

(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2015-500885

(P2015-500885A)

(43) 公表日 平成27年1月8日 (2015. 1. 8)

(51) Int. Cl.	F 1	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 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/675 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/4164 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

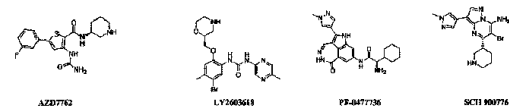
(21) 出願番号	特願2014-548917 (P2014-548917)	(71) 出願人	514153137
(86) (22) 出願日	平成24年12月20日 (2012. 12. 20)		スレッシュョルド ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年7月24日 (2014. 7. 24)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/071074		80 サウス サンフランシスコ, スイート 300, ハーバー ウェイ 170
(87) 国際公開番号	W02013/096687	(74) 代理人	100095832
(87) 国際公開日	平成25年6月27日 (2013. 6. 27)		弁理士 細田 芳徳
(31) 優先権主張番号	61/579, 605	(72) 発明者	ハート, チャールズ
(32) 優先日	平成23年12月22日 (2011. 12. 22)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(33) 優先権主張国	米国 (US)		80 サウス サンフランシスコ, スイート 300, ハーバー ウェイ 170, シー/オー スレッシュョルド ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド
(31) 優先権主張番号	61/617, 576		
(32) 優先日	平成24年3月29日 (2012. 3. 29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 癌を治療するためのCHK1阻害剤と組み合わせた低酸素活性化プロドラッグの投与

(57) 【要約】

Chk1阻害剤と組み合わせたTH-302の投与により、癌を治療し得る。

Figure 1
Structure of Chk1 inhibitors



【特許請求の範囲】

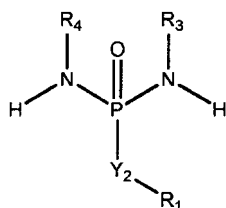
【請求項 1】

癌を治療するための方法であって、かかる治療を必要とする患者に、治療有効量のChk1阻害剤と組み合わせた治療有効量の低酸素活性化プロドラッグを投与する工程を含む、方法。

【請求項 2】

低酸素活性化プロドラッグが、式I：

【化 1】



(I)

10

(式中、

Y_2 は、O、S、 NR_6 、 $NCOR_6$ または NSO_2R_6 であり、

R_6 は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_3 および R_4 は独立して、2-ハロアルキル、2-アルキルスルホニルオキシアルキル、2-ヘテロアルキルスルホニルオキシアルキル、2-アリールスルホニルオキシアルキルおよび2-ヘテロアルキルスルホニルオキシアルキルからなる群より選択され；

20

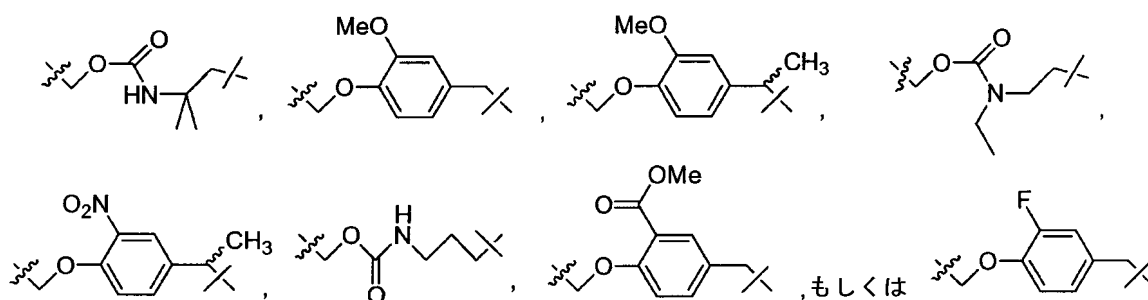
R_1 は、式L- Z_3 を有し；

Lは、 $C(Z_1)_2$ であり；

各 Z_1 は独立して、水素、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_8 シクロアルキル、ヘテロシクリル、 C_1 - C_6 アシル、 C_1 - C_6 ヘテロアシル、アロイルもしくはヘテロアロイルであり；

またはLは：

【化 2】

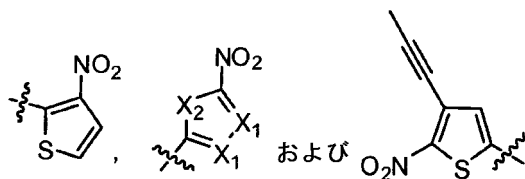


30

であり；

Z_3 は：

【化 3】



40

からなる群より選択される式を有する生体還元性(bioreductive)基であり、

各 X_1 は独立して、Nまたは CR_8 であり；

X_2 は、 NR_7 、SまたはOであり；

各 R_7 は独立して、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、ヘテロ

50

シクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_8 は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 CHF_2 、 CF_3 、 CO_2H 、アミノ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_1 - C_6 シクロアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、 C_1 - C_6 ジアルキルアミノ、アリール、 $\text{CON}(\text{R}_7)_2$ 、 C_1 - C_6 アシル、 C_1 - C_6 ヘテロアシル、アロイルまたはヘテロアロイルである)

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項1記載の方法。

【請求項3】

前記式Iの化合物がTH-302である、請求項1または2記載の方法。

【請求項4】

前記Chk1阻害剤が、AZD7762、LY2603618、PF-00477736およびSCH 900776からなる群より選択される、請求項1～3いずれか記載の方法。

10

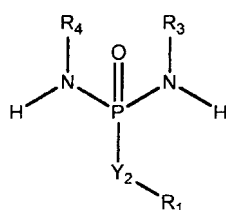
【請求項5】

前記患者が、TH-302およびChk1阻害剤の投与前に、p53欠陥癌細胞を有すると同定される、請求項1～4いずれか記載の方法。

【請求項6】

式I：

【化4】



(I)

20

(式中、

Y_2 は、O、S、 NR_6 、 NCOR_6 または NSO_2R_6 であり、

R_6 は、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R_3 および R_4 は独立して、2-ハロアルキル、2-アルキルスルホニルオキシアルキル、2-ヘテロアルキルスルホニルオキシアルキル、2-アリールスルホニルオキシアルキルおよび2-ヘテロアルキルスルホニルオキシアルキルからなる群より選択され；

30

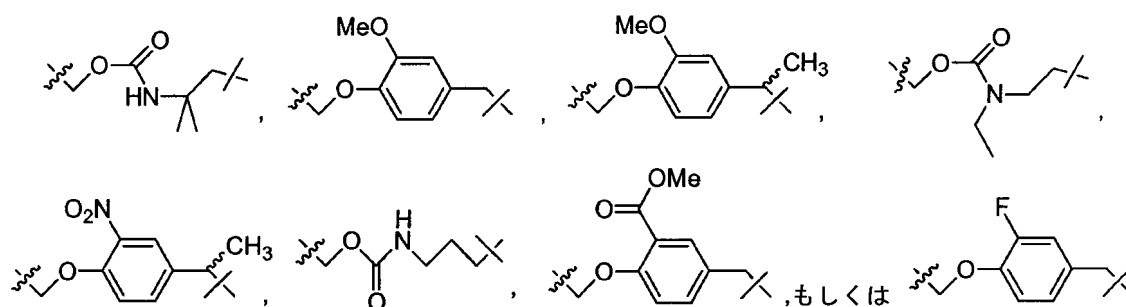
R_1 は、式L- Z_3 を有し；

Lは、 $\text{C}(\text{Z}_1)_2$ であり；

各 Z_1 は独立して、水素、ハロゲン、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_8 シクロアルキル、ヘテロシクリル、 C_1 - C_6 アシル、 C_1 - C_6 ヘテロアシル、アロイルもしくはヘテロアロイルであり；

またはLは：

【化5】

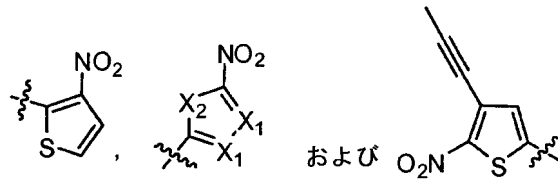


40

であり；

Z_3 は：

【化 6】



からなる群より選択される式を有する生体還元性基であり；

各 X_1 は独立して、Nまたは CR_8 であり；

X_2 は、 NR_7 、SまたはOであり；

各 R_7 は独立して、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアルまたはヘテロアリアルであり；

R_8 は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 CHF_2 、 CF_3 、 CO_2H 、アミノ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_1 - C_6 シクロアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、 C_1 - C_6 ジアルキルアミノ、アリアル、 $CON(R_7)_2$ 、 C_1 - C_6 アシル、 C_1 - C_6 ヘテロアシル、アロイルまたはヘテロアロイルである)

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、

Chk1阻害剤、および少なくとも薬学的に許容され得る賦形剤を含む、医薬製剤。

【請求項 7】

前記式Iの化合物がTH-302である、請求項 6 記載の医薬製剤。

【請求項 8】

前記Chk1阻害剤が、AZD7762、LY2603618、PF-00477736およびSCH 900776からなる群より選択される、請求項 6 または 7 記載の医薬製剤。

【請求項 9】

腫瘍細胞に、Chk1阻害剤を共投与する工程を含む、P53欠陥腫瘍細胞に対する式Iの化合物の抗腫瘍効果を増加させる方法。

【請求項 10】

Chk1阻害剤が、AZD7762、PF477736またはLY603618である、請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

式Iの化合物がTH-302である、請求項 9 または 10 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、癌を治療するための方法、ならびに該方法に有用な医薬製剤および単位投与形態を提供する。そのため、本発明は、医学および薬学の分野に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

TH-302は、癌の治療のための臨床開発における低酸素活性化プロドラッグである。PCT 公報第2007/002931号、第2008/083101号、第2010/048330号、第2012/006032号、第2012/09288号、第2012/135757号、第2012/142520号および2012年1月31日に出版された米国仮特許出願第61/593,249号(該文献のそれぞれは、参照により本明細書に援用される)を参照。TH-302は、低酸素条件下で、DNA架橋プロモ-イソホスホルアミデート(bromo-isophosphoramidate)(時々、プロモ-イソホスホルアミド(bromo-isophosphoramidate)と称される)マスタード(mustard)(Br-IPM)を放出する。TH-302は、低濃度では G_2/M 停止を誘導し、高濃度では汎細胞周期(pan-cell cycle)停止を誘導する。

【0003】

DNAの損傷が起きた場合、損傷に応答して、細胞周期機構と関連する下流のエフェクタ

10

20

30

40

50

ーにシグナルを伝達するシグナル伝達経路カスケードが活性化される。チェックポイントキナーゼ1(Chk1)は、DNA損傷チェックポイントの上流のセンサーと細胞周期エフェクターとの間の極めて重要な連結(link)である。参照により本明細書に援用されるCancer Biology & Therapy (2004) 3:3, 305-313を参照。一般的に、細胞周期の進行は、細胞が損傷を受けて、DNA損傷応答および修復経路を活性化することにより損傷を修復するための時間を細胞に与える段階で中断される。近年、基礎的な癌治療の効力を上げることを試みて、SおよびG₂/M停止を引き起こすDNA損傷性抗癌剤と組み合わせて使用するために、Chk1阻害剤が研究されている。しかしながら、単独または別の抗癌剤と組み合わせた癌治療のためのChk1阻害剤は承認されていない。

【発明の概要】

10

【0004】

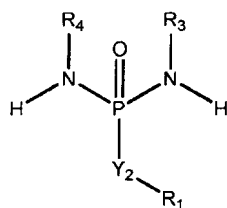
発明の概要

第1の局面において、本発明は、癌を治療する方法を提供し、前記方法は、かかる治療を必要とする患者に、治療有効量のChk1阻害剤と組み合わせた治療有効量の低酸素活性化プロドラッグを投与する工程を含む。

【0005】

種々の態様において、該低酸素活性化プロドラッグは、式I：

【化1】



20

(I)

(式中、

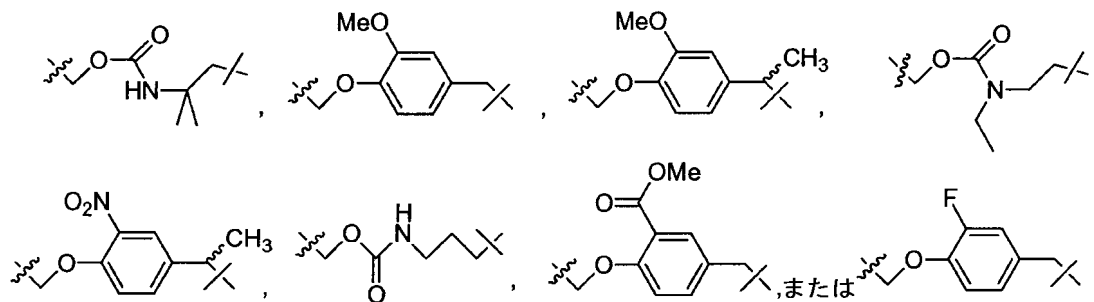
Y₂は、O、S、NR₆、NCOR₆またはNSO₂R₆であり、

ここでR₆は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；R₃およびR₄は独立して、2-ハロアルキル、2-アルキルスルホニルオキシアルキル、2-ヘテロアルキルスルホニルオキシアルキル、2-アリールスルホニルオキシアルキルおよび2-ヘテロアルキルスルホニルオキシアルキルからなる群より選択され；R₁は、式L-Z₃を有し；Lは、C(Z₁)₂であり；各Z₁は独立して、水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃-C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₁-C₆アシル、C₁-C₆ヘテロアシル、アロイルもしくはヘテロアロイルであり；または

30

Lは：

【化2】

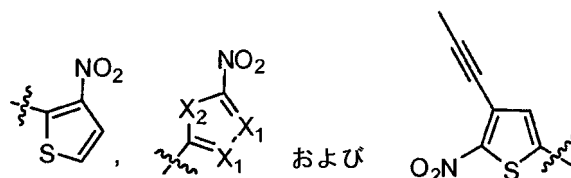


40

であり；

Z₃は：

【化 3】



からなる群より選択される式を有する生体還元性(bioreductive)基であり、

ここで、各 X_1 は独立して、Nまたは CR_8 であり； X_2 は、 NR_7 、SまたはOであり；各 R_7 は独立して、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり； R_8 は独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 CHF_2 、 CF_3 、 CO_2H 、アミノ、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 ヘテロアルキル、 C_1 - C_6 シクロアルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 アルキルアミノ、 C_1 - C_6 ジアルキルアミノ、アリール、 $CON(R_7)_2$ 、 C_1 - C_6 アシル、 C_1 - C_6 ヘテロアシル、アロイルまたはヘテロアロイルである)

の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩である。本発明の種々の態様において、本発明に使用される化合物は、式Iの化合物であり、TH-281、TH-302またはTH-308である(構造を以下に示す)。

【0006】

一態様において、低酸素活性化薬物はTH-302である。種々の態様において、TH-302は、1回分の用量(a dose)で投与され、頻度(frequency)は、PCT公報第2007/002931号、第2008/083101号、第2010/048330号、第2012/006032号、第2012/009288号、第2012/135757号および第2012/142520号に記載され、該公報のそれぞれは、参照により本明細書に援用される。いくつかの態様において、患者は、治療のために選択され、および/または治療の効力は、2012年1月31日に出願された、参照により本明細書に援用される米国特許出願第61/593,249号に記載される方法に従って評価される。

【0007】

種々の態様において、Chk1阻害剤は、Prudhomme, Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2006, 1, 55-68; Expert Opin. Ther. Patents (2011) 21(8): 1191-1210 およびCell Cycle (2011) 10:13, 2121-2128(該文献のそれぞれは、参照により本明細書に援用される)に記載された阻害剤である。種々の態様において、Chk1阻害剤は、AZD7762、LY2603618、PF-00477736およびSCH 900776からなる群より選択される。Cancer Res. (2010) 70(12): 4972および次; Clin. Cancer Res. (2010) 16(7): 2076-2084およびShibata et al., Cancer Sci. (2011)(該文献のそれぞれは、参照により本明細書に援用される)を参照。

【0008】

種々の態様において、患者は、TH-302およびChk1阻害剤の投与前に、p53欠損癌細胞を有することが同定される。

【0009】

一態様において、本発明は、腫瘍細胞に(または腫瘍を有する患者に)、式Iの化合物と組み合わせてChk1阻害剤を共投与する工程を含む、P53欠陥腫瘍細胞に対する式Iの化合物の抗腫瘍効果を増加させる方法を提供する。本明細書で使用する場合、Chk1阻害剤の共投与により式Iの化合物の「抗腫瘍効果を増加させる」とは、(i)Chk1阻害剤の共投与の非存在下で殺傷される数と比較して、式Iの化合物により殺傷される腫瘍細胞の数を増加させること；(ii)式Iの化合物に対する腫瘍細胞の耐性に打ち勝つこと；または(iii)腫瘍細胞において、細胞周期停止、例えば G_2/M での停止を排除することの1つ以上をいう。本明細書で使用する場合、共投与は、共投与された2つの薬物が、腫瘍細胞においてそれらの薬理学的効果を同時に発揮し、かかる共投与が、2つの薬物の同時(simultaneous)投与、同時存在(contemporaneous)投与または連続投与により達成され得ることを企図する。一態様において、Chk1阻害剤は、AZD7762、PF477736またはLY603618である。別の態様において、式Iの化合物は、TH-302である。一態様において、TH-302は、1週間の連続する5日間

に、1日に1回投与される。他の態様において、TH-302は、1週間に1回以下で投与される。これらの態様のうち、いくつかの態様において、TH-302療法は、数週間継続される。

【0010】

第2の局面において、本発明は、本発明の方法における使用に適した医薬製剤および単位投与形態を提供する。一態様において、低酸素活性化プロドラッグおよびChk1阻害剤は、別個の単位投与形態において別々に製剤化される。別の態様において、低酸素活性化プロドラッグおよびChk1阻害剤は、混合物中、または他の組み合わせ医薬製剤および組み合わせ単位投与形態中で一緒に製剤化される。種々の態様において、製剤および単位投与形態中の低酸素活性化プロドラッグはTH-302である。

【図面の簡単な説明】

10

【0011】

【図1】図1は、例示的なChk1阻害剤の構造を示す。

【図2】図2は、以下の実施例1～3に記載される種々の細胞系アッセイについてのIC₅₀値のまとめの表を示す。

【図3 - 1】図3は、以下の実施例4に記載される細胞周期分析およびイムノプロット分析の結果を示す。

【図3 - 2】図3は、以下の実施例4に記載される細胞周期分析およびイムノプロット分析の結果を示す。

【図3 - 3】図3は、以下の実施例4に記載される細胞周期分析およびイムノプロット分析の結果を示す。

20

【図3 - 4】図3は、以下の実施例4に記載される細胞周期分析およびイムノプロット分析の結果を示す。

【図4 A - 1】図4A(I)は、以下の実施例5に記載される動物モデル試験におけるTH-302の毎日投薬の結果を示す。

【図4 A - 2】図4A(II)は、以下の実施例5に記載される動物モデル試験におけるTH-302の毎日投薬の結果を示す。

【図4 A - 3】図4A(III)は、以下の実施例5に記載される動物モデル試験におけるTH-302の毎日投薬の結果を示す。

【図4 B - 1】図4B(I)は、以下の実施例5に記載される動物モデル試験における断続投薬の結果を示す。

30

【図4 B - 2】図4B(II)は、以下の実施例5に記載される動物モデル試験における断続投薬の結果を示す。

【図4 B - 3】図4B(III)は、以下の実施例5に記載される動物モデル試験における断続投薬の結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

発明の詳細な説明

本発明の実施は、当該分野の技術の範囲内の有機化学、分子生物学(組み換え技術など)、微生物学、細胞生物学、生化学および免疫学の従来技術の使用を含む。

【0013】

40

定義

以下の明細書および特許請求の範囲において、以下の意味を有する多くの用語に対する参照がなされる。全ての数値指定、例えばpH、温度、時間、濃度および重量(それらのそれぞれの範囲を含む)は、適切な場合に0.1、1.0または10.0の増分により典型的に(+)または(-)に変化し得る近似値である。全ての数値指定は、用語「約」が前につくと理解され得る。本明細書に記載される試薬は、当該技術分野で公知であり得るものの典型および同等物である。

【0014】

単数形「a」、「an」および「the」は、文脈においてそうではないと明確に記載されなければ複数の言及(reference)を含む。

50

【0015】

用語「含む」は、任意の列挙された要素が必ず含まれ、他の要素が任意に含まれ得ることを意味する。「本質的にからなる」は、任意の列挙された要素が必ず含まれ、列挙された要素の基本的で新規な特徴に著しく影響を及ぼす要素が除外され、他の要素が任意に含まれ得ることを意味する。「からなる」は、列挙されたもの以外の全ての要素が除外されることを意味する。これらの用語のそれぞれで定義された態様は、本発明の範囲内にある。

【0016】

式Iに関連する特定の用語を以下に定義する。

【0017】

10

「アシル」は、-CO-アルキルのことをいい、ここで、アルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

【0018】

「アロイル」は、-CO-アリールのことをいい、ここで、アリールは、本明細書に定義されるとおりである。

【0019】

「アルコキシ」は、-O-アルキルのことをいい、ここで、アルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

【0020】

20

「アルケニル」は、接頭番号(prefix)に示される数の炭素原子を有し、少なくとも1つであるが3個以下の二重結合を含む、直鎖の一価炭化水素ラジカルまたは分岐の一価炭化水素ラジカルのことをいう。例えば、(C₂-C₆)アルケニルとしては、エテニル、プロペニル、1,3-ブタジエニル等が挙げられる。アルケニルは、例えば重水素(「D」)、ヒドロキシル、アミノ、モノまたはジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、ハロ、C₂-C₆アルケニルエーテル、シアノ、ニトロ、エチニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、-COOH、-CONH₂、モノまたはジ(C₁-C₆)アルキルカルボキサミド、-SO₂NH₂、-OSO₂-(C₁-C₆)アルキル、モノまたはジ(C₁-C₆)アルキルスルホンアミド、アリール、ヘテロアリール、アルキルまたはヘテロアルキルスルホニルオキシ、およびアリールまたはヘテロアリールスルホニルオキシなどの置換基で任意に置換され得る。

【0021】

30

「アルキル」は、接頭番号に示される炭素原子の数を有する、直鎖の飽和一価炭化水素ラジカルまたは分岐の飽和一価炭化水素ラジカルのことをいう。(C₁-C₆)アルキルは、例えば重水素(「D」)、ヒドロキシル、アミノ、モノまたはジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、ハロ、C₂-C₆アルケニルエーテル、シアノ、ニトロ、エテニル、エチニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、-COOH、-CONH₂、モノまたはジ(C₁-C₆)アルキルカルボキサミド、-SO₂NH₂、-OSO₂-(C₁-C₆)アルキル、モノまたはジ(C₁-C₆)アルキルスルホンアミド、アリール、ヘテロアリール、アルキルスルホニルオキシ、ヘテロアルキルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシまたはヘテロアリールスルホニルオキシなどの置換基で任意に置換され得る。

【0022】

40

接頭番号(C₁-C_{qq})、C_{1-qq}およびC_{1-C_{qq}}(式中、qqは、2~20の整数である)は、同じ意味を有する。例えば、(C₁-C₆)アルキル、C₁₋₆アルキルまたはC_{1-C₆}アルキルとしては、メチル、エチル、n-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、2-ブチル、tert-ブチル、ペンチル等が挙げられる。本明細書の定義のそれぞれについて(例えば、アルキル、アルケニル、アルコキシ等)、アルキル部分の主鎖炭素原子の数を示す接頭番号が含まれない場合は、ラジカルまたはその部分は、6個以下の主鎖炭素原子を有する。

【0023】

「アルキルアミノ」またはモノ-アルキルアミノは、-NH-アルキルのことをいい、ここで、アルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

【0024】

50

「アルキニル」は、接頭番号に示される炭素原子の数を有し、少なくとも1つであるが、2個以下の三重結合を含む、直鎖の一価炭化水素ラジカルまたは分岐の一価炭化水素ラジカルのことをいう。例えば、(C₂-C₆)アルキニルとしては、エチニル、プロピニル等が挙げられる。アルキニルは、例えば重水素(「D」)、ヒドロキシル、アミノ、モノまたはジ(C₁-C₆)アルキルアミノ、ハロ、C₂-C₆アルケニルエーテル、シアノ、ニトロ、エテニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、-COOH、-CONH₂、モノまたはジ(C₁-C₆)アルキルカルボキサミド、-SO₂NH₂、-OSO₂-(C₁-C₆)アルキル、モノまたはジ(C₁-C₆)アルキルスルホンアミド、アリール、ヘテロアリール、アルキルまたはヘテロアルキルスルホニルオキシ、およびアリールまたはヘテロアリールスルホニルオキシなどの置換基で任意に置換され得る。

10

【0025】

「アリール」は、6~10個の環原子の、一価の単環式または二環式芳香族炭化水素ラジカルのことをいい、該環原子は独立して、1~8個の置換基、例えば重水素(「D」)、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アシルアミノ、モノ-アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、COR(式中、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)、-(CR'¹R²)_n-COOR(式中、nは0~5の整数であり、R'¹およびR²は独立して、水素またはアルキルであり、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)または-(CR'¹R²)_n-CONR^xR^y(式中、nは0~5の整数であり、R'¹およびR²は独立して、水素またはアルキルであり、R^xおよびR^yは独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルから選択される)から選択される1、2、3、4個または(of)5個の置換基で置換される。一態様において、R^xおよびR^yは一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。より具体的には、用語アリールとしては、限定されないが、フェニル、ビフェニル、1-ナフチルおよび2-ナフチル、ならびにそれらの置換形態が挙げられる。

20

【0026】

「シクロアルキル」は、3~7個の環炭素の一価環式炭化水素ラジカルのことをいう。シクロアルキル基は、1個以上の二重結合を有し得、また独立して、アルキル、任意に置換されたフェニルまたは-C(O)R^z(式中、R^zは、水素、アルキル、ハロアルキル、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルコキシ、または任意に置換されたフェニルである)から選択される1、2、3または4個の置換基で任意に置換され得る。より具体的に、用語シクロアルキルとしては、例えばシクロプロピル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニルシクロヘキシル、4-カルボキシシクロヘキシル、2-カルボキサミドシクロヘキセニル、2-ジメチルアミノカルボニル-シクロヘキシル等が挙げられる。

30

【0027】

「ジアルキルアミノ」またはジ-アルキルアミノは、-N(アルキル)₂のことをいい、ここで、アルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

【0028】

「ヘテロアルキル」は、独立してシアノ、-OR^w、-NR^xR^yおよび-S(O)_pR^z(式中、pは0~2の整数である)から選択される1、2または3個の置換基を有する、本明細書に定義されるアルキルラジカルのことをいい、ヘテロアルキルラジカルは、ヘテロアルキルラジカルは、炭素原子を介することが理解される。R^wは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アラールキル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルボキサミド、またはモノ-もしくはジ-アルキルカルバモイルである。R^xは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリールまたはアラールキル(araalkyl)である。R^yは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アラールキル(araalkyl)、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルボキサミド、モノ-もしくはジ-アルキルカルバモイルまたはアルキルスル

40

50

ホニルである。 R^z は、水素(ただし p が0である)、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アリール、アラルキル(araalkyl)、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノまたはヒドロキシアルキルである。代表的な例としては、例えば、2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2-メトキシエチル、ベンジルオキシメチル、2-シアノエチルおよび2-メチルスルホニル-エチルが挙げられる。上述のそれぞれについて、 R^w 、 R^x 、 R^y および R^z はさらに、アミノ、ハロ、フルオロ、アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、OHまたはアルコキシで置換され得る。さらに、炭素原子の数を示す接頭番号(例えば、 C_1 - C_{10})は、シアノ、 $-OR^w$ 、 $-NR^xR^y$ または $-S(O)_pR^z$ 部分以外のヘテロアルキル基の部分中の炭素原子の総数のことをいう。一態様において、 R^x および R^y は一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。

10

【0029】

「ヘテロアリール」は、N、OまたはSから選択される1、2または3個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子がCである少なくとも1つの芳香環を有する、5~12個の環原子の一価単環式、二環式または三環式ラジカルのことをいい、ヘテロアリールラジカルは結合点は、芳香環上にあることが理解される。ヘテロアリール環は任意に、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、アシルアミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、 $-COR$ (式中、Rは、水素、アルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)、 $-(CR'R'')_n-COOR$ (式中、 n は、0~5の整数であり、 R' および R'' は独立して、水素またはアルキルであり、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)、または $-(CR'R'')_n-CONR^xR^y$ (式中、 n は、0~5の整数であり、 R' および R'' は独立して、水素またはアルキルであり、 R^x および R^y は互いに独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)から選択される1~8個の置換基、好ましくは1、2、3または4個の置換基で独立して置換される。一態様において、 R^x および R^y は一緒になって、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである。より具体的には、用語ヘテロアリールとしては、限定されないが、ピリジル、フラニル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾフラニル、テトラヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチエニル、インダゾリル、ピロピリミジニル、インドリジニル、ピラゾロピリジニル、トリアゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、トリアゾロピリミジニル、ピロロトリアジニル、ピラゾロトリアジニル、トリアゾロトリアジニル、ピラゾロテトラジニル、ヘキサアザ-インデニル(indenlyl)、およびヘプタアザ-インデニル、ならびにそれらの誘導体が挙げられる。そうではないと示されなければ、環内のヘテロ原子の配置は、構成環原子の結合特性により許容される任意の配置であり得る。

20

30

【0030】

「ヘテロシクリル」または「シクロヘテロアルキル」は、3~8個の環原子の飽和または不飽和の非芳香環式ラジカルのことをいい、1~4個の環原子は、O、NR(式中、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)、 $P(=O)OR^w$ または $S(O)_p$ (式中、 p は、0~2の整数である)から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子はCであり、ここで、1個または2個のC原子は、カルボニル基により任意に置き換えられ得る。ヘテロシクリル環は任意に、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、アミノ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-COR$ (式中、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)、 $-(CR'R'')_n-COOR$ (n は、0~5の整数であり、 R' および R'' は独立して、水素また

40

50

はアルキルであり、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)、または $-(CR'R'')_n-CONR^XR^Y$ (式中、nは、0~5の整数であり、R'およびR''は独立して、水素またはアルキルであり、R^xおよびR^yは互いに独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルまたはフェニルアルキルである)から選択される、1、2、3または4個の置換基で独立して置換され得る。より具体的には、用語ヘテロシクリルとしては、限定されないが、テトラヒドロピラニル、N-メチルピペリジン-3-イル、N-メチルピロリジン-3-イル、2-ピロリドン-1-イル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1⁶-チオピラン-4-イル、テトラヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジニル、イミダゾリニル、ピペラジニル、およびピペリジン-2-イル、

10

【0031】

「ヘテロアシル」は、 $-CO-$ ヘテロアルキルのことをいい、ここで、ヘテロアルキルは、本明細書に定義されるとおりである。

【0032】

「ヘテロアロイル」は、 $-CO-$ ヘテロアリール(heteroaryl)のことをいい、ここで、ヘテロアリールは、本明細書に定義されるとおりである。

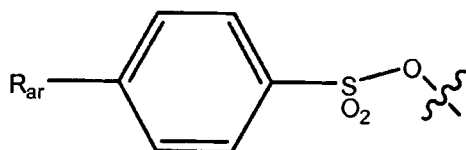
20

【0033】

「R_{Su1}スルホニルオキシ」は、R_{Su1}-S(=O)₂-O-のことをいい、アルキルスルホニルオキシ、ヘテロアルキル(heteroakyl)スルホニルオキシ、シクロアルキルスルホニルオキシ、ヘテロシクリルスルホニルオキシ、アリールスルホニルオキシおよびヘテロアリールスルホニルオキシが挙げられ、ここで、R_{Su1}は、アルキル、ヘテロアルキル(heteroakyl)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールのそれぞれであり、アルキル、ヘテロアルキル(heteroakyl)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、本明細書に定義されるとおりである。アルキルスルホニルオキシの例としては、Me-S(=O)₂-O-、Et-S(=O)₂-O-、CF₃-S(=O)₂-O-等が挙げられ、アリールスルホニルオキシの例としては、

30

【化4】



(式中、R_{ar}は、H、メチルまたはブromoである)が挙げられる。

【0034】

「置換基」は、上述の基のそれぞれの定義に具体的に記載される置換基に加えて、重水素(deuterium)、-ハロゲン、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR''C(O)₂R'、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''、-CN、-NO₂、-R'、-N₃、ペルフルオロ(C₁-C₄)アルコキシ、およびペルフルオロ(C₁-C₄)アルキルから選択される、0~ラジカル上の開放性原子価(open valence)の総数の範囲の数のもののことをいい、ここでR'、R''およびR'''は独立して、水素、C₁₋₈アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₈アルケニル、C₂₋₈アルキニル、非置換アリールおよびヘテロアリール、(非置換アリール)-C₁₋₄アルキル、および非置換アリールオキシ-C₁₋₄アルキル、1~3個のハロゲンで置換されたアリール、非置換C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシもしくはC₁₋₈チオアルコキシ基、または非置換アリール-C₁₋₄アルキル基から選択される。R'およびR''が同じ窒素原子に結合する場合、それらは、窒素原子と一緒にあって、3-、4-、5-、6-ま

40

50

たは7員環を形成し得る。例えば、 $-NR'R''$ は、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含むことを意味する。他の適切な置換基としては、1~4個の炭素原子のアルキレン連結鎖(ether)により環原子に結合した上述のアリール置換基のそれぞれが挙げられる。アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基の2つは、式 $-T^2-C(O)-(CH_2)_q-U^3-$ (式中、 T^2 および U^3 は独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ または単結合であり、 q は、0~2の整数である)の置換基で任意に置き換えられ得る。代替的に、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基の2つは、式 $-A-(CH_2)_r-B-$ (式中、 A および B は独立して、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ または単結合であり、 r は、1~3の整数である)の置換基で任意に置き換えられ得る。そのように形成された新たな環の単結合の1つは任意に、二重結合で置き換えられ得る。代替的に、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基の2つは、式 $-(CH_2)_s-X^5-(CH_2)_t-$ (式中、 s および t は独立して、0~3の整数であり、 X^5 は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または $-S(O)_2NR'-$ である)の置換基で任意に置き換えられ得る。 $-NR'-$ および $-S(O)_2NR'-$ の置換基 R' は、水素または非置換 C_{1-6} アルキルから選択される。

10

20

30

40

50

【0035】

本発明に使用される特定の化合物は、不斉炭素原子(光学中心)または二重結合を有し、ラセミ化合物、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体(regioisomer)および個々の異性体(例えば、別々のエナンチオマー)は全て、本発明の範囲内に包含されることが意図される。本発明の化合物はまた、かかる化合物を構成する原子の一つ以上において、天然にはない割合の原子同位体を含み得る。例えば、化合物は、例えば限定されないが、トリチウム(3H)、ヨウ素-125(^{125}I)または炭素-14(^{14}C)などの放射性同位体で放射性標識され得る。本発明の化合物の全ての同位体変更は、放射性であるかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に包含されることが意図する。

【0036】

本発明に関連する他の用語を以下に定義する。

【0037】

「投与する」または患者への薬物の「投与」(およびこの文言の文法上の同等物)は、医学専門家による患者への投与であり得るかもしくは自己投与であり得る直接投与、および/または薬物を処方することの作用であり得る間接投与のことをいう。例えば、患者に薬物を自己投与することを指示し、および/または患者に薬物の処方箋を提供する医師は、患者に薬物を投与している。

【0038】

「癌」は、浸潤により局所におよび転移により全身に広がり得る、無制限に増殖する可能性のある悪性の固形腫瘍、ならびに骨髓中の癌幹細胞起源であり得る種々の血液癌のことをいう。癌の例としては、限定されないが、副腎、骨、脳、乳房、気管支、結腸および/または直腸、胆嚢、胃腸管、頭部および頸部、腎臓、咽頭、肝臓、肺、神経組織、脾臓、前立腺、副甲状腺、皮膚、胃ならびに甲状腺の癌が挙げられる。癌の他の例としては、腺癌、腺腫、基底細胞癌、子宮頸部形成異常およびその場所の(in situ)癌、ユーイング肉腫、類表皮癌、巨細胞腫、多形グリア芽腫、毛様細胞腫瘍、腸神経節細胞腫(intestinal ganglioneuroma)、過形成角膜神経腫瘍(hyperplastic corneal nerve tumor)、ランゲルハンス島細胞癌、カポジ肉腫、平滑筋腫、白血病、リンパ腫、悪性カルチノイド、悪性黒色腫、悪性高カルシウム血症、マルファン症候群様体質腫瘍(marfanoïd habitus tumor)、髄様癌、転移性皮膚癌、粘膜神経腫、骨髓異形成症候群、骨髓腫、菌状息肉腫、神経芽腫、骨肉腫、骨原性および他の肉腫、卵巣腫瘍、褐色細胞腫、真性赤血球増加症(polycythemia vera)、原発性脳腫瘍、小細胞肺腫瘍、潰瘍型および乳頭型の両方の扁平上皮癌、セミノーマ、軟部組織肉腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、腎細胞腫瘍または腎細胞癌、細網肉腫(vetriculum cell sarcoma)、ならびにウィルムス腫瘍が挙げられる。また、癌の例としては、星状細胞腫、消化管間質腫瘍(GIST)、神経膠腫またはグリア芽腫、腎細胞癌(RCC)、肝細胞癌(HCC)、および脾臓神経内分泌癌が挙げられる。

【0039】

「組み合わせ療法」または「組み合わせ治療」は、癌を治療するための、治療における2つ以上の薬物の使用、すなわち本明細書に記載される低酸素活性化プロドラッグとの、1つ以上のChk1阻害剤、および任意に1つ以上の他の抗癌剤の使用のことをいう。「組み合わせ」における投与は、任意の様式での、両方の薬理学的効果が患者において同時に発現される2つ以上の薬剤(例えば、癌を治療するための低酸素活性化プロドラッグおよびChk1阻害剤、ならびに任意に1つ以上の抗癌剤)の投与のことをいう。したがって、組み合わせにおける投与は、単一の医薬組成物、同じ剤型もしくは同じ投与経路が、両方の薬剤の投与のために使用されること、または2つの薬剤が正確に同時に投与されることを必要としない。例えば、限定されないが、Chk1阻害剤は、本発明の低酸素活性化プロドラッグと共に、組み合わせ療法として投与され得ることが企図される。

10

【0040】

「過剰増殖性疾患(hyperproliferative disease)」は、細胞の過剰増殖(例えば、細胞増殖の速度または量の異常な増加)を特徴とする疾患のことをいう。癌は過剰増殖性疾患である。癌以外の過剰増殖性疾患の例としては、限定されないが、アレルギー性血管炎(angitis)および肉芽腫症(チャージ-ストラウス病)、石綿肺症、喘息、萎縮性胃炎、良性前立腺過形成、水疱性類天疱瘡、セリアック病、慢性気管支炎および慢性閉塞性気道疾患、慢性静脈洞炎、クローン病、脱髄神経障害、皮膚筋炎、アトピー性皮膚炎などの湿疹、エウスターキオ管疾患(eustachean tube disease)、巨細胞動脈炎、移植片拒絶、過敏性肺炎、過敏性血管炎(ヘーノホ-シェーライン紫斑病)、刺激性皮膚炎、炎症性溶血性貧血、炎症性好中球減少症、炎症性腸疾患、川崎病、多発性硬化症、心筋炎、筋炎、鼻ポリープ、鼻涙管疾患、腫瘍性脈管炎、脾炎、尋常性天疱瘡、原発性糸球体腎炎、乾癬、歯周病、多発性嚢胞腎疾患、結節性多発動脈炎、多発血管炎重複症候群(polyangitis overlap syndrome)、原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis)、関節リウマチ、血清病、外科的癒着(surgical adhesions)、狭窄または再狭窄、強膜炎、強皮症、胆管の狭窄、(十二指腸、小腸および結腸の)狭窄症、珪肺症およびじん肺症の他の形態、I型糖尿病、潰瘍性大腸炎、潰瘍性直腸炎、結合組織障害に関連する脈管炎、先天性の補体系欠陥に関連する脈管炎、中枢神経系の脈管炎、ならびにヴェーゲナー肉芽腫症が挙げられる。

20

【0041】

「低酸素活性化プロドラッグ」は、正常酸素下で低酸素または無酸素下よりも活性が低いかまたは不活性の薬物のことをいう。低酸素活性化プロドラッグとしては、多様な還元剤、例えば限定されないが、一電子転移酵素(シトクロムP450レダクターゼなど)および二電子転移(または水素化物イオン転移)酵素により活性化される薬物が挙げられる(米国特許出願公報第2005/0256191号、第2007/0032455号および第2009/0136521号、ならびにPCT公報第2000/064864号、第2004/087075号および第2007/002931号(該文献のそれぞれは参照により本明細書に援用される)参照)。本発明の方法に有用な低酸素活性化プロドラッグは、式Iの化合物であり、限定されないが、該式により定義されるZ₃が2-ニトロイミダゾール部分である化合物が挙げられる。本発明の方法に有用な特定の低酸素活性化プロドラッグの例としては、限定されないが、TH-281、TH-302およびTH-308が挙げられる。TH-302および式Iの他の化合物の合成、製剤化および使用の方法は、上述の「発明の背景」に引用される、参照により本明細書に援用される種々の特許公報および特許出願に記載される。

30

40

【0042】

「Chk1」または細胞周期チェックポイントキナーゼ1は、ヒトにおいてCHEK1遺伝子にコードされるセリン/トレオニンプロテインキナーゼのことをいう。Chk1は、細胞周期の調節、特に有糸分裂への進入における重要なホスファターゼであるcdc25をリン酸化するキナーゼである。cdc25は、G2におけるG2進行およびG2-M遷移の制御を任う細胞周期キナーゼであるCdc2キナーゼの脱リン酸化および活性化を任う二重ホスファターゼである。Chk1によりリン酸化されると、Cdc25は、細胞質内のアダプタータンパク質に結合される。Cdc25の阻害により、細胞周期進行が遮断され、結果的に細胞が有糸分裂に進入することが防がれる。

【0043】

50

「Chk1阻害剤」は、Chk1を阻害する化合物のことをいう。理論に拘束されないが、Chk1阻害剤は、DNA損傷剤誘導性致死性損傷に対する最後のチェックポイント防御を無効にすることにより、種々のDNA損傷剤の抗癌効力を増強し得る。Chk1への結合およびChk1の阻害により、Chk1阻害剤は、該阻害がなければS期およびG2/M期におけるChk1-依存的細胞周期停止を回避し得る腫瘍細胞を、有糸分裂に入る前にDNA修復を受けるようにし得る。したがって、腫瘍細胞は、アルキル化化学療法剤のDNA損傷効果に感受性になり得る。さらに、Chk1阻害剤の作用は、損傷したDNAを蓄積させ得、ゲノム不安定性を促進して癌細胞のアポトーシスを促進し得る。Chk1阻害剤の例としては、限定されないが、AZD7762、CHKR-124、LY2603618、LY2606368、PF-477736およびSCH 900776が挙げられる。Prudhomme, Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 2006, 1, 55-68; Expert Opin. Ther. Patents (2011) 21(8): 1191-1210; およびCell Cycle (2011) 10:13, 2121-2128(該文献のそれぞれはその全体において参照により本明細書に援用される)において、Chk1阻害剤の他の例が提供される。例示的なChk1阻害剤の構造を図1に示す。

10

【0044】

用語「p53欠陥(deficient)」は、変異したp53を有するかまたは実質的にp53を有さない癌細胞のことをいう。p53分子(タンパク質53または腫瘍タンパク質53としても知られる)は、ヒトにおいてTP53遺伝子によりコードされる腫瘍抑制タンパク質である。

【0045】

「患者」または「被験体」は、哺乳動物、特にヒトのことをいい、従って、癌または別の過剰増殖性疾患を有する類人猿(simian)、畜牛、ウマ、イヌ、ネコおよびげっ歯動物などの獣医学目的および研究目的の動物を含む。

20

【0046】

「薬学的に許容され得る塩」は、例示のみのために、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニアおよびテトラアルキルアンモニアを含む、当該技術分野において周知の種々の有機および無機の対イオン由来の薬学的に許容され得る塩のことをいい、該分子が塩基性の官能基を含む場合には、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシレート、酢酸塩、マレイン酸塩およびシュウ酸塩などの有機酸または無機酸の塩を含む。適切な塩としては、Stahl and Wermuth (編), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002に記載される塩が挙げられる。

【0047】

QnDまたはqndは、n日毎に1回の薬物投与のことをいう。例えば、QD(またはqd)は、1日毎に1回または毎日1回の投薬のことをいい、Q2D(またはq2d)は、2日毎に1回の投薬のことをいい、Q7Dは、7日毎または1週間に1回の投薬のことをいい、Q5Dは、5日毎に1回の投薬のことをいう。

30

【0048】

症状(1つまたは複数)の「低減(reduction)」(およびこの文言の文法上の同義語)は、症状(1つまたは複数)の重症度もしくは頻度の低下、または症状(1つまたは複数)の除去のことをいう。

【0049】

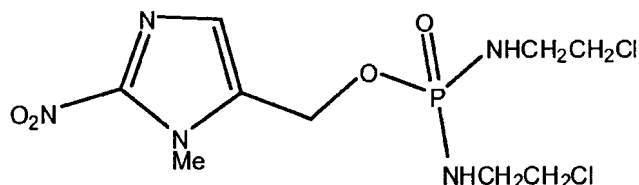
「再発または抗療性(refractory)」は、Chk1阻害剤もしくは低酸素活性化プロドラッグなどの薬剤による治療に抵抗性であるか、または薬剤を用いた治療に応答するが、かかる薬剤に抵抗性を有するかもしくは有することなく再発する癌の種類のことをいう。

40

【0050】

TH-281は、式：

【化5】



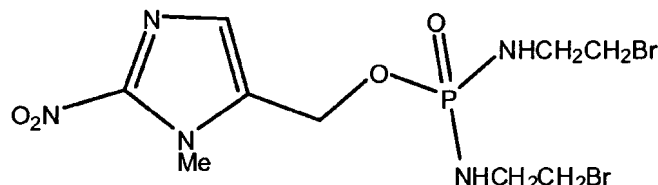
の化合物のことをいう。

【0051】

TH-302は、式：

10

【化6】



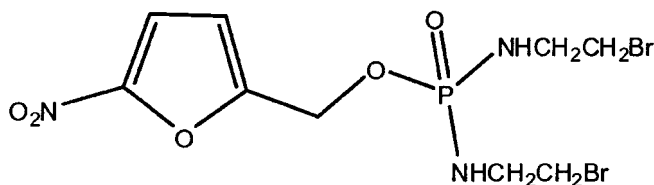
の化合物のことをいう。

【0052】

TH-308は、式：

20

【化7】



の化合物のことをいう。

【0053】

薬物または薬剤の「治療有効量」は、癌または別の過剰増殖性疾患を有する患者に投与された場合に、意図された治療効果、例えば患者における癌または別の過剰増殖性疾患の一つ以上の発現の緩和(alleviation)、改善、緩和(palliation)または排除を有する薬物または薬剤の量のことをいう。一用量の投与によっては、治療効果は必ずしも生じるわけではなく、一連の用量の投与後のみに生じることがある。したがって、1回以上の投与において治療有効量が投与され得る。

30

【0054】

「治療する」または症状または患者の「治療」は、臨床結果を含む有益または所望の結果を得るための工程を行うことをいう。本発明の目的について、有益または所望の臨床結果としては、限定されないが、条件的生存および腫瘍負荷もしくは体積の低減などの癌もしくは別の過剰増殖性疾患の一つ以上の症状の緩和もしくは改善、疾患の程度の低減、疾患の進行の遅延もしくは疾患の進行を遅らせること、疾患状態の改善、緩和もしくは安定化、または他の有益な結果が挙げられる。

40

【0055】

本発明は部分的に、Chk1キナーゼ活性の薬理的な阻害は、本発明の方法に従って投与された場合、TH-302および式Iの他の薬物の効力を増強し得るという発見から生じる。以下の実施例に説明されるように、TH-302と組み合わせた3つの異なるChk1阻害剤(PF477736、AZD7762およびLY2603618)は、HeLa頸部細胞株およびHT-29結腸細胞株において高い抗癌効力を示し、H460非小細胞肺細胞株には示さない。読み出し(read-out)としてAlamarBlueを使用した3日間のインビトロ増殖アッセイにおいて示されるように、これら3種類のChk1阻害剤のいずれか1つの存在により、試験した2つのp53欠陥細胞株(HeLaおよびHT29)にお

50

いてTH-302活性は大きく増強される(15~50倍)。対照的に、p53野生型株(H460)では、TH-302活性は、Chk1阻害剤の存在により影響を受けない。クローン原性生存系アッセイにおいてこれらの結果は確認された。また、以下の実施例に記載されるように、HT29異種移植片動物モデルを使用して、AZD7762がTH-302の抗腫瘍活性を高めることを示した。

【0056】

典型的に、正常な細胞は、DNA損傷を修復するための2つの機構を有し、1つはp53経路に媒介され、他方はChk1経路に媒介される。これらの経路のそれぞれは、細胞を、その有糸分裂周期内で停止させるので、細胞分裂の前にDNA損傷が修復され得、修復されないままの場合はその間に、DNA損傷はアポトーシス経路を誘導して細胞死を引き起こし得る。多くの腫瘍細胞において、p53経路は変異により不活性化されており、腫瘍は本発明の組み合わせ療法に対して特に感受性になる。例えば、全ての膀胱癌、結腸癌、頭部/頸部癌、肺癌および卵巣癌の半分より多くがp53変異を有する(p53欠陥である)ことが報告されている。したがって、いくつかの態様において、本発明の方法に従って治療される癌患者は、p53状態を決定するために予備スクリーニングされない。

【0057】

しかしながら、本発明の他の態様において、患者は、本発明の組み合わせ療法の施与前に、患者の癌がp53欠陥であるかどうかを決定するためにスクリーニングされる。本発明の組み合わせ療法を用いた治療に好適に反応する可能性の最もある患者は、p53欠陥である。癌細胞において、p53が存在するかどうか、p53が変異しているかどうか、またはp53が過剰発現しているかどうかは、免疫組織化学および逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RTPCR)などの当業者に周知の方法により容易に決定される。例えば、p53状態を評価するための適切な方法は、Chiaretti et al., 2011, Genes, Chrom. & Cancer 50: 263-274; およびBerglund et al., 2008, Cancer Biol. & Ther. 7: 5, 699-708(該文献のそれぞれは参照により本明細書に援用される)に記載される。さらに、AmpliChip p53 Test (Roche)などの市販の試験キットを使用して、患者由来の癌細胞のp53状態を評価し得る。いくつかの態様において、p53欠陥であるとスクリーニングされた患者は、本発明に従って、Chk1阻害剤と組み合わせて、式Iの化合物、例えばTH-302が投与される。

【0058】

本発明は作用機構のいずれの理論にも拘束されないが、TH-302は、Chk1の活性化、および下流のCdc2キナーゼ活性の活性化の防止により媒介される、細胞周期のG₂/M期での停止を誘導すると考えられている。以下の実施例の結果により、Helaおよび他のp53欠陥細胞において、Chk1阻害剤がTH-302誘導性G₂チェックポイント停止を排除し得ることが示される。Chk1は、Cdc2リン酸化に影響を及ぼし、以下の実施例に報告されるようにCdc2リン酸化は、Chk1阻害剤単独、TH-302単独およびChk1阻害剤とTH-302の組み合わせに対する応答において評価された。この結果は、Chk1阻害剤単独ではなくTH-302単独で、誘導されたG₂/M停止のためにCdc2-Y15リン酸化が増加されることを示した。該組み合わせ研究において、Chk1阻害剤の添加により、TH-302誘導性のCdc2-Y15リン酸化の増加が阻害される。合わせると、この結果により、TH-302などの式Iの腫瘍低酸素素標的化低酸素活性化プロドラッグと組み合わせて、任意に他の抗癌剤と組み合わせて、1つ以上のChk1阻害剤を投与することで、効果的な癌の治療が達成され得ることが支持される。

【0059】

本発明の種々の態様において、癌を治療するために、TH-302または別の式Iの化合物は、Chk1阻害剤と組み合わせて投与される。多くのChk1阻害剤、例えば限定されないが、AZD7762、LY2603618、SCH 900776、PF-00477736(以下および図1を参照)の投与は、1週間に1回の投与用であると示されている。本発明の組み合わせ療法の種々の態様において、Chk1阻害剤は、報告された投与量(例えば、限定されないが、以下参照)で、1週間当たり1回以下の頻度で投与され、これらの態様の多くにおいて、患者は、数週間~数か月以上の期間にわたり、Chk1阻害剤の複数の用量を受ける。より十分に以下に記載されるように、TH-302および他の式Iの化合物は、1週間当たり1回以下の頻度で、都合よく投与され得、本発明の種々の態様において、TH-302または式Iの別の化合物は、上述のように投与されたChk

1 阻害剤と組み合わせて投与され、両方の化合物は、1週間当たり1回以下の頻度で投与される。これらの種々の態様において、TH-302または式Iの別の化合物は4週間のサイクルで投与され、ここで、TH-302は、1週間に1回を連続して3週間投与され、4週目には投与されない。これらの種々の態様において、TH-302または式Iの別の化合物は、3週間のサイクルで投与され、ここで、TH-302は、1週間に1回を連続して2週間投与され、3週目には投与されないか、またはTH-302は、3週間のサイクルの第1週のみ投与される。これらの態様のいずれかにおいて、化合物はTH-302であり、用量は以下に記載の通り、すなわち240～670 mg/m²であり得る。式Iの化合物およびChk1阻害剤を同日に共投与する場合、2つの薬物は同時に投与され得るか、または1つの薬物は別の薬物の前に投与され得、すなわち第1の薬物の投与後で第2の薬物が投与される前に30分～1、2または4時間の期間が経過し得る。

10

【0060】

低酸素活性化薬物投与

一局面において、本発明は、癌の治療を必要とする患者に、治療有効量の式Iの低酸素活性化プロドラッグおよび治療有効量のChk1阻害剤を投与し、それにより癌を治療する工程を含む、癌の治療方法を提供する。一態様において、以前にChk1阻害剤または式Iの低酸素活性化プロドラッグで治療されたが、治療にも関わらず癌が進行しているか、または癌の進行のために治療が中断された患者に組み合わせ療法が施与される。他の態様において、患者は、任意の抗癌薬で以前に治療されていない。他の態様において、患者は、Chk1阻害剤または式Iの低酸素活性化プロドラッグ以外の抗癌薬で以前に治療されている。

20

【0061】

一態様において、式Iの低酸素活性化プロドラッグは、TH-281、TH-302およびTH-308からなる群より選択される。一態様において、投与される低酸素活性化プロドラッグはTH-302である。種々の態様において、TH-302または他の式Iの低酸素活性化プロドラッグは、1日に1回、3日毎に1回、毎週または3週間毎に1回投与される。一態様において、TH-302または他の式Iの低酸素活性化プロドラッグは経口投与される。別の態様において、TH-302または他の低酸素活性化プロドラッグは経口投与される(参照により本明細書に援用される、2012年4月13日に出願されたPCT出願PCT/US2012/033671参照)。

【0062】

一態様において、低酸素活性化プロドラッグはTH-302であり、これは、約240mg/m²～約670mg/m²の1日用量で投与される。この範囲におけるTH-302の用量についての適切な投与スケジュールとしては、以下：

30

575mg/m²で1週間に1回；

670 mg/m²で3週間毎に1回；

300、340または480mg/m²で、21日のサイクル中、1日目および8日目；

240または340mg/m²で、21日のサイクル中、1日目、8日目および15日目；

240～480mg/m²で、21日のサイクル中、1日目、4日目、8日目および11日目；

460mg/m²で、21日のサイクル中、1日目～5日目；

240～575mg/m²で、28日のサイクル中、1日目、8日目および15日目；

240～575mg/m²、例えば480mg/m²で、28日のサイクル中、8日目、15日目および22日目、ここで、Chk1阻害剤投与は、1日目に開始される；ならびに

40

240～670mg/m²で2週間毎に1回、これは手術に続き得る、
が挙げられる。

【0063】

上記スケジュールのそれぞれは、治療の「サイクル」と考えられ得る。一般に患者は、1サイクルよりも多くの治療を受けるが、治療のそれぞれのサイクルの間に、少なくとも1日、より一般的には1週間以上の中断があり得る。式Iの他の化合物は、一般的に、上記のスケジュールに従って、TH-302に比べて該化合物がどれほど活性であるかを考慮して調整された量で投薬される。

【0064】

Chk1阻害剤を、本発明の低酸素活性化プロドラッグと組み合わせる場合、Chk1阻害剤は

50

、本明細書の以下に開示される量および投薬頻度、またはこの開示を考慮した当業者に対して明らかな量および頻度、または癌の治療における使用のためのFDAもしくは他の規制当局により承認された量および頻度で投与されることを企図する。

【0065】

種々の態様において、治療される患者の癌は、転移性の癌または第1、第2もしくは第3のラインの治療に対して抗療性である抗療性および/または再発性の癌である。別の態様において、治療は、第1、第2または第3のラインの治療である。本明細書で使用する場合、句「第1のライン」または「第2のライン」または「第3のライン」は、患者が受ける治療の順序のことをいう。第1のラインの治療の計画(regimen)は、最初に与えられる治療であるが、第2または第3のラインの治療は、それぞれ、第1のラインの療法の後または第2のラインの治療の後に与えられる。そのため、第1のラインの治療は、疾患または条件についての第1の治療である。癌を有する患者において、第1の治療は、手術、化学療法、放射線療法またはこれらの治療の組み合わせであり得る。第1のラインの治療はまた、第1の療法または第1の治療として当業者に呼ばれる。典型的に、患者は、第1のラインの療法に対して陽性の臨床的な応答を示さなかったか、または準臨床的(sub-clinical)応答のみを示したか、または第1のラインの治療が停止されたために、患者はその後の化学療法計画を受ける。この文脈において、「化学療法」は、古典的な細胞傷害性化学療法だけでなく、分子標的化療法および免疫療法も含む、その最も広い意味で使用される。

10

【0066】

別の局面において、本発明の治療法は、癌以外の過剰増殖性疾患を治療するために使用される。

20

【0067】

低酸素活性化プロドラッグの調製方法および医薬組成物、ならびに種々の式Iの低酸素活性化プロドラッグを投与することにより癌を治療する方法がDuan et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 2412-2420、ならびにPCT公報第2007/002931号、第2008/083101号および第2010/048330号(該文献のそれぞれは参照により本明細書に援用される)に記載される。

【0068】

本発明の方法と組み合わせて使用され得る、癌を治療する方法は当業者に公知であり、例えばPhysician's Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Oradell, NJの2010年以降の最新版; Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics., Eds. Hardman et al., McGraw-Hill. New York. (US) 2011, 第12版、ならびに米国食品医薬品局およびNCCNガイドライン(National Comprehensive Cancer Network)の公報に見られる製品記載に記載される。かかる方法は、本発明の治療方法を実施するために、この開示を参照して、当業者により適切に改変され得る。

30

【0069】

一態様において、TH-302は、100mgのバイアル中に凍結乾燥して提供され、D5Wに溶解され、注入ポンプを介して、約30~60分間かけて静脈(i.v.)投与される。注入容量は、注入の間に与えられる総用量(mg)に依存する。約1000mg未満が注入される場合は、約500mLのD5Wが注入に使用される。総用量が1000mgよりも多い場合、約1000mLのD5Wが注入に使用される。

40

【0070】

Chk1阻害剤およびその投与

以下の化合物は、本発明による式Iの低酸素活性化プロドラッグと組み合わせた投与に有用である。

【0071】

AZD7762(図1参照)は、Chk1およびChk2のそれぞれについて5および<10nMのIC₅₀を有するChk1阻害剤である。癌の治療のために、AZD7762は、イリノテカン(100または125mg/m² i.v.)と組み合わせてi.v.注入(6、9、14、21、32、48、64、96および144mg)により、およびゲムシタビン(例えば、750mg/m²および1000mg/m²で)と組み合わせてi.v.注入(6、9、14

50

、21、32、40mg)により、以下に記載されるように以前に投与されていた(Sausville et al., J. Clin. Oncol., 29: 2011 (suppl; abstr 3058)、参照により本明細書に援用)。したがって、AZD7762は単独で、1日目および8日目(サイクル0)に投与され、7日間の観察後、AZD7762は、21日サイクルの1日目および8日目にイリノテカンの後に投与された。イリノテカンと組み合わせた場合、AZD7762の用量制限毒性(dose limiting toxicity)は、 100 mg/m^2 のイリノテカンで96mgであった。96mgで、AZD7762は、心臓の副作用を示した。ゲムシタピンと組み合わせた場合、AZD7762の用量制限毒性は30mgであった。

【0072】

したがって、本発明の一態様において、AZD7762は、144mgまでであるがこれを超えない1日量で投与される。他の態様において、投与されるAZD7762の1日量は、96mg、64mg、48mg、32mgおよび30mgまでであるがこれらを超えない。したがって、種々の態様において、AZD7762は、6、9、14、21、32、40、48、64、96または144mgの1日量で投与される。種々の態様において、AZD7762は1週間に1回投与される。種々の態様において、AZD7762は、2週間の間、1週間に1回投与され、その後1週間のAZD7762の休みが続く。いくつかの態様において、AZD7762は、式Iの低酸素活性化プロドラッグ(例えばTH-302)と組み合わせて、イリノテカンまたはゲムシタピンと共投与され、イリノテカンまたはゲムシタピンは、上述の用量および頻度で投与される。

【0073】

LY2603618(IC-83; 図1参照)は選択的Chk1阻害剤である。固形の進行したまたは転移性の腫瘍を治療するために、LY2603618は(170 mg または 230 mg の用量で)、少なくとも1回の28日サイクル中の1日目、8日目および15日目に静脈内投与されるゲムシタピン(1000 mg/m^2 で投薬)と組み合わせて、少なくとも1回の28日サイクル中の2日目、9日目および16日目にi.v.注入により投与されている。膵臓癌を治療するために、 1000 mg/m^2 で3週間にわたり1週間に1回でi.v.投与され、その後1週間の治療なしが続く、最低2サイクルの間、全28日が繰り返されるゲムシタピンと組み合わせて、LY2603618は、3週間にわたり1週間に1回($70 \sim 300 \text{ mg/m}^2$ でi.v.注入により)で投与され、その後1週間治療なしが続く、最低2サイクルの間、全28日が繰り返される。LY2603618はまた、サイクル1の8日目、および無制限の21日サイクルのその後のサイクル中の1日目に投与されるペメトレキセド(500 mg/m^2 , i.v.)と組み合わせて、用量増加の可能性を有して、 40 mg/m^2 の用量でサイクル1の1日目および9日目および無制限の21日サイクルのその後サイクル中の2日目に、癌患者に投与されている。LY2603618はまた、サイクル1中の1日目の 50 mg の経口用量のデシブラミン投与を用いた前治療の後に、静脈内注入で送達される 275 mg の用量で、癌患者に投与され、その後にサイクル2中の1日目に 50 mg 経口用量のデシブラミンが続く。これらの研究において、他の薬剤と組み合わせたさらなる用量のLY2603618は、以下：28日サイクル中の1、8および15日目の 1000 mg/m^2 の静脈内用量のゲムシタピンならびに2、9および16日目の 230 mg の静脈内用量のLY2603618；21日サイクル中の1日目の 500 mg/m^2 の静脈内用量のペメトレキセドおよび2日目の 275 mg の静脈内用量のLY2603618のように企図された。本発明の方法によると、式Iの低酸素活性化プロドラッグ、例えばTH-302は、デシブラミン、ペメトレキセドおよびゲムシタピンの共投与ありまたはなしで、前述の用量および投薬頻度のいずれかで投与されるLY2603618と組み合わせて投与され得る。

【0074】

したがって、本発明の一態様において、LY2603618は、式Iの低酸素活性化プロドラッグと組み合わせて、 $40 \sim 300 \text{ mg/m}^2$ (約 $70 \sim 510 \text{ mg}$)の1日量で投与される。種々の態様において、LY2603618は、70、170、230または 275 mg の1日量で投与される。種々の態様において、LY2603618は、 $70 \sim 300 \text{ mg/m}^2$ または約 $120 \sim 510 \text{ mg}$ の1日量で投与される。種々の態様において、LY2603618は1週間に1回投与される。種々の態様において、LY2603618は、3週間にわたり投与され、その後1週間のLY2603618の投与なしが続く。他の態様において、LY2603618は、3週間毎に1回投与される。

【0075】

0.3 nM の IC_{50} でChk1を阻害するCHIR-124は、本発明の方法に有用な別のChk1阻害剤であ

る。

【0076】

SCH 900776は、Chk1、サイクリン依存性キナーゼ2(CDK2)およびChk2を、それぞれ、3nM、0.16 μ Mおよび1.5 μ MのIC₅₀値で阻害するので、本発明の方法に有用な別のChk1阻害剤である。進行した固形腫瘍を治療するために、SCH 900776は、10、20、40、80および112mg/m²で単独で投与され、その後の21日毎の1日目および8日目にゲムシタビン(800mg/m²)投与が続く。

【0077】

したがって、本発明の一態様において、SCH 900776は、式Iの低酸素活性化プロドラッグ、例えばTH-302と組み合わせて、112mg/m²まで(例えば190mgまで)の1日量で投与される。いくつかの態様において、ゲムシタビンも共投与される。種々の態様において、投与されるSCH 900776の1日量は、10、20、40、80または112mg/m²(例えば、17、34、68、136または190mg)である。種々の態様において、SCH 900776は1週間に1回投与される。種々の態様において、SCH 900776は、3週間サイクルで、2週間にわたり1週間に1回、その後1週間のSCH 900776での治療なしが続くように投与される。

【0078】

PF-00477736(PF477736)は、本発明の方法に有用なChk1阻害剤である。いくつかの態様において、Chk1および式Iの化合物、例えばTH-302は、癌を治療するために共投与され、他の態様において、さらなる抗癌剤が使用される。例えば、PF-00477736は、式Iの化合物、例えばTH-302およびゲムシタビンと組み合わせて投与された場合、進行した固形腫瘍を治療するために使用され得る。これらの態様のいずれかにおいて、本明細書において記載されるように投与される式Iの化合物、例えばTH-302と組み合わせて、増加用量または750~1250mg/m²の範囲のいずれかの用量のPF-00477736が、21日サイクル中の2日目および9日目に静脈内投与され得、ゲムシタビンが、1日目および8日目に静脈内投与され得る。患者がサイクル0に、ある用量を投与される場合、次いで、いくつかの態様において、PF-0047736は、3時間の注入を有する患者に対して21日サイクル中の1日目および8日目に静脈内投与され、24時間の注入を有する患者に対して14日サイクル中の1日目および8日目に静脈内投与され、ゲムシタビンは、21日サイクル中の1日目および8日目に静脈内投与される。

【0079】

従って、本発明の一態様において、PF-00477736は、式Iの低酸素活性化プロドラッグ、例えばTH-302と組み合わせて、1250mg/m²まで(例えば、2125mgまで)の1日量で投与される。いくつかの態様において、ゲムシタビンも共投与される。種々の態様において、PF-00477736の1日投与量は、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、1150、1200または1250mg/m²(例えば、85mgの増加量で1275から2125mgまで)である。種々の態様において、PF-00477736は、1週間に1回投与される。種々の態様において、PF-00477736は、3週間サイクルで、2週間にわたり1週間に1回投与され、その後1週間のPF-00477736を用いた治療なしが続くか、または2週間サイクルで、2週間にわたり1週間に1回投与される。PF-00477736はまた、フィラデルフィア陽性急性リンパ芽急性白血病(Ph+ALL)、びまん性大B細胞型リンパ腫およびかかる他の種類の血液癌を治療するために、式Iの低酸素活性化プロドラッグと組み合わせて使用され得る。

【0080】

したがって、本発明によると、TH-302または別の式Iの化合物は、任意に他の治療と組み合わされて、Chk1阻害剤と共投与される。本発明の医薬組成物中の一つより多くの化合物を使用することにより全身性の効果が達成され得、すなわち、式Iの化合物は、式Iの別の化合物、またはChk1阻害剤、またはその両方、または別の抗癌剤のいずれかである、活性成分としての少なくとも別の薬剤と組み合わされる。本発明の方法に有用な活性成分は、同時に(混合製剤として)または連続してのいずれかで使用され得る。したがって、本発明はまた、哺乳動物において異常な細胞増殖または癌を阻害するための化合物または医薬組成物に関し、該化合物または医薬組成物は、ある量の別のChk1阻害剤(および任意に別の抗癌治療薬)と組み合わされた、ある量の式Iの化合物またはその薬学的に許容され得る塩もし

10

20

30

40

50

くは溶媒和物もしくはプロドラッグを含み、ここで、該化合物、塩、溶媒和物もしくはプロドラッグおよびChk1阻害剤(および別の抗癌治療薬)のある量は一緒になって、患者における異常な細胞増殖または癌の阻害に有効である。したがって、本明細書に記載される組み合わせ療法は、公知の抗癌剤と組み合わせた使用に適している。

【0081】

本発明はまた、式Iの化合物およびChk1阻害剤(またはその薬学的に許容され得る塩、誘導体、溶媒和物および立体異性体、例えば全ての割合のその混合物、ならびに任意に、有効量のさらなる医薬活性成分)の有効量の別々のパックからなる、キット中にパッケージ化され得る一連の品目に関する。該セットまたはキットは、箱、個別の瓶、袋またはアンプルなどの適切な容器を含む。例えば、該セットは、それぞれが有効量の式Iの化合物およびChk1阻害剤(またはその薬学的に許容され得る塩、誘導体、溶媒和物および立体異性体、例えば全ての割合のその混合物および任意に有効量のさらなる医薬活性成分)を含み、それぞれが溶解形態または凍結乾燥形態である、別々のアンプルを含み得る。本発明のセットまたはキットはまた、癌などの疾患を治療するために本発明に従って化合物をどのように投与するかを説明する、書面の指示書を含むかまたは書面の指示書にユーザーを案内する物品を含み得る。

10

【0082】

本発明はまた、異常な細胞増殖活性により生じ、媒介され、および/または広げられる癌などの疾患の予防もしくは治療的処置のため、および/または該疾患のモニタリングのための、式Iの化合物およびChk1阻害剤化合物および/またはその生理学的に許容され得る塩の使用に関する。

20

【0083】

さらに、本発明は、異常な細胞増殖活性により生じ、媒介され、および/または広げられる癌などの疾患の予防的もしくは治療的処置のため、および/または該疾患のモニタリングのためのの医薬の製造のための、式Iの化合物およびChk1阻害剤および/またはその生理学的に許容され得る塩の使用に関する。

【0084】

式Iの化合物およびChk1阻害剤および/またはその生理学的に許容され得る塩はまた、さらなる医薬活性成分の調製のための中間体として使用され得る。好ましくは、該医薬は、例えば活性成分と、少なくとも1つの固体、液体および/または半液体担体もしくは賦形剤とを合わせることににより、および任意に適切な剤型の1つ以上の他の活性物質と組み合わせて、非化学的な様式で調製される。

30

【0085】

本発明の別の目的は、異常な細胞増殖活性により生じ、媒介され、および/または広げられる癌などの疾患の予防的もしくは治療的処置、および/または該疾患のモニタリングにおける使用のための、本発明の式Iの化合物およびChk1阻害剤および/またはその生理学的に許容され得る塩である。本発明の別の好ましい対照は、癌などの過剰増殖性障害の予防的もしくは治療的処置および/または該障害のモニタリングにおける使用のための、本発明の式Iの化合物およびChk1阻害剤および/またはその生理学的に許容され得る塩に関する。

40

【0086】

式Iの化合物およびChk1阻害剤に関する、その任意の好ましい態様を含む本明細書のこれまでの教示は、過剰増殖性障害の予防的もしくは治療的処置および/または該障害のモニタリングにおける使用のための式Iの化合物およびChk1阻害剤およびそれらの塩に限定されることなく、有効かつ適用可能である。

【0087】

以下の実施例により、本発明の種々の局面および態様を説明する。

【実施例】

【0088】

実施例1. Chk1阻害剤により、p53欠陥HeLa細胞およびHT29細胞の両方で増強されたTH-302

50

活性。

細胞を、通常酸素または低酸素のいずれかの下、2時間、TH-302およびChk1阻害剤(0.4 μ M PF477736、0.1 μ M AZD7762または0.5 μ M LY2603618)で処理した。洗浄により薬物を除去した後、細胞を、新しい培地で、37℃でさらに3日間、Chk1阻害剤の存在下でインキュベートした。AlamarBlueを用いて細胞生存力を測定した。ドキソルビシン群(ドキソルビシンもG2/M期における細胞周期停止を誘導し、これを非低酸素活性化プロドラッグ対照として使用した)について、細胞を、ドキソルビシンおよびChk1阻害剤で3日間共処理した。結果は、HeLa細胞およびHT29細胞の両方において、TH-302活性は、Chk1阻害剤の存在により有意に高められたことを示した。Chk1阻害剤の存在下で、ドキソルビシン活性の同様の増強も観察された。得られた μ MでのIC₅₀値を図2に示す。

10

【0089】

実施例2. p53ヘテロ接合体DU145細胞およびp53野生型H460細胞において、TH-302活性は、Chk1阻害剤により変化しない。

適切なDu145およびH460細胞を、実施例1に記載されるようにTH-302およびChk1阻害剤で処理した。結果は、Du145細胞およびH460細胞の両方において、TH-302活性は、Chk1阻害剤の存在により増強されなかったことを示した。Chk1阻害剤の存在下でも、ドキソルビシン活性の活性増強の同様の欠如が観察された。これらの結果は、これらの細胞中のDNA修復を媒介するための機能的p53経路の存在と一致するものである。得られた μ MでのIC₅₀値を図2に示す。

20

【0090】

実施例3. TH-302活性は、p53欠陥細胞においてChk1阻害剤により増強されたが、p53を有する(proficient)細胞では増強されなかった。

細胞(Horizon Discovery Ltd.により提供され、Horizonのアデノ随伴ウイルス(AAV)技術Genesis™を用いて作製された)を、実施例1に記載されるように処理した。結果は、p53欠陥細胞においては、Chk1阻害剤を用いた共処理によりTH-302活性は有意に増強されたが、p53を有する細胞においては増強されなかったことを示した。ドキソルビシンについても同様の結果が観察された。得られた μ MでのIC₅₀値を図2に示す。

【0091】

実施例4. Chk1阻害剤は、TH-302媒介性細胞周期停止およびCdc2-Y15リン酸化を排除する。

30

HeLa細胞を、実施例1に記載されるように、TH-302およびChk1阻害剤で処理した。細胞を回収して、細胞周期破壊についてフローサイトメトリーにより、およびタンパク質発現についてイムノプロットにより分析した。結果は、TH-302は、G₂/Mでの濃度依存的細胞周期停止を示し、TH-302により媒介されたG₂/M停止は、Chk1阻害剤により排除され、TH-302媒介性G₂/M停止におけるChk1キナーゼの役割が裏付けられることを示した。イムノプロットデータは、DNA損傷剤TH-302およびドキソルビシンにより、Cdc2-Y15のリン酸化が上方制御され、Chk1阻害剤により、DNA損傷剤誘導性のCdc2-Y15リン酸化の増加が完全に排除されたことを示した。Chk1阻害剤単独では、Cdc2-Y15リン酸化に影響を及ぼさなかった。

【0092】

実施例5. HT29異種移植片におけるAZD7762による、TH-302の腔腫瘍活性の増強。

40

HT-29腫瘍保有マウスを、TH-302単独、AZD7762単独およびAZD7762と組み合わせたTH-302で処理した。TH-302は、50mg/kg、QDx5/週x2週間(毎日投与)または100mg/kg、2回/週x2週間(断続投与)のいずれかで腹腔内(i.p.)投与した。AZD7762は、12.5mg/kg、QDx5/週x2週間または12.5mg/kg、4回/週x2週間のいずれかでi.p.投与した。組み合わせ療法について、2種類の投与計画を使用した：QDx5/週x2週間でTH-302、および12.5mg/kg、QDx5/週x2週間でAZD7762、AZD7762は、TH-302投与の4時間後に投与した；ならびに100mg/kg、2回/週x2週間でTH-302、および12.5mg/kg、4回/週x2週間でAZD7762、AZD7762は、TH-302の4時間後および16時間後に投与した。データ(図4A~Bに示す)は、TH-302単独またはAZD7762単独により、増殖遅延を生じたこと、およびAZD7762とTH-302の組み合わせにより、いずれかの薬物単独と比較して、腫瘍体積倍加に必要な時間が有意に延長されたことを示した。

50

【0093】

これらの実施例は、TH-302活性は、p53欠陥腫瘍細胞株において、Chk1阻害剤との共投与により有意に増強されるが、p53を有する細胞株においては増強されないこと；Chk1阻害剤は、TH-302媒介性細胞周期停止を排除し得ること；TH-302は、Cdc2-Y15のリン酸化を高め得るが、Cdc-2、Myt1およびChk1の発現には影響を及ぼさないこと；Chk1阻害剤は、TH-302誘導性のCdc2-Y15リン酸化の増加を完全に排除し得ること；およびChk1阻害剤の共投与により、HT29異種移植片におけるTH-302媒介性抗腫瘍活性が有意に増強されることを示す。

【0094】

実施例6. 細胞内のDNA損傷に対する組み合わせ療法の効果。

前述の実施例は、Chk1阻害剤は、p53チェックポイント欠陥の背景で、インビトロおよびインビボの両方で、TH-302感作物質であることを示す。TH-302処理細胞におけるDNA損傷に対するChk1阻害剤AZD7762の影響を直接的に評価するために、一細胞電気泳動系「コメット」アッセイを使用した。HT29細胞を、 1×10^6 細胞/3ml/60mmディッシュで24時間播種した後、TH-302(以下に示す濃度)および0.1 μ MのAZD7762を添加して、空気または0.1% O_2 下のいずれかで24時間インキュベートした。細胞を2回洗浄して化合物を除去した。コメットアッセイは、Trevigenの一細胞電気泳動系(Gaithersburg, MD)を使用して行った。Perceptive Instruments (Suffolk, UK)のComet Assay IVソフトウェアを使用して、オリブテイルモーメントを計算した。オリブテイルモーメントは、核のコアの本体からのDNA移動の距離であり、DNA損傷の程度の評価を示す。ビヒクル、TH-302(10 μ M、空気；2.5 μ M、0.1% O_2)、またはAZD7762(0.1 μ M、空気)で処理した(24時間)HT29細胞は、認識できるテイルモーメントを示さなかった(0.1~0.3のテイルモーメント値が観察された)。対照的に、AZD7762およびTH-302の両方で処理した細胞は、オリブテイルモーメントを示し、二本鎖切断の誘導が示され、オリブテイルモーメントは、3(空气中2.5 μ M TH-302および0.1 μ M AZD7762)~25(0.1% O_2 中10 μ M TH-302および0.1 μ M AZD7762)の範囲であった。

【0095】

TH-302誘導性DNA損傷応答に対するAZD7762の効果を決定するために、H2AXを評価した。HT29細胞を、ビヒクルまたはTH-302で2時間、例示的な通常酸素(95%空気/5% CO_2 、0~50 μ MのTH-302)または例示的な低酸素(90% N_2 /5% CO_2 /5% H_2 、0~5 μ MのTH-302)条件のいずれかの下、0.1 μ MのAZD7762ありまたはなしで処理した。洗浄後、0.1 μ M AZD7762の存在下で、細胞を連続的にさらに4時間インキュベートした。HT29細胞を、1% Triton X-100で透過処理して、H2AXモノクローナル抗体と2時間およびヤギ抗マウスFITCと1時間インキュベートした。蛍光顕微鏡(Nikon TS-100)を使用して細胞を画像化した。結果は、p53^{-/-} HT29細胞において、TH-302単独およびAZD7762単独によりH2AXが誘導され得ることを示した。しかしながら、AZD7762とTH-302の両方の処理により、H2AX染色は大きく増加し、組み合わせ療法を用いて、より大きなDNA損傷応答が示された。

【0096】

アポトーシスの誘導も評価した。HT29細胞を、24ウェルプレートの1ウェルあたり40,000細胞の密度で播種した。細胞接着のための24時間インキュベーション後、細胞をTH-302(空気下0~10 μ Mおよび N_2 下0~1 μ M)および0.1 μ MのAZD7762に2時間曝露した。洗浄後、細胞を、0.1 μ MのAZD7762の存在下でさらに46時間連続して培養した。発光系カスパーゼ活性アッセイを行った。TH-302は、HT29においてアポトーシスを誘導しなかったが、AZD7762はアポトーシスのわずかな増加を生じた(Caspase Glo3/7 Assay System, Promega)、しかしながら、TH-302とAZD7762の両方での処理は、アポトーシスの3倍の増加を誘導し、これは、Chk1阻害剤AZD7762がHT29細胞を感作し、例えばTH-302により誘導されたDNA損傷に応答してアポトーシスを生じたことを示す。アポトーシスシグナルの特異性を検証するために、試験に汎カスパーゼ(pan-caspase)阻害剤ZVADを含んだ。ZVADは、組み合わせ療法により生じたアポトーシスシグナルを低減し、誘導されたアポトーシスがカスパーゼ依存性プロセスであることと一致した。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 7 】

関連するシグナル伝達経路を調べるために、イムノブロット分析を行った。HT29細胞をp60ディッシュに、ディッシュ1枚当たり 2×10^6 細胞の密度で播種し、細胞接着のために一晚インキュベートした。翌日、細胞を、通常酸素(空気)または無酸素(N_2)のいずれかの下で、TH-302(空气中 $50 \mu M$ および N_2 中 $1 \mu M$)、 $0.1 \mu M$ AZD7762、またはTH-302とAZD7762の組み合わせに2時間曝露した。洗浄によりTH-302を除去した後、AZD7762と共に、細胞を連続して22時間インキュベートし、次いで、プロテアーゼ阻害剤カクテルで溶解し、短い超音波処理に供した。不溶性の残渣をペレット化し、得られた上清のタンパク質濃度を、Sigma BCAキット(St. Louis, MO)を使用して測定した。それぞれの試料由来の約 $10 \mu g$ のタンパク質をSDSゲルに装填し、電気泳動して、次いでニトロセルロース膜に電氣的に転写した。ヒストンH3を認識する抗体を使用して、電気化学発光検出系(ChemiGlow; Protein Simple, Santa Clara, CA)によりタンパク質を検出した。(セリン10での)ホスホ-ヒストンH3の増加は、組み合わせ治療群において観察されたが、TH-302処理試料またはAZD7762処理試料では観察されず、DNA損傷細胞が有糸分裂激変(catastrophe)をうける(undergoing)ことと一致した(TH-302はG2細胞周期停止を起こし、AZD7762はG2停止を阻害しない)。アクチンブロットにより同等の充填を確認し、これは、全試料にわたって同じ強度を示した。

10

【 0 0 9 8 】

どのDNA修復系が、Chk1阻害剤媒介性のTH-302細胞傷害性の増強により影響を受けるのかを調べるために、CHO細胞系DNA修復変異細胞株の組を利用した。実験の詳細は実施例1に記載したとおりであった。該データにより、AZD7762($0.1 \mu M$)によるTH-302細胞傷害性の強化は、HDRを有する(prficient)細胞株(AA8 CHO細胞: TH-302 IC_{50} は、空气中で $260 \mu M$ であり、 N_2 中で $1.2 \mu M$ であった)のみで観察され、HDR欠陥細胞株(細胞株irs1SFおよびUV41: TH-302 IC_{50} は、空气中で $63 \mu M$ (irs1SF)および $26 \mu M$ (UV41)であり、 N_2 中で $0.3 \mu M$ (irs1SF)および $0.06 \mu M$ (UV41)であった)では観察されなかったことが示された。HDR(相同性依存性修復)は、TH-302誘導性DNA損傷を修復し得る特定の型のDNA修復である。AA8、irs1SFおよびUV41細胞株における空气中でのTH-302単一療法の IC_{50} は、それぞれ $490 \mu M$ 、 $54 \mu M$ および $29 \mu M$ であり、 N_2 中ではそれぞれ $3.2 \mu M$ 、 $0.4 \mu M$ および $0.07 \mu M$ である。

20

【 0 0 9 9 】

AZD7762媒介性のTH-302細胞傷害性の強化におけるHDRの役割をさらに調べるために、組み換えを調整し、かつ組み換えによるエラーのないDNA修復のプロセスに重要である酵素であるRad51に対するAZD7762の効果のレベルを調べた。ヒストンH3ブロットについて上述したように試料を回収した。TH-302に応答して、Rad51発現レベルは増加した。しかしながら、AZD7762とTH-302の組み合わせ治療により、対照細胞で観察されたものよりも低いRad51の発現レベルがもたらされた。この結果は、TH-302に引き起こされる修復されないDNA損傷の持続性を生じるAZD7762によるRad51依存性HDRの下方制御と一致し、AZD7762によるTH-302細胞傷害性の強化のための機構を示す。

30

【 0 1 0 0 】

この実施例において示されたデータは、Chk1阻害剤が、TH-302などの腫瘍低酸素標的化プロドラッグまたは式Iの別の化合物と組み合わせて投与されてより効果的な療法を提供する、癌の治療のための新規のアプローチを支持するものである。

40

【 0 1 0 1 】

本発明は、特定の局面、態様および最適な特徴により具体的に開示されているが、かかる局面、態様および最適な特徴の改変、改善および変更が、当業者によりなされ得ること、ならびにかかる改変、改善および変更が、本開示の範囲内にあるとみなされることが理解されるべきである。

【 0 1 0 2 】

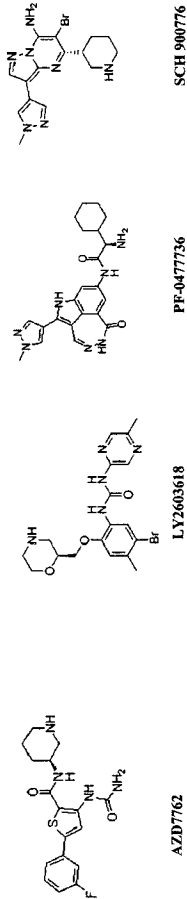
本発明は、本明細書において広範に、かつ一般的に記載されている。一般的な開示の中に含まれる、より狭い種および下位の包括的な(subgeneric)群のそれぞれも、本発明の一部を形成するものである。また、本発明の特徴または局面がマーカッシュ群の表現で記載される場合、本発明はまた、マーカッシュ群の任意の個々の構成メンバーまたは構成メン

50

バーの下位集団の表現で記載されることが、当業者には理解されよう。

【 図 1 】

Figure 1
Chk1 阻害剤の構造

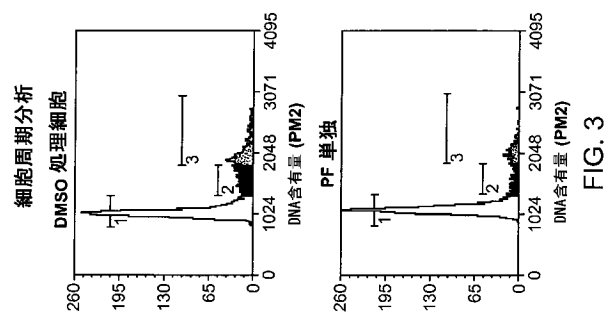


【 図 2 】

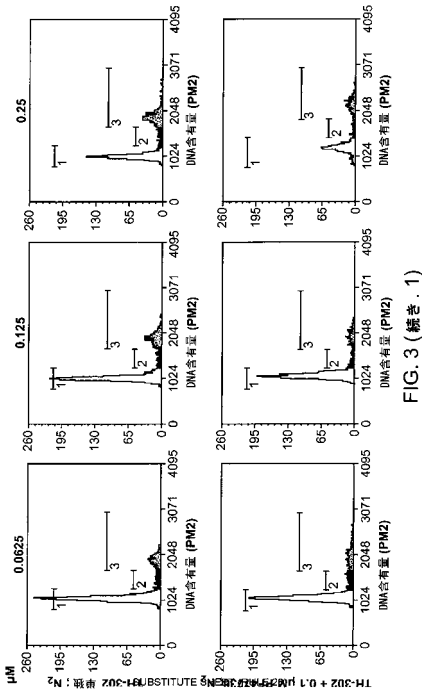
Figure 2

細胞株	腫瘍型	p53 状態	ドキシルピシン				TH-302 (空室)				TH-302 (No.)			
			-	+AZD7762	-LY2603618	-PF047736	-	+AZD7762	-LY2603618	-PF047736	-	+AZD7762	-LY2603618	-PF047736
H460	腫瘍	p53 ⁺	0.2	0.03	0.03	0.05	>1000	95	25	22	100	0.5	0.4	2.1
H460	NSCLC	p53 ⁺	0.05	0.05	0.05	0.05	25	25	22	19	0.4	0.2	0.2	0.2
HT29	結腸	p53 ⁺	0.14	0.05	0.05	0.05	1000	38	46	57	10	0.2	0.4	0.4
DUI145	前立腺	p53 ⁺	0.05	0.02	0.04	0.03	210	80	110	340	2.7	1.1	0.9	1.9
MCF10A.p53 ^{+/+}	乳癌	p53 ⁺	0.05	0.02	0.04	0.03	180	44	51	75	0.6	0.4	0.5	0.6
MCF10A.p53 ^{-/-}	乳癌	p53 ^{-/-}	0.07	0.02	0.02	0.04	88	24	22	34	0.7	0.1	0.2	0.2
SW637	結腸	p53 ⁺	0.01	0.02	0.01	0.02	38	16	35	38	0.09	0.04	0.07	0.2
SW637	結腸	p53 ^{-/-}	0.02	0.02	0.02	0.04	110	19	22	27	1.5	0.2	0.2	1

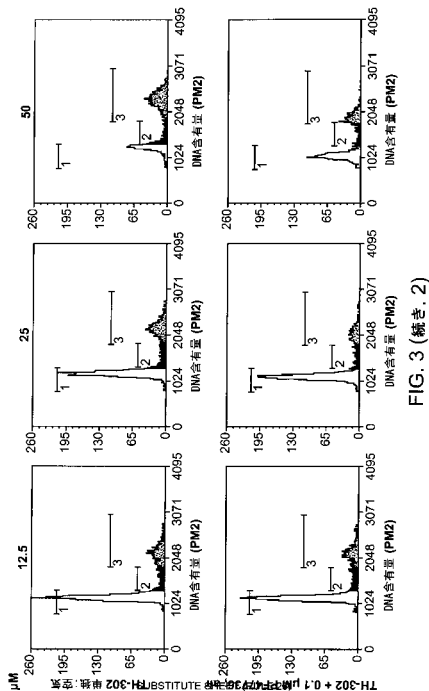
【図 3 - 1】



【図 3 - 2】



【図 3 - 3】

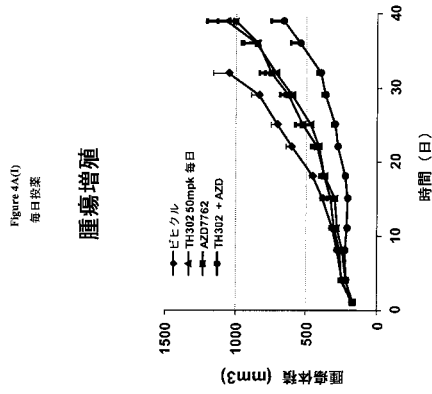


【図 3 - 4】

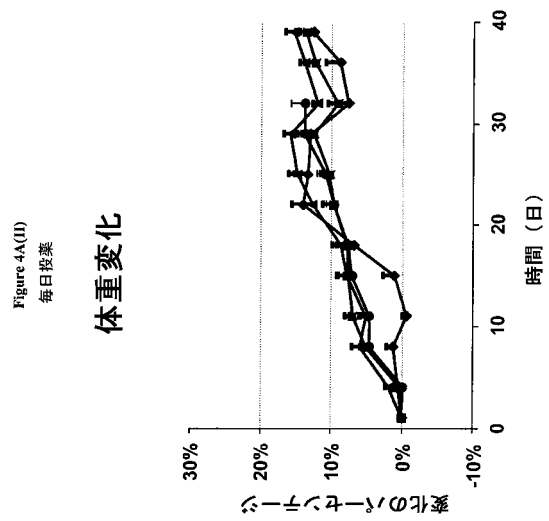
	TH-302 μM	TH-302 単独				TH-302+PF			
		%G ₀ /G ₁	%S	%G ₂ /M	%G ₀ /G ₁	%S	%G ₂ /M	%G ₀ /G ₁	%G ₂ /M
N ₂	0	64	18	19					
	0.0625	75	8	17	71	12	18		
	0.125	68	8	24	76	8	16		
空気	0.25	54	10	36	60	11	29		
	12.5	65	11	24	65	13	23		
	25	61	12	27	71	10	19		
	50	31	17	52	57	14	28		

FIG. 3 (続き. 3)

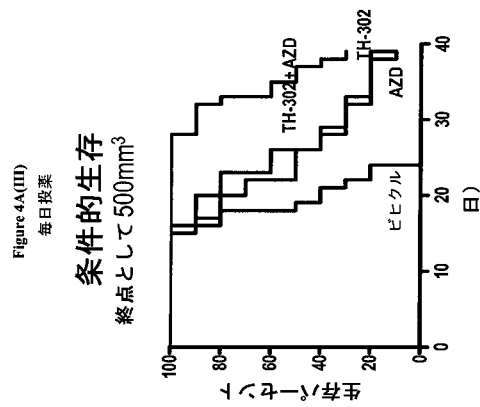
【図 4 A - 1】



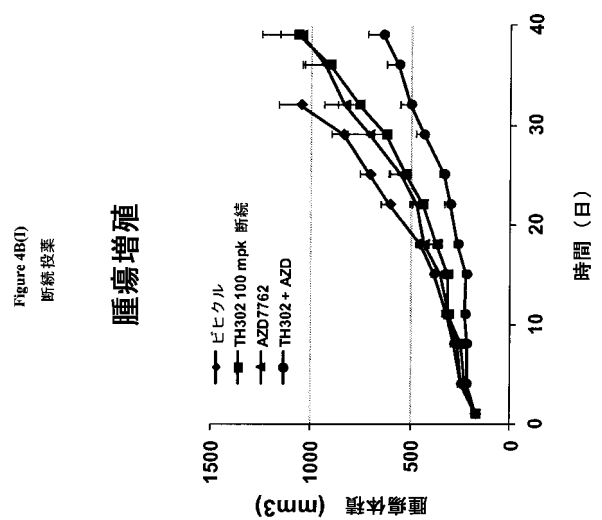
【図 4 A - 2】



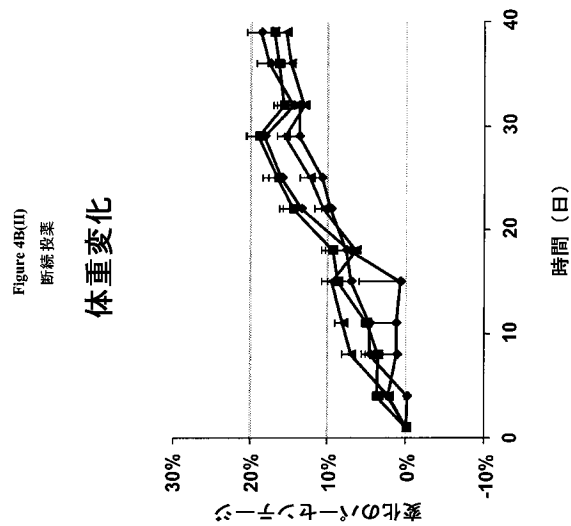
【図 4 A - 3】



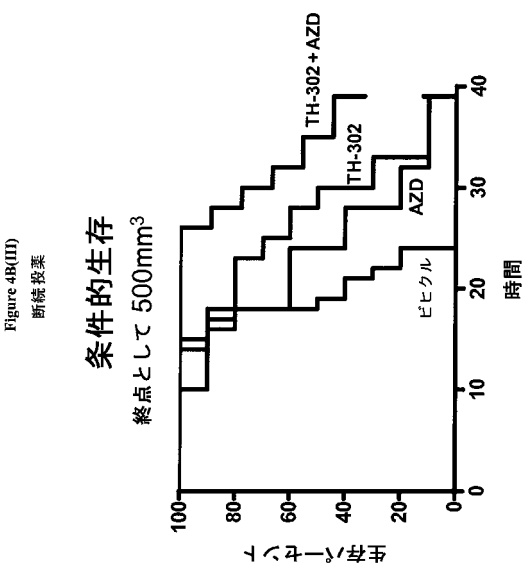
【図 4 B - 1】





【 図 4 B - 2 】



【 図 4 B - 3 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/071074
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 31/4164(2006.01)i, A61K 31/34(2006.01)i, A61K 31/66(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i</i>		
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 31/4164; A61K 31/4375; C12N 5/02; C07D 489/02; A61K 9/127; C07D 471/14; G01N 33/574		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: hypoxia activated prodrug, TH-302, Chk1 inhibitor, combination		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MENG, F. et al. 'Molecular and cellular pharmacology of the hypoxia-activated prodrug TH-302' Molecular Cancer Therapeutics, 06 December 2011 (E-pub.), Vol. 11, No. 3, pages 740-751. See pages 741 and 749; and figure 1.	6-8
A	US 2009-0246271 A1 (WANEBO, H. J.) 01 October 2009 See claim 1 and paragraph [0123].	6-8
A	TSB, A. N. et al. 'Targeting checkpoint kinase 1 in cancer therapeutics' Clinical Cancer Research, 2007, Vol. 13, No. 7, pages 1955-1960. See the whole document.	6-8
A	US 2011-0118230 A1 (CHEN, H. et al.) 19 May 2011 See abstract; claims 1-24, 26, and 27; and paragraphs [0053] - [0057].	6-8
A	US 7462713 B2 (BENEDICT, S. et al.) 09 December 2008 See abstract and claims 1-6.	6-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 "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 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 17 April 2013 (17.04.2013)		Date of mailing of the international search report 19 April 2013 (19.04.2013)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer CHOI, Sung Hee Telephone No. 82-42-481-8740 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/071074

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-5 and 9-11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 1-5 and 9-11 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4, 5
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/071074

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009-0246271 A1	01.10.2009	US 8216607 B2	10.07.2012
US 2011-0118230 A1	19.05.2011	AR 72092 A1	04.08.2010
		AU 2009-258124 A1	17.12.2009
		AU 2009-258124 A2	20.01.2011
		CA 2725754 A1	17.12.2009
		CN 102119163 A	06.07.2011
		EP 2300475 A1	30.03.2011
		IL 209754 D	28.02.2011
		JP 2011-522889 A	04.08.2011
		KR 10-2011-0015697 A	16.02.2011
		MX 2010013627 A	21.12.2010
		PE 03652011 A1	11.07.2011
		TW 201011023 A	16.03.2010
		WO 2009-151598 A1	17.12.2009
US 7462713 B2	09.12.2008	AP 200503353 D	30.09.2005
		AP 2048 A	31.10.2009
		AT 404564 T	15.08.2008
		AU 2004-203977 A1	29.07.2004
		AU 2004-203977 B2	17.06.2010
		BR P10406701 A	20.12.2005
		CA 2512683 A1	29.07.2004
		CA 2512683 C	16.03.2010
		CN 1759118 A	12.04.2006
		CN 1759118 B	08.12.2010
		CR 7899 A	05.08.2005
		DE 602004015724 D1	25.09.2008
		DK 1585749 T3	22.09.2008
		EA 9337 B1	28.12.2007
		EP 1585749 A1	19.10.2005
		EP 1585749 B1	13.08.2008
		EP 1947102 A1	23.07.2008
		ES 2309484 T3	16.12.2008
		GE P20084367 B	13.05.2008
		HK 1086257 A1	01.04.2011
		IL 169082 A	28.02.2011
		IS 7884 A	09.06.2005
		JP 2006-516274 A	29.06.2006
		JP 3990718 B2	27.07.2007
		KR 10-2005-0092397 A	21.09.2005
		KR 10-697746 B1	14.03.2007
		MA 27703 A1	02.01.2006
		MX PA05007352 A	17.02.2006
		NO 20053775 A	16.09.2005
		NZ 540638 A	21.12.2007
		OA 13017 A	10.11.2006
		PL 378372 A1	03.04.2006
		PT 1585749 E	23.10.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/071074

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		RS P20050522 A	31.12.2007
		SI 1585749 T1	31.10.2008
		UA 80733 G2	25.10.2007
		US 2005-0075499 A1	07.04.2005
		US 2006-0004052 A1	05.01.2006
		US 2007-0135415 A1	14.06.2007
		US 6967198 B2	22.11.2005
		US 7132533 B2	07.11.2006
		WO 2004-063198 A1	29.07.2004
		ZA 200504674 A	26.07.2006

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 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
	A 6 1 K 31/551	
	A 6 1 K 31/519	

(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,RU,TJ,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,RO,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,BN,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,HU,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,PA,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

(72)発明者 モン , ファンイン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 サウス サンフランシスコ , スイート 3 0 0 ,
ハーバー ウェイ 1 7 0 , シー / オー スレッショルド ファーマシューティカルズ , インコー
ポレイテッド

(72)発明者 サン , ジェシカ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 サウス サンフランシスコ , スイート 3 0 0 ,
ハーバー ウェイ 1 7 0 , シー / オー スレッショルド ファーマシューティカルズ , インコー
ポレイテッド

F ターム (参考) 4C084 AA19 AA20 MA02 MA16 MA66 NA05 NA14 NA15 ZB261 ZB262
ZC201 ZC202 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 BC21 BC38 BC73 CB06 CB11 DA38 GA04 GA07
GA09 MA02 MA04 NA05 NA14 NA15 ZB26 ZC20 ZC75