

【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 0 7 D	239/94	(2006.01)
C 0 7 D	403/06	(2006.01)
C 0 7 D	409/12	(2006.01)
C 0 7 D	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】

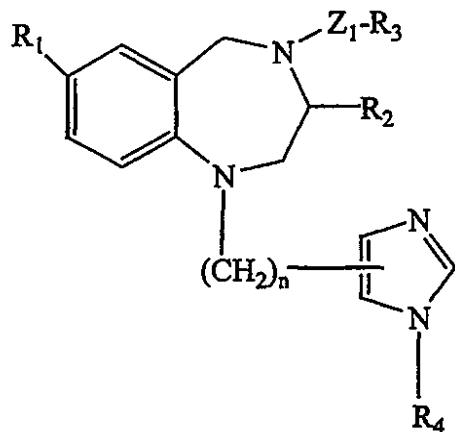
【特許請求の範囲】

【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って、

(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、

R_1 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。

R_2 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。

R_3 および R_5 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。

R_4 は、水素または低級アルキルである。

Z_1 は、CO、SO₂、CO₂ または SO₂N(R_5) - 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】 癌性の固形腫瘍の相乗的な処置のための、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、エボチロン、ディスコダーモリド、プテリジン薬、ジネン、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 - デスアセチル - 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、エボチロン A、エボチロン B、エボチロン C、エボチロン D、デスオキシエボチロン A、デスオキシエボチロン 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、[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、ドキシソルピシン、カルミノミシン、ダウノルピシン、アミノプテリン、メトトレキセート、メトプテリン、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 C、5 - フルオロウラシル、6 - メルカプトプリン、ゲムシタピン、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、ビンブラスチン、ピンクリスチン、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、イフォサミド、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、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、カンブトセシン、CPT - 11、トポテカン、アラ - C、ピカルタミド、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ボ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 - デスアセチル - 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、エボチロン A、エボチロン B、エボチロン C、エボチロン D、デスオキシエボチロン A、デスオキシエボチロン 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、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 1 2】 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 1 3】 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 1 に記載の剤。

【請求項 1 4】 (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 - オキシブチル) - 3 - (フェニルメチル) - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン；

(R) - 4 - [(5 - 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) - 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 - (プロピルスルホニル) - 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 1 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、メゲステロールアセテート、メチルプレドニゾン、メチル - テストステロン、プレドニゾン、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、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、マトリックスメ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、ピカルタミド、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、ピカルタミド、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 * , 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、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 C P T - 1 1 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ピ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) プロボキシ) 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、

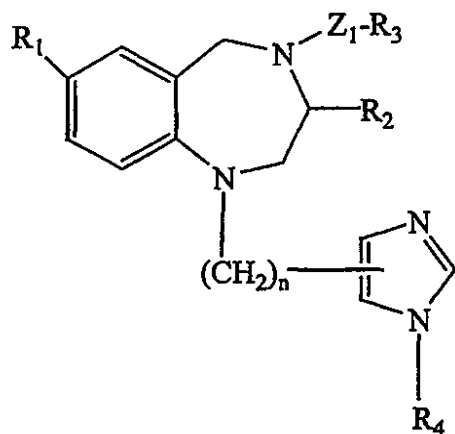
更に (R) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 7 - カルボニトリルまたはその医薬的に許容し得る塩の約 80 mg/m² を約 1 週間投与することを含む、該剤。

【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って、

(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。

R_2 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。

R_3 および R_5 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。

R_4 は、水素または低級アルキルである。

Z_1 は、 CO 、 SO_2 、 CO_2 または $SO_2N(R_5)$ - 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む、該医薬組成物。

【請求項 37】 癌性の固形腫瘍の相乗的な処置のための、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、ディスコダモリド、プテリジン薬物、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 - デスアシル - 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、[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、[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、ドキシソルピシン、カルミノミシン、ダウノルピシン、アミノプテリン、メトトレキセート、メトプテリン、ジクロロ - メトトレキセート、ミトマイシン C、ボルフィロマイシン、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、エトボシド、エトボシドホスフェート、テニボシド、メルファラン、ビンラスチン、ピンクリスチン、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、イフォサミド、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、シタラビン、イサトレキセート、トリメトトレキセート、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、ピカルタミド、フルタミド、レウプロリデ、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 - デスアセチル - 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 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 43】 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) プロボキシ) 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、ドロモスタノ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、マトリックスメタプロ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、ピカルタミド、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 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 44】 細胞分裂停止剤は、ピカルタミド、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) プロボキシ) 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 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 45】 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 SO₂ N(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 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 46】 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 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 47】 R_1 は、CN であり；

R_2 は、ベンジルであり；

R_3 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；

R_4 は、水素であり；

Z は、 SO_2 であって；そして、

n は 1 である、

請求項 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 48】 (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 - オキシブチル) - 3 - (フェニルメチル) - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン；

(R) - 4 - [(5 - 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) - 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 - (プロピルスルホニル) - 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) - 1H - 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 36 に記載の医薬組成物。

【請求項 49】 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 48 に記載の医薬組成物。

【請求項 50】 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) - 1H - 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 48 に記載の医薬組成物。

【請求項 51】 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である、請求項 36 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、ゲムシタビン、C P T - 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) プロボキシ) 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。