

(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2006-503866

(P2006-503866A)

(43) 公表日 平成18年2月2日(2006.2.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/133 (2006.01)	A 6 1 K 31/133	4 C 0 8 5
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-541936 (P2004-541936)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成15年10月1日 (2003. 10. 1)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月25日 (2005. 4. 25)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/030933		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
(87) 国際公開番号	W02004/030625		B C O M P A N Y
(87) 国際公開日	平成16年4月15日 (2004. 4. 15)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 1
(31) 優先権主張番号	60/415, 416		5 4 ニューヨーク パーク アペニュー
(32) 優先日	平成14年10月2日 (2002. 10. 2)		3 4 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100098925
			弁理士 上田 敏夫
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 癌を処置するための相乗的な方法および組成物

(57) 【要約】

本発明は、I G F 1 R インヒビターとE F G R インヒビターとの組み合わせを使用する、癌の相乗的な処置のための方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

処置の必要な哺乳動物に、治療学的に有効な量の E G F R インヒビターを治療学的に有効な量の I G F 1 R インヒビターと組み合わせて相乗効果を達成するのに十分な量で投与することを含む、癌の相乗的な処置のための方法。

【請求項 2】

E G F R インヒビターはセツキシマブである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

E G F R インヒビターはエルロチニブである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

E G F R インヒビターはゲフィチニブである、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 5】

E G F R インヒビターは E K B - 5 6 9 である、請求項 1 記載の方法。

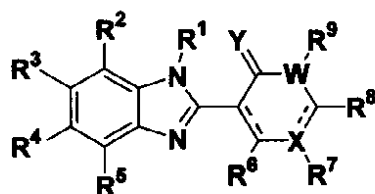
【請求項 6】

E G F R インヒビターは A B X - E G F である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

I G F 1 R インヒビターは、式 I :

【化 1】



I

20

[式中、

X は、N、C₁ ~ C₃ アルキル、または直結であり；

Y は、O または S であり；

W が O または S である場合には R⁹ は存在しない条件で、W は、N、C、O、または S であり；

30

R¹ は、H、アルキル、またはアルコキシであり；

R² および R⁹ は独立して、H、またはアルキルであり；

R³ は、H、C₁ ~ C₆ アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、アミノ、-OR⁶⁰、-NO₂、-OH、-SR⁶⁰、-NR⁶⁰、R⁶¹、-CN、-C(O)R⁶⁰、-CO₂R⁶⁰、-CONR⁶⁰R⁶¹、OCONR⁶⁰R⁶¹、-NR⁶²CONR⁶⁰R⁶¹、-NR⁶⁰SO₂R⁶¹、-SO₂NR⁶⁰R⁶¹、-SO₂R⁶³、-C(NR⁶²)NR⁶⁰R⁶¹、-C(NH⁶²)-モルホリン、アリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_nC(O)₂-R⁶⁰、-NR⁶⁰R⁶¹-(CH₂)_nOR⁶⁰、-(CH₂)_nNR⁶⁰R⁶¹、-(CH₂)_nSR⁶⁰、-(CH₂)_nアリール、-(CH₂)_nヘテロアリール、または-(CH₂)_nヘテロシクロアルキルであって、ここで、n は 1 ~ 3 であり；

40

R⁴ は、H、ハロ、アルキル、またはハロアルキルであり；

R⁵ は、H、アルキル、ハロ、またはアリールであり；

R⁶、R⁷ および R⁸ は各々独立して、-NH-Z-アリールまたは-NH-Z-ヘテロアリールであり、ここで、Z は C₁ ~ C₄ アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、Z は場合により 1 個以上のヒドロキシ、チオール、アルコキシ、チオアルコキシ、アミノ、ハロ、NR⁶⁰SO₂R⁶¹ 基を有し、そして Z は場合により CO、CNOH、CNOR⁶⁰、CNNR⁶⁰、CNNCOR⁶⁰ および CNNSO₂R⁶⁰ からなる群から選ばれる 1 個以上の基を含有し；

50

$R^{6\ 0}$ 、 $R^{6\ 1}$ 、 $R^{6\ 2}$ および $R^{6\ 3}$ 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、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、およびアルキル - $R^{2\ 5}$ からなる群から選ばれ；

$R^{2\ 5}$ は、水素、アルケニル、ヒドロキシ、チオール、アルコキシ、チオアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、シアノ、ハロ、スルホキシ、スルホニル、 $-NR^{3\ 0}COOR^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 0}C(O)R^{3\ 1}$ 、 $-NR^{3\ 0}SO_2R^{3\ 1}$ 、 $-C(O)NR^{3\ 0}R^{3\ 1}$ 、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり；そして、

$R^{3\ 0}$ および $R^{3\ 1}$ は独立して、水素、アルキル、またはシクロアルキルである]
で示される化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、水和物、プロドラッグ、もしくは溶媒和物である、
請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 8】

R^3 は、場合により置換されたモルホリン、チオモルホリン、スルホキシモルホリン、スルホニルモルホリン、またはホモモルホリンである、請求項 6 記載の方法。

【請求項 9】

R^3 は、置換または無置換のピペラジンまたはピペラジンである、請求項 6 記載の方法。

【請求項 10】

R^6 は、 $-NH-Z-$ アリールまたは $-NH-Z-$ ヘテロアリールである、請求項 6 記載の方法。

20

【請求項 11】

アリールは、置換または無置換のフェニルである、請求項 9 記載の方法。

【請求項 12】

ヘテロアリールは、置換または無置換のピリジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、またはトリアゾリルである、請求項 9 記載の方法。

【請求項 13】

EGFR インヒビターは、セツキシマブであり、そして、IGF1R インヒビターは、
(\pm)-4-[2-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-イミ
ダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

30

(S)-4-[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(\pm)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-2-[4-(2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-イル]-アセトアミド・ビス塩酸塩；

40

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{4-メチル-6-[4-(2-メチルスルファニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン・ビス塩酸塩；

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-(3R-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン・ビス塩酸塩；および

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-メトキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン

からなる群から選ばれる、請求項 1 記載の方法。

50

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願)

本出願は、米国仮出願番号60/415,416(2002年10月2日出願)、標題「Synergistic Methods and Compositions for Treating Cancer.」の35条119(e)下での優先権の利益を主張する。

【0002】

(技術分野)

本発明は、癌の処置のための療法に関するものであって、具体的にはIGF1RインヒビターをEGFRインヒビターと組み合わせて用いる癌を処置するための相乗的な方法に関する。

【0003】

(背景技術)

化学療法(これは、血液循環系によって体中に運搬される抗新生生物剤の全身投与であって、外科処置および/または放射線処置と一緒におよび組み合わさが多い)は、長年様々な癌の処置において広く使用されている。

【0004】

今日、癌の処置において使用するのに成功した様々な抗新生生物剤が存在する。しかしながら、より有効でありそして毒性が低い薬剤についての研究が続けられている。

【0005】

チロシンキナーゼは、癌の処置において有用な薬剤であることが分かっている酵素クラスである。チロシンキナーゼは、アデノシントリホスフェートの末端ホスフェートが標的タンパク質中に存在するチロシン残基のフェノール性ヒドロキシル基へ移動することを触媒する。チロシンキナーゼは、いくつかの細胞機能(例えば、細胞増殖、発ガン、アポトーシス、および細胞分化を含む)のためのシグナル伝達機能において重要な役割を果たしている(Plowman, G. D.; Ullrich, A.; Shawver, L. K.による: Receptor Tyrosine Kinases As Targets For Drug Intervention. DN&P (1994) 7: 334-339)。これらの酵素のインヒビターは、これらの酵素に依存する様々な増殖性疾患の治療または予防に対して実際に有用である。強い疫学的な証拠は、恒常的な分裂促進シグナル伝達を引き起こす受容タンパク質チロシンキナーゼの過剰発現または活性化が増大する多数のヒト悪性における重要な因子であることを示唆している。これらのプロセスに関係するチロシンキナーゼは例えば、Ab1、CDK's、EGF、EMT、FGF、FAK、Flk-1/KDR、HER-2、IGF-1R、IR、LCK、MET、PDGF、SrcおよびVEGFを含む(Traxler, P. M.による、Protein Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Treatment. Exp. Opin. Ther. Patents (1997) 7: 571-588(本明細書の一部を構成する))。

【0006】

該IGF1R(インスリン様増殖因子-1受容体)は、そのリガンドであるIGF1およびIGF2と結合することによって、細胞の有糸分裂誘発、生存、形質転換、およびインスリン様活性に影響を及ぼす。この受容体は、出生後の成長生理学に影響を及ぼし、そしてその活性は悪性疾患(例えば、乳癌)と関係する。Ellisらによる、Breast Cancer Res. Treat. 1998, 52, 175を参照。IGF1/IGF1R系によって誘発される抗アポトーシス効果は、様々な腫瘍における化学抵抗性(chemoresistance)の誘発と相関する。Grotheyらによる、J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1999, 125, 166-73を参照。従って、IGF1Rのインヒビターは、米国特許出願番号10/105599中に証明される通り、癌の処置において有用である。IGF1Rインヒビターは、単一薬剤としておよびまた他の抗癌剤との組み合わせとして有用である。

【0007】

EGFRの発現は、多数の固形腫瘍(例えば、結腸直腸癌腫および肺癌腫)、並びに頭部および頸部の癌において一般的である。そのことは、転移の増大、生存率の低下、およ

び予後の乏しさと相関する。EGFRは、悪性腫瘍細胞を化学療法および放射線療法の細胞毒性効果から防止し、このことにより、これらの処置は有効性が劣る。

【0008】

しかしながら、組み合わせ化学療法は血液学的な悪性およびある固形腫瘍を有する患者の応答率および生存率を改善するが、抗癌剤は重大な副作用（これは、医師が投与することができる用量を制限する）をもたらすことが多いことがよく知られる。活性成分の一方または両方のより少量の使用を可能とし、同じ用量でより大きな有効性を与え、および/または多剤耐性の構築を遅らせる理由で、活性成分間の相乗作用は特に所望される。従って、毒性プロファイルが改善された、癌の処置のために有効な相乗的な化学療法投与様式に対する要求が当該分野において存在する。

10

【0009】

（発明の概要）

IGF1RインヒビターおよびEGFRインヒビターの両方の有効性はそれらを組み合わせて投与する場合にかなり改善され、その結果、癌の相乗的な処置のための方法を与える、ことを本発明では見出し、そしてこのことは本発明の主題を形成する。

【0010】

（発明の詳細な記載）

有利なことに、本発明は、癌の処置のための相乗的な方法を提供するものであって、該方法は該処置の必要な哺乳動物（ヒトが好ましい）に、相乗的で治療学的に有効な量の、（1）IGF1Rインヒビター、および（2）EGFRインヒビターを投与することを含む。

20

【0011】

本明細書で使用する用語「相乗的」とは、本発明の方法および組成物を用いて得られる効果が、EGFRインヒビターおよびIGF1Rインヒビターを別々に含む方法および組成物から得られる効果の合計よりも大きいことを意味する。

【0012】

これまでに開示されている方法を超える更なる利点としては例えば、処置する癌細胞の性質に応じて個々に変わる、IGF1RインヒビターとEGFRインヒビターとの本発明の組み合わせの能力を含む。それらのインヒビターを単独で投与する場合に必要とされるであろうよりも少量のいずれかのインヒビターを用いた場合に、本発明の組成物の治療学的な効果が達成され得ることもまた予想される。この方法は、同じ治療学的な効果を達成するのに十分なEGFRインヒビターまたはIGF1Rインヒビターの単独での量を投与することから生じるであろういずれかの非機構ベースの有害な毒性影響を最小とする。

30

【0013】

本発明は、様々な癌の相乗的な処置のための方法を提供する。該癌としては以下のものを含むが、これらに限定されない。

癌腫（例えば、膀胱（例えば、加速度的な(accelerated)および転移性の膀胱癌を含む）、乳、頸管(cervical)、大腸（例えば、結腸大腸癌を含む）、腎臓、肝臓、肺（例えば、小細胞および非小細胞の肺癌、並びに肺腺癌を含む）、卵巣、前立腺、精巣、尿生殖器官、リンパ系、直腸、喉頭、膵臓（例えば、外分泌膵臓癌腫を含む）、食道、胃、胆のう、頸部(cervix)、甲状腺、および皮膚（例えば、扁平上皮細胞癌腫を含む）の癌腫を含む）；

40

リンパ様系統の造血性腫瘍（例えば、白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B-細胞リンパ腫、T-細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫、組織急性リンパ腫、およびバーキット(Burkett's)リンパ腫を含む）；

骨髄系統の造血性腫瘍（例えば、急性および慢性の骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、骨髄性白血病、および前骨髄球性白血病を含む）；

中枢および末梢の神経系腫瘍（例えば、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経こう腫、およびシュワン腫を含む）；

50

間葉起源の腫瘍（例えば、線維肉腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、および骨肉腫を含む）；
および、

他の腫瘍（例えば、メラノーマ、色素性乾皮症(xenoderoma pigmentosum)、角化アカン
トーマ(keratocanthoma)、精上皮腫、甲状腺癌、および奇形癌腫を含む）。

【 0 0 1 4 】

本発明の好ましい実施態様において、癌腫の相乗的な処置のための方法を提供する。本
発明の相乗的な方法は、腫瘍の発生を減少し、腫瘍の負担を減少し、または哺乳動物宿主
における腫瘍の後退を生じる。

【 0 0 1 5 】

本明細書中に使用する用語「 I G F 1 R インヒビター」とは、該 I G F 1 受容体の活性
を阻害し、その結果抗癌効果を与える、いずれかの生物学的な分子または小分子を意味す
る。

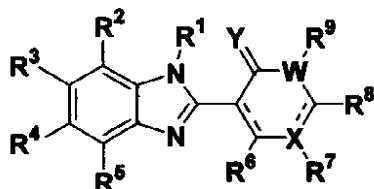
【 0 0 1 6 】

本発明の I G F 1 R インヒビターおよびそれらの製造方法は、米国特許出願番号 10/263
, 448（このものは、本明細書の一部を構成する）中に記載されている。本発明において有
用な別の I G F 1 R インヒビターとしては例えば、米国特許出願番号 60/437, 926；米国特
許出願番号 60/415066；WO 03/048133；WO 01/25220；米国特許第 6,337,338 号（WO 00/354
55）；WO 02/102804；WO 02/092599；WO 03/024967；WO 03/035619；WO 03/035616；およ
び、WO 03/018022（これらは、本明細書の一部を構成する）によって記載されているもの
を含む。

【 0 0 1 7 】

本発明のある実施態様において、該 I G F 1 R インヒビターは、式 I：

【 化 1 】



I

[式中、

X は、N、C、または直結であり；

Y は、O または S であり；

W が O または S である場合には R⁹ は存在しない条件で、W は、N、C、O、または S
であり；

R¹ は、H、アルキル、またはアルコキシであり；

R² および R⁹ は独立して、H、またはアルキルであり；

R³ は、H、C₁ - ₆ アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシ
クロアルキル、ハロ、アミノ、-OR^{6 0}、-NO₂、-OH、-SR^{6 0}、-NR^{6 0}
R^{6 1}、-CN、-C(O)R^{6 0}、-CO₂R^{6 0}、-CONR^{6 0}R^{6 1}、OCOR^{6 0}
R^{6 1}、-NR^{6 2}CONR^{6 0}R^{6 1}、-NR^{6 0}SO₂R^{6 1}、-SO₂NR^{6 0}
R^{6 1}、-SO₂R^{6 3}、-C(NR^{6 2})NR^{6 0}R^{6 1}、-C(NH^{6 2})-モルホリ
ン、アリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_nC(O)₂-R^{6 0}、-NR^{6 0}R^{6 1}-(
CH₂)_nOR^{6 0}、-(CH₂)_nNR^{6 0}R^{6 1}、-(CH₂)_nSR^{6 0}、-(CH₂)
_nアリール、-(CH₂)_nヘテロアリール、または-(CH₂)_nヘテロシクロアルキルで
あって、ここで、n は 1 ~ 3 であり；

R⁴ は、H、ハロ、アルキル、またはハロアルキルであり；

R⁵ は、H、アルキル、ハロ、またはアリールであり；

R⁶、R⁷ および R⁸ は各々独立して、-NH-Z-アリールまたは-NH-Z-ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリアルであり、ここで、ZはC₁ ~ C₄ アルキル、アルケニル、またはアルキニルであり、Zは場合により1個以上のヒドロキシ、チオール、アルコキシ、チオアルコキシ、アミノ、ハロ、NR^{6 0} SO₂ R^{6 1} 基を有し、そしてZは場合によりCO、CNOH、CNOR^{6 0}、CNNR^{6 0}、CNNCOR^{6 0} およびCNN SO₂ R^{6 0} からなる群から選ばれる1個以上の基を含有し；

R^{6 0}、R^{6 1}、R^{6 2} およびR^{6 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、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、およびアルキル - R^{2 5} からなる群から選ばれ；

R^{2 5} は、水素、アルケニル、ヒドロキシ、チオール、アルコキシ、チオアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアル、ヘテロアリアル、シアノ、ハロ、スルホキシ、スルホニル、- NR^{3 0} COOR^{3 1}、- NR^{3 0} C(O)R^{3 1}、- NR^{3 0} SO₂ R^{3 1}、- C(O)NR^{3 0} R^{3 1}、ヘテロアリアル、またはヘテロシクロアルキルであり；そして、

R^{3 0} およびR^{3 1} は独立して、水素、アルキル、またはシクロアルキルである] を有し、そしてこのものはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、医薬的に許容し得る塩、水和物、プロドラッグ、および溶媒和物を含む。

【0018】

本発明のある実施態様において、R¹ は、H、アルキルまたはアルコキシであり；R² は、Hであり；R³ は、H、アルキル、- CN、ハロ、- C(O)R^{6 0}、- C(O)NR^{6 0} R^{6 1}、- S(O)₂ R^{6 3}、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、トリアゾール、イミダゾールであり、ここで、該ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、トリアゾールまたはイミダゾールは、H、アルキル、- NH C(O)アルキル、- NH C(O)₂ アルキル、- NH C(O)アルコキシ、- O - (CH₂)_n R^{6 4}（ここで、該R^{6 4}は、ヒドロキシ、アルコキシ、モルホリン、またはテトラヒドロピリミジンである）で置換され；そして、R⁶ は - NH - Z - フェニル、- NH - Z - イミダゾール、または - NH - Z - ピラゾールであり、ここで、該ZはC₁ ~ C₂ アルキルである。

【0019】

本発明のある実施態様において、該IGF1Rインヒビターは、以下の化合物からなる群から選ばれる：

(S)-4-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチルアミノ)-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(±)-4-[2-ヒドロキシ-2-(3-ヨード-フェニル)-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(±)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(±)-4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(2-クロロ-フェニル)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(4-クロロ-フェニル)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(2-ブromo-フェニル)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(3-ブromo-フェニル)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(±)-4-(1-ヒドロキシメチル-2-ペンタフルオロフェニル-エチルアミノ)-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

10

20

30

40

50

- (S)-4-(1-ヒドロキシメチル-2-ピリジン-4-イル-エチルアミノ)-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (S)-4-[1-ヒドロキシメチル-2-(2-ナフタレニル)-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- 3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-(ピリジン-2-イルメトキシ)-1H-ピリジン-2-オン；
- (±)-4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-フルオロ-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (S)-2-[4-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル]-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル； 10
- (±)-2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル；
- (S)-2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル；
- (±)-2-{4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル；
- (±)-2-{4-[2-(3-フルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル；
- (±)-2-{4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル； 20
- (S)-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル]-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボニトリル；
- (±)-3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-1H-ピリジン-2-オン；
- (S)-3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-1H-ピリジン-2-オン；
- (±)-3-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-1H-ピリジン-2-オン；
- (S)-4-{2-[4-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル]-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸イソプロピルアミド； 30
- (S)-4-{2-[4-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル]-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸エチルアミド；
- (S)-4-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-3-{4-メチル-6-[4-(1-フェニル-メタノイル)-ピペラジン-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；
- (S)-4-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-3-[6-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン； 40
- (S)-3-[6-(4-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-1H-ピリジン-2-オン；
- (±)-3-[6-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-1H-ピリジン-2-オン；
- (±)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (±)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[6-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；
- (S)-6-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-5-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3H-ピリミジン-4-オン； 50

- (S)-2-[6-クロロ-5-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピリジン-4-イルアミノ]-3-フェニル-プロパン-1-オール；
- (S)-4-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (R)-4-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (1S,2R)-4-(1-ヒドロキシ-インダン-2-イルアミノ)-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (±)-4-[2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-フェニル)-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン； 10
- (S)-4-(2-ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (±)-N-(3-{1-ヒドロキシ-2-[3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イルアミノ]-エチル}-フェニル)-メタンスルホンアミド；
- (±)-4-[2-(3-フルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (±)-4-[2-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (S)-4-[2-(3-フルオロ-フェニル)-1-ヒドロキシメチル-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン； 20
- (±)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (±)-4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (S)-4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (R)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン； 30
- (±)-4-[2-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (±)-(2-クロロ-4-{1-ヒドロキシ-2-[3-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イルアミノ]-エチル}-フェニル)-カルバミン酸メチルエステル；
- (S)-4-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-3-[4-メチル-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；
- (S)-4-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-3-[4-メチル-6-(4-n-ブチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン； 40
- (S)-3-{6-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-4-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-1H-ピリジン-2-オン；
- (S)-4-{2-[4-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル]-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸アミド；
- (±)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；
- (±)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[6-(4-エチル-ピペラジン-1-イル)-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン； 50

(±)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

(±)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(±)-4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-；

(±)-4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(±)-4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

10

(±)-4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(±)-4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(±)-3-[6-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-(1-ヒドロキシメチル-2-フェニル-エチルアミノ)-3-[4-メチル-6-(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

20

(±)-6-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-5-(6-イミダゾール-1-イル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3H-ピリミジン-4-オン；

(±)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[6-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

(±)-3-(6-アミノメチル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-1H-ピリジン-2-オン；

(±)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-ヒドロキシメチル-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-(1-ベンジル-2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

30

(S)-4-(1-ベンジル-2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-3-(4-メチル-6-ピペリジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-(1-ベンジル-2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-3-(4-メチル-6-ピペリジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-4-メチルスルファニル-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-ピペラジン-1-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン；

3-[4-(2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-イル]-プロピオニトリル；

40

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-メタンスルホニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

3-[4-(2-{4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-7-メチル-ピペラジン-1-イル]-プロピオニトリル；

4-(2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸2-フルオロ-エチルエステル；

50

4-(2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸2-メトキシ-エチルエステル；

4-(2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル；

4-(2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸プロパ-2-イニルエステル；

4-(2-{4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル； 10

(S)-4-(2-{4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル；

4-[2-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(3-フルオロ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-フルオロ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン； 20

4-[2-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(3-フルオロ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(3-フルオロ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{4-メチル-6-[4-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(3-フルオロ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン 30

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{4-メチル-6-[4-(3,4,4-トリフルオロ-ブタ-3-エニル)-ピペラジン-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(3-フルオロ-2-ヒドロキシ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン； 40

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

[4-(2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-イル]-アセトニトリル；

- 4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(4-フルオロ-ブチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン ;
- 4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2,2-ジフルオロ-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン ;
- 4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-メタンスルホニル-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン ;
- 3-[6-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-1H-ピリジン-2-オン ; 10
- 4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-{4-[2-(1-オキソ-1H-チオモルホリン-4-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン ;
- 4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(6-{4-[2-(1,1-ジオキソ-1H-チオモルホリン-4-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イル}-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン ;
- 4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{4-メチル-6-[4-(2-チオモルホリン-4-イル)-アセチル]-ピペラジン-1-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン ; 20
- 4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-メタンスルフィニル-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン ;
- 4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-メトキシ-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン ;
- 4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{4-メチル-6-[4-(2-メチルスルファニル-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン ;
- 3-{6-[4-(2-クロロ-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-1H-ピリジン-2-オン ; 30
- (S)-4-(2-{4-[2-(3-プロモ-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-カルバルデヒド ;
- (S)-4-(2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-カルバルデヒド ;
- (S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン ;
- 4-[2-(3-プロモ-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン ; 40
- 4-[2-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン ;
- 4-[2-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン ;
- 4-[2-(7-プロモ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピリジン-2-オン ;
- 4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2(S)-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-[2(S),6(R)-ジメチル-モルホリン-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン ;
- 4-[2-(3-プロモ-4-メトキシ-フェニル)-2(S)-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル- 50

リジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-(S)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[(R)-2-メトキシメチル-モルホリン-4-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オンおよび4-[2-(3-クロロ-フェニル)-(S)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[(S)-2-メトキシ-メチル-モルホリン-4-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-(S)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[(R)-2-メトキシメチル-モルホリン-4-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オンおよび4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-(S)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[(S)-2-メトキシメチル-モルホリン-4-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

10

4-[2-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-(S)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[(R)-2-メトキシメチル-モルホリン-4-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オンおよび4-[2-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-(S)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[(S)-2-メトキシメチル-モルホリン-4-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2(S)-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2(S)-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

20

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(アセトアミド)-ピペリジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-ピペリジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-フルオロアセトアミド)-ピペリジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(アセトアミド)-ピペリジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

30

4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-ヒドロキシアセトアミド)-ピペリジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-フルオロアセトアミド)-ピペリジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-メトキシエトキシカルバモイル)-ピペリジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

40

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(メトキシカルバモイル)-ピペリジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-フルオロエトキシカルバモイル)-ピペリジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル

50

-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-(2-メトキシ-エトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-(2-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-(2-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン； 10

(S)-3-(4-ブromo-6-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-3-[4-ブromo-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-1H-ピリジン-2-オン；

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2(S)-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン 20

4-[2-(4-メトキシ-3-クロロ-フェニル)-2(S)-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン；

4-[2-(3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン；

4-[2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン；

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン；

(S,SおよびS,R)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-5-メチル-3-(4-メチル-6-モルホリン-4-イル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1,5-ジヒドロ-ピロール-2-オン； 30

[1-(2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸テトラヒドロ-フラン-3-イルメチルエステル；

[1-(2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸2-メトキシ-プロピルエステル；

(S)-2-[4-(2-{4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-7-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ピペラジン-1-イル]-アセトアミド・ビス塩酸塩； 40

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル-1H-ピリジン-2-オン・ビス塩酸塩；

(S)-4-[2-(3-ブromo-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル-1H-ピリジン-2-オン・ビス塩酸塩；

(S)-4-[2-(3-シアノ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル-1H-ピリジン-2-オン・ビス塩酸塩； 50

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン・ビス塩酸塩；

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{4-メチル-6-[4-(2-メチルスルファニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン・ビス塩酸塩；

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-[4-メチル-6-(3R-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピリジン-2-オン・ビス塩酸塩；および、

(S)-4-[2-(3-クロロ-フェニル)-2-ヒドロキシ-エチルアミノ]-3-{6-[4-(2-メトキシ-エチル)-3(R)-メチル-ピペラジン-1-イル]-4-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-1H-ピリジン-2-オン・ビス塩酸塩。 10

【0020】

本発明のEGFRインヒビターは、様々な医薬的に許容し得る塩形態で有用である。用語「医薬的に許容し得る塩」とは、薬化学者にとって明らかであろう塩形態、すなわち実質的に無毒であってそして所望する薬物動態学的な性質、嗜好性、吸収、分布、代謝または分泌を与える形態を意味する。他の因子（このものは、本来はより実際的であって、選択の際にも重要である）としては、原料の費用、並びに得られるバルク薬物の結晶化の容易さ、収率、安定性、吸湿性および流動性が挙げられる。便利なことに、医薬組成物は、活性成分またはその医薬的に許容し得る塩を、医薬的に許容し得る担体と組み合わせることから製造することができる。 20

【0021】

本明細書中で使用する用語「EGFRインヒビター」とは、EGFR受容体の活性を阻害し、その結果抗癌効果を供する、いずれかの生物学的な分子または小分子を意味する。

【0022】

生物学的な分子であってそして本発明において有用であるEGFRインヒビターとしては例えば、EGFR抗体およびそれらの機能的に等価なものを含む。抗体の機能的に等価なものは、抗体の結合性質に匹敵する結合性質を有し、そしてEGFRを発現する細胞の増殖を阻害する。ある実施態様において、EGFRインヒビターはセツキシマブである。本発明の別の実施態様において、EGFRインヒビターはエルロチニブである。本発明の別の実施態様において、EGFRインヒビターはゲフィチニブである。本発明の別の実施態様において、EGFRインヒビターはABX-EGF（Abgenix製）である。更に別の実施態様において、EGFRインヒビターはEMD72000（Merck KGa製）である。 30

【0023】

小分子であってそして本発明において有用であるEGFRインヒビターは、例えば以下のものを含む。

【0024】

Spadaらによる米国特許第5,656,655号は、EGFRを阻害するスチリル置換ヘテロアリール化合物を開示する。該ヘテロアリール基は、1個または2個のヘテロ原子を有する単環式、または1～約4個のヘテロ原子を有する二環式であって、該化合物は場合により置換されているかまたは多置換である。米国特許第5,656,655号に開示されている化合物は、本明細書の一部を構成する。 40

【0025】

Spadaらによる米国特許第5,646,153号は、EGFRを阻害するビス単環式および/または二環式のアリール、ヘテロアリール、炭素環およびヘテロ炭素環の化合物を開示する。米国特許第5,646,153号に開示する化合物は、本明細書の一部を構成する。

【0026】

Bridgesらによる米国特許第5,679,683号は、EGFRを阻害する三環式ピリミジン化合物を開示する。該化合物は、カラム3の35行目からカラム5の6行目に記載する縮合ヘテロ環式ピリミジン誘導体である。カラム3の35行目からカラム5の6行目ま 50

でのこれらの化合物についての記載は、本明細書の一部を構成する。

【0027】

Barkerによる米国特許第5,616,582号は、受容体チロシンキナーゼ阻害活性を有するキナゾリン誘導体を開示する。米国特許第5,616,582号に開示されている化合物は、本明細書の一部を構成する。

【0028】

FryらによるScience 265, 1093-1095 (1994)は、図1においてEGFRを阻害する構造式を有する化合物を開示する。Fryらによる文献の図面1に示されている化合物は、本明細書の一部を構成する。

【0029】

Osheroovらは、EGFR/HER1を阻害するチロホスチンを開示する。Osheroovらによる文書中に開示されている化合物、特に表I、II、IIIおよびIV中のものは、本明細書の一部を構成する。

【0030】

Levitzkiらによる米国特許第5,196,446号は、EGFRを阻害するヘテロアリアルエテンジイルまたはヘテロアリアルエテンデイルアリアル(heteroarylethendeiylary)化合物を開示する。米国特許第5,196,446号、カラム2の42行目からカラム3の40行目に開示されている化合物は、本明細書の一部を構成する。

【0031】

PanekらによるJournal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 283, 1433-1444 (1997)は、受容体のEGFR、PDGFR、およびFGFRファミリーを阻害するPD166285として同定されている化合物を開示している。PD166285は、1436頁の図1に示されている構造式を有する、6-(2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニルアミノ)-8-メチル-8H-ピリド(2,3-d)ピリミジン-7-オンとして同定されている。Panekらによる文献の1436頁の図1に記載されている化合物は、本明細書の一部を構成する。

【0032】

本発明はまた、治療学的に有効な量の本発明の組み合わせを含有する、癌の処置において有用な医薬組成物を包含し、このものは別の抗癌剤および医薬的に許容し得る担体を含み得る。本発明の組成物は更に、1つ以上の医薬的に許容し得る別の活性成分(例えば、ミョウバン、安定化剤、抗菌剤、緩衝化剤、着色剤、芳香剤、アジュバントなど)を含み得る。

【0033】

本発明のIGF1RインヒビターおよびEGFRインヒビターは、経口または非経口(例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、直腸、および局所の投与経路を含む)で投与することができる。

【0034】

経口的に使用する場合には、IGF1Rインヒビター、EGFRインヒビター、および本発明の組成物を例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、分散可能な顆粒剤、カシェ剤、水性液剤または懸濁剤の形態で投与することができる。経口使用のための錠剤の場合には、通常使用する担体としては、例えばラクトース、コーンスターチ、炭酸マグネシウム、タルク、および糖類を含み、そして滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム)を通常加える。カプセル形態で経口投与する場合には、有用な担体としては例えば、ラクトース、コーンスターチ、炭酸マグネシウム、タルク、および糖を含む。水性懸濁剤を経口投与として使用する場合には、乳化剤および/または懸濁化剤を通常加える。加えて、甘味剤および/または芳香剤を該経口組成物に加えることができる。筋肉内、腹腔内、皮下、および静脈内の使用の場合には、活性成分の滅菌溶液を通常使用し、そして該溶液のpHを適当に調節しそして緩衝化すべきである。静脈内使用の場合には、該溶質の全濃度をコントロールして、該製剤を等張性とすべきである。

【0035】

10

20

30

40

50

本発明に記載の坐剤を製造する場合には、低融解ワックス（例えば、脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物）を最初に融解し、そして活性成分を例えば攪拌によって、ワックス中に均一に分散する。次いで、該溶融した均一な混合物を便利な大きさの型にそそぎ、冷却し、その結果、固化する。

【0036】

液体製剤としては例えば、液剤、懸濁剤、および乳剤を含む。該製剤は、水、または非経口注射のための水／プロピレングリコール液剤によって例示される。液体製剤としてはまた、鼻腔内投与のための液剤を含み得る。

【0037】

吸入に適当なエアロゾル製剤としては例えば、液剤および散剤形態の固形剤を含むことができ、これらは医薬的に許容し得る担体（例えば、不活性圧縮ガス）と組み合わせることができる。

【0038】

使用直前に経口または非経口投与のいずれかのための液体製剤に変換することを意図する、固体の製剤をも含む。該液体形態としては例えば、液剤、懸濁剤および乳剤を含む。

【0039】

該IGF1Rインヒビターおよび／またはEFGRIンヒビターはまた、経皮運搬することもできる。該経皮組成物はクリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、および／または乳剤の形態をとることができ、そしてこのものはこの目的のために当該分野で一般的である、マトリックスまたは貯蔵のタイプの経皮パッチ中に含めることができる。

【0040】

該IGF1Rインヒビターは、EFGRIンヒビターの投与の前、同時またはその後に投与することができる。

【0041】

本発明の組み合わせはまた、他のよく知られる抗癌療法（例えば、放射線療法、化学療法、および外科手術を含む）と組み合わせで使用することもできる。ほとんどのこれらの化学療法剤の安全で且つ有効な投与の方法は、当該分野の当業者にとって知られる。加えて、それらの投与は、標準的な文献中に記載されている。例えば、多数の化学療法剤の投与は、「Physicians' Desk Reference」（PDR），例えば1996編（Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA）（このものは、本明細書の一部を構成する）中に記載されている。

【0042】

使用する実際の用量は、患者の要求および処置する病気の激しさに応じて変えることができる。通常、処置は化合物の最適用量よりも少ない少量を用いて開始する。その後、その状況下での最適な効果が得られるまで、該用量を少量ずつ増加する。便利のため、所望するならば、全1日用量を分割し、そして1日の間に数回に分けて投与することができる。間欠療法（例えば、3週間のうちの1週間、または4週間のうちの3週間）をも使用することができる。

【0043】

また、通常、該IGF1RインヒビターおよびEFGRIンヒビターは、同じ医薬組成物中で投与する必要はなく、そして、異なる物理的なおよび化学的な性質の理由で、異なる経路によって投与しなければいけないこともある。例えば、該IGF1Rインヒビターは、経口投与して、その良好な血中レベルを得ておよび維持することができ、一方で該EFGRIンヒビターは静脈内投与することができる。同じ医薬組成物中で可能である場合には、投与の様式および投与の得策の決定は、当該分野の通常の知識の範囲内である。最初の投与は、当該分野において知られる確率されたプロトコルに従って行ない、次いで観察された効果、用量、投与の様式および投与の時間に基づいて、当該分野の医師によって改変することができる。

【0044】

該IGF1Rインヒビター、EFGRIンヒビターおよび／または放射線化学療法、お

10

20

30

40

50

よび／または外科手術の選択は、担当医師の診断、患者の疾患の判断、および適当な処置プロトコールに依存する。

【 0 0 4 5 】

該 E F G R インヒビターおよび／または該 I G F 1 R インヒビターのいずれかの投与は、1 回処置プロトコールの間に繰り返すことができる。投与の順序、および処置プロトコールの間の各治療学的な薬剤の投与の反復回数は、処置する疾患および患者の病状の評価後の当該分野の医師の通常の知識の範囲内である。

【 0 0 4 6 】

従って、経験および知識にしたがって、医師は処置を進めるにつれて個々の患者の要求に従って、処置の成分（治療剤、すなわち I G F 1 R インヒビター、E F G R インヒビター、別の抗癌剤、外科手術、または放射線療法）を投与するための各プロトコールを改変することができる。

10

【 0 0 4 7 】

担当の医師は、投与する用量で処置が有効であるかどうかを判断する際に、患者の一般的な幸福、並びにより明確な徴候（例えば、疾患に関連する症状の軽減）、腫瘍の増殖の抑制、腫瘍の実際の縮小、または転移の抑制を考慮するであろう。腫瘍の大きさは標準的な方法（例えば、C A T または M R I スキャンなどの放射線学的な研究）によって測定することができ、そして、連続的な測定を用いて、腫瘍の増殖が遅延されているかまたは逆転さえされているか否かを判断することができる。疾患関連の症状（例えば、痛み）の軽減および症状の全体の改善もまた、処置の有効性を判断する助けとなる。

20

【 0 0 4 8 】

本発明の理解を更に容易にするために、主により具体的な詳細を例示する目的で、以下の実施例を提示する。本発明の範囲はそれら実施例によって限定されると考えるべきではなく、特許請求の範囲で定義される全ての内容を包含する。

【 0 0 4 9 】

（実施例 1）

I G F 1 R インヒビターおよび E F G R インヒビターの薬物組み合わせを使用する、³ H - チミジン取り込み細胞増殖アッセイ

ストック薬物濃度は 1 0 0 % D M S O（ジメチルスルホキシド）中で 1 0 m M とし、連続希釈を 7 0 % D M S O 中で行なった。

30

【 0 0 5 0 】

連続希釈（1：4 または 1：5）を用いて、被験化合物および標準化合物の単独での 5 0 % 阻害用量を確立した。該細胞を、該薬物の添加の 2 4 時間前に 9 6 ウェルフォーマットを用いて 5 0 μ L の容量で播種した。翌日に、各ウェルに、更なる 2 5 μ L の該被験化合物または媒質（D M S O を含有）、および 2 5 μ L の該標準の化合物または媒質（D M S O を含有）を十分に与えた。標準化合物についての用量応答曲線を確立し、次いで該被験化合物を該標準化合物の用量曲線に 1 回用量として加えた。全てのウェルは、最終用量は 1 0 0 μ L、および最終濃度は 0 . 3 5 % D M S O を含む。

【 0 0 5 1 】

投与後に、該細胞を 5 % C O₂ の雰囲気下、3 7 °C でインキュベートして、それらを 0 . 4 4 μ C i / ウェルの ³ H - チミジンを用いてラベルした。投与の総計 7 2 時間後に、ウェルを収集した。細胞がないウェルを用いてバックグラウンド値を算出し、そして細胞を有するが薬剤がないウェルを用いて、全体のコントロール値を算出した。収集後に、該細胞をトリプシン処理し、そして取り込まれた ³ H - チミジンの量をガラスフィルターによって捕捉し、そしてシンチレーションによってカウントした。

40

【 0 0 5 2 】

増殖を 5 0 % だけ遮断する、各薬剤の単独または一緒に投与される該 2 個の薬剤の組み合わせの濃度（I C₅₀）を算出した。該 2 個の化合物の間の相互作用を 0 と仮定する場合に、軸上のこれらの点を直線（アイソボール(isobole)）によって連結し、これは、いずれかの薬物を単独で用いた場合に等しく有効であった標準薬物および被験薬物の組み合

50

わせを示す。該等効果は、 IC_{50} である。薬物の組み合わせがこの直線にそっている場合には、それらは相加性であると思われる。薬物の組み合わせが予想されるよりもより有効である場合には、等しい効果 (IC_{50}) を得るのにより低い濃度が必要であり、そして相乗的であると考えられる。これらの点は、0の相互作用アイソボールの下となるであろう。薬物の組み合わせが該等しい効果を得るのに予想されるよりもより高い濃度を必要とする場合には、それらは拮抗作用であると考えられ、そして該点は0の相互作用アイソボールの上となるであろう。図1および図2に示す通り、被験した該組み合わせの全てが0の相互作用アイソボールとなるかあるいは下となり、「化合物1」は式Iに記載するIGF1Rインヒビターである。

【0053】

10

(実施例2)

化学療法トライアルは、進行段階のGEOヒト大腸癌腫異種移植片を有するヌードマウスにおいて、IGF1Rインヒビター(化合物1)およびEGFRインヒビター(セツキシマブ)を単独または組み合わせのいずれかで用いて実施した。単独療法の場合には、両方の薬剤は有意な抗腫瘍活性を示し、このことにより、腫瘍の増殖/進行は阻害され、有意な腫瘍増殖の遅延(TGD、予め決まった腫瘍の負担に対する腫瘍の進行の遅延)を生じる。MTDが270mg/kg/admで化合物1を用いてマウスを経口処置することにより、18.5日目でのTGD値は $qdx17$ を与えた。最適用量の0.25mg/マウスでのセツキシマブの腹腔内の場合には、14.5日目でのTGD値は $q3dx6$ であった。しかしながら、組み合わせで使用する場合に、該2個の薬剤は、いずれかの単独薬剤のみによって最大限に得られ得る値(すなわち、それらのMTDまたはOD)よりもかなり優れた抗腫瘍有効性を与えた。従って、最大耐量投与様式(270mg/kg/admの化合物1 + 0.25mg/マウスのセツキシマブ)を用いる場合に、該組み合わせはTGDの40.3日を示し、これは単独薬剤の化合物1($p=0.0009$)または単独薬物のセツキシマブ($p=0.0008$)よりも優位に優れている。最大耐量レベル以下である組み合わせ投与様式を用いた場合に、一層より有意な優れた抗腫瘍有効性が得られ、従って、癌の処置のためのEGFRおよびIGF1Rを標的とする治療学的方法の有効性/許容性の限度が有効に改善される。図9は、ヌードマウスにおけるGEOヒト大腸癌腫異種移植片の増殖に及ぼす、化合物1およびセツキシマブ処置の単独および組み合わせでの効果を示す。

20

30

【0054】

重要なことに本研究において、化合物1およびセツキシマブのいくつかの組み合わせ投与方式は、MTDレベルよりも明白に低い用量レベルでさえも、いずれかの単独薬剤のみを用いて得られる最適有効性(それぞれのMTDまたはOD)よりも有意に優れた抗腫瘍有効性を示した。一方で、化合物1およびセツキシマブの組み合わせは、体重の減少および死亡率の両方の観点で、いずれかの単独薬剤の単独の場合よりも大きくない毒性を示した。

【0055】

本発明は、上で具体的に記載した実施態様に限定されるものではなく、本特許請求の範囲から逸脱することなく、改変および修飾をすることができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】図1は、IGF1Rインヒビター(化合物1)をIGF1R α 1細胞中でEGFRインヒビターであるゲフィチニブと組み合わせで投与する場合に達成される、相乗的な抗癌活性を示すアイソボログラムを示す図面である。

【図2】図2は、IGF1Rインヒビター(化合物1)をMCF-7細胞中でEGFRインヒビターであるゲフィチニブと組み合わせで投与する場合に達成される、相乗的な抗癌活性を示すアイソボログラムを示す図面である。

【図3】図3は、IGF1Rインヒビター(化合物1)をMDA-Pca-2b細胞中でEGFRインヒビターであるゲフィチニブと組み合わせで投与する場合に達成される、相

50

乗的な抗癌活性を示すアイソボログラムを示す図面である。

【図 4】図 4 は、I G F 1 R インヒビター（化合物 1）を G E O 細胞中で E G F R インヒビターであるセツキシマブと組み合わせて投与する場合に達成される、相乗的な抗癌活性を示すアイソボログラムを示す図面である。

【図 5】図 5 は、I G F 1 R インヒビター（化合物 2）を G E O 細胞中で E G F R インヒビターであるセツキシマブと組み合わせて投与する場合に達成される、相乗的な抗癌活性を示すアイソボログラムを示す図面である。

【図 6】図 6 は、I G F 1 R インヒビター（化合物 2）を R D 1 細胞中で E G F R インヒビターであるゲフィチニブと組み合わせて投与する場合に達成される、相乗的な抗癌活性を示すアイソボログラムを示す図面である。

【図 7】図 7 は、I G F 1 R インヒビター（化合物 1）を M D A - P c a - 2 b 細胞中で E G F R インヒビターであるエルロチニブと組み合わせて投与する場合に達成される、相乗的な抗癌活性を示すアイソボログラムを示す図面である。

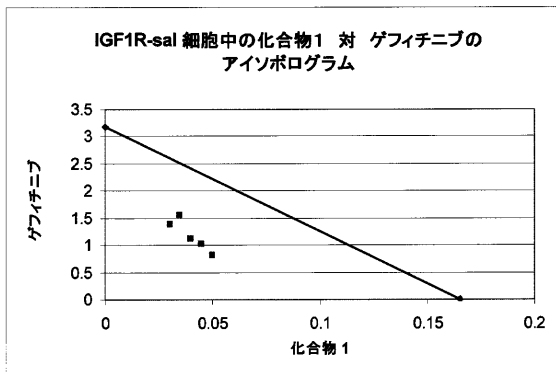
【図 8】図 8 は、I G F 1 R インヒビター（化合物 1）を M C F 7 細胞中で E G F R インヒビターであるエルロチニブと組み合わせて投与する場合に達成される、相乗的な抗癌活性を示すアイソボログラムを示す図面である。

【図 9】図 9 は、ヌードマウスにおける G E O ヒト大腸癌腫異種移植片の増殖に及ぼす、I G F R インヒビター（化合物 1）および E G F R インヒビターであるセツキシマブの単独または組み合わせの効果を示す図面である。

10

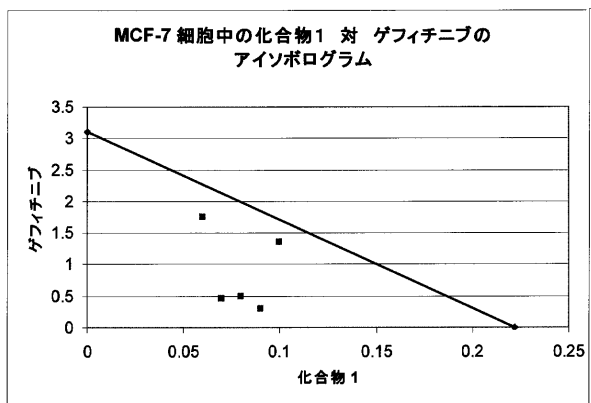
【図 1】

FIG. 1



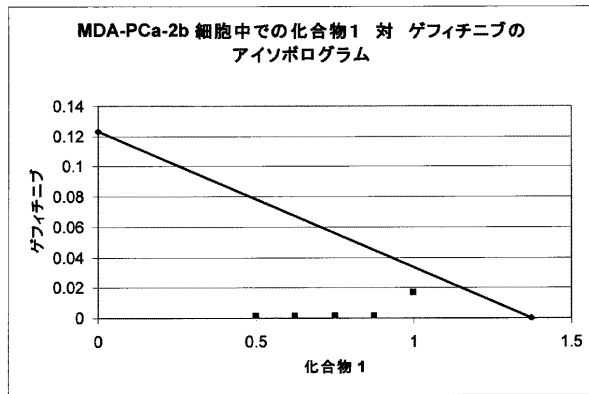
【図 2】

FIG. 2



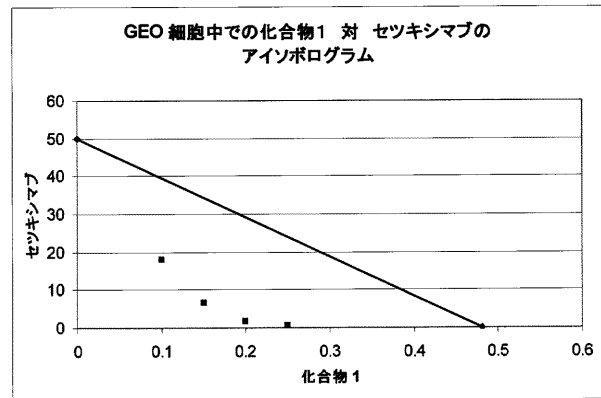
【 図 3 】

FIG. 3



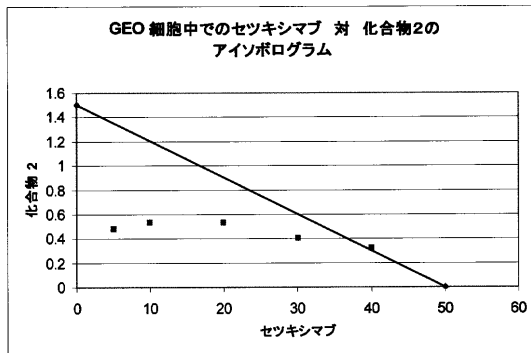
【 図 4 】

FIG. 4



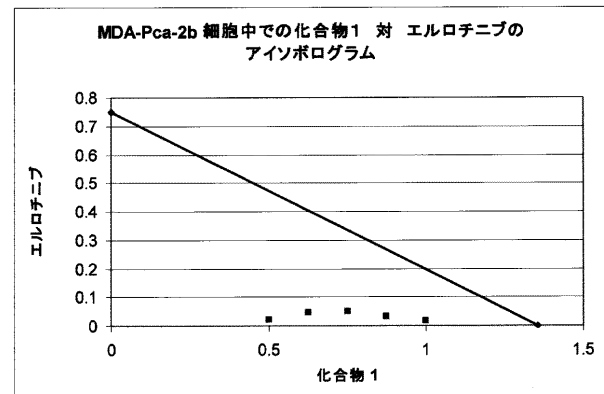
【 図 5 】

FIG. 5



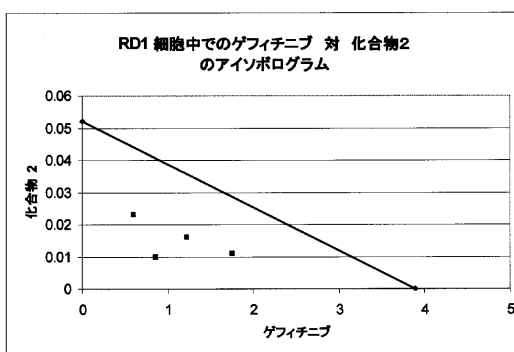
【 図 7 】

FIG. 7



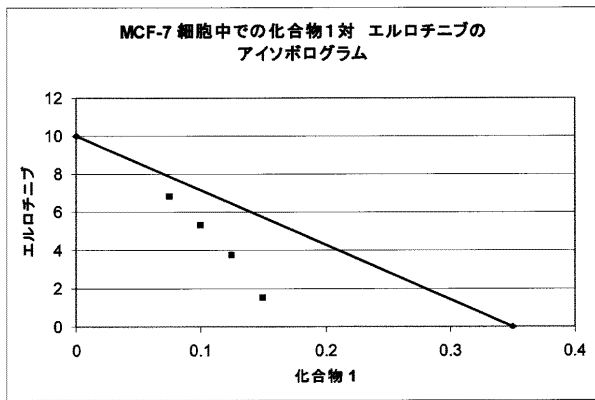
【 図 6 】

FIG. 6



【図 8】

FIG. 8



【図 9】

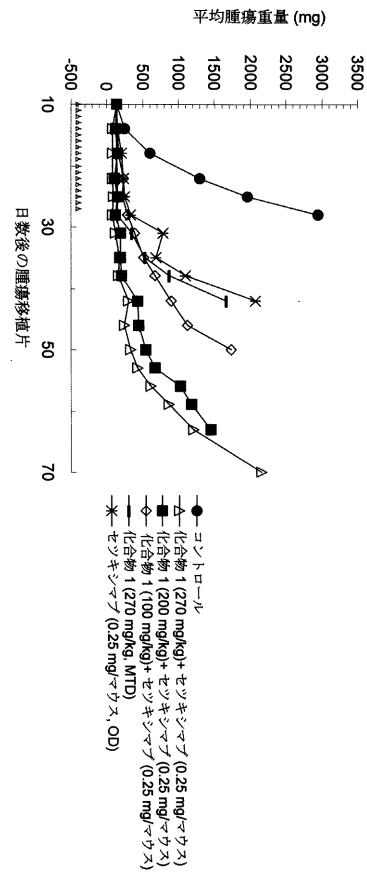


FIG. 9

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/30933
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/535, 31/497, 31/445, 31/554, 31/55 US CL : 514/234.5, 253.12, 318, 278, 322, 211.15, 218, 256 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) U.S. : 514/234.5, 253.12, 318, 278, 322, 211.15, 218, 256 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) Please See Continuation Sheet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/0001833 A1 (AGUS) 1 January 2004 (01.01.2004), see entire document.	1-13
A	EP 0 385 850 A2 (LABORATOIRES UPSA) 5 September 1990 (05.09.1990), see entire document.	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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	"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
"B"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 21 March 2004 (21.03.2004)		Date of mailing of the international search report 30 APR 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Donna Jagoe <i>J. Roberts for</i> Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/30933

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

STN, file reg, file cluster MEDICINE, search terms, deniximab, erlotinib, gefitinib, ekt569, abx egf, egfr inhibit? or block?, igf1r inhibit? or block?, cancer or tumor or chemotherap or leukemia or lymphoma or carcinoma, synerg?

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	V
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(72) 発明者 ジョーン・エム・カーボニ

アメリカ合衆国 1 9 0 6 7 ペンシルベニア州ヤードリー、マイケル・ロード 3 1 1 番

(72) 発明者 ウォーレン・ダブリュー・ハールバート

アメリカ合衆国 0 8 0 5 4 ニュージャージー州マウント・ローレル、ケトルブルック・ドライブ 1 0 1 番

(72) 発明者 マルコ・エム・ゴッターディス

アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ハリス・ロード 9 番

F ターム (参考) 4C084 AA20 MA02 NA14 ZB262 ZB272 ZC022

4C085 AA33 EE01

4C086 AA01 AA02 BC39 BC50 BC73 GA07 GA08 MA02 MA04 MA10

NA14 ZB26 ZB27 ZC02

4C206 AA01 AA02 HA08 MA02 MA04 MA14 NA14 ZB26 ZB27 ZC02