有効量を仮定すべきである。本明細書に記載の化合物の有効量の非限定的な例を本明細書の下記に提供する。具体的な態様において、前立腺癌又はその1以上の症状を治療する、管理する、又は改善する方法には、その必要な被検者へ本明細書に記載の1以上の化

合物の少なくとも 25 mg / kg、少なくとも 50 mg / kg、少なくとも 75 mg / kg、少なくとも 100 mg / kg、少なくとも 125 mg / kg、少なくとも 150 mg / kg、又は少なくとも 200 mg / kg、又はそれ以上の用量を毎日 1 回、2 日毎に 1 回、3 日毎に 1 回、4 日毎に 1 回、5 日毎に 1 回、6 日毎に 1 回、7 日毎に 1 回、8 日毎に 1 回、10 日毎に 1 回、2 週毎に 1 回、3 週毎に 1 回、又は 1 ヶ月に 1 回投与することができる。この 1 日用量は、単一の分量で投与することができる。あるいは、1 日用量を数分量（典型的には、等しい分量）へ分割して、1 日につき 2 回、3 回、4 回、又はそれ以上の回数で投与することができる。

【0043】

前立腺癌又はその 1 以上の症状を治療する、管理する、又は改善するために使用されてきたか又は現在使用されている、本明細書に記載のトリアゾロン化合物の化合物以外の治療薬剤の投与量は、本発明の組合せ療法において使用することができる。好ましくは、この組合せ療法において使用されるそれぞれ個別の治療薬剤の投与量は、疾患又は障害又はその 1 以上の症状を治療する、管理する、又は改善するために独立的に与えられる場合の個々の治療薬剤の用量より低い。前立腺癌又はその 1 以上の症状の治療、管理、又は改善に現在使用されている治療薬剤の推奨投与量は、当該技術分野のどの参考文献からも入手することができる。例えば、「グッドマン・ギルマンの薬理書 (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics)」第9版 (Hardman, et al. 監修、ニューヨーク：マクグローヒル (1996))；「米国医薬品集 (Physician's Desk Reference)」第57版 (メディカル・エコノミクス社、ニュージャージー州モントベール (2003)) を参照のこと。

10

20

30

40

50

【0044】

本明細書に使用するように、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、1 以上の療法（例、本明細書に記載の化合物のような 1 以上の治療薬剤）の投与により生じる、疾患又は障害の進行、重症度、及び / 又は継続期間の低下又は改善、疾患又は障害の発現の遅延、又は疾患又は障害の 1 以上の症状（好ましくは、1 以上の識別可能な症状）の改善を意味する。「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語には、疾患又は障害を発症するリスクの低下と、疾患又は障害の再発の遅延又は阻害も含まれる。具体的な態様において、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、必ずしも患者によって識別可能ではない、腫瘍の増殖のような、疾患又は障害の少なくとも 1 つの測定可能な身体パラメータの改善を意味する。他の態様において、「治療する」、「治療」及び「治療すること」という用語は、身体的には識別可能な症状の安定化による、生理学的には身体パラメータの安定化による、又はその両方による、疾患又は障害（例、前立腺癌）の進行の阻害を意味する。別の態様では、増殖性の疾患又は障害を「治療する」、その「治療」、及びそれを「治療すること」という用語は、腫瘍サイズ又は癌性細胞数の低下又は安定化、及び / 又は腫瘍形成の遅延を意味する。

【0045】

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

【0046】

本明細書に使用するように、「相乗的」という用語は、一緒にになるときに、個々の療法の相加効果より有効である、本明細書に記載の化合物と別の治療薬剤の組合せに言及する。療法の組合せ（例、治療薬剤の組合せ）の相乗効果は、治療薬剤（複数）の 1 以上のより低い投与量、及び / 又は疾患又は障害（例、癌）のある被検者への薬剤（複数）のより低頻度の投与の使用を可能にする。本明細書に記載のトリアゾロン化合物のタキサンとの

組合せ療法は、とりわけ、その治療薬のより低い頻度の投与を可能にする可能性がある。1以上の治療薬剤のより低い投与量を利用する、及び／又は治療薬剤をより低い頻度で投与する能力は、疾患又は障害の治療における療法の効力を低下させること無く、該薬剤の被検者への投与に関連した毒性を低下させる可能性がある。加えて、相乗効果は、疾患又は障害（例、癌）の予防、管理、又は治療において、向上した薬剤の効力をもたらす可能性がある。最後に、組合せ療法の相乗効果は、一方の治療薬剤単独の使用に関連した有害又は望まれない副作用を回避又は抑制する場合がある。

【0047】

本明細書に使用するように、「組み合わせて」という用語は、1より多い治療薬剤の使用に関連する。「組み合わせて」という用語の使用は、癌に罹患した被検者へ治療薬剤を投与するときの順序を制限しない。本明細書に記載の化合物のような第一治療薬剤は、抗癌剤のような第二治療薬剤又は治療の前立腺癌を有する被検者への投与に先立って（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、又は12週前に）、それと同時に、又はそれに続いて（例、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、又は12週後に）投与することができる。

10

【0048】

本明細書に使用するように、「療法（複数）」及び「療法」という用語は、癌の予防、治療、管理、又は改善に使用し得るあらゆるプロトコール（複数）、方法（複数）、及び／又は薬剤（複数）に言及し得る。

20

【0049】

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

【0050】

本明細書に使用するように、「前立腺癌」、「転移性前立腺癌」、「ホルモン難治性前立腺癌」、「転移性ホルモン抵抗性前立腺癌」、「ホルモン非依存性前立腺癌」、「ホルモン依存性前立腺癌」、又は「転移性去勢抵抗性前立腺癌」という用語は、当該技術分野でのその通常の意味を担う。知られているように、前立腺癌は、米国における男性の癌関連死の第二の主因である。例えば、Jemal et al (2010), Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 60 277-300 を参照のこと。この癌種の顕著な特徴は、前立腺腫瘍がその発症、増殖、及び存続についてアンドロゲンに決定的に依存していて、その形質転換効果がアンドロゲン受容体（AR）シグナル伝達軸の活性化を介して主に媒介されることである。例えば、Balk et al (2008), AR, the cell cycle, and prostate cancer [AR、細胞周期、及び前立腺癌] Nucl Recept Signal 6 e001 ; Chen et al (2008), Targeting the androgen receptor pathway in prostate cancer [前立腺癌におけるアンドロゲン受容体経路の標的化] Curr Opin Pharmacol 8 440-448 ; Li et al (2009), Mechanism of an androgen receptor action [アンドロゲン受容体作用の機序] Maturitas 63 142-148 を参考のこと。アンドロゲン除去療法は、局所進行性又は転移性の疾患を提示する患者に対する現行の前立腺癌治療の基礎である。これは、典型的には、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH RH）アゴニストのような選択的抗アンドロゲン剤、又はビカルタミドのようなより新しいAR阻害剤を使用する化学的去勢を介して達成される。例えば、Scher et al (2004), Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration-resistant prostate cancer [アンドロゲン受容体の標的化：去勢抵抗性前立腺癌のアウトカムの改善] Endocr Relat Cancer 11 459-476 を参考のこと。このアプローチは、初めは、化学的寛解を引き起すが、ほとんどの患者は、最終的には転帰して、18～24ヶ月のメジアン以内に去勢抵抗性の疾患へ進行する。例えば、Lonergan et al (2011), Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression [前立腺癌の

30

40

50

発症及び進行におけるアンドロゲン受容体のシグナル伝達] J Carcinog 10 20 を参照のこと。しばしば「アンドロゲン非依存性」と呼ばれるが、今日では、これらの腫瘍は、A Rシグナル伝達に依存し続けることが明らかであって、去勢環境におけるA Rの再活性化についていくつかの機序が提唱されてきた。しかしながら、進行性及び転移性の前立腺癌への治療選択肢が限られているために、去勢抵抗性腫瘍は、この疾患の致死相を代表して、患者の予後は暗い。アンドロゲン除去療法の効力が不完全であること、そしてより新しい標的化実験アプローチからの生存利益が乏しいことにより、患者アウトカムを改善するための新規治療戦略への喫緊のニーズが強調される。例えば、Lassi et al (2010), Update on castrate-resistant prostate cancer [去勢抵抗性前立腺癌の最新状況] : 2010. Curr Opin Oncol 22 263-267 を参照のこと。

10

【0051】

本明細書に使用するように、血清レベルマスピンの定量的リアルタイムPCR検出の方法の1つについて、ここで例証のためにのみ記載する。Drachenberg et al, Circulating levels of interleukin-6 in patients with hormone refractory prostate cancer [ホルモン難治性前立腺癌の患者におけるインターロイキン-6の循環レベル] Prostate, 1999; 41:127-33 に記載のように、患者血液試料より全RNAを抽出した。RNAの量は、インタクト18S及び28S rRNAを示すアガロースゲル電気泳動法によって、そして $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$ 比を1.8と2の間に示すUV分光光度法によって検証した。各RNA試料の1マイクログラムを上記引用文献に記載のように20mL反応液において逆転写した。リアルタイムPCRでは、生じるcDNAの1mLをSYBR Green PCR Master mix (Stratagene) (カリフォルニア州ラホヤ)と300nMのPCRプライマーと混合した。マスピンコーディング配列のプライマーは、5'-CTACTTTGTTGGCAAGTGGATGAA-3' と 5'-ACTGGTTTGTTGCTGTCCTGTTG-3' であった。GAPDHのプライマーは、Twillie et al, Interleukin-6: a candidate mediator of human prostate cancer morbidity [インターロイキン-6:ヒト前立腺癌罹病性の候補メディエーター] Urology, 1995; 45: 542-9 による参考文献にすでに記載された通りであった。リアルタイムPCRの熱プロファイルは、1サイクルの95 / 10分、40サイクルの95 / 30秒 55 / 1分 72 / 30秒、1サイクルの95 / 分、そして最後に41サイクルの95 (55 + 1 / サイクル) / 30秒であった。Stratagene MX4000^TM Multicycler Quantitative PCRシステムのビルトインソフトウェアを使用して、臨界閾値サイクル数(Ct)を得た。マスピン特異的cDNA分子種の測定値は、内部対照GAPDHの測定値により正規化した。

20

【0052】

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

30

【0053】

本明細書に使用するように、タキサン類には、パクリタキセル(例、Taxol(登録商標))、ドセタキセル、及び他のパクリタキセル類似体が含まれる。パクリタキセルは、微小管形成を高めて安定化させることによって作用することができる抗癌薬である。このように、「パクリタキセル類似体」という用語は、本明細書において、基本のパクリタキセル骨格を有して、微小管形成を安定化させる化合物を意味するように定義される。「Taxotere(登録商標)」とも呼ばれるドセタキセルを含めて、多くのパクリタキセル類似体が知られている。

40

【0054】

加えて、パクリタキセル類似体はまた、ポリアクリルアミドのような医薬的に許容されるポリマーへ結合していても、それからペンドントさせてもよい。「パクリタキセル類似体」という用語には、それが本明細書において使用されるように、そのようなポリマー連

50

結タキサン類が含まれる。

【0055】

本明細書に記載の方法は、以下の詳細な説明と例解の実施例（これは、本発明の非限定的な態様を例示するために企図される）を参照にしてより完全に理解することができる。

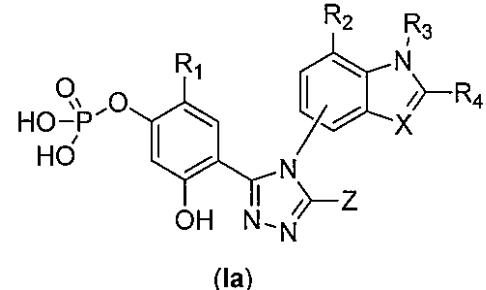
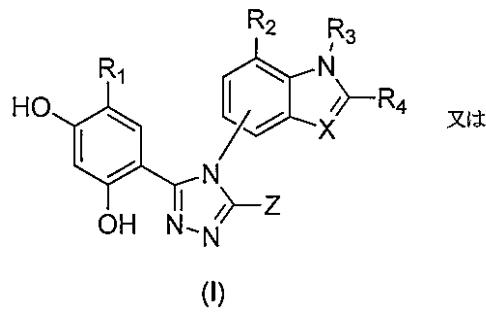
【0056】

本明細書に記載の方法は、式（I）若しくは（Ia）の化合物又は表1若しくは表2に示される化合物、及びその互変異性体又はその医薬的に許容される塩を利用する。

【0057】

【化1】

10



20

【0058】

又はその互変異性体、又はその医薬的に許容される塩 [式中：

Zは、OH、SH、又はNH₂であり；

30

Xは、CR₄又はNであり；

R₁は、-H、-OH、-SH、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ又はシクロアルコキシ、ハロアルコキシ、-NR₁₀R₁₁、-OR₇、-C(O)R₇、-C(O)OR₇、-C(S)R₇、-C(O)SR₇、-C(S)SR₇、-C(S)OR₇、-C(S)NR₁₀R₁₁、-C(NR₈)OR₇、-C(NR₈)R₇、-C(NR₈)NR₁₀R₁₁、-C(NR₈)SR₇、-OC(O)R₇、-OC(O)OR₇、-OC(S)OR₇、-OC(NR₈)OR₇、-SC(O)R₇、-SC(O)OR₇、-SC(NR₈)OR₇、-OC(S)R₇、-SC(S)R₇、-SC(S)OR₇、-OC(O)NR₁₀R₁₁、-OC(S)NR₁₀R₁₁、-OC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-SC(S)NR₁₀R₁₁、-OC(NR₈)R₇、-SC(NR₈)NR₁₀R₁₁、-SC(S)NR₁₀R₁₁、-OC(NR₈)R₇、-SC(NR₈)R₇、-C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₈C(O)R₇、-NR₇C(S)R₇、-NR₇C(S)OR₇、-NR₇C(NR₈)R₇、-NR₇C(O)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(S)NR₁₀R₁₁、-NR₇C(NR₈)NR₁₀R₁₁、-SR₇、-S(O)_pR₇、-OS(O)_pR₇、-OS(O)_pOR₇、-OS(O)_pNR₁₀

40

50

R_{11} 、- $S(O)_pOR_7$ 、- $NR_8S(O)_pR_7$ 、- $NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、- $SS(O)_pR_7$ 、- $SS(O)_pOR_7$ 、- $SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、- $OP(O)(OR_7)_2$ 、又は- $SP(O)(OR_7)_2$ であり；

R_2 は、- H 、- OH 、- SH 、- NR_7H 、- OR_{15} 、- SR_{15} 、- NHR_{15} 、- $O(CH_2)_mOH$ 、- $O(CH_2)_mSH$ 、- $O(CH_2)_mNR_7H$ 、- $S(CH_2)_mOH$ 、- $S(CH_2)_mSH$ 、- $S(CH_2)_mNR_7H$ 、- $OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $SC(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $NR_7C(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $OC(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $OC(O)R_7$ 、- $SC(O)R_7$ 、- $NR_7C(O)R_7$ 、- $OC(O)OR_7$ 、- $SC(O)OR_7$ 、- $NR_7C(O)OR_7$ 、- $OCH_2C(O)R_7$ 、- $SCH_2C(O)R_7$ 、- $NR_7CH_2C(O)R_7$ 、- $OCH_2C(O)OR_7$ 、- $SCH_2C(O)OR_7$ 、- $NR_7CH_2C(O)OR_7$ 、- $OCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $SCH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $NR_7CH_2C(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $OS(O)_pR_7$ 、- $SS(O)_pR_7$ 、- $NR_7S(O)_pR_7$ 、- $OS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、- $SS(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、- $NR_7S(O)_pNR_{10}R_{11}$ 、- $OS(O)_pOR_7$ 、- $SS(O)_pOR_7$ 、- $NR_7S(O)_pOR_7$ 、- $OC(S)R_7$ 、- $SC(S)R_7$ 、- $NR_7C(S)R_7$ 、- $OC(S)OR_7$ 、- $SC(S)OR_7$ 、- $NR_7C(S)OR_7$ 、- $OC(S)NR_{10}R_{11}$ 、- $SC(S)NR_{10}R_{11}$ 、- $NR_7C(S)NR_{10}R_{11}$ 、- $OC(NR_8)R_7$ 、- $SC(NR_8)R_7$ 、- $NR_7C(NR_8)R_7$ 、- $OC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、- $SC(NR_8)NR_{10}R_{11}$ 、又は- $NR_7C(NR_8)NR_{10}R_{11}$ であり；

R_3 は、- H 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、- $C(O)R_7$ 、- $(CH_2)_mC(O)OR_7$ 、- $C(O)OR_7$ 、- $OC(O)R_7$ 、- $C(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $S(O)_pR_7$ 、- $S(O)_pOR_7$ 、又は- $S(O)_pNR_{10}R_{11}$ であり；

R_4 は、- H 、- OH 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロ、シアノ、ニトロ、グアナジノ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、- $C(O)R_7$ 、- $C(O)OR_7$ 、- $OC(O)R_7$ 、- $C(O)NR_{10}R_{11}$ 、- $NR_8C(O)R_7$ 、- SR_7 、- $S(O)_pR_7$ 、- $OS(O)_pR_7$ 、- $S(O)_pOR_7$ 、- $NR_8S(O)_pR_7$ 、- $S(O)_pNR_{10}R_{11}$ であるか又は、 R_3 と R_4 は、それらが付く炭素原子と一緒にになって、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクリル、又は置換されていてもよいヘテロアリールを形成し；

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

R_{10} と R_{11} は、それぞれの出現につき、独立して、- H 、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換され

10

20

30

40

50

ていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロシクリル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、又は置換されていてもよいヘテロアラルキルである；又はR_{1,0}とR_{1,1}は、それらが付く窒素と一緒にになって、置換されていてもよいヘテロシクリル又は置換されていてもよいヘテロアリールを形成し；

R_{1,5}は、それぞれの出現につき、独立して、低級アルキルであり；

pは、それぞれの出現につき、独立して、1又は2であり；そして

mは、それぞれの出現につき、独立して、1、2、3、又は4である]。

【0059】

1つの態様では、式(I)又は(Ia)において、XがCR₄である。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、XがNである。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、R₁が、-H、低級アルキル、低級アルコキシ、低級シクロアルキル、及び低級シクロアルコキシからなる群より選択される。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、R₁が、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びシクロプロポキシからなる群より選択される。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、R₃が、-H、低級アルキル、低級シクロアルキル、-C(O)N(R_{2,7})₂、及び-C(O)OHからなる群より選択され、ここでR_{2,7}は、-H又は低級アルキルである。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、R₃が、-H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、-C(O)OH、-(CH₂)_mC(O)OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、及び-C(O)N(CH₃)₂からなる群より選択される。1つの態様では、R₄がH又は低級アルキルである。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、R₄が、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、又はシクロプロピルからなる群より選択される。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、R₁が、-H、-OH、-SH、-NH₂、低級アルコキシ、及び低級アルキルアミノからなる群より選択される。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、R₁が、-H、-OH、メトキシ、及びエトキシからなる群より選択される。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、Zが-OHである。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、Zが-SHである。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、R₂が、-H、-OH、-SH、-NH₂、低級アルコキシ、及び低級アルキルアミノからなる群より選択される。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、R₂が、-H、-OH、メトキシ、及びエトキシからなる群より選択される。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、R₁が、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びシクロプロポキシからなる群より選択され；R₃が、-H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、-C(O)OH、-(CH₂)_mC(O)OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、及び-C(O)N(CH₃)₂からなる群より選択され；R₄が、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、又はシクロプロピルからなる群より選択され；R₂が、-H、-OH、-SH、-NH₂、低級アルコキシ、及び低級アルキルアミノからなる群より選択され；そしてZがOHである。別の態様では、式(I)又は(Ia)において、R₁が、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びシクロプロポキシからなる群より選択され；R₃が、-H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、-C(O)OH、-(CH₂)_mC(O)OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、及び-C(O)N(CH₃)₂からなる群より選択され；R₄が、-H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、又はシクロプロピルからなる群より選択され；R₂が、-H、-OH、-SH、-NH₂、低級アルコキシ、及び低級アルキルアミノからなる群より選択され；そしてZがSHである。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 0 】

ール、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 , 3 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - シクロプロピル - フェニル) - 4 - (1 , 3 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - シクロプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 H - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 , 2 - ジメチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - エチル - インドール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩からなる群より選択される。
10

【0061】

別の態様では、式 (I) 又は (I a) において、X が N である。

【0062】

別の態様では、該化合物が、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - エチル - ベンゾイミダゾール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - エチル - ベンゾイミダゾール - 4 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール H C L 塩、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (2 - メチル - 3 - エチル - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - フェニル) - 4 - (1 - エチル - 2 - メチル - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 5 - メルカプト - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩からなる群より選択される。
20

【0063】

30

i) 例示のトリアゾロン化合物

本明細書に記載の例示化合物を、互変異性体又は医薬的に許容される塩を含めて、下記の表 1 に図示する。

【0064】

表 1

【0065】

【表1-1】

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

10

20

30

40

【0066】

【表1-2】

6			3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-[1-(2-メトキシエトキシ)-インドール-4-イル]-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール 10
7			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピル-インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール 20
8			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-エチル-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール 30

【0067】

【表1-3】

11			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-2-フェニル)-4-(1-イソプロピル-インドール-3-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール
12			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-2-フェニル)-4-(1-イソプロピル-インドール-4-イル)-5-アミノ-[1,2,4]トリアゾール
15			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-2-フェニル)-4-(1-イソプロピル-インドール-4-イル)-5-ウレイド-[1,2,4]トリアゾール
16			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-2-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-4-イル)-5-カルバモイルオキシ-[1,2,4]トリアゾール
17			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-2-フェニル)-4-(1-メチル-2-クロロ-インドール-4-イル)-5-カルバモイルオキシ-[1,2,4]トリアゾール
18			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-メトキシ-2-フェニル)-4-(1-イソプロピル-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-(スルファモイルアミノ)-[1,2,4]トリアゾール

【0068】

【表1-4】

20		3-(2,4-ジヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-4-(1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-(スルファモイルオキシ)-[1,2,4]トリアゾール	10
21			3-(2-ヒドロキシ-4-エトキシカルボニルオキシ-5-メトキシフェニル)-4-(1-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール
22			3-[2-ヒドロキシ-4-イソブチリルオキシ-5-エチルフェニル]-4-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール
23			3-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(1-ジメチルカルバモイル-1H-インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
24			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
25			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-エチル-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール、HCl塩

【0069】

【表1-5】

26			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-メトキシ-インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
27			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-プロピル-4-メトキシ-インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
28			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-アセチル-2,3-ジメチル-4-メトキシ-インドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
29			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(2-メチル-3-エチル-5-メトキシ-ミダゾール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
30			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-エチル-2-メチル-5-メトキシ-ミダゾール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール

【表1-6】

31			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(1-プロピル-2,3-ジメチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール 10
35			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(1-n-ブチル-インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール 20
37			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(1-n-ヘキシル-インドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール 30

【表1-7】

38			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-シクロプロピルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-メトキシ-インドール-4-イル)-5-メルカブト-[1,2,4]トリアゾール
39			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-シクロプロピルフェニル)-4-(1,2,3-トリメチル-5-メトキシ-インドール-4-イル)-5-メルカブト-[1,2,4]トリアゾール
40			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-メトキシ-インドール-4-イル)-5-メルカブト-[1,2,4]トリアゾールナトリウム塩
41			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-tert-ブチルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-メトキシ-インドール-4-イル)-5-メルカブト-[1,2,4]トリアゾール
42			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-シクロプロピルフェニル)-4-(1-プロピル-7-メトキシ-インドール-4-イル)-5-メルカブト-[1,2,4]トリアゾール
43			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-メチル-3-エチル-5-メトキシ-インドール-4-イル)-5-メルカブト-[1,2,4]トリアゾール

【0072】

【表1-8】

44			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1,3-ジメチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
45			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-メトキシインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
46			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-メチル-3-イソプロピルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
48			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-ヒドロキシインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール
49			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)-4-(1-イソプロピル-7-エトキシインドール-4-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール

【表1-9】

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

【0074】

【表 1 - 10】

58			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(N-メチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール	10
59			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1,2-ジメチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール	
60			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1,3-ジメチルインドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール	20
62			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1H-インドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール	30
63			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-エチルインドール-5-イル)-5-メルカプト-[1,2,4]トリアゾール	40

【0075】

【表 1 - 11】

64			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-プロピル-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-メルカブト-[1,2,4]トリアゾール
65			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-メチル-2-トリフルオロメチル-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-メルカブト-[1,2,4]トリアゾール
66			3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルフェニル)-4-(1-イソプロピル-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール

10

20

【0076】

表2：式(Ia)による化合物

【0077】

【表2】

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

【0078】

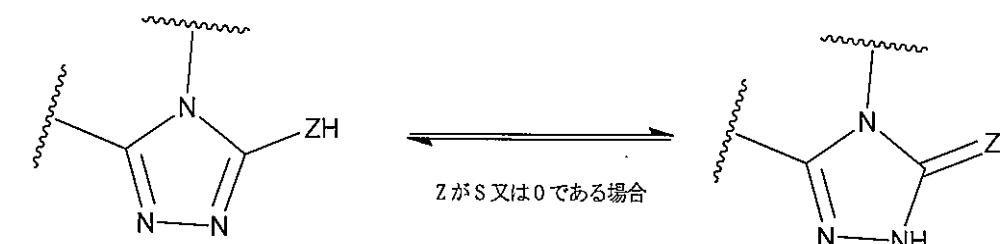
開示の方法に使用される化合物は、米国特許公開公報番号 2006-0167070、及び WO 2009/023211 に開示される方法に従って製造することができる。

【0079】

本明細書に記載の化合物は、典型的には、下記に示されるような、そして表1及び2に示す互変異性体の構造によって例示されるような互変異性体の構造をとることができる：

【0080】

【化2】



【0081】

これらのトリアゾロン Hs p 90 阻害剤は、転移性前立腺癌、転移性ホルモン抵抗性前

10

20

30

40

50

立腺癌、又は転移性去勢抵抗性前立腺癌、又はドセタキセルベースの化学療法で以前に治療された前立腺癌のような前立腺癌のある患者を治療するのに特に有効である。

【0082】

本方法は、Hsp90阻害性の式(I)若しくは(Ia)の化合物又は表1若しくは2中の化合物、又はその医薬的に許容される塩又は互変異性体を前立腺癌の治療に利用する。

【0083】

1つの態様において、本方法には、前立腺癌を有する被検者へ式(I)若しくは(Ia)のトリアゾロン化合物又は表1若しくは2中の化合物の約2mg/m²～約500mg/m²の量を投与する工程が含まれる。1つの態様において、投与されるトリアゾロン化合物は、約2mg/m²～約260mg/m²である。1つの態様では、式(I)若しくは(Ia)又は表1若しくは2中の化合物を毎週投与してよい。1つの態様では、式(I)若しくは(Ia)又は表1若しくは2中の化合物を週2回投与してよい。1つの態様では、該化合物を約3週間投与してよい。別の態様では、週2回、3週間の投与を約7日の休薬の後で繰り返してよい。1つの態様では、7日の休薬後に週2回の投与を2回以上繰り返してよい。上記態様のいずれでも、トリアゾロン化合物は、3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩であってよい。上記態様のいずれでも、トリアゾロン化合物は、5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩であってよい。上記態様のいずれでも、前立腺癌は、転移性ホルモン抵抗性前立腺癌であってよい。上記態様のいずれでも、前立腺癌は、転移性去勢抵抗性前立腺癌であってよい。上記態様のいずれでも、前立腺癌は、ドセタキセルベースの化学療法で以前に治療されてよい。

【0084】

1つの態様において、投与される式(I)若しくは(Ia)又は表1若しくは2中の化合物の量は、約2mg/m²～約500mg/m²、例えば、約100mg/m²～約500mg/m²、約125mg/m²～約500mg/m²、約150mg/m²～約500mg/m²、又は約175mg/m²～約500mg/m²、又は約2mg/m²～約260mg/m²である。1つの態様において、投与される式(I)若しくは(Ia)又は表1若しくは2中の化合物の量は、約100mg/m²～約300mg/m²、約125mg/m²～約300mg/m²、約150mg/m²～約300mg/m²、又は約175mg/m²～約300mg/m²である。いくつかの態様において、投与される式(I)若しくは(Ia)又は表1若しくは2中の化合物の量は、約2mg/m²、4mg/m²、約7mg/m²、約10mg/m²、約14mg/m²、約19mg/m²、約23mg/m²、約25mg/m²、約33mg/m²、約35mg/m²、約40mg/m²、約48mg/m²、約49mg/m²、約50mg/m²、約65mg/m²、約75mg/m²、約85mg/m²、約100mg/m²、約110mg/m²、約115mg/m²、約120mg/m²、約145mg/m²、約150mg/m²、約175mg/m²、約180mg/m²、約215mg/m²、又は約260mg/m²である。

【0085】

「週2回」という言葉には、式(I)若しくは(Ia)又は表1若しくは2中の化合物の、約7日で2回の投与が含まれる。例えば、式(I)若しくは(Ia)の化合物又は表1若しくは2中の化合物の第一用量を1日目に投与して、式(I)若しくは(Ia)又は表1若しくは2中の化合物の第二用量は、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、又は7日目に投与してよい。いくつかの態様において、週2回投与は、1日目と3日目、又は1日目と4日目に生じる。

【0086】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、式(Ⅰ)若しくは(Ⅰa)又は表1若しくは2中の化合物は、週2回で周期的に投与される。例えば、式(Ⅰ)若しくは(Ⅰa)又は表1若しくは2中の化合物を、第一期間の間に投与して、「休薬」期を続けてから、第二期間の間に投与する。「休薬」という言葉には、第一投薬期と第二投薬期の間の期間が含まれて、ここでは式(Ⅰ)若しくは(Ⅰa)又は表1若しくは2中の化合物が被検者へ投与されない。好みの周期は、式(Ⅰ)若しくは(Ⅰa)又は表1若しくは2中の化合物を上記に記載の用量で週の間に2回、3週連続で投与して、1回の休薬週を続けることである。次いで、この周期を下記に記載のように繰り返す。

【0087】

「1周期」という言葉には、式(Ⅰ)若しくは(Ⅰa)又は表1若しくは2中の化合物が投与される間の第一期間と、それに続く休薬期間が含まれる。この投薬周期を繰り返すことが可能であって、当業者は、そのような周期的な投薬レジメンに適した時間の長さを決定することができよう。1つの態様では、この周期が少なくとも1回繰り返される。1つの態様では、この周期が2回以上繰り返される。1つの態様では、この周期が3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15回以上、又は当業者によって決定されるように、医学的に必要な多くの回数だけ繰り返される。1つの態様では、患者が部分寛解(例えば、腫瘍増殖の測定可能な変数が50%以上低下すること)又は完全寛解(例えば、癌の非存在)の状態にあると判定されるまで、この周期が繰り返される。当業者は、当該技術分野でよく知られた定型法を使用して、患者の寛解状態を判定することができよう。

10

【0088】

また、ある種のトリアゾロンHsp90阻害剤とタキサンの組合せが前立腺癌を有する被検者を治療するのに驚くほど有効であることが見出されている。本明細書に開示する特別な組合せ療法は、副作用をほとんど伴わずに有意な抗癌効果を示すことによって、驚くべき生物学的活性を証明する。1つの態様において、この組合せには、3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物とタキサンが含まれる。1つの態様において、この組合せには、3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物とドセタキセルが含まれる。1つの態様において、この組合せには、5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物とタキサンが含まれる。1つの態様において、この組合せには、5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物とドセタキセルが含まれる。

20

30

【0089】

別の態様において、前立腺癌を有する被検者を治療するこの組合せ方法には、該被検者へ本明細書に記載のHsp90阻害剤の有効量とタキサンを投与する工程が含まれる。1つの態様において、Hsp90阻害剤とタキサンの投与は、同時になされる。別の態様において、Hsp90阻害剤とタキサンの投与は、連続的になされる。これら態様のいずれにおいても、タキサンは、ドセタキセル、パクリタキセル、又はAbraxane(登録商標)であってよい。これら態様のいずれにおいても、Hsp90阻害剤は、式(Ⅰ)若しくは(Ⅰa)によって表される化合物、又は表1又は表2中の化合物である。これら態様のいずれにおいても、Hsp90阻害剤は、3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾ

40

50

ロン化合物であつてよい。これら態様のいずれにおいても、Hsp90阻害剤は、5-ヒドロキシ-4-(5-ヒドロキシ-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物であつてよい。

【0090】

1つの態様において、当該方法にはまた、前立腺癌を有する被検者へ式(I)若しくは(Ia)によって表されるトリアゾロン化合物又は表1又は表2中の化合物の有効量をパクリタキセル又はパクリタキセル類似体の有効量と組み合わせて投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。別の態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者へパクリタキセル又はパクリタキセル類似体の有効量と3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(1,3-ジメチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。

10

【0091】

別の態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者へドセタキセルの有効量と3-(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-フェニル)-4-(1,3-ジメチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。別の態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者へパクリタキセル又はパクリタキセル類似体の有効量と3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1,3-ジメチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。

20

【0092】

別の態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者へドセタキセルの有効量と3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1,3-ジメチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。なお別の態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者へパクリタキセル又はパクリタキセル類似体の有効量と3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。

30

【0093】

なお別の態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者へパクリタキセル又はパクリタキセル類似体の有効量と3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の相乗作用量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。さらなる態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者へドセタキセルの有効量と3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。

40

【0094】

さらなる態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者へドセタキセルの有効

50

量と 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の相乗作用量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。さらなる態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者ヘドセタキセルの相乗作用量と 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の相乗作用量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。

【0095】

別の態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者ヘパクリタキセル又はパクリタキセル類似体の有効量と 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - イソプロピル - インドール - 4 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。別の態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者ヘドセタキセルの有効量と 3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - イソプロピル - インドール - 4 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。

10

【0096】

なお別の態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者ヘパクリタキセル又はパクリタキセル類似体の有効量と 5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。なお別の態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者ヘドセタキセルの有効量と 5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。

20

【0097】

なお別の態様において、当該方法には、前立腺癌を有する被検者ヘドセタキセルの有効量と 5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 5 - イル) - 4H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の相乗作用量を投与することを含んでなる、該被検者を治療することが含まれる。1つの態様において、式(I)若しくは(Ia)又は表1若しくは2中の化合物は、末梢静脈内注入のような静脈内注入によって投与される。1つの態様において、式(I)若しくは(Ia)又は表1若しくは2中の化合物は、60分にわたって注入される。

30

【0098】

いくつかの態様において、トリアゾロン化合物とパクリタキセル類似体は、同時に、又は別々に、又は連続的に投与される。いくつかの態様において、当該方法は、1以上の追加の治療薬剤を投与することをさらに含んでなる。

40

【0099】

1つの態様において、当該方法には、本明細書に記載のHsp90阻害剤の、前立腺癌をタキサンと組み合わせて治療するための医薬の製造への使用が含まれる。これら態様のいずれにおいても、タキサンは、ドセタキセル、パクリタキセル、又はAbraxane(登録商標)であってよい。ある態様において、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載のHsp90阻害化合物のタキサンとの組成物を、その必要な被検者における前立腺癌

50

の治療に提供する。これら態様のいずれでも、タキサンは、ドセタキセル、パクリタキセル、又は Abraxane (登録商標) であってよい。

【0100】

1つの態様において、当該方法には、パクリタキセル類似体の有効量と請求項1に定義されるような式(I)若しくは(Ia)のトリアゾロン化合物又は表1又は表2中の化合物、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩の有効量へ癌又は腫瘍細胞を曝露することを含んでなる、該細胞の増殖を阻害することが含まれる。

【0101】

1つの態様において、当該方法には、パクリタキセル類似体の有効量と請求項1に定義されるような式(I)若しくは(Ia)のトリアゾロン化合物又は表1又は表2中の化合物、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩の有効量へその必要な被検者中の癌又は腫瘍細胞を曝露することを含んでなる、前記被検者中の該細胞の増殖を阻害することが含まれる。

10

【0102】

1つの態様において、当該方法には、パクリタキセル類似体の有効量と3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量へ癌又は腫瘍細胞を曝露することを含んでなる、該細胞の増殖を阻害することが含まれる。1つの態様において、当該方法には、ドセタキセルの有効量と3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量へ癌又は腫瘍細胞を曝露することを含んでなる、該細胞の増殖を阻害することが含まれる。

20

【0103】

1つの態様において、当該方法には、パクリタキセル類似体の有効量と3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量へその必要な被検者中の癌又は腫瘍細胞を曝露することを含んでなる、前記被検者中の該細胞の増殖を阻害することが含まれる。1つの態様において、当該方法には、ドセタキセルの有効量と3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)-5-ヒドロキシ-[1,2,4]トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物の有効量へその必要な被検者中の癌又は腫瘍細胞を曝露することを含んでなる、前記被検者中の該細胞の増殖を阻害することが含まれる。

30

【0104】

組合せ療法の治療薬剤は、被検者、好ましくはヒト被検者へ同じ医薬組成物で投与することができる。代わりの態様において、組合せ療法の治療薬剤は、被検者へ別々の医薬組成物で同時に投与することができる。この治療薬剤は、被検者へ同じ又は異なる投与経路によって投与してよい。

40

【0105】

本明細書に記載の方法には、前立腺癌への既存治療薬剤に対して完全に又は部分的に抵抗する被検者において前立腺癌又はその1以上の症状を管理する、治療する、又は改善することが含まれ、前記方法は、前記被検者へ本明細書に記載の1以上の化合物の有効量の用量とタキサンの有効量の用量を投与することを含んでなる。

【0106】

本明細書に記載の方法にはまた、本明細書に記載の1以上の化合物をタキサンと組み合わせて、他の療法に対しては抵抗するが、これらの療法に対してはもはや抵抗しないことが証明された患者へ投与することによって、前立腺癌又はその症状を治療する、管理する、又は改善することが含まれる。

【0107】

50

本明細書に記載の方法は、前立腺癌の治療及び改善に有用である。具体的な態様では、本明細書に記載の1以上のトリアゾロン化合物、又はその医薬的に許容される塩をタキサンと組み合わせて投与する。別の態様では、本明細書に記載の1以上のトリアゾロン化合物、又はその医薬的に許容される塩を含んでなる組成物と1以上の他の治療薬剤をタキサンと組み合わせて投与する。本明細書で使用される医薬組成物は、企図される投与経路と適合可能であるように製剤化される。投与経路の例には、非経口（例、静脈内、皮内、皮下）、経口（例、吸入）、鼻腔内、経皮（局所）、経粘膜、及び直腸投与が含まれる。具体的な態様において、該組成物は、ヒトへの静脈内、皮下、筋肉内、経口、鼻腔内、又は局所投与に適合した医薬組成物として、定型的な手順に従って製剤化される。好ましい態様では、ヒトへの皮下投与のための定型的な手順に従って、医薬組成物を製剤化する。

10

【0108】

典型的な医薬組成物及び剤形は、1以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、製剤学の技術分野の当業者によく知られている。

【0109】

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

20

【0110】

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

30

【0111】

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

40

【0112】

具体的な態様では、癌又はその1以上の症状を患者において予防する、治療する、管理する、又は改善するために投与される本明細書に記載のトリアゾロン化合物を含んでなる組成物の投与量は、150μg/kg、好ましくは250μg/kg、500μg/kg、1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg、75mg/kg、100mg/kg、125mg/kg、150mg/kg、又は200mg以上/kg（患者体重）である。別の態様において、癌又はその1以上の症状を患者において予防する、治療する、管理する、又は改善するために投与される本明細書に記載の

50

化合物を含んでなる組成物の投与量は、0.1mg～20mg、0.1mg～15mg、0.1mg～12mg、0.1mg～10mg、0.1mg～8mg、0.1mg～7mg、0.1mg～5mg、0.1～2.5mg、0.25mg～20mg、0.25～15mg、0.25～12mg、0.25～10mg、0.25～8mg、0.25mg～7mg、0.25mg～5mg、0.5mg～2.5mg、1mg～20mg、1mg～15mg、1mg～12mg、1mg～10mg、1mg～8mg、1mg～7mg、1mg～5mg、又は1mg～2.5mgの単位用量である。この単位用量は、1日につき1、2、3、4回又はそれ以上、又は2、3、4、5、6又は7日毎に1回、又は週1回、2週毎に1回、3週毎に1回、又は月1回で投与することができる。

【0113】

10

ある態様において、本明細書に記載のトリアゾロン化合物をタキサンと組み合わせて投与するとき、これらの療法薬は、5分未満隔てて、30分未満隔てて、1時間隔てて、約1時間隔てて、約1～約2時間隔てて、約2時間～約3時間隔てて、約3時間～約4時間隔てて、約4時間～約5時間隔てて、約5時間～約6時間隔てて、約6時間～約7時間隔てて、約7時間～約8時間隔てて、約8時間～約9時間隔てて、約9時間～約10時間隔てて、約10時間～約11時間隔てて、約11時間～約12時間隔てて、約12時間～18時間隔てて、18時間～24時間隔てて、24時間～36時間隔てて、36時間～48時間隔てて、48時間～52時間隔てて、52時間～60時間隔てて、60時間～72時間隔てて、72時間～84時間隔てて、84時間～96時間隔てて、又は96時間～120時間隔てて投与される。1つの態様では、2以上の療法薬が同じ患者来診のうちに投与される。

20

【0114】

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

30

【0115】

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

【0116】

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

40

【0117】

50

1つの態様では、タキサン(例、パクリタキセル又はドセタキセル)を3週毎に1回の

スケジュールで投与して、Hsp阻害剤（例、ガネテスピブ）を第1及び第2週に投与し（その後、1週の休薬）、その後で再び開始する。あるいは、パクリタキセル又はドセタキセルについて、60mg/m²の出発用量から75mg/m²へ上昇させる、3週毎に1回のレジメンを使用する。別の代替態様では、パクリタキセル又はドセタキセルで、30mg/m²で開始して35mg/m²へ上昇させる、3週オン/1週オフのレジメンを使用する。Hsp90阻害剤の量は、上記に記載のように、忍容性と効力に従って調整する。

【0118】

別の代替態様では、パクリタキセルを週1回投与する（典型的な用量：90mg/m²、範囲：70～100mg/m²）。あるいは、それを3週毎に1回投与する。用量は、3週毎に1回投与する場合、175～225mg/m²の範囲に及ぶ。Hsp90阻害剤の用量は、上記に記載のように、通常、完全な単剤用量（例、200mg/m²）であるか又は忍容性に依っては、それ未満である。

【0119】

別の代替態様では、ドセタキセルを3週毎に1回投与する（用量レベル：75mg/m²、範囲：60～100mg/m²）。それは、週1回、30～40mg/m²の範囲で投与することもできる。Hsp90阻害剤の用量は、上記に記載のように、通常、完全な単剤用量（例、200mg/m²）であるか又は忍容性に依っては、それ未満である。

【0120】

あるいは、治療サイクルは、週1回、2週間の治療に続き、1週の休薬期を含む。治療サイクルは、3週毎に繰り返される。Hsp90阻害剤（150mg/m²又は200mg/m²）を各サイクルの1日目と8日目に投与して、各サイクルの1日目にドセタキセル（60mg/m²又は75mg/m²）を投与する。この治療を3週毎に繰り返す。

【0121】

別の代替態様では、被検者に200mg/m²のHsp90阻害剤を投与して、ドセタキセルの25mg/m²、30mg/m²、又は35mg/m²を3週連続して続けて、1週の休薬間隔を続ける。次いで、治療を繰り返す。

【0122】

本明細書に記載の組合せ療法では、癌のような増殖性障害又はその1以上の症状を予防する、治療する、管理するために使用されてきたか又は現在使用されている、本明細書に記載の化合物以外の予防薬剤又は治療薬剤の投与量をさらに使用することができる。好ましくは、本明細書に記載の組合せ療法では、増殖性障害又はその1以上の症状を予防する、治療する、管理する、又は改善するために使用されてきたか又は現在使用されている投与量より低い投与量を使用する。癌のような増殖性障害又はその1以上の症状の予防、治療、管理、又は改善に現在使用されている薬剤の推奨投与量は、Hardman, et al. 監修「グッドマン・ギルマンの薬理書 (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics)」第9版 (1996)、マクグローヒル、ニューヨーク；「米国医薬品集 (Physician's Desk Reference)」(PDR) 第57版 (2003)、メディカル・エコノミクス社、ニュージャージー州モントベールが含まれる、当該技術分野の参考文献より入手することができる。

【0123】

別の態様において、本方法には、式(I)若しくは(Ia)の化合物又は表1若しくは2中の化合物で治療されている、前立腺癌を有する被検者の治療応答をモニターすることも含まれ、該方法は、(a)前記化合物での治療の前に、該被検者に由来する生体試料中のマスピンのレベルを定量すること；(b)該化合物の投与の間又は後での時点で、該被検者に由来する生体試料中のマスピンのレベルを定量すること；及び(c)治療の間又は後での該被検者に由来する生体試料中のマスピンのレベルを治療前のそれと比較することを含んでなり、ここで生体試料中のマスピンレベルの増加は、トリアゾロン化合物での治療に対する陽性応答の指標となる。1つの態様において、被検者は、3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(1-メチル-インドール-5-イル)

10

20

30

40

50

- 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物で治療することができる。1つの態様において、被検者は、5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物で治療することができる。

【 0 1 2 4 】

別の態様において、本方法には、3 - (2 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピル - フェニル) - 4 - (1 - メチル - インドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1 , 2 , 4] トリアゾール、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物で治療されている、前立腺癌を有する被検者の治療応答をモニターすることも含まれ、該方法は、(a) 前記化合物での治療の前に、該被検者に由来する生体試料中のマスピンのレベルを定量すること；(b) 該化合物の投与の間又は後での時点で、該被検者に由来する生体試料中のマスピンのレベルを定量すること；及び(c) 治療の間又は後での該被検者に由来する生体試料中のマスピンのレベルを治療前のそれと比較することを含んでなり、ここで生体試料中のマスピンレベルの増加は、トリアゾロン化合物での治療に対する陽性応答の指標となる。

10

【 0 1 2 5 】

別の態様において、本方法には、5 - ヒドロキシ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 4 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - イソプロピルフェニルニ水素リン酸塩、又はその互変異性体、又は医薬的に許容される塩のトリアゾロン化合物で治療されている、前立腺癌を有する被検者の治療応答をモニターすることも含まれ、該方法は、(a) 前記化合物での治療の前に、該被検者に由来する生体試料中のマスピンのレベルを定量すること；(b) 該化合物の投与の間又は後での時点で、該被検者に由来する生体試料中のマスピンのレベルを定量すること；及び(c) 治療の間又は後での該被検者に由来する生体試料中のマスピンのレベルを治療前のそれと比較することを含んでなり、ここで生体試料中のマスピンレベルの増加は、トリアゾロン化合物での治療に対する陽性応答の指標となる。

20

【 0 1 2 6 】

上記態様のいずれにおいても、前立腺癌は、転移性前立腺癌、転移性ホルモン抵抗性前立腺癌、又は転移性去勢抵抗性前立腺癌、又はドセタキセルベースの化学療法で以前に治療された前立腺癌であってよい。上記態様のいずれにおいても、生体試料は、該被検者に由来する血清試料である。

30

【 0 1 2 7 】

以下の実施例は、本明細書に記載の態様について例解することだけを企図するのであって、本発明の範囲を限定するものと決して解釈してはならない。

【 実施例 】

【 0 1 2 8 】

実施例 1 :

材料と方法

40

L N C a P 、 V C a P 、 2 2 R v 1 、 D U 1 4 5 、 及び P C 3 ヒト前立腺癌細胞系と H e L a 細胞は、いずれも American Type Culture Collection (バージニア州マナッサス、アメリカ) より購入した。供給業者によって推奨される培養液を使用して、5 % (v / v) C O ₂ 中 3 7 での標準技術に従って、細胞を維持して培養した。 R A F 1 (Santa Cruz Biotechnology , カリフォルニア州サンタクラーズ、アメリカ) 、 p - E G F R (T y r 1 0 6 8) (Invitrogen , カリフォルニア州カールスバッド、アメリカ) 、 及びアクチシン (GE Healthcare , イギリス) を除いて、すべての一次抗体を Cell Signaling Technology (マサチューセッツ州ビバリー、アメリカ) より購入した。 H s p 9 0 阻害剤のガネスピブと 1 7 - A A G は、Synta Pharmaceuticals 社で合成した。メチルトリエノロン (R 1 8 8 1) は、パーキン・エルマー (マサチューセッツ州ボストン、アメリカ) より購入した。

50

り購入した。

【0129】

細胞生存度アッセイ

CellTiter-Glo 蛍光細胞生存度アッセイ（プロメガ、ウィスコンシン州マジソン、アメリカ）を製造業者のプロトコールに従って使用して、細胞生存度についてアッセイした。96 ウェルプレートに同一 3 検体で 5×10^3 個の細胞 / ウェルを播いてから 24 時間後に、細胞に勾配濃度のガネテスピブ又は 17 - AAG を 72 時間投薬した。この細胞へ CellTiter-Glo (50% v/v) を加えて、このプレートを 10 分間インキュベートした後で、SpectraMax Plus 384 マイクロプレートリーダー (Molecular Devices, カリフォルニア州サンベール、アメリカ) において蛍光検出をした。対照のパーセントに対してデータを正規化して、IC₅₀ 値を使用して、各細胞系の感度を定量した。

10

【0130】

ウェスタンプロットティング

前立腺癌細胞系を RIPA 緩衝液 (Cell Signaling Technology, マサチューセッツ州ビバリー、アメリカ) に溶解させて、HeLa 細胞は、0.4 M NaCl を含有する 1 X レポーター溶解緩衝液（プロメガ、ウィスコンシン州マジソン、アメリカ）を使用して、4 ラウンドの凍結 / 融解によって溶解させた。溶解液を遠心分離によって澄明化させて、等量のタンパク質を SDS-PAGE によって分割した後で、ニトロセルロース膜へ移した。この膜を、0.5% Tween 入りの TBS 中 5% スキムミルクでブロックして、指定の抗体で免疫プロットした。Odyssey システム (LI-COR, ネブラスカ州リンカーン、アメリカ) を使用して、抗原 - 抗体複合体を可視化した。

20

【0131】

定量的 RT-PCR

LNCaP 細胞を活性炭処理済み培地において 24 時間培養してから、10 nM メチルトリエノロン (R1881) の非存在又は存在下に 250 nM ガネテスピブ、1 μM ゲルダナマイシン、又は担体 (vehicle) で 24 時間処理した。TRIZol 試薬 (Invitrogen, ニューヨーク州グランドアイランド、アメリカ) を使用する後処理で、LNCaP 細胞より RNA を調製した。既報の前立腺特異抗原 (PSA)、膜貫通プロテアーゼ、セリン 2 (TMPRSS2)、及び 18S プライマーのセットを標的遺伝子発現に使用して、ABI 7500 Fast の配列検出系において SYBR グリーン PCR Master Mix を使用して分析した。例えば、Agoulnik et al (2006), Androgens modulate expression of transcription intermediary factor 2, an androgen receptor coactivator whose expression level correlates with early biochemical recurrence in prostate cancer [アンドロゲンは、その発現レベルが前立腺癌における早期の生化学的再発に相関するアンドロゲン受容体コアクチベータである、転写共役因子 2 の発現を調節する] Cancer Res 66 10594-10602 を参照のこと。PSA と TMPRSS2 の mRNA レベルを 18S mRNA の数値に対して正規化した。

30

【0132】

HeLa 細胞の一過性トランスフェクション

先に記載のようなポリ L - リジン共役アデノウイルス媒介 DNA 移入技術を使用して、HeLa 紡錐形細胞を一過的にトランスフェクトした。例えば、Nazareth et al (1996), Activation of the human androgen receptor through a protein kinase A signaling pathway [プロテインキナーゼ A シグナル伝達経路を介したヒトアンドロゲン受容体の活性化] J Biol Chem 271 19900-19907 を参照のこと。使用したプラスミド構築体は、pCR3.1 - AR (全長 AR をコードする) と pCR3.1 - V7 (V7 末端切断 AR アイソフォームをコードする。ベイラー医科大学、Manjula Nakka と William Krause より贈られた) であった。この発現試験のために、HeLa 紡錐形細胞を 3 ng の pCR3.1 - AR 又は 0.5 ng の pCR3.1 - V7 で 24 時間トランスフェクトした。細胞を R1881 (10 nM)、GA (1 μM)、及び / 又は STA9090 (250 nM) 又は担体 (エタノール及び DMSO) で 24 時間処理した後で、溶解と免疫プロットティングをした。AR と

40

50

変異体の活性に対するHsp90阻害剤の効果を判定するために、HeLa細胞を250ngのGRE-ルシフェラーゼ受容体、30ngのpCR3.1-ガラクトシダーゼ、3ngのpCR3.1-AR、又は0.03ngのpCR3.1-V7で一過的にトランスフェクトして、上記のように処理した。ルシフェラーゼ活性と-ガラクトシダーゼ活性を測定して、先に記載のように、ルシフェラーゼレベルを-ガラクトシダーゼレベルへ正規化した。例えば、Aguilnik et al (2003), Repressors of androgen and progesterone receptor action [アンドロゲン及びプロゲステロン受容体作用のレプレッサー] J Biol Chem 278 31136-31148を参照のこと。

【0133】

フローサイトメトリー

細胞周期の分析のために、PC3細胞とDU145細胞を6ウェルプレートにおいて0.3×10⁶個の細胞/5mLで一晩播いてから、増加濃度のガネテスピブ(0~500nM)へ24時間曝露した。細胞を採取して、BD Cycle TEST PLUS 試薬キット(BD Biosciences, カリフォルニア州サンホセ、アメリカ)を製造業者の説明書に従って使用して、ヨウ化プロピジウムで染色した。FACS Caliber サイトメーター(BD Biosciences, マサチューセッツ州ビレリカ、アメリカ)を使用して、2万個の細胞についてそのDNA含量を分析した。DU145細胞系におけるアポトーシスアッセイでは、細胞をガネテスピブ(10、100、又は500nM)、17-AAG(500又は1000nM)又は対照(DMSO)で24時間処理した。処理後、細胞を採取してフルオレセイン共役抗アネキシンV抗体(BD Biosciences)を使用して染色して、フローサイトメトリーによってアポトーシスを評価した。

10

20

30

【0134】

in vivo 前立腺異種移植片モデル

8週齢の雌性免疫不全ヌードマウス(チャールズ・リバー・ラボラトリーズ、マサチューセッツ州ウィルミントン)を病原体フリーの環境に維持して、すべてのin vivo手順は、Synta Pharmaceuticals社の動物実験委員会(Institutional Animal Care and Use Committee)によって承認された。このヌードマウスへPC3腫瘍細胞を皮下移植した。定着した腫瘍(100~200mm³)を担うマウスを8匹の処理群へ無作為化して、担体又は10/18DRD(10%DMSO, 18%Cremophor RH40, 3.6%デキストロース、6.8.4%水)に製剤化したガネテスピブのいずれかを尾静脈より静脈内投薬した。各腫瘍の幅(W)、長さ(L)、及び厚さ(T)のノギス測定値によって、式: V = 0.5236(LWT)を使用して、腫瘍体積(V)を計算した。先に記載のように、腫瘍増殖阻害を判定した。例えば、Proia et al (2011), Multifaceted intervention by the Hsp90 inhibitor ganetespib (STA-9090) in cancer cells with activated JAK/STAT signaling [JAK/STATシグナル伝達が活性化された癌細胞におけるHsp90阻害剤、ガネテスピブ(STA-9090)による多面的な介入] PLoS One 6 e18552を参照のこと。

【0135】

実験結果

ガネテスピブは、アンドロゲン受容体状態に関係なく、前立腺癌細胞において細胞死を強力に誘発する

40

最初の検証は、前立腺癌細胞系のパネルを使用して、ガネテスピブのin vitroでの増殖阻害効果に関して実施した。すべての事例において、ガネテスピブは、細胞生存度を用量依存的な様式で低下させて、第一世代のアンサマイシンHsp90阻害剤、17-AAGより強力であった(表1)。

【0136】

【表3】

細胞系	AR発現/ アンドロゲン感受性	ガネスピブ (nM)	17-AAG (nM)
LNCaP	+/依存性	8	265
VCaP	+/依存性	7	2645
22Rv1	+/一部依存性	2	1270
DU145	-/非依存性	12	36
PC3	-/非依存性	77	246

10

【0137】

AR陰性細胞系のDU145及びPC3において、72時間での細胞傷害性IC₅₀値は、それぞれ12nMと77nMであった。AR陽性、アンドロゲン依存性の細胞系、LNCaP及びVCaPは、ガネスピブ曝露に対してより影響された(8nMと7nMのIC₅₀値)。AR陽性であるが、アンドロゲン応答性はごく弱い22Rv1細胞系は、ガネスピブに対して最大の感受性(IC₅₀, 2nM)を顯示した。これらのデータは、ガネスピブによるHsp90阻害が前立腺癌細胞系において、そのAR状態にもアンドロゲン感受性にも関係なく、強力な細胞傷害効果を生じたことを証明する。

【0138】

ガネスピブによる、前立腺癌細胞におけるAR活性と多数の発癌シグナル伝達経路の同調阻害

標的化されたクライアントタンパク質の分解は、Hsp90阻害の特徴である。前立腺腫瘍進行に関連することが知られているHsp90クライアントタンパク質における発現の変化を検証した。AR陽性LNCaP細胞をガネスピブ又は17-AAGで24時間処理して、タンパク質レベルをウェスタンプロットによって定量した(図4)。ガネスピブ処理は、強力で用量依存性のARレベルの減少をもたらした。対照処理されたLNCaP細胞では、AR染色が主に核へ区画化された。ガネスピブ(100nM)への4時間の曝露後、染色の強度は有意に減衰し、核局在化が失われて、微かな細胞質染色だけが検出可能であった。AR受容体発現のHsp90指向性の喪失は、結果的に、AR指向性の遺伝子調節の抑制をもたらした。このことを示すために、LNCaP細胞を活性炭処理済培地において24時間培養してから、アンドロゲン(R1881)の非存在又は存在下にガネスピブ、ゲルダナマイシン(GA、17-AAGが誘導される親化合物)、又は担体で24時間処理した。AR特異的な転写活性の読み取り値として、前立腺特異抗原(PSA)及び膜貫通プロテアーゼ、セリン2(TMPRSS2)のmRNAレベルを測定して、18S mRNA値に対して正規化した(図18)。両方の遺伝子のアンドロゲン誘導性の発現により、R1881曝露は、対照細胞においてPSAレベルとTMPRSS2レベルを増加させた。この誘導は、いずれか一方のHsp90阻害剤の存在下で有意に阻害された(*p < 0.001)(図18)。

20

30

【0139】

重要にも、ガネスピブはまた、LNCaP細胞において、IGF-IRとリン酸化EGFR受容体(前立腺癌の発病との関連が以前示唆された)、並びに下流エフェクターのAKT及びp70S6Kの分解を誘導した(図4)。さらに、これらタンパク質レベルの低下には、PARP切断(アポトーシスのマーカー)の同時増加が伴った。表1に示す感受性の差に一致して、ガネスピブは、これら発癌タンパク質及びシグナル伝達経路の標的化された喪失を誘導するのに、17-AAGと比べてより強力であった。

40

【0140】

構成的に活性なAR変異体の発現は、ガネスピブへの抵抗性を付与しない選択的にスプライスされる末端切断型ARアイソフォームの発現は、去勢抵抗性表現型の発現の1つの潜在的な機序である。例えば、Dehm et al (2008), Splicing of a novel androgen receptor exon generates a constitutively active androgen receptor tha

50

t mediates prostate cancer therapy resistance [新規アンドロゲン受容体エクソンのスプライシングは、前立腺癌療法に対する抵抗性を媒介する構成的に活性なアンドロゲン受容体を産生する] Cancer Res 68 5469-5477 を参照のこと。例えば、22Rv1細胞系は、全長ARタンパク質だけでなく、カルボキシル末端のリガンド結合性ドメインを欠く構成的に活性な変異体を発現して、それによって外因性アンドロゲンに対するその依存性を低下させる。例えば、Hu et al (2009) , Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer [潜在性エクソンのスプライシングより誘導されるリガンド非依存性アンドロゲン受容体変異体は、ホルモン難治性前立腺癌であることを示す] Cancer Res 69 16-22 ; Li et al (2011) , Intragenic rearrangement and altered RNA splicing of the androgen receptor in a cell-based model of prostate cancer progression [前立腺癌進行の細胞ベースモデルにおけるアンドロゲン受容体の遺伝子内再構成と改変したRNAスプライシング] Cancer Res 71 2108-2117。注目すべきことに、22Rv1細胞は、ガネスピブ処理の効果に対して急性的に影響されることが見出された(表1)。図18に示すように、25nM用量のガネスピブでさえ、全長ARの分解、p-AKT/AKT活性の不安定化、及びアポトーシス(開裂したPARP)を引き起こすのに十分であった。対照的に、末端切断されたアイソフォーム(既知のV7変異体に対応する)の発現は、Hsp90阻害によってさほど影響されなかった(図19)。この知見を拡張するために、全長受容体とV7受容体よりHeLa細胞への一過性トランスフェクションを行った(図20)。アンドロゲン処理は、全長ARの発現を24時間で増加させて、この応答は、1mM

GA又は250nMガネスピブのいずれかの存在下で完全に無効にされた。いずれのHsp90阻害剤も、アンドロゲン刺激の非存在下でARの標的化された分解に有効であったが、いずれの阻害剤も、変異体受容体の発現を有意には変化させなかった(図20)。同様に、GAとガネスピブは、全長AR活性を強く阻害したが、ルシフェラーゼアッセイによって示されるように、構成的なV7活性に対してさほど有効でなかった。末端切断型ARアイソフォームは、Hsp90阻害に対してより影響されないように見えるが、この系におけるガネスピブの強力な活性は、多数のシグナル伝達経路に対するその併発的な影響が、構成的に活性な変異体の発現によって提供される選択的な利点を克服することが可能であることを示唆する。

【0141】

ガネスピブは、AR陰性前立腺癌細胞において多数の発癌性Hsp90クライアントタンパク質を阻害して、細胞死を引き起こした

アンドロゲン非依存性DU145細胞系は、AR受容体発現を欠いている。しかしながら、これら細胞の増殖及び生存は、そのリガンドによるEGFRの自己分泌活性化がもたらす、発癌性STAT活性化を介して調節されると報告してきた。例えば、Connolly et al (1991) , Autocrine regulation of DU145 human prostate cancer cell growth by epidermal growth factor-related polypeptides [表皮増殖因子関連ポリペプチドによる、DU145ヒト前立腺癌細胞増殖の自己分泌調節] Prostate 19 173-180。さらに、この系はまた、JAK/STATシグナル伝達経路の持続的活性化をもたらす自己分泌IL-6サイトカインシグナル伝達ループを発現する。ガネスピブは、EGFRに効果的に標的化して、これらの細胞におけるSTAT3シグナル伝達を用量依存的な様式で完全に無効にした(図6)。加えて、p-AKT、RAF1、及びp-ERK1/2により媒介されるIGF-IR及び下流のシグナル伝達経路も、LNCaP細胞において観測されるものと同様に、ガネスピブ曝露に続いて不安定化された(図3)。開裂PARP発現における相関的な増加は、これらシグナル伝達経路の同時遮断がアポトーシスの引き金になったことを示して、このことは、アネキシンV染色によってさらに裏付けられた(図3)。細胞を上昇用量のガネスピブ又は17-AAGで24時間処理してから、フローサイトメトリーによって分析した。ガネスピブ処理は、アポトーシス細胞の用量依存的な増加をもたらした。高用量の17-AAGに続いてアポトーシス細胞の同等の比率が見られたが、この応答は、500nMの曝露レベルまでに飽和した。

10

20

30

40

50

【0142】

ガネスピブによるHsp90クライアントタンパク質分解の動態

Hsp90阻害に応答したクライアントタンパク質の喪失の動態についての実験も実施した。LNCaP細胞において、100nMガネスピブ処理は、速やかに(3時間以内に)AR発現の測定可能な低下をもたらして、この効果は、48時間の時間経過にわたって持続された(図7)。p-AKT/AKTの不安定化は、18時間で生じる、比較的後の事象であって、その動態は、開裂PARPの上昇で観測されるものに適合した。興味深いことに、ガネスピブはまた、G₂/Mチェックポイントの重要な制御因子であるサイクリン依存性キナーゼ1(CDK1)の全形態とリン酸化形態の両方の一時的な喪失を24時間までに引き起こして、この効果は、少なくとも48時間まで継続した(図7)。

10

【0143】

標的化されたAKT分解の動態は、AR陰性前立腺細胞系のDU145及びPC3でも同様であった(それぞれ、図8及び9)。DU145細胞では、p-EGFR発現の有意な低下にもガネスピブ又は17-AAGのいずれかへの18時間の曝露が必要とされた一方で、IGF-IR及びp-SSTAT3の不安定化は、6時間までに明白であった(図8)。LNCaP細胞と同様に、PC3前立腺細胞は、等しい用量の17-AAGに比べて、ガネスピブ処理の効果に対して有意により影響された(図9)。DU145の結果に一致して、ガネスピブは、この系においてIGF-IRレベルを6時間までに低下させて、48時間の時間経過にわたって、この受容体の持続的な喪失が観測された。加えて、AKT調節に先行する、RAF1タンパク質発現の強力で時間依存的な低下も観測された(図9)。

20

【0144】

ガネスピブによる細胞周期タンパク質発現の調節は、増殖停止とアポトーシスを引き起こす

ガネスピブ処理が、発癌性シグナル伝達経路に加えて、細胞周期制御タンパク質に対して甚大な効果を発揮し得て、それがその抗腫瘍活性に寄与することがすでに報告された。Proia et al (2011), Multifaceted intervention by the Hsp90 inhibitor ganetespib (STA-9090) in cancer cells with activated JAK/STAT signaling [JAK/STATシグナル伝達が活性化された癌細胞におけるHsp阻害剤、ガネスピブ(STA-9090)による多面的な介入] PLoS One 6 e18552を参照のこと。細胞周期分析より、ガネスピブ曝露がDU145細胞とPC3細胞の両方においてG₂/M期での用量依存的な細胞蓄積をもたらして、S期の併発的な喪失を伴うことが明らかになった(図1)。両方の細胞系において、CDK1、並びにCHK1(G₂/Mチェックポイントの完全性に本質的な役割を担う別のキナーゼ)のタンパク質発現の対応する低下が観測された(図10)。次に、アンドロゲン依存性VCaP前立腺細胞において、発癌性シグナル伝達と細胞周期シグナル伝達の両方に対するガネスピブの併発的な影響についてのより広汎な特性決定を実施した。LNCaP系において見られるように(図4)、これらの細胞のガネスピブ処理は、AR及びIGF-IRの分解を引き起こして、p-AKT/AKTレベルを用量依存的な様式で低下させた(図4)。加えて、CDK1の全形態とリン酸化形態の両方の喪失が用量に応じて観測された。まとめると、これらのデータは、ガネスピブによるHsp90阻害の結果としての前立腺癌細胞における発癌性シグナル伝達の遮断にチェックポイント制御の喪失とG₂/M停止が付随することを示唆する。さらに、我々は、リン酸化ヒストンH2AX及びPARP開裂の併発的な上昇を観測した(図4)。H2AXのリン酸化形態は、DNA二重鎖切断形成の鋭敏な指標であるので、上記のデータは、G₂/M停止が後続のアポトーシスをもたらすことを示唆する。

30

【0145】

ガネスピブは、アンドロゲン非依存性PC3腫瘍増殖を *in vivo* で阻害する

最後に、PC3腫瘍異種移植片の増殖に対する単剤ガネスピブ処理の効力試験を実施して、ガネスピブの強力な *in vitro* 効果が *in vivo* 肿瘍活性へ翻案されるかどうかを判定した。すでに、週1回投薬レジメンでのガネスピブの最大無重篤毒性量(HNS

40

50

T D) は、 1 5 0 m g / k g であると決定されている。Ying et al (2011) , Ganetespib , a unique triazolone-containing Hsp90 inhibitor, exhibits potent antitumor activity and a superior safety profile for cancer therapy [独自のトリアゾロン含有 H s p 阻害剤であるガネテスピブは、強力な抗腫瘍活性と癌療法への優れた安全性プロファイルを示す] Mol Cancer Ther 2012; 11: 475-484 を参照のこと。図 1 2 に示すように、このスケジュールで処理されたマウスは、対照動物に比較して、腫瘍体積の有意な減少を示した (T / C 値 : 1 7 %) 。この用量でも、そのレジメンは、十分忍容された。これらのデータは、ガネテスピブ処理がアンドロゲン非依存性の腫瘍増殖を有意に阻害し得ることを示す。

【 0 1 4 6 】

短く要約すると、ガネテスピブ又は第一世代の H s p 9 0 阻害剤、 1 7 - A A G の有効性をホルモン依存性 (L N C a P , 2 2 R v 1) とホルモン非依存性 (P C - 3 , D U - 1 4 5) の両方の P C a 細胞系において検証した。ガネテスピブは、細胞の A R 状態に関係なく、低いナノモル濃度の活性を示して、 I C ₅₀ は、 1 7 - A A G より 3 ~ 7 倍低かった。処理済の培養物において、ガネテスピブは、アポトーシス (アネキシン V 陽性) 細胞の集団を増加させて、その外観は、抗アポトシスタンパク質、 M c l - 1 の用量依存的な分解に並行した。これら細胞系のいずれにおいても、ガネテスピブ曝露によって、マスター細胞周期制御因子 C d k 1 と D N A 損傷チェックポイントタンパク質 C h k 1 は、完全に不安定化された。このことが G 2 / M における細胞停止をもたらした (図 1 ~ 1 0) 。興味深いことに、 C h k 1 の下方調節に応答して、 C h k 2 の別個のアイソフォームの発現が高められ、潜在的なフィードバックループが示唆された。いくつかのクライアントタンパク質 (A R 、 I G F - 1 R 、 E G F R 、 R A F 1 、及び J A K 2) と P C a 進行の原因となるそれらのエフェクターの、ガネテスピブに応答した安定性についても評価すると、様々な動態であるにせよ、有意な分解 / 不活性化が観測された。 P C 3 異種移植片をヌードマウスへ移植して、ガネテスピブ (週 1 回、 1 5 0 m g / k g 又は週 2 回、 5 0 m g / k g) で 4 週間の処理を続けた。ガネテスピブは、担体に対して強力な単剤活性を示して、 % T / C 値は、それぞれ 1 7 、 3 であった (図 1 2) 。結論として、ガネテスピブは、 P C a 細胞の増殖、生存、及び細胞分裂に必要とされる重要なシグナル伝達成分へ標的化するその能力により、前立腺癌細胞系のパネルにおいて前臨床活性を示した、きわめて強力な H s p 9 0 阻害剤である。

【 0 1 4 7 】

実施例 2 : ガネテスピブ及びドセタキセルの前立腺癌細胞における組合せ処理
材料及び方法

細胞系

ヒト D U - 1 4 5 前立腺癌細胞 (American Type Culture Collection) を 4 m M L - グルタミン、抗生物質 (ペニシリン 1 0 0 I U / m l とストレプトマイシン 1 0 0 μ g / m l) 、及び 1 0 % 胎仔ウシ血清 (Sigma Aldrich) 入りのダルベッコ改良イーグル培地において増殖させた。 3 7 、 5 % C O ₂ の霧囲気で細胞を維持した。

【 0 1 4 8 】

細胞生存度アッセイ

アラマーブルー (alamarBlue) アッセイ (Invitrogen) を使用して、細胞生存度を測定した。簡潔に言えば、 9 6 ウエルプレートに 5 0 0 0 個の細胞で、同一 3 検体で細胞を播いて、 3 7 、 5 % C O ₂ の霧囲気で 2 4 時間インキュベートしてから、薬物又は担体 (0 . 3 % D M S O) を培養液へ加えた。 7 2 時間後、ウェルへ 1 0 μ l / ウェルのアラマーブルーを加えて、 3 7 、 5 % C O ₂ の霧囲気でさらに 3 時間インキュベートした。蛍光 (5 6 0 _{Ex} / 5 9 0 _{Em} n M) を S p e c t r a M a x マイクロプレートリーダー (Molecular Devices) で測定して、得られるデータを使用して細胞生存度を計算して、担体対照へ正規化した。

【 0 1 4 9 】

ドセタキセル及びガネテスピブでの組合せ試験

10

20

30

40

50

1 μ M の最大濃度から出発する化合物の 3 倍連續希釈系列を使用して、ドセタキセル又はガネスピブの半最大阻害濃度 (IC₅₀) を決定した。薬物への 72 時間の曝露の後で、細胞生存度を測定した。XLFit ソフトウェア (ID Business Solutions) を使用して、データを使用して IC₅₀ 値を計算した。この結果より、図 14 に示すように、DU-145 細胞において、ガネスピブは 14 nM の IC₅₀ を有して、ドセタキセルは 1 nM の IC₅₀ を有する。次いで、各剤の IC₅₀ に基づいて、ドセタキセルとガネスピブの間の組合せを同時に実施した。この組合せ薬物、並びに各薬剤単独を細胞とともに 3 日間インキュベートしてから、アラマーブルーアッセイを使用して、対照に対する生存細胞の割合を決定した。図 15 に示すように、ガネスピブとドセタキセルの組合せは、該化合物の低用量で、いずれか一方の薬剤単独に比べて増強された細胞傷害性を示した。

10

【0150】

次いで、この組合せ実験からのデータを使用して、メジアン効果分析ソフトウェア CalcuSyn 2.0 (CalcuSyn 社) を使用して、併用指数值 (combination index values) を導いた。次いで、図 17 に示すように、正規化アイソボログラムを確定すると、大多数の組合せ点が相乗的であって、相加的な関係を確定する直線より上の点は、拮抗作用を反映することを示した。上記の実験は、前立腺癌の治療におけるドセタキセルとガネスピブの組合せ療法の明瞭な相乗作用を示した (図 13 ~ 17)。

20

【0151】

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

【図 1】

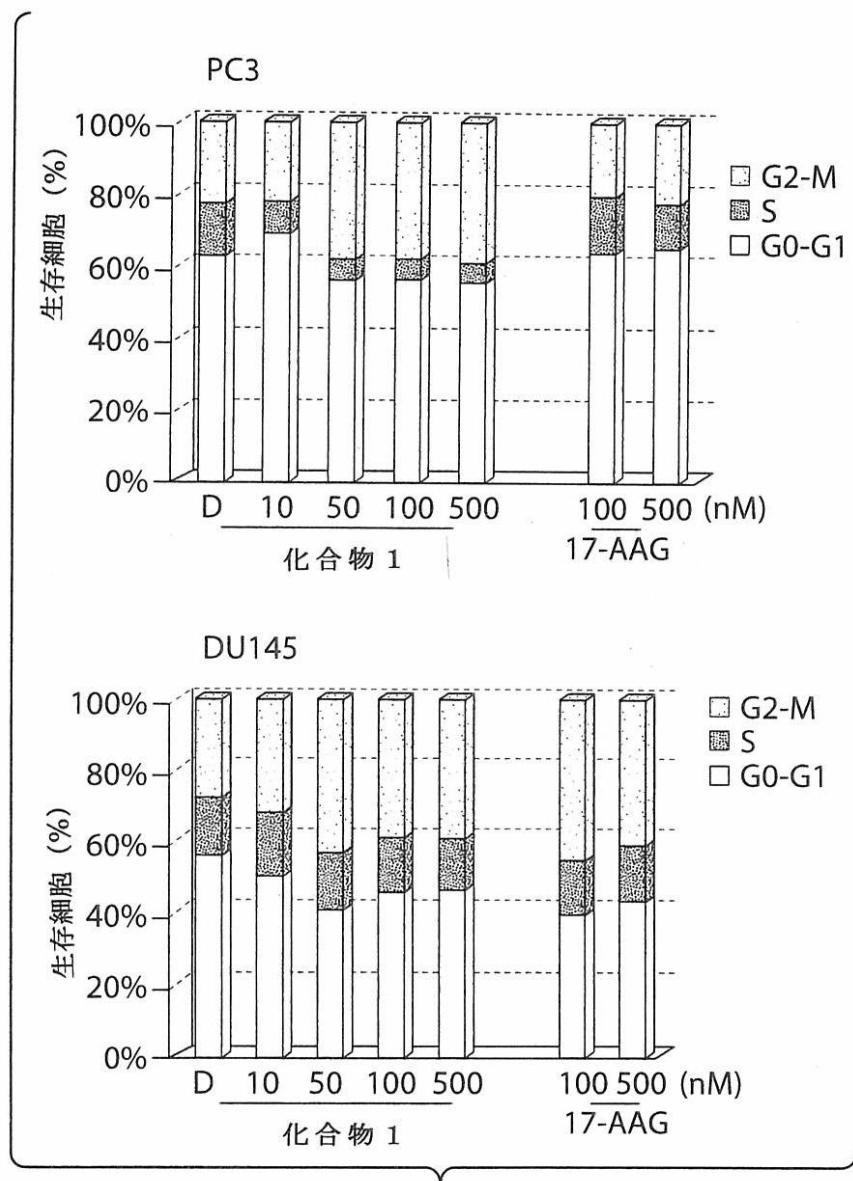


Fig. 1

【図2】

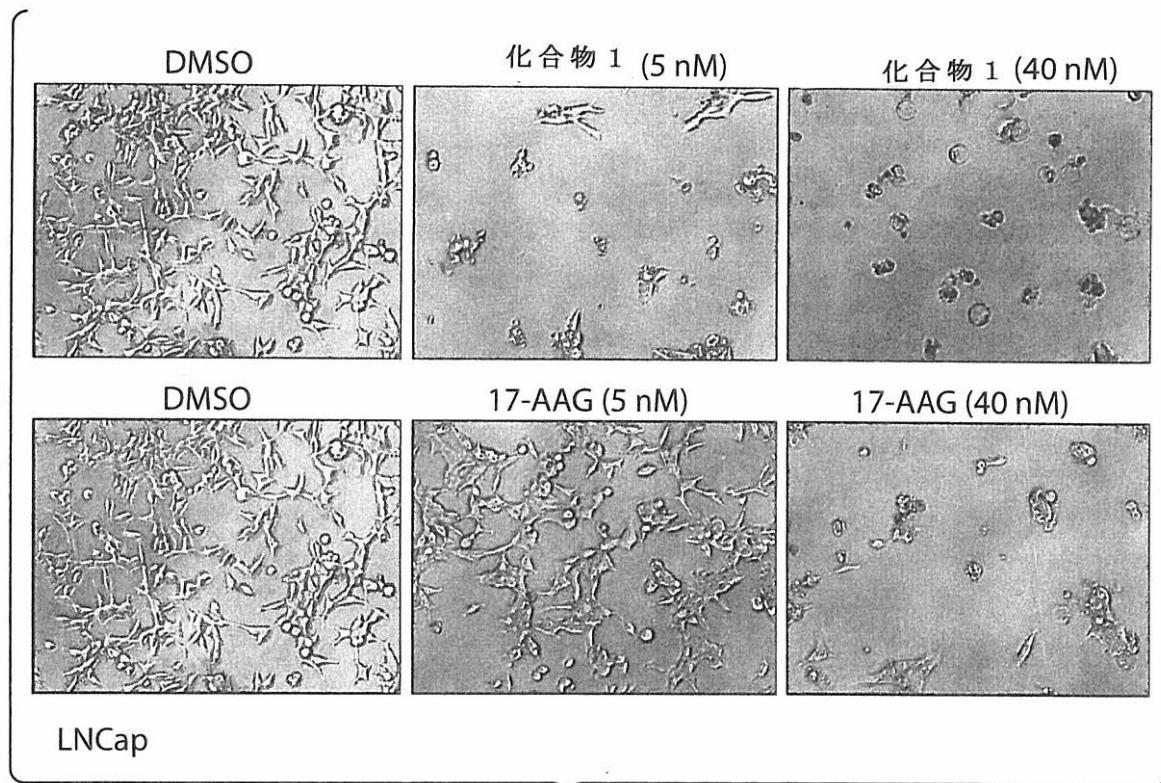
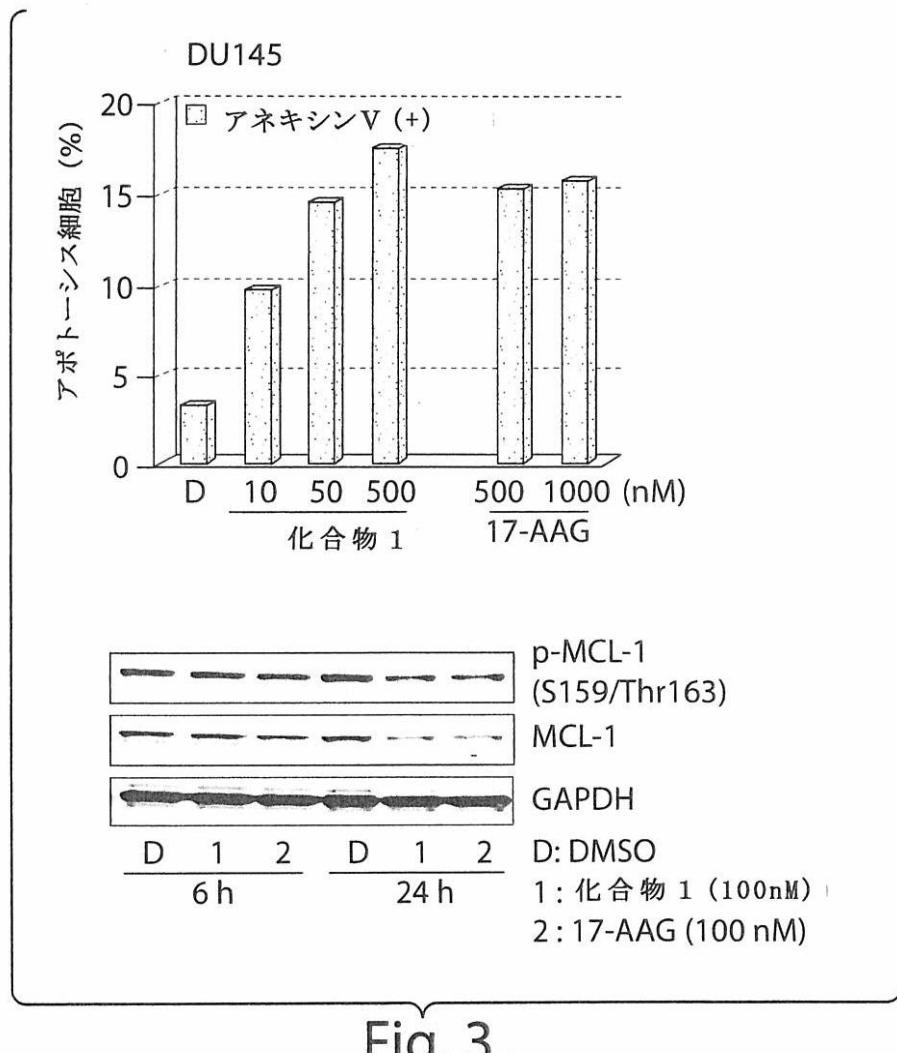


Fig. 2

【図3】



【図4】

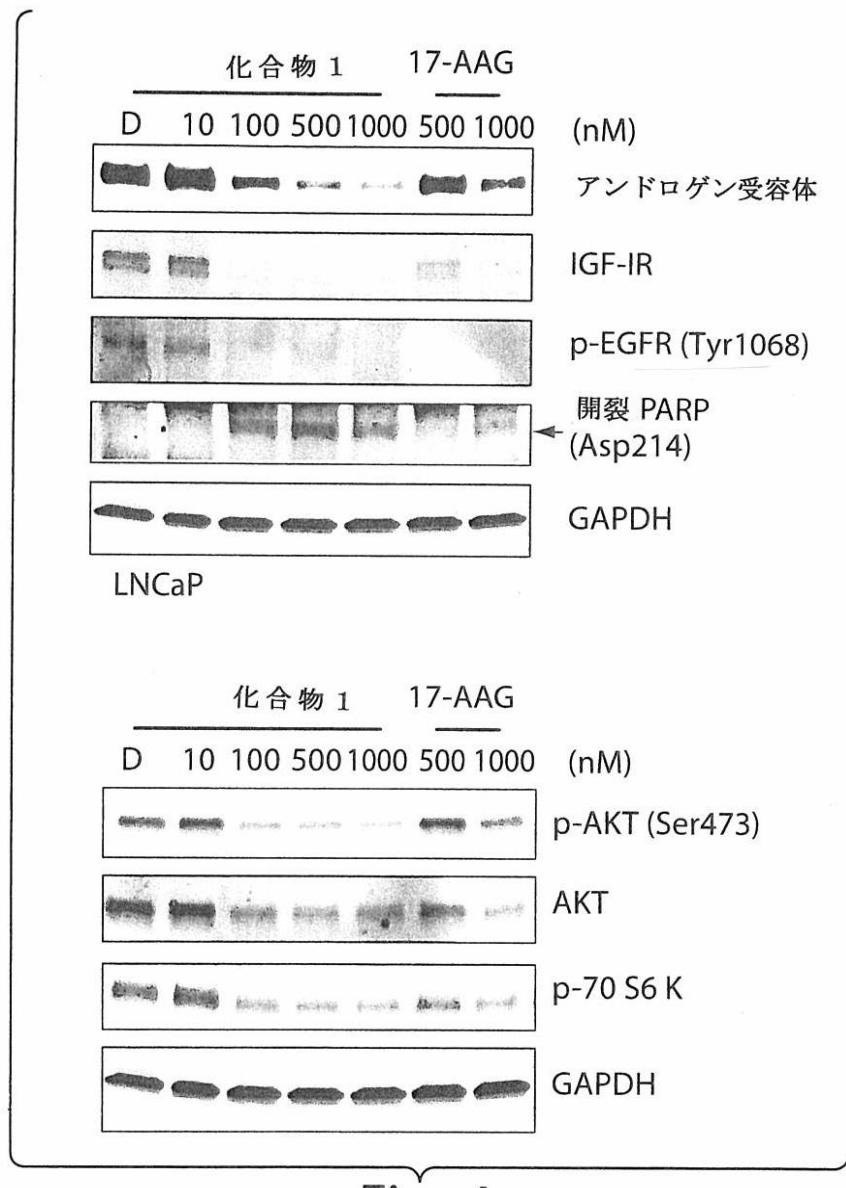
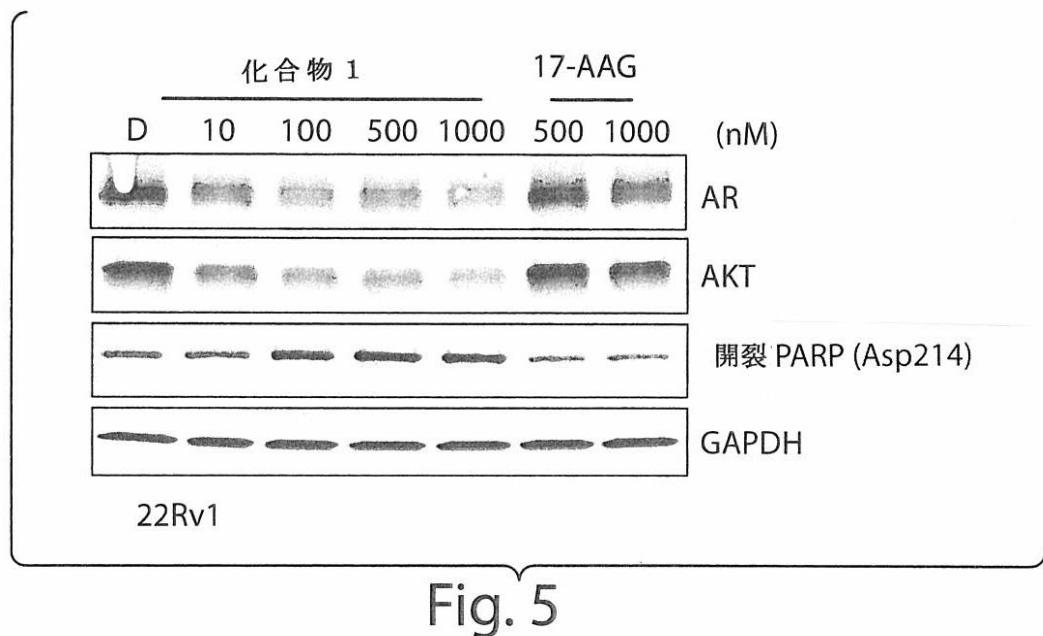


Fig. 4

【図5】



【図6】

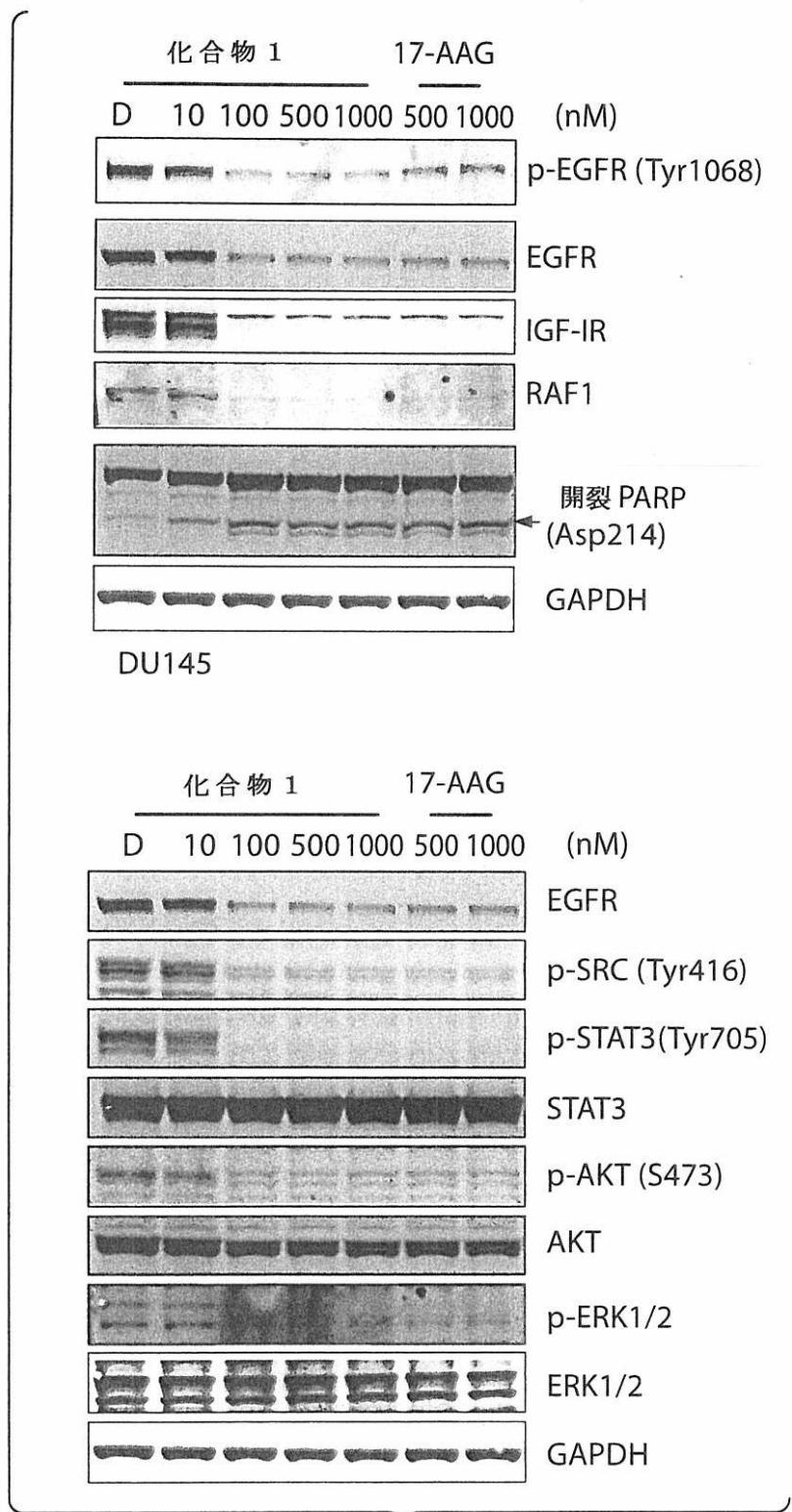


Fig. 6

【図 7】

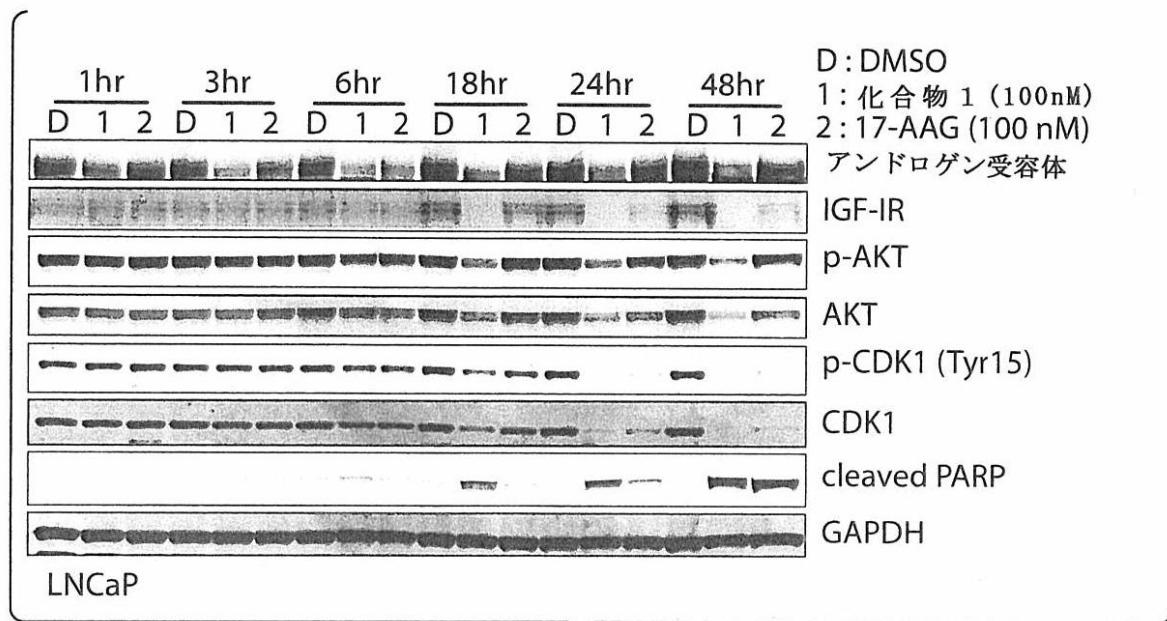


Fig. 7

【図 8】

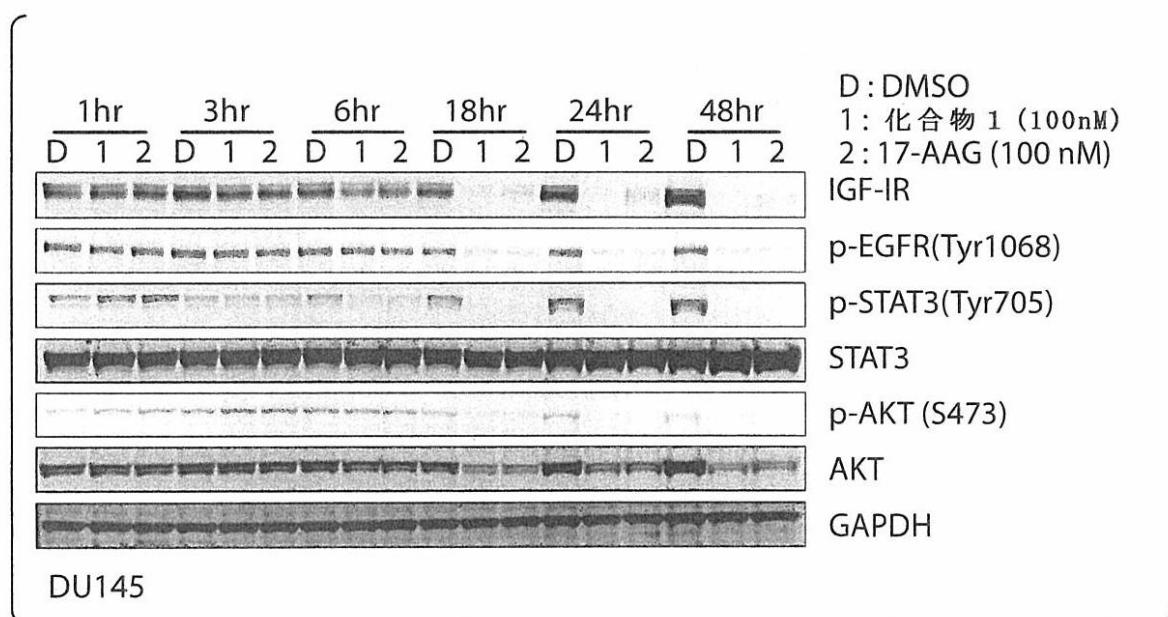


Fig. 8

【図9】

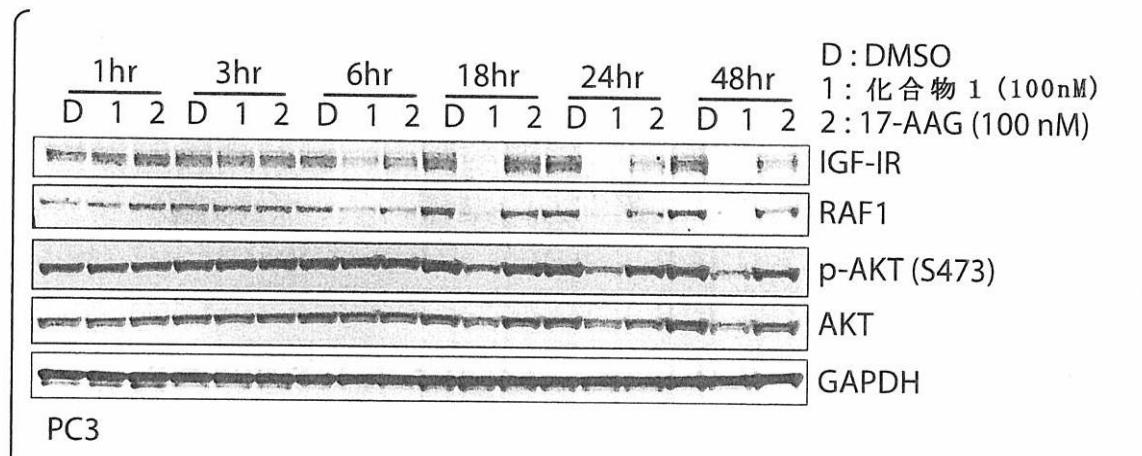


Fig. 9

【図10】

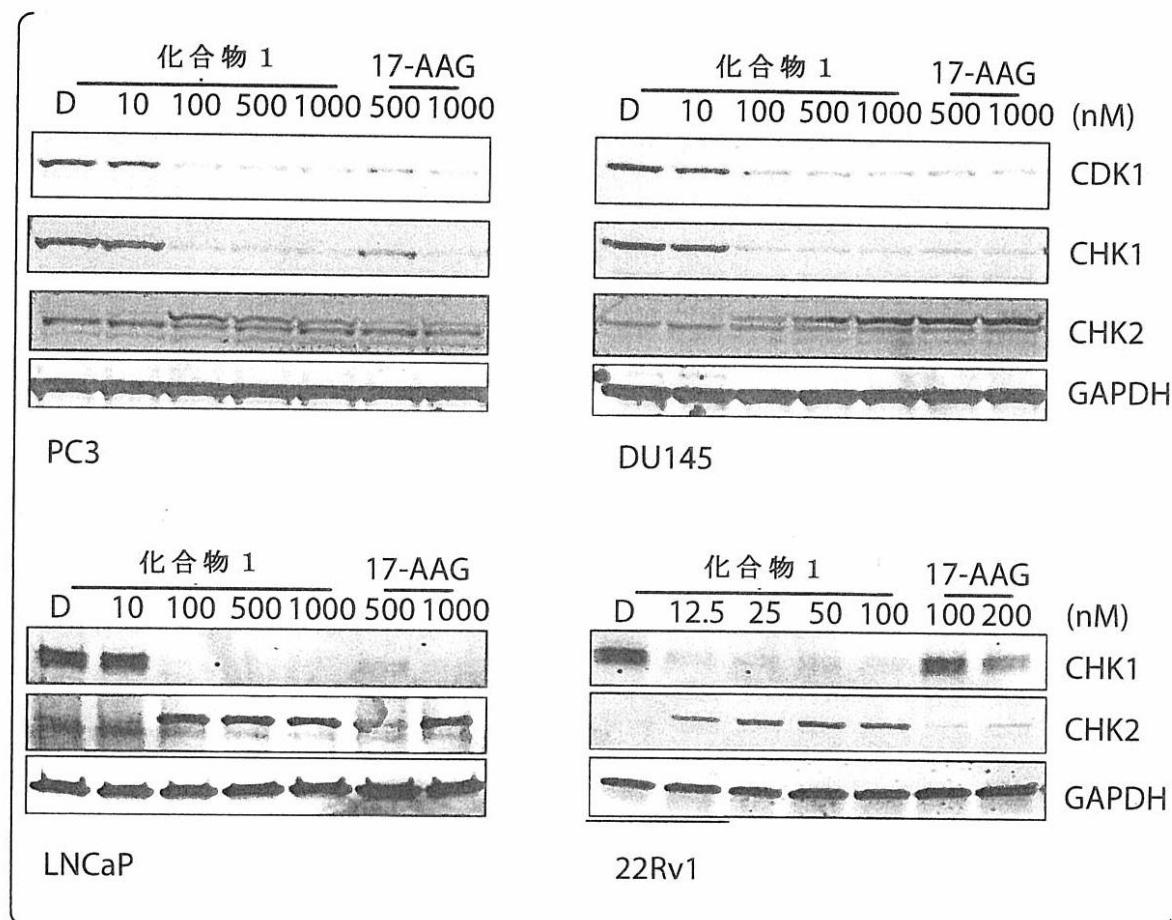
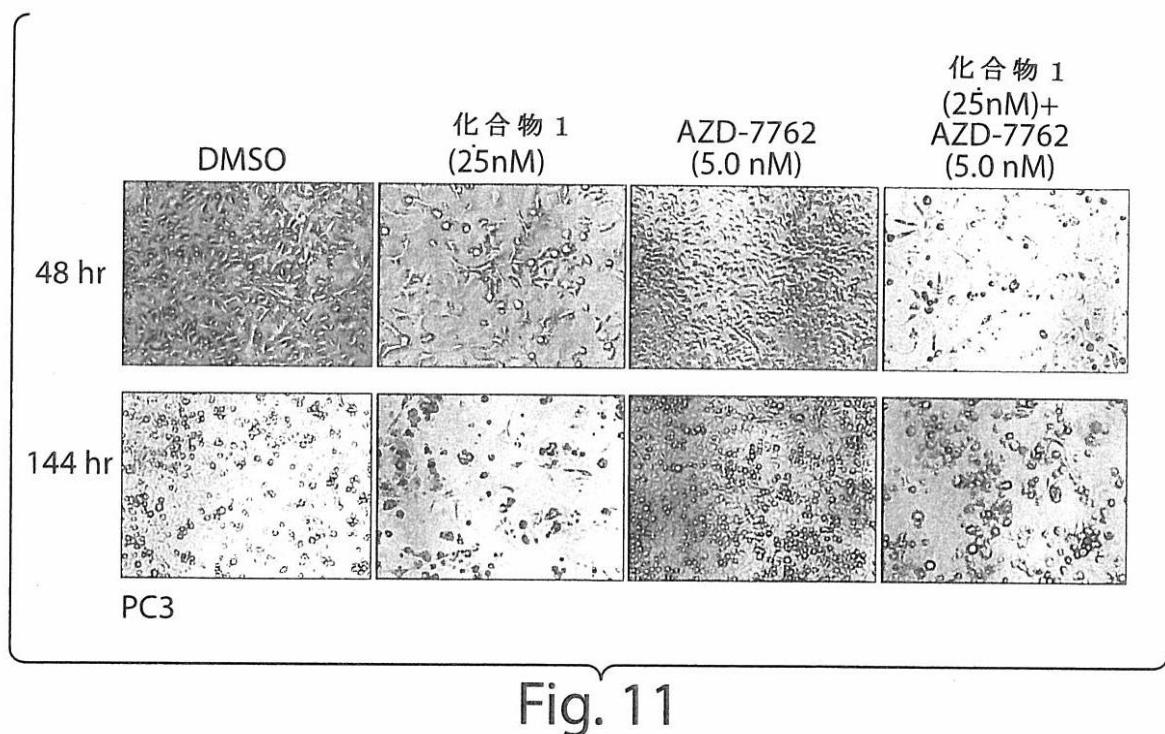


Fig. 10

【図 11】



【図 12】

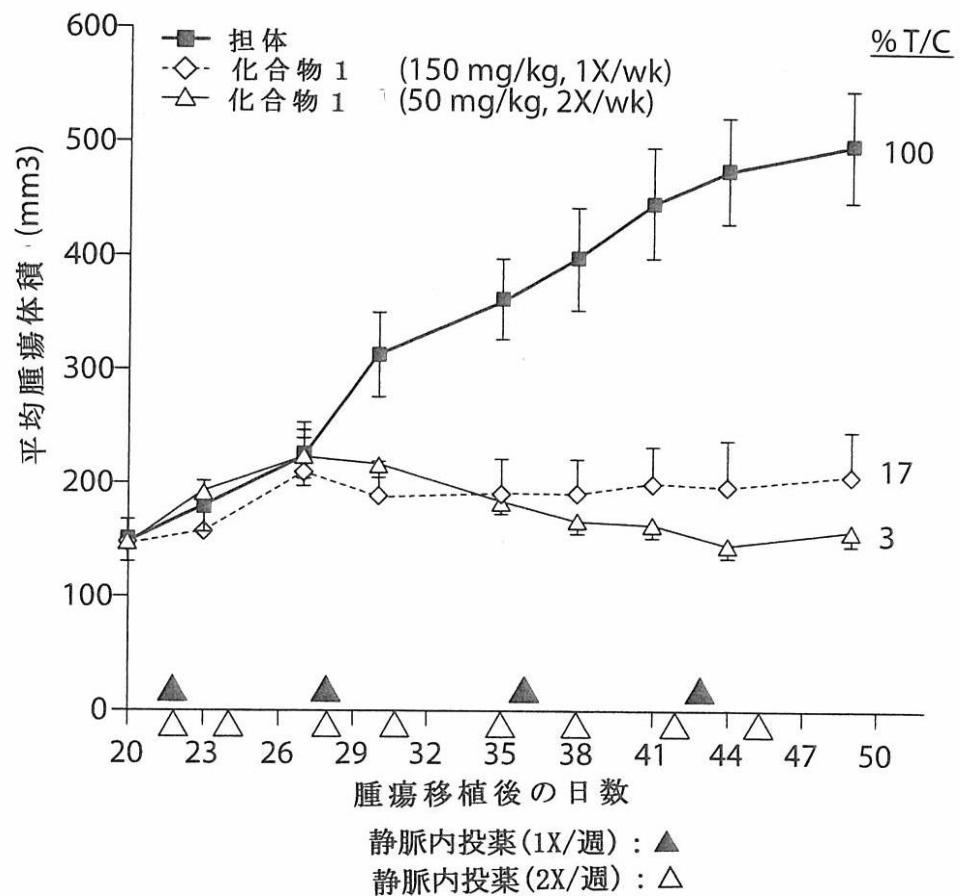


Fig. 12

【図 13】

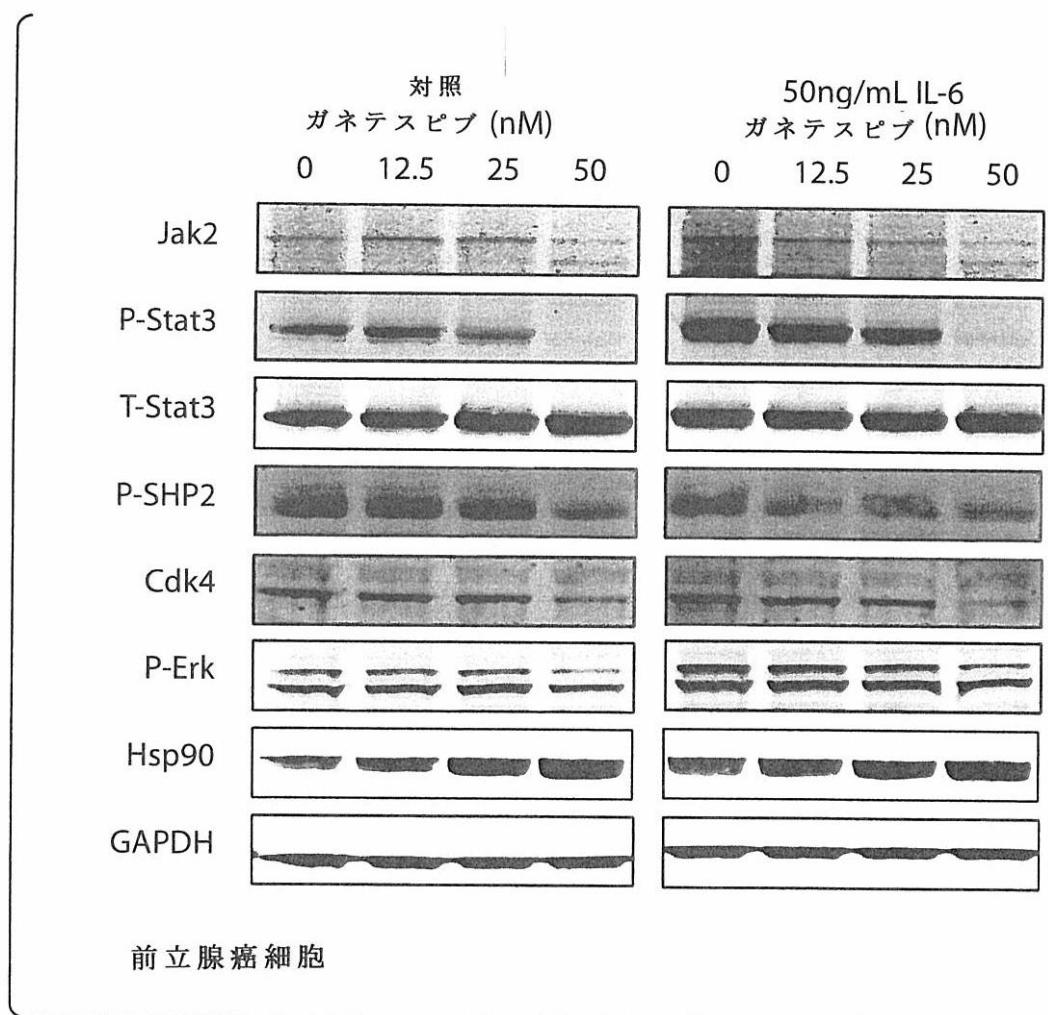


Fig. 13

【図 14】

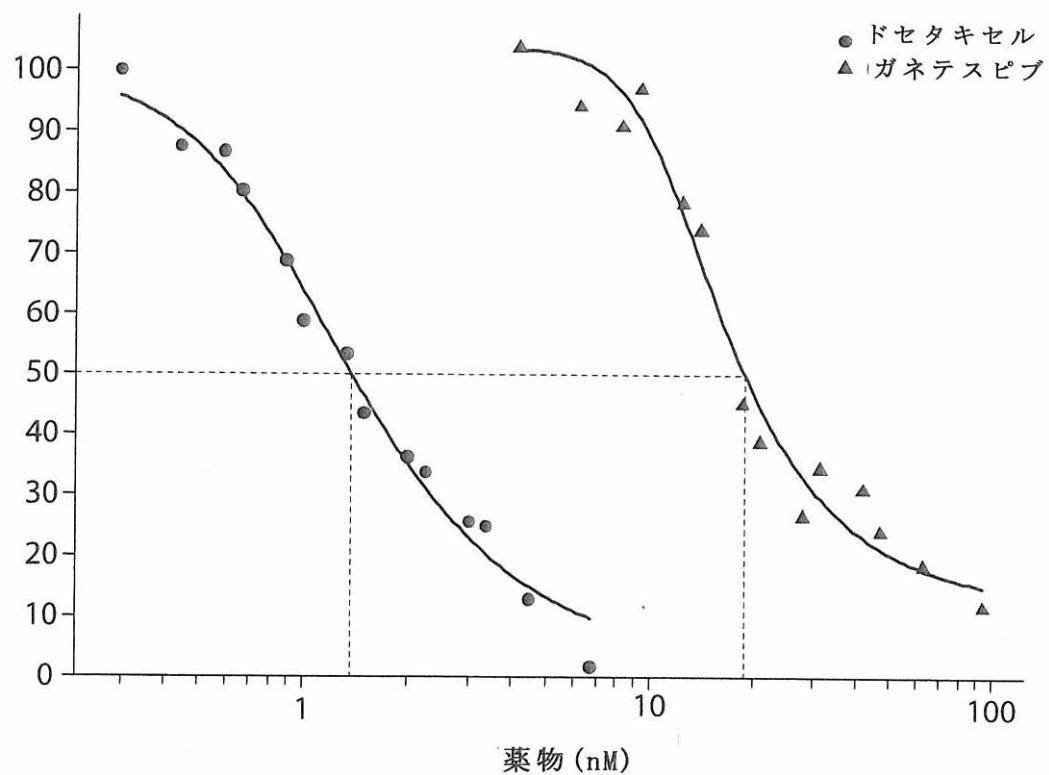


Fig. 14

【図 15】

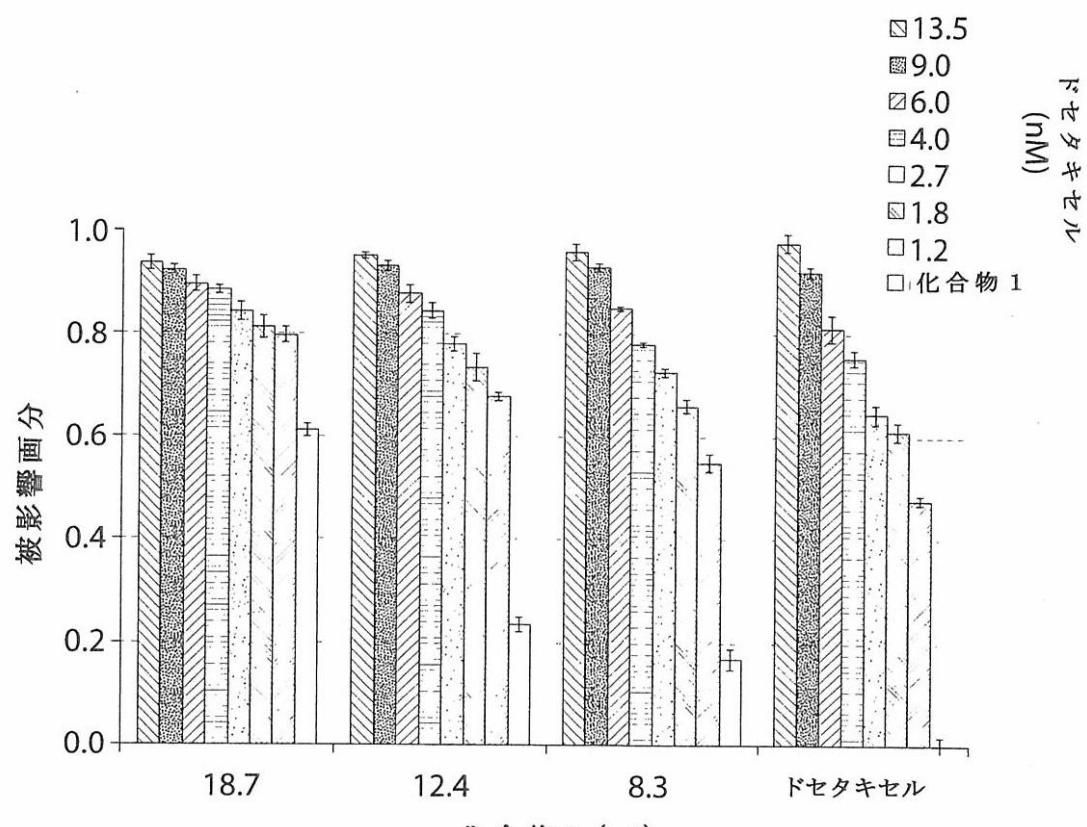


Fig. 15

【図 16】

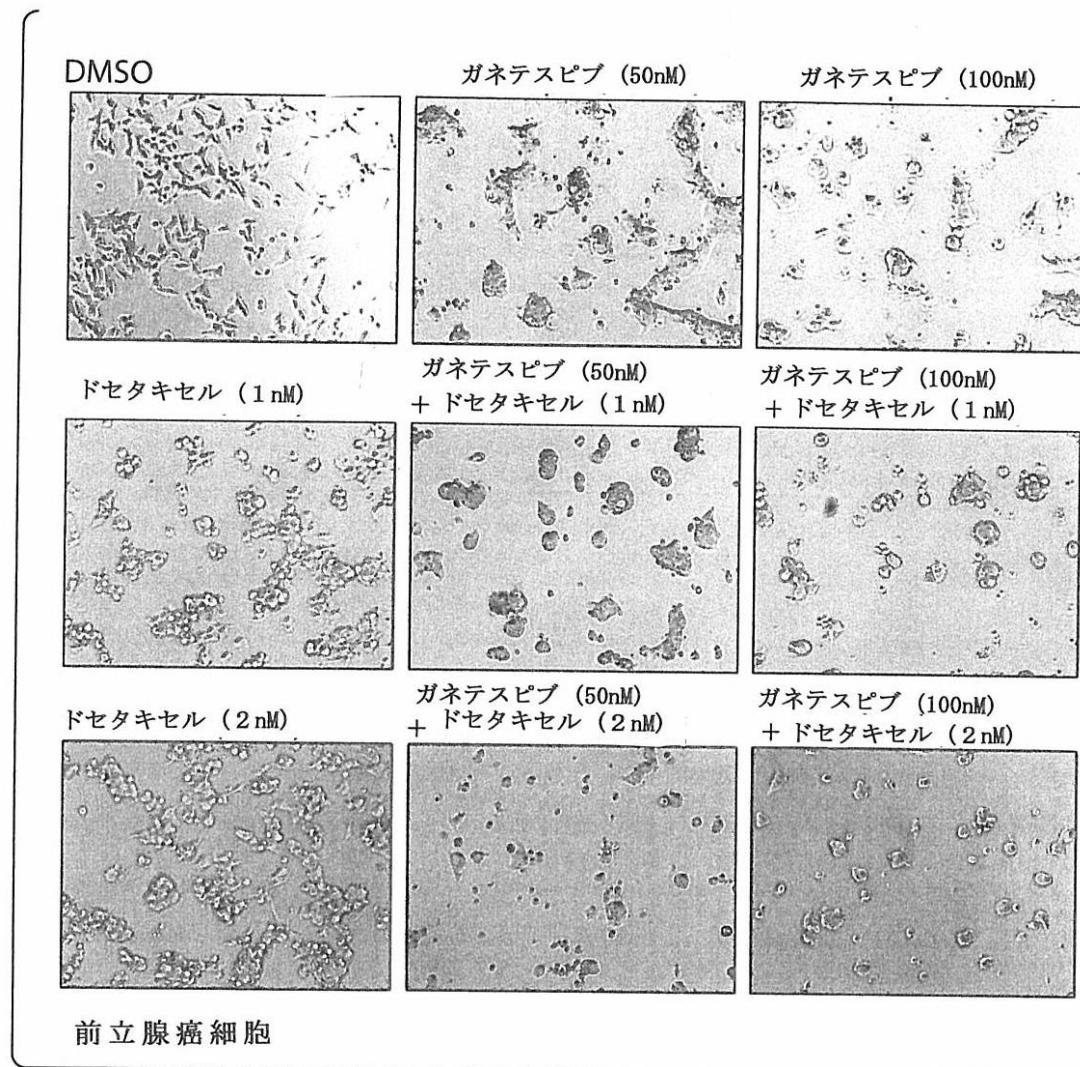


Fig. 16

【図 17】

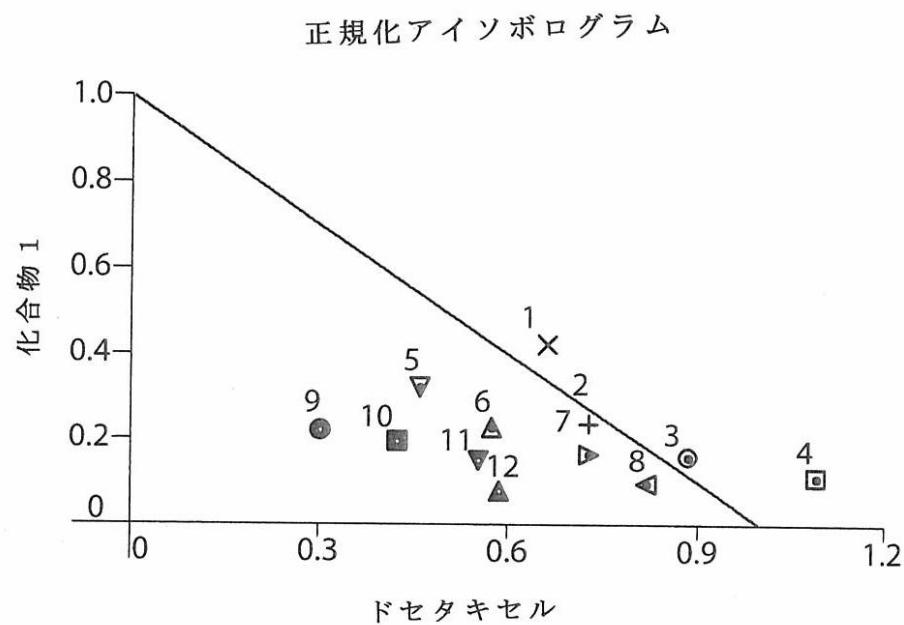


Fig. 17

【図 18】

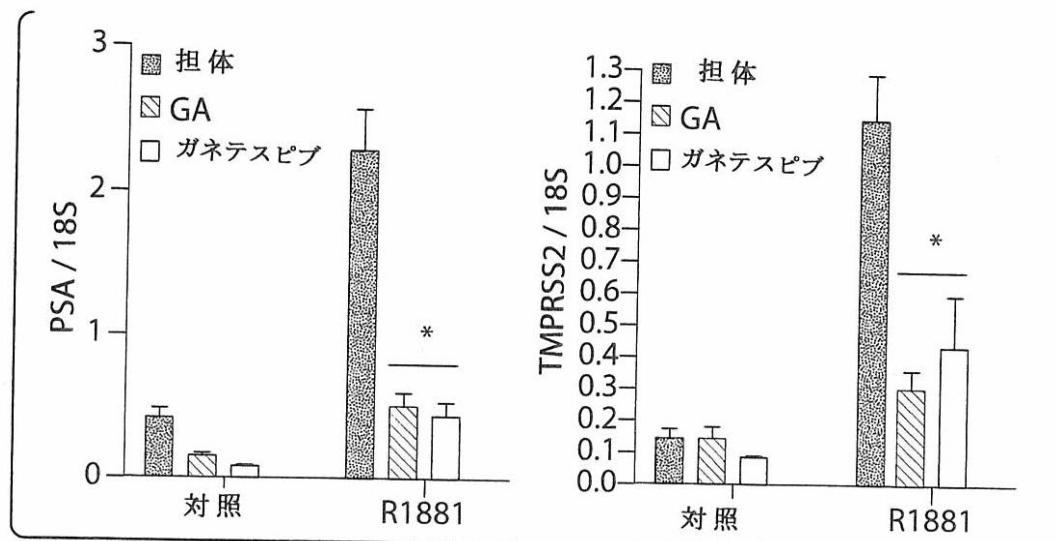


Fig. 18

【図 19】

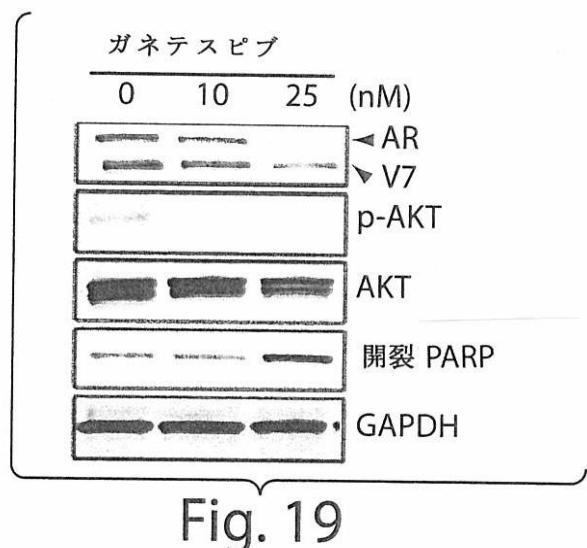


Fig. 19

【図 20】

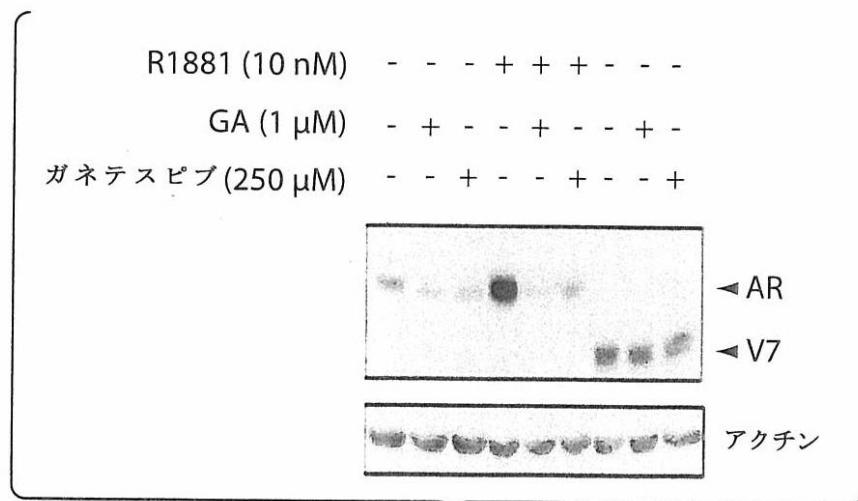


Fig. 20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/026268

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4196 A61K31/661 A61K45/06 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/023211 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; YING WEIWEN [US]; SUN LIJUN [US]; KOY) 19 February 2009 (2009-02-19) cited in the application page 34, line 1 - line 7 page 122, line 9 - line 27 claims 80, 86-94 ----- X WO 2006/055760 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; YING WEIWEN [US]; JAMES DAVID [US]; Z) 26 May 2006 (2006-05-26) page 29, line 24 - line 30 page 127, line 21 - line 24 page 145 page 75; compound 13 page 83; example 57 page 89 - page 90 page 103 - page 111 -----	1,2, 6-11, 15-17 1-3, 6-13, 15-18,20
		-/-

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

22 October 2012

26/10/2012

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Damiani, Federica

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/026268

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2011/149824 A1 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP [US]; BLACKMAN RONALD K [US]; FOLEY KEVIN P) 1 December 2011 (2011-12-01) page 49 - page 50 claims 1-15,28,29 -----	1-4, 6-11, 15-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/026268

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2009023211 A1	19-02-2009	AU	2008287367 A1	19-02-2009
		CA	2695995 A1	19-02-2009
		CN	101801983 A	11-08-2010
		EP	2193135 A1	09-06-2010
		JP	2010536753 A	02-12-2010
		KR	20100057030 A	28-05-2010
		NZ	583205 A	30-03-2012
		TW	200911788 A	16-03-2009
		US	2011195094 A1	11-08-2011
		WO	2009023211 A1	19-02-2009
		ZA	201001064 A	27-10-2010
<hr/>				
WO 2006055760 A1	26-05-2006	AU	2005306484 A1	26-05-2006
		BR	PI0518315 A2	11-11-2008
		CA	2586612 A1	26-05-2006
		CN	101072759 A	14-11-2007
		EP	1817295 A1	15-08-2007
		EP	2295416 A2	16-03-2011
		EP	2298748 A2	23-03-2011
		JP	4954083 B2	13-06-2012
		JP	2008520702 A	19-06-2008
		KR	20070086353 A	27-08-2007
		NZ	555158 A	30-09-2010
		US	2006167070 A1	27-07-2006
		US	2011009397 A1	13-01-2011
		US	2011105749 A1	05-05-2011
		WO	2006055760 A1	26-05-2006
<hr/>				
WO 2011149824 A1	01-12-2011	NONE		
<hr/>				

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
	C 0 7 D 403/04	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R 0, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(74) 代理人 100157923

弁理士 鶴喰 寿孝

(72) 発明者 プロイア, デヴィッド

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 02458, ニュートン, シルバー・レイク・アベニュー 3
0

(72) 発明者 へ, スキン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 02132, ウエスト・ロクスベリー, ロヨラ・サークル 1
2

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC41 DD06 DD26 EE01

4C084 AA19 MA16 MA66 NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZC021 ZC022 ZC411
ZC412 ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 BA02 BC60 DA38 GA07 MA01 MA02 MA04 MA66
NA05 NA14 ZB26 ZC02 ZC41