

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成20年4月24日(2008.4.24)

【公表番号】特表2003-528864(P2003-528864A)

【公表日】平成15年9月30日(2003.9.30)

【出願番号】特願2001-570634(P2001-570634)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/5513	(2006.01)
A 6 1 K	31/138	(2006.01)
A 6 1 K	31/275	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
A 6 1 K	31/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/427	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)
A 6 1 K	31/513	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
A 6 1 K	31/555	(2006.01)
A 6 1 K	31/695	(2006.01)
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
C 07D	239/94	(2006.01)
C 07D	403/06	(2006.01)
C 07D	409/12	(2006.01)
C 07D	417/12	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/5513	
A 6 1 K	31/138	
A 6 1 K	31/275	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/395	
A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/555	
A 6 1 K	31/695	
A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	43/00	1 2 1

C 0 7 D 239/94
 C 0 7 D 403/06
 C 0 7 D 409/12
 C 0 7 D 417/12

【手続補正書】

【提出日】平成20年3月10日(2008.3.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

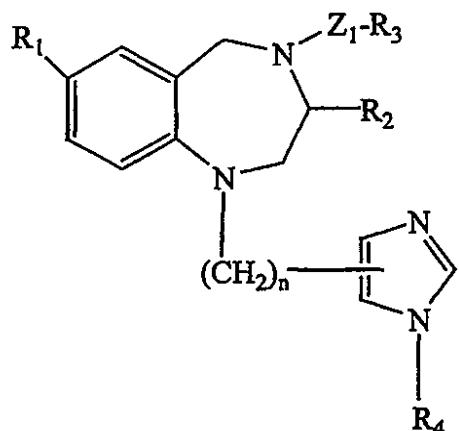
【特許請求の範囲】

【請求項1】処置が必要な哺乳動物における癌の処置のための剤であつて、

(1) 抗増殖性細胞毒性剤および抗増殖性細胞分裂停止剤からなる群から選ばれる少なくとも1つの薬剤、並びに、

(2) 式I：

【化1】



(I)

[式中、

R₁は、C1、Br、CN、場合により置換されたフェニル、または場合により置換された2-、3-もしくは4-ピリジルである。R₂は、場合により置換された低級アルキルまたは場合により置換されたアラルキルである。R₃およびR₅は各々独立して、場合により置換された低級アルキル、場合により置換されたアリール、または場合により置換されたヘテロ環である。R₄は、水素または低級アルキルである。Z₁は、CO、SO₂、CO₂またはSO₂N(R₅)₂である。そして、

nは、1または2である]

の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、

の組み合わせを含む、該剤。

【請求項2】細胞毒性剤および/または細胞分裂停止剤は式Iの化合物と同時またはその前に投与する、請求項1に記載の剤。

【請求項3】細胞毒性剤は放射線療法を含む、請求項1に記載の剤。

【請求項4】細胞分裂停止剤を式Iの化合物の前に投与する、請求項1に記載の剤。

。

【請求項5】癌性の固体腫瘍の相乘的な処置のための、請求項1に記載の剤。

【請求項 6】 細胞毒性剤は、微小管安定化剤、微小管分裂剤、アルキル化剤、抗代謝剤、エピドフィロトキシン、抗新生生物酵素、トポイソメラーゼインヒビター、プロカルバジン、ミトザントロン、および白金配位錯体からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 7】 細胞毒性剤は、アントラサイクリン薬、ビンカ薬、マイトイシン、ブレオマイシン、細胞毒性ヌクレオシド、タキサン、エポチロン、ディスコダーモリド、ブテリジン薬、ジイネン、アロマターゼインヒビター、およびポドフィロトキシンからなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 8】 細胞毒性剤は、パクリタキセル、ドセタキセル、7-O-メチルチオメチルパクリタキセル、4-デスマセチル-4-メチルカルボネートパクリタキセル、3'-tert-ブチル-3'-N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-デアセチル-3'-デフェニル-3'-N-デベンゾイル-4-O-メトキシカルボニルパクリタキセル、C-4メチルカルボネートパクリタキセル、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、デスオキシエポチロンA、デスオキシエポチロンB、[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-7, 11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペンタメチル-3-[1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エテニル]-4-アザ-17-オキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5, 9-ジオン、[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-3-[2-[2-(アミノメチル)-4-チアゾリル]-1-メチルエテニル]-7, 11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペンタメチル-4, 17-ジオキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5, 9-ジオン、ドキソルビシン、カルミノミシン、ダウノルビシン、アミノブテリン、メトレキセート、メトブテリン、ジクロロメトレキセート、ミトマイシンC、ポルフィロマイシンC、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、ゲムシタビン、チトシンアラビノシド、ポドフィロトキシン、エトポシド、エトポシドホスフェート、テニポシド、メルファラン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ロイロシジン、ビンデシン、ロイロシン、エストラムスチン、シスプラチニン、カルボプラチニン、シクロホスファミド、ブレオマイシン、イフオサミド、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテバ、シタラビン、イダトレキセート、トリメトレキセート、デカルバジン、L-アスパラギナーゼ、カンプトセシン、CPT-11、トポテカン、アラ-C、ビカルタミド、フルタミド、ロイプロリド、ピリドベンゾインドール、インターフェロンおよびインターロイキンからなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 9】 細胞毒性剤はタキサンおよびエポチロンからなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 10】 細胞毒性剤は、パクリタキセル、ドセタキセル、7-O-メチルチオメチルパクリタキセル、4-デスマセチル-4-メチルカルボネートパクリタキセル、3'-tert-ブチル-3'-N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-デアセチル-3'-デフェニル-3'-N-デベンゾイル-4-O-メトキシカルボニルパクリタキセル、C-4-メチルカルボネートパクリタキセル、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、デスオキシエポチロンA、デスオキシエポチロンB、[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-7, 11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペンタメチル-3-[1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エテニル]-4-アザ-17-オキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5, 9-ジオン、および[1S-[1R*, 3R*(E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 16S*]]-3-[2-[2-(アミノメチル)-4-チアゾリル]-1-メチルエテニル]-7, 11-ジヒドロキシ-8, 8, 10, 12, 16-ペンタメチル-4, 17-ジオキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5, 9-ジオンからなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 11】 R₁ は、Br または CN であり；

R₂ は、場合により置換されたベンジルであり；

R₃ は、場合により置換された低級アルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された2-チエニル、または場合により置換された1-ピペリジニルであり；

R₄ は、水素またはメチルであり；

Z₁ は、CO、SO₂ または SO₂N(R₅) - であり；

R₅ は、場合により置換された低級アルキルまたは場合により置換されたフェニルであって；そして、

n は 1 である、

請求項1に記載の剤。

【請求項12】 R₁ は、CN であり；

R₂ は、場合により置換されたベンジルであり；

R₃ は、場合により置換された低級アルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された2-チエニル、または場合により置換された1-ピペリジニルであり；

R₄ は、水素またはメチルであり；

Z は、CO または SO₂ であって；そして、

n は 1 である、

請求項1に記載の剤。

【請求項13】 R₁ は、CN であり；

R₂ は、ベンジルであり；

R₃ は、n-プロピル、n-ブチル、3-メトキシプロピル、2-チエニル、5-ブロモ-2-チエニル、フェニル、4-メトキシフェニル、または1-ピペリジニルであり；

R₄ は、水素であり；

Z は、SO₂ であって；そして、

n は 1 である、

請求項1に記載の剤。

【請求項14】 (R)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-(フェニルメチル)-4-(2-チエニルスルホニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-7-カルボニトリル；

(R)-7-シアノ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-(1-オキソブチル)-3-(フェニルメチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン；

(R)-4-[(5-ブロモ-2-チエニル)スルホニル] -7-シアノ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-(フェニルメチル)-3-(フェニルメチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン；

(R)-7-シアノ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル] -3-(フェニルメチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン；

(R)-7-シアノ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-(フェニルメチル)-4-(フェニルスルホニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン；

(R)-7-シアノ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-(フェニルメチル)-4-(ブロピルスルホニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン；

(R)-4-(ブチルスルホニル)-7-シアノ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-(フェニルメチル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン；

(R)-7-シアノ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-(フェニルメチル)-4-(1-ピペリジニルスルホニル)-1H-1,4-ベンゾジアゼピン；および

(R)-4-(3-メトキシプロピルスルホニル)-7-シアノ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル)-3-(フェニルメチル)-

1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン ;

並びにそれらの医薬的に許容し得る塩からなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 15】 医薬的に許容し得る塩は、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩からなる群から選ばれる、請求項 14 に記載の剤。

【請求項 16】 (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩である、請求項 10 に記載の剤。

【請求項 17】 細胞毒性剤はパクリタキセルであり、式 I の化合物は (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩である、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 18】 細胞毒性剤は [1 S - [1 R * , 3 R * (E) , 7 R * , 10 S * , 11 R * , 12 R * , 16 S *]] - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 8 , 8 , 10 , 12 , 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - メチル - 2 - (2 - メチル - 4 - チアゾリル) エテニル] - 4 - アザ - 17 - オキサビシクロ [14 . 1 . 0] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオンであり、式 I の化合物は (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩である、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 19】 哺乳動物はヒトである、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 20】 細胞分裂停止剤は、外科的な去勢、化学的な去勢、タモキシフェン、4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) キナゾリン、4 - (3 - エチニルフェニルアミノ) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キサゾリン、ホルモン、ステロイド、ステロイド合成アナログ、17a - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロンプロピオネート、テストラクトン、メガステロールアセテート、メチルプレドニゾロン、メチル - テストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリニアセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロキシプロゲステロンアセテート、ロイプロリデ、フルタミデ、トレミフェン、ゾラデックス、抗血管形成剤、マトリックスマタロプロテナーゼインヒビター、VEGF インヒビター、ZD6474、SU6668、抗 - Her2 抗生物質、EGFR インヒビター、EKB - 569、イムクロン抗体 C225 、src インヒビター、ビカルタミド、上皮細胞成長因子インヒビター、Her - 2 インヒビター、MEK - 1 キナーゼインヒビター、MAPK キナーゼインヒビター、PI3 インヒビター、PDGF インヒビター、コンプレタスタチン、MET キナーゼインヒビター、MAP キナーゼインヒビター、非受容体および受容体チロシンキナーゼのインヒビター、インテグリン情報伝達のインヒビター、およびインスリン様成長因子受容体のインヒビターからなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 21】 細胞分裂停止剤は、ビカルタミド、タモキシフェン、4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) キナゾリン、Her - 1 インヒビターおよびトラスツズマブからなる群から選ばれる、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 22】 癌は、前立腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、転移性膀胱癌、結腸直腸癌または膵臓癌である、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 23】 少なくとも 1 つの細胞毒性剤はパクリタキセルであって、このものは (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩を投与する前に投与する、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 24】 少なくとも 1 つの細胞毒性剤は、[1 S - [1 R * , 3 R * (E) , 7 R * , 10 S * , 11 R * , 12 R * , 16 S *]] - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 8 , 8 , 10 , 12 , 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - メチル - 2 - (2 - メチル - 4 - チアゾリル) エテニル] - 4 - アザ - 17 - オキサビシクロ [14 . 1 . 0] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオンであって、このものは (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩を投与する前に投与する、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 25】 少なくとも 1 つの細胞毒性剤は CPT - 11 であって、このものは (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩を投与する前に投与する、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 26】 少なくとも 1 つの細胞毒性剤はゲムシタビンまたはその医薬的に許容し得る塩であって、このものは (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩を投与する前に投与する、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 27】 少なくとも 1 つの細胞分裂停止剤は 4 - (3 - プロモフェニルアミノ) - 6 , 7 - ビス (メトキシ) キナゾリンであって、このものは (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩を投与する前に投与する、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 28】 少なくとも 1 つの細胞分裂停止剤はトラスツズマブであって、このものは (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩を投与する前に投与する、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 29】 少なくとも 1 つの細胞分裂停止剤は、4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) キナゾリンであって、このものは (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩を投与する前に投与する、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 30】 少なくとも 1 つの細胞分裂停止剤はタモキシフェンであって、このものは (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩を投与する前に投与する、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 31】 少なくとも 1 つの細胞分裂剤は去勢であって、このものは (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩を投与する前に投与する、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 32】 少なくとも 1 つの細胞毒性剤は N - [5 - [[5 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 2 - オキサゾリル] メチル] チオ] - 2 - チアゾリル] - 4 - ピペリジンカルボキミドまたはその医薬的に許容し得る塩であって、このものは (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カ

ルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩を投与する前に投与する、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 3 3】 少なくとも 1 つの細胞毒性剤はパクリタキセルであって、このものの約 135 mg / m² を約 3 時間注入投与し、続いて (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩の約 50 mg / m² を 1 時間注入投与し、そして必要に応じてパクリタキセルおよび (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩の両方を約 3 週間間隔で投与する、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 3 4】 少なくとも 1 つの細胞毒性剤はパクリタキセルであって、このものの約 80 mg / m² を約 1 時間注入投与し、続いて (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩の約 80 mg / m² を約 1 時間注入投与し、そして必要に応じてパクリタキセルおよび (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩の両方を約 1 週間間隔で投与する、請求項 1 に記載の剤。

【請求項 3 5】 2 つの細胞毒性剤を投与する請求項 1 に記載の剤であって、細胞毒性剤はパクリタキセルであり、このものの約 135 ng / m² を約 3 時間注入し、続いて AUC が約 6 に等しいカルボプラチンを約 20 分間注入投与し、そしてパクリタキセルおよびカルボプラチンを約 3 週間間隔で投与する方法であって、

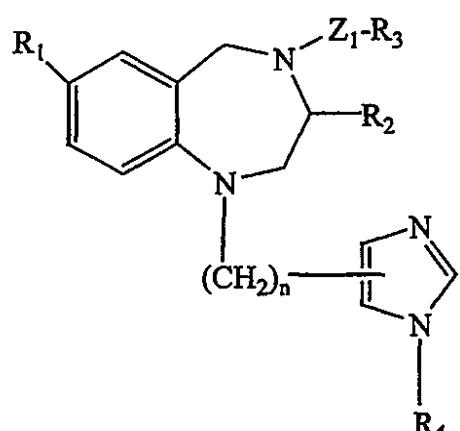
更に (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩の約 80 mg / m² を約 1 週間投与することを含む、該剤。

【請求項 3 6】 処置が必要な哺乳動物における癌の処置のための医薬組成物であつて、

(1) 抗増殖性細胞毒性剤および抗増殖性細胞分裂停止剤からなる群から選ばれる少なくとも 1 つの薬剤、

(2) 式 I :

【化 2】



(I)

[式中、

R₁ は、 Cl、 Br、 CN、 場合により置換されたフェニル、 または場合により置換さ

れた 2 - 、 3 - もしくは 4 - ピリジルである。

R₂ は、場合により置換された低級アルキルまたは場合により置換されたアラルキルである。

R₃ および R₅ は各々独立して、場合により置換された低級アルキル、場合により置換されたアリール、または場合により置換されたヘテロ環である。

R₄ は、水素または低級アルキルである。

Z₁ は、CO、SO₂、CO₂ または SO₂N(R₅)⁻ である。そして、

n は、1 または 2 である]

の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、

並びに医薬的に許容し得る担体を含有する、該医薬組成物。

【請求項 37】 癌性の固体腫瘍の相乘的な処置のための、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】 細胞毒性剤は、微小管安定化剤、微小管分裂剤、アルキル化剤、抗代謝剤、エピドフィロトキシン、抗新生生物酵素、トポイソメラーゼインヒビター、プロカルバジン、ミドザントロン、および白金配位錯体からなる群から選ばれる、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 39】 細胞毒性剤は、アントラサイクリン薬物、ビンカ薬物、マイトマイシン、ブレオマイシン、細胞毒性ヌクレオシド、タキサン、エポチロン、ディスコダーモリド、ブテリジン薬物、ジイネン、アロマターゼインヒビター、およびポドフィロトキシンからなる群から選ばれる抗新生生物剤の 1 つ以上である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 40】 細胞毒性剤は、パクリタキセル、ドセタキセル、7-O-メチルチオメチルパクリタキセル、4-デスマシル-4-メチルカルボネートパクリタキセル、3'-tert-ブチル-3'-N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-デアシル-3'-デフェニル-3'-N-デベンゾイル-4-O-メトキシカルボニルパクリタキセル、C-4メチルカルボネートパクリタキセル、エポチロン A、エポチロン B、エポチロン C、エポチロン D、デオキシエポチロン A、デオキシエポチロン B、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-ジヒドロキシ-8,8,10,12,16-ペンタメチル-3-[1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エテニル]-4-アザ-17-オキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5,9-ジオン、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(アミノメチル)-4-チアゾリル]-1-メチルエテニル]-7,11-ジヒドロキシ-8,8,10,12,16-ペンタメチル-4,17-ジオキサビシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5,9-ジオン、ドキソルビシン、カルミノミシン、ダウノルビシン、アミノブテリン、メトトレキセート、メトブテリン、ジクロロ-メトトレキセート、ミトマイシン C、ポルフィロマイシン、5-フルオロウラシル、6-メルカプトプリン、ゲムシタビン、チトシンアラビノシド、ポドフィロトキシン、エトポシド、エトポシドホスフェート、テニポシド、メルファン、ビンラスチン、ビンクリスチン、レウロシジン、ビンデシン、レウロシン、エストラムスチン、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ブレオマイシン、イフオサミド、メルファン、ヘキサメチルメラミン、チオテバ、シタラビン、イサトレキセート、トリメトレキセート、デカルバジン、L-アスパラギナーゼ、カンプトセシン、CPT-11、トポテカン、アラ-C、ビカルタミド、フルタミド、レウブロリデ、ピリドベンゾインドール、インターフェロン、およびインターロイキンからなる群から選ばれる、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】 細胞毒性剤はタキサンおよびエポチロンからなる群から選ばれる、請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 42】 細胞毒性剤は、パクリタキセル、ドセタキセル、7-O-メチルチオメチルタキセル、4-デスマセチル-4-メチルカルボネートパクリタキセル、3'-tert-ブチル-3'-N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-デアセチル-3

' - デフェニル - 3 ' - N - デベンゾイル - 4 - O - メトキシカルボニルパクリタキセル、C - 4 メチルカルボネートパクリタキセル、エポチロン A、エポチロン B、エポチロン C、エポチロン D、デスオキシエポチロン A、デスオキシエポチロン B、[1 S - [1 R * , 3 R * (E) , 7 R * , 10 S * , 11 R * , 12 R * , 16 S *]] - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 8 , 8 , 10 , 12 , 16 - ペンタメチル - 3 - [1 - メチル - 2 - (2 - メチル - 4 - チアゾリル] エテニル] - 4 ' - アザ - 17 - オキサビシクロ [14 . 1 . 0] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン、および [1 S - [1 R * , 3 R * (E) , 7 R * , 10 S * , 11 R * , 12 R * , 16 S *]] - 3 - [2 - [2 - (アミノメチル) - 4 - チアゾリル] - 1 - メチルエテニル] - 7 , 11 - ジヒドロキシ - 8 , 8 , 10 , 12 , 16 - ペンタメチル - 4 , 17 - ジオキサビシクロ [14 . 1 . 0] ヘプタデカン - 5 . 9 - ジオンからなる群から選ばれる抗新生生物剤の 1 つ以上である、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】 細胞分裂停止剤は、外科的な去勢、化学的な去勢、タモキシフェン、4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) キナゾリン、4 - (3 - エチニルフェニルアミノ) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キサゾリン、ホルモン、ステロイド、ステロイド合成アナログ、17a - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレジニゾン、フルオキシメステロン、ドロモスタンロンプロピオネート、テストラクトン、メゲストロアセテート、メチルプレドニゾロン、メチル - テストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロキシプロゲステロンアセテート、レウブロリデ、フルタミデ、トレミフェン、ゾラデックス、抗血管形成剤、マトリックスマタロプロテナーゼインヒビター、VEGF インヒビター、ZD6474、SU6668、抗 - Her 2 抗生物質、EGFR インヒビター、EKB - 569、イムクロロン抗体 C225、src インヒビター、ビカルタミド、上皮細胞成長因子インヒビター、Her - 2 インヒビター、MEK - 1 キナーゼインヒビター、MAPK キナーゼインヒビター、PI3 インヒビター、PDGF インヒビター、コンプレタスタチン、MET キナーゼインヒビター、MAP キナーゼインヒビター、非受容体および受容体チロシンキナーゼのインヒビター、インテグリン情報伝達のインヒビター、およびインスリン様成長因子受容体のインヒビターからなる群から選ばれる、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】 細胞分裂停止剤は、ビカルタミド、タモキシフェン、4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) キナゾリン、Her - 1 インヒビター、およびトラスツズマブからなる群から選ばれる、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 5】 R₁ は、B_r または CN であり；

R₂ は、場合により置換されたベンジルであり；

R₃ は、場合により置換された低級アルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された 2 - チエニル、または場合により置換された 1 - ピペリジニルであり；

R₄ は、水素またはメチルであり；

Z₁ は、CO、SO₂ または SO₂N (R₅) - であり；

R₅ は、場合により置換された低級アルキルまたは場合により置換されたフェニルであって；そして、

n は 1 である、

請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 6】 R₁ は、CN であり；

R₂ は、場合により置換されたベンジルであり；

R₃ は、場合により置換された低級アルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された 2 - チエニル、または場合により置換された 1 - ピペリジニルであり；

R₄ は、水素またはメチルであり；

Z₁ は、CO または SO₂ であって；そして、

n は 1 である、

請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 7】 R₁ は、 CN であり；

R₂ は、 ベンジルであり；

R₃ は、 n - プロピル、 n - ブチル、 3 - メトキシプロピル、 2 - チエニル、 5 - プロモ - 2 - チエニル、 フェニル、 4 - メトキシフェニル、 または 1 - ピペリジニルであり；

R₄ は、 水素であり；

Z は、 SO₂ であって； そして、

n は 1 である、

請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】 (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリル；

(R) - 7 - シアノ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 4 - (1 - オキソブチル) - 3 - (フェニルメチル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン；

(R) - 4 - [(5 - プロモ - 2 - チエニル) スルホニル] - 7 - シアノ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン；

(R) - 7 - シアノ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 4 - [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] - 3 - (フェニルメチル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン；

(R) - 7 - シアノ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (フェニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン；

(R) - 7 - シアノ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (プロピルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン；

(R) - 4 - (ブチルスルホニル) - 7 - シアノ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン；

(R) - 7 - シアノ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (1 - ピペリジニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン； および

(R) - 4 - (3 - メトキシプロピルスルホニル) - 7 - シアノ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン；

並びにそれらの医薬的に許容し得る塩からなる群から選ばれる、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 9】 医薬的に許容し得る塩は、 塩酸塩、 メタンスルホン酸塩、 およびトリフルオロ酢酸塩からなる群から選ばれる、 請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】 式 I の化合物は、 (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはそれらの医薬的に許容し得る塩からなる群から選ばれる、 請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】 細胞毒性剤はパクリタキセルであって、 式 I の化合物は (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトロヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩である、 請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 2】 細胞毒性剤は [1 S - [1 R * , 3 R * (E) , 7 R * , 1 0 S * , 1 1 R * , 1 2 R * , 1 6 S *]] - 7 , 1 1 - ジヒドロキシ - 8 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 6 - ペンタメチル - 3 - [1 - メチル - 2 - (2 - メチル - 4 - チアゾリル) エテニル] - 4 - アザ - 1 7 - オキサビシクロ [1 4 . 1 . 0] ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオンであって、式 I の化合物は (R) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 - (1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩である、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】 細胞毒性剤は、パクリタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタбин、CPT - 1 1 , ロイコボリン、テガフル、ウラシル、5 - フルオロウラシル、4 - (3 - エチニルフェニルアミノ) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) キサゾリン、および 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 - (3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ) キナゾリンからなる群から選ばれる、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。