

(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2011-524362

(P2011-524362A)

(43) 公表日 平成23年9月1日(2011.9.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 6 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2011-513674 (P2011-513674)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成21年6月11日 (2009.6.11)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成23年2月10日 (2011.2.10)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/046971		3 5
(87) 国際公開番号	W02009/152288	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成21年12月17日 (2009.12.17)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/061, 156	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成20年6月13日 (2008.6.13)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経線維腫症用の置換ベンゾイミダゾール

(57) 【要約】

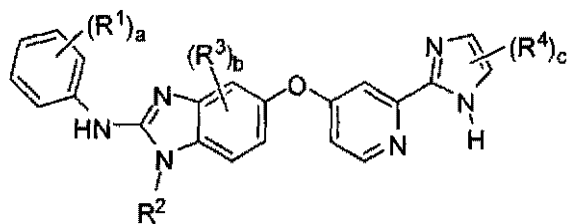
本発明は、神経線維腫症の治療用の薬剤を調製するためのベンゾイミダゾール誘導体の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経線維腫症によって引き起こされる状態を治療または予防する方法であって、
式 (I) :

【化 5】



(I)

10

[式中、

各 R¹ は、独立に、ヒドロキシ、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、(C₁ ~ 6 アルキル) スルファニル、(C₁ ~ 6 アルキル) スルホニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、およびヘテロアリールから選択され；

R² は、C₁ ~ 6 アルキルまたはハロ (C₁ ~ 6 アルキル) であり；

各 R³ は、独立に、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、および C₁ ~ 6 アルコキシから選択され；

20

各 R⁴ は、独立に、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、ハロ、カルボキシル、(C₁ ~ 6 アルコキシ) カルボニル、アミノカルボニル、C₁ ~ 6 アルキルアミノカルボニル、カルボニトリル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルカルボニル、フェニルおよびヘテロアリールから選択され；

R¹、R²、R³、および R⁴ は、必要に応じて、ヒドロキシ、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、ハロ (C₁ ~ 6 アルキル)、C₁ ~ 6 アルコキシおよびハロ (C₁ ~ 6 アルコキシ) から独立に選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

a は 1、2、3、4、または 5 であり；

b は 0、1、2、または 3 であり；かつ

c は 1 または 2 である]

30

のベンゾイミダゾール誘導体またはその互変異性体もしくは立体異性体、または前記化合物、互変異性体もしくは立体異性体の医薬的に許容可能な塩を投与する工程を含む、前記方法。

【請求項 2】

神経線維腫症によって引き起こされる前記状態が、非癌性の良性脳腫瘍、髄膜腫、神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、類皮腫、類表皮腫、血管芽腫、脈絡叢乳頭腫および松果体部腫瘍から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

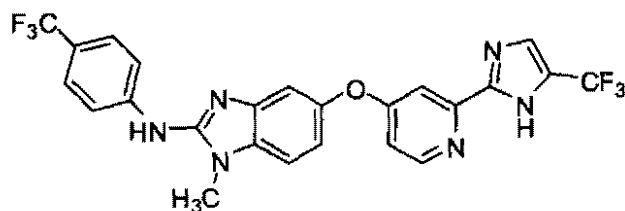
前記神経線維腫症が神経線維腫症の 1 型および 2 型から選択される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 4】

式 (I) の前記化合物が、式 (II) :

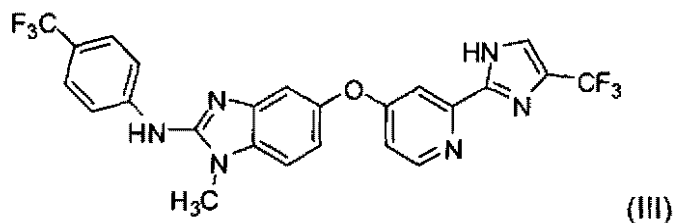
【化 6】



(II)

50

の 4 - メチル - 3 - [[4 - (3 - ピリジニル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] - N - [5 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドまたは式 (I I) の前記化合物の互変異性体、または式 (I I I) : 【化 7】



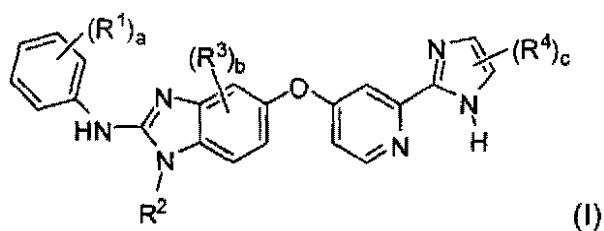
10

を有する前記互変異性体の医薬的に許容可能な塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

式 (I)

【化 8】



20

[式中、

各 R^1 は、独立に、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、($C_1 \sim 6$ アルキル)スルファニル、($C_1 \sim 6$ アルキル)スルホニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリールから選択され；

R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはハロ ($C_1 \sim 6$ アルキル) であり；

30

各 R^3 は、独立に、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され；

各 R^4 は、独立に、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロ、カルボキシル、($C_1 \sim 6$ アルコキシ)カルボニル、アミノカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル、カルボニトリル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルカルボニル、フェニルおよびヘテロアリールから選択され；

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、必要に応じて、ヒドロキシ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシおよびハロ ($C_1 \sim 6$ アルコキシ) から独立に選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

a は 1、2、3、4、または 5 であり；

b は 0、1、2、または 3 であり；かつ

40

c は 1 または 2 である]

の化合物またはその互変異性体もしくは立体異性体、または前記化合物、互変異性体、もしくは立体異性体の医薬的に許容可能な塩の、神経線維腫症によって引き起こされる状態の治療用の医薬組成物を調製するための使用。

【請求項 6】

神経線維腫症によって引き起こされる前記状態が、非癌性の良性脳腫瘍、髄膜腫、神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、類皮腫、類表皮腫、血管芽腫、脈絡叢乳頭腫および松果体部腫瘍から選択される、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 7】

前記神経線維腫症が神経線維腫症の 1 型および 2 型から選択される、請求項 4 に記載の

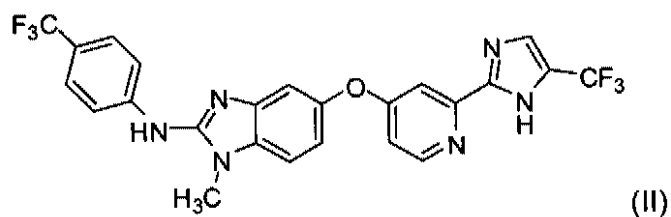
50

使用。

【請求項 8】

式 (I I) :

【化 9】

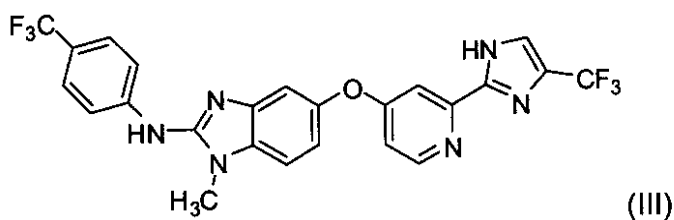


10

の化合物

または式 (I I) の前記化合物の互変異性体、または式 (I I I) :

【化 10】



20

を有する前記互変異性体の医薬的に許容可能な塩または医薬的に許容可能なその塩の、神経線維腫症によって引き起こされる状態の治療用の医薬組成物を調製するための使用。

【請求項 9】

神経線維腫症によって引き起こされる前記状態が、非癌性の良性脳腫瘍、髄膜腫、神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、類皮腫、類表皮腫、血管芽腫、脈絡叢乳頭腫および松果体部腫瘍から選択される、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 10】

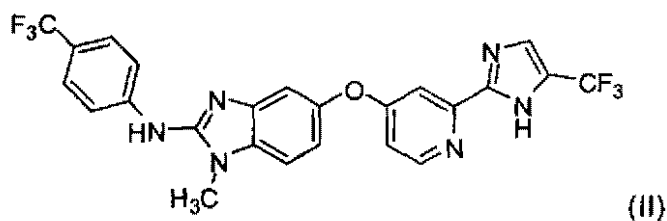
30

前記神経線維腫症が神経線維腫症の 1 型および 2 型から選択される、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 11】

非癌性の良性脳腫瘍を患っている、ヒトを含む、哺乳動物を治療する方法であって、
こうした治療を必要としている哺乳動物に、有効量の式 (I I) :

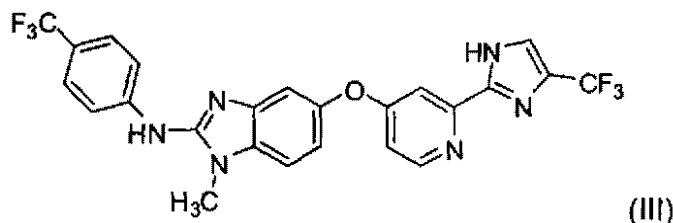
【化 11】



40

の化合物または式 (I I) の前記化合物の互変異性体、または式 (I I I) :

【化 1 2】



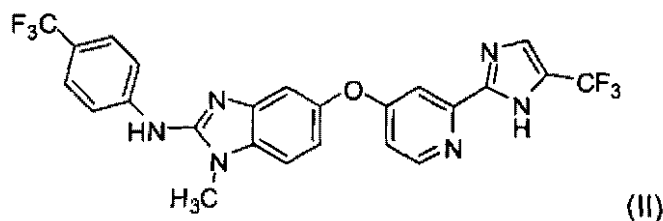
を有する前記互変異性体の医薬的に許容可能な塩を投与する工程を含む、前記方法。

10

【請求項 1 2】

非癌性の良性脳腫瘍の治療用の医薬製剤であって、式 (I I) :

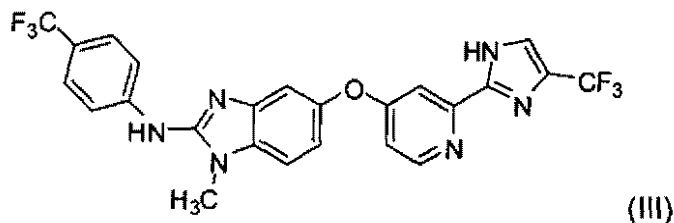
【化 1 3】



20

の化合物または式 (I I) の前記化合物の互変異性体、または式 (I I I) :

【化 1 4】



30

を有する前記互変異性体の医薬的に許容可能な塩を含有する医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の要旨

本発明は、非癌性の良性脳腫瘍の治療用および治療薬調製用、特に、髄膜腫、神経鞘腫、頭蓋咽頭腫、類皮腫、類表皮腫、血管芽腫、脈絡叢乳頭腫および松果体部腫瘍 (pineal region tumor) ; 特に、神経線維腫症 1 型および 2 型に関連した腫瘍、ならびに頭蓋底に沿って生じている腫瘍の治療的および / または予防的な治療用の置換ベンゾイミダゾールの使用に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

神経線維腫症 (NF) は、骨、軟組織、皮膚および神経系に影響を及ぼす遺伝的な疾患である。この疾患は、神経線維腫症 1 型 (NF 1) および神経線維腫症 2 型 (NF 2) に分類され、それぞれ約 3, 0 0 0 名の出生のうち 1 名および約 5 0, 0 0 0 名の出生のうち 1 名に生じている。この疾患は遺伝的欠陥の結果として生じ、NF 1 は 1 7 番染色体上、NF 2 は 2 2 番染色体上にある遺伝子における変異に起因する。

50

【 0 0 0 3 】

N F 1 は、フォンレックリングハウゼン病としても知られ、米国において約 4 , 0 0 0 名の生児の出生のうち 1 名に認められる遺伝病である。N F 1 は、カフェオレ斑（皮膚変色）、皮膚神経線維腫および虹彩 L i s c h 結節の三主徴によって特徴付けられる。この疾患の他の特徴としては、骨格異形成、血管異形成、学習障害、発作および例えば褐色細胞腫のような神経堤由来の他の腫瘍を挙げることができる。さらに、N F 1 患者のうち約 1 0 ~ 1 5 % は、低悪性度星状細胞腫を有し、それより一般的ではないが、上衣腫（ependymomas）または髄膜腫を有する。

【 0 0 0 4 】

N F 2 は、耳鳴、聴力損失および平衡機能障害の関連症状を伴う両側性前庭神経鞘腫を特徴とする。他の所見としては、他の脳神経および末梢神経の神経鞘腫、髄膜腫および若年性後囊下白内障（cataract）などが挙げられる。

10

【 0 0 0 5 】

いずれの型の N F も、神経線維腫と呼ばれる良性腫瘍の増殖を特徴とする。これらの腫瘍は、神経細胞があるところであれば体内のどこでも増殖することができる。これには、体内の深部の神経、脊髄および / または脳だけでなく、皮膚表面直下の神経も含まれる。神経線維腫は、通常、末梢神経線維に生じる。

【 0 0 0 6 】

N F 1 において、神経線維腫は、最も一般的には、皮膚上または眼への神経上で増殖する。眼への神経上で増殖する腫瘍は視神経膠腫と呼ばれ、これが増殖して大きくなると、失明を含む視力の問題を引き起こし得る。

20

【 0 0 0 7 】

治療を行わない場合、神経線維腫は、その神経によって刺激される領域に対する機能の損失、例えば、長骨の奇形、脊椎の湾曲、低身長および成長ホルモン欠乏症などの原因となる重症の神経損傷を引き起こし得る。視神経上の腫瘍は視力損失を、胃腸管上の腫瘍は出血または閉塞を引き起こすことがあり、脳上の腫瘍は学習困難（言語問題）、行動の問題（学習障害または精神遅滞（retardation））、聴力の問題、癲癇のリスクの増加の原因となり得る。

【 0 0 0 8 】

癌原遺伝子の R a s ファミリー（N - R a s、K - R a s および H - R a s）は、細胞増殖、分化、および生存シグナルを促進するシグナル伝達媒介因子として働く。活性化された R a s は、G T P 結合状態で存在し、G T P の G D P への加水分解を受けて不活化が生じる。R a s 変異は、ヒトのいくつかの悪性腫瘍と関連しており、G T P 加水分解の速度が低下する原因となり、活性化の維持を導く。

30

【 0 0 0 9 】

N F 1 遺伝子は、R a s の負の調節因子として機能する G T P アーゼ活性化タンパク質（G A P）をコードしている。したがって、N F 1 の欠損により、R a s の活性化ならびに R a f / M E K / E R K 経路および P I 3 K / A K T 経路のような下流のシグナル伝達経路の活性化が亢進される。これらの下流のシグナル伝達経路を標的化する治療的介入は、この疾患を治療する可能性のあるアプローチである。

40

【 0 0 1 0 】

米国特許第 7 , 0 7 1 , 2 1 6 号および米国特許出願第 1 1 / 5 1 3 , 9 5 9 号に記載されているようなベンゾアミダゾール（benzamidazole）は、変異体である活性化型の R a s または B - R a f を発現する腫瘍細胞において選択的に R a f / M E K / E R K シグナル伝達経路を阻害することが示されている、R a f キナーゼの小分子阻害剤である。

【 0 0 1 1 】

ベンゾイミダゾール誘導体は、R a f / M E K / E R K シグナル伝達経路の阻害剤として、N F の治療において有益となる可能性がある。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

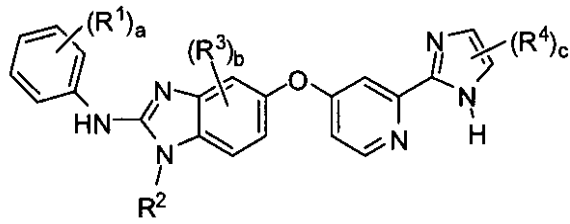
50

【 0 0 1 2 】

発明の要旨

本発明は、神経線維腫症（NF）によって引き起こされる状態を治療または予防するのに使用する、式（I）：

【化1】



(I)

10

[式中、

各 R¹ は、独立に、ヒドロキシ、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、(C₁ ~ 6 アルキル) スルファニル、(C₁ ~ 6 アルキル) スルホニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルおよびヘテロアリールから選択され；

R² は、C₁ ~ 6 アルキルまたはハロ (C₁ ~ 6 アルキル) であり；

各 R³ は、独立に、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、および C₁ ~ 6 アルコキシから選択され；

20

各 R⁴ は、独立に、ヒドロキシ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、ハロ、カルボキシル、(C₁ ~ 6 アルコキシ) カルボニル、アミノカルボニル、C₁ ~ 6 アルキルアミノカルボニル、カルボニトリル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルカルボニル、フェニルおよびヘテロアリールから選択され；

R¹、R²、R³、および R⁴ は、必要に応じて、ヒドロキシ、ハロ、C₁ ~ 6 アルキル、ハロ (C₁ ~ 6 アルキル)、C₁ ~ 6 アルコキシおよびハロ (C₁ ~ 6 アルコキシ) から独立に選択される 1 以上の置換基で置換されていてもよく；

a は 1、2、3、4 または 5 であり；

b は 0、1、2 または 3 であり；かつ

c は 1 または 2 である]

30

のベンゾイミダゾール（以下、「ベンゾイミダゾール誘導体」）またはその互変異性体もしくは立体異性体、または該化合物、互変異性体、もしくは立体異性体の医薬的に許容可能な塩の使用に関する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 3 】

【図1】図XXに示すように、細胞と共に埋め込んだMatrigelは、VEGF-CHO細胞なしで埋め込んだMatrigelと比較して、きわめて高いヘモグロビンレベルであったため、VEGF-CHO細胞は明らかに血管新生を誘導した。RAF265は、50mg/kgにおいて最高抑制で、ヘモグロビン含有量の用量依存的減少を引き起こした。これらのデータにより、RAF265は、in vivoで抗血管新生活性を有し、NF1腫瘍において抗腫瘍活性を高め得ることが示唆される。

40

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 4 】

以上および以下で使用される一般的な用語は、特に明記されない限り、本開示の文脈中で以下の意味を有することが好ましい。

【 0 0 1 5 】

さらに他の態様では、本発明は、RAF関連疾患を、そうした治療を必要とするヒトまたは動物の被験体において治療する方法であって、この被験体において腫瘍の増殖を低減または予防するために有効なある量の式（I）、（II）または（III）の化合物を、癌の治療用の少なくとも1種類のさらなる作用剤と組み合わせて前記被験体に投与する工

50

程を含む方法を提供する。組み合わせ療法 (combination therapeutics) として使用するのに適切な多くの抗癌剤が本発明の方法において使用されることが意図される。実際に、本発明は、例えば、アポトーシスを誘導する作用剤；ポリヌクレオチド、例えば、リボザイム；ポリペプチド、例えば、酵素；薬剤；生物学的模倣体；アルカロイド；アルキル化剤；抗腫瘍抗生物質；代謝拮抗剤；ホルモン；白金化合物；抗癌薬、毒素、および/または放射性核種と結合されたモノクローナル抗体；生体応答調節剤、例えば、インターフェロン (例えば、IFN - α など)；およびインターロイキン、例えば、IL - 2 など、養子免疫療法剤；造血成長因子；腫瘍細胞分化を誘導する作用剤、例えば、オールトランスレチノイン酸など；遺伝子療法試薬；アンチセンス療法の試薬およびヌクレオチド；腫瘍ワクチン；血管新生の阻害剤などのような、多数の抗癌剤の投与を意図しているが、これに限定されない。開示の式 (I)、(II) または (III) の化合物との共投与に適する化学療法化合物および抗癌療法の他の多数の例は、当業者に公知である。

10

【0016】

好ましい実施形態において、本発明の化合物と組み合わせて使用される抗癌剤は、アポトーシスを誘導または刺激する作用剤を含む。アポトーシスを誘導する作用剤としては、放射線；キナーゼ阻害剤、例えば、上皮成長因子受容体 (EGFR) キナーゼ阻害剤、血管成長因子受容体 (VGR) キナーゼ阻害剤、線維芽細胞成長因子受容体 (FGFR) キナーゼ阻害剤、血小板由来成長因子受容体 (PGFR) キナーゼ阻害剤、および Bcr - Abl キナーゼ阻害剤、例えば、STI - 571、グリーベック (Gleevec)、およびグリベック (Glivec) など；アンチセンス分子；抗体、例えば、ハーセプチンおよびリツキサン；抗エストロゲン剤、例えば、ラロキシフェンおよびタモキシフェン；抗アンドロゲン剤、例えば、フルタミド、ピカルタミド、フィナステリド、アミノグルテタミド (amino-glutethamide)、ケトコナゾールおよびコルチコステロイド；シクロオキシゲナーゼ 2 (COX - 2) 阻害剤、例えば、セレコキシブ、メロキシカム、NS - 398 および非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)；および癌化学療法薬、例えば、イリノテカン (カンプトサル (camptosar))、CPT - 11、フルダラビン (フルダラ)、ダカルバジン (DTIC)、デキサメタゾン、ミトキサントロン、マイロターグ、VP - 16、シスプラチナム、5 - FU、ドックスルビシン (doxorubicin)、タキソテルまたはタキソール；細胞シグナル伝達分子；セラミドおよびサイトカイン；ならびにスタウロスプリン (staurosporine) などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0017】

他の態様では、本発明は、ヒトまたは動物の被験体への投与に適する医薬的に許容可能な担体と共に、式 (I)、(II) もしくは (III) の少なくとも 1 種類の化合物または医薬的に許容可能なこれらの塩を含有する医薬組成物を、単独でまたは他の抗癌剤と共に提供する。

【0018】

「Raf 阻害剤」は、本明細書中で、以下におおまかに記載の Raf / Mek フィルトレーションアッセイで測定される場合、Raf キナーゼ活性に対して約 100 μ M 以下、より典型的には約 50 μ M 以下の IC₅₀ を示す化合物を指すのに使用される。本発明の化合物が阻害を示す Raf キナーゼの好ましいアイソフォームとしては、A - Raf、B - Raf、および C - Raf (Raf - 1) などが挙げられる。「IC₅₀」は、酵素 (例えば、Raf キナーゼ) の活性を最大の半分のレベルまで低減する阻害剤の濃度である。本発明の代表的な化合物は、Raf に対して阻害活性を示すことが見出されている。本発明の化合物は、本明細書に記載の Raf キナーゼアッセイで測定される場合、Raf に対して、好ましくは約 10 μ M 以下、より好ましくは約 5 μ M 以下、さらにより好ましくは約 1 μ M 以下、最も好ましくは約 200 nM 以下の IC₅₀ を示す。

40

【0019】

「アルキル」とは、ヘテロ原子を含まず、かつ例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどの直鎖アルキル基を含む飽和ヒドロカルビル基を指す。アルキルは、直鎖アルキル基

50

の分岐鎖異性体も含み、例として示す以下のものを含むが、これらに限定されない： - C H (C H ₃)₂、 - C H (C H ₃) (C H ₂ C H ₃)、 - C H (C H ₂ C H ₃)₂、 - C (C H ₃)₃、 - C (C H ₂ C H ₃)₃、 - C H ₂ C H (C H ₃)₂、 - C H ₂ C H (C H ₃) (C H ₂ C H ₃)、 - C H ₂ C H (C H ₂ C H ₃)₂、 - C H ₂ C (C H ₃)₃、 - C H ₂ C (C H ₂ C H ₃)₃、 - C H (C H ₃) - C H (C H ₃) (C H ₂ C H ₃)、 - C H ₂ C H ₂ C H (C H ₃)₂、 - C H ₂ C H ₂ C H (C H ₃) (C H ₂ C H ₃)、 - C H ₂ C H ₂ C H (C H ₂ C H ₃)₂、 - C H ₂ C H ₂ C (C H ₃)₃、 - C H ₂ C H ₂ C (C H ₂ C H ₃)₃、 - C H (C H ₃) C H ₂ C H (C H ₃)₂、 - C H (C H ₃) C H (C H ₃) C H (C H ₃)₂、および - C H (C H ₂ C H ₃) C H (C H ₃) C H (C H ₃) (C H ₂ C H ₃) など。したがって、アルキル基は、第一級アルキル基、第二級アルキル基および第三級アルキル基を含む。「C₁ ~ 1₂ アルキル」という語句は、1 ~ 1₂ 個の炭素原子を有するアルキル基を指す。「C₁ ~ 6 アルキル」という語句は、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基を指す。

10

【0020】

「アルコキシ」とは R O - を指し、ここで、R はアルキル基である。本明細書中で使用される場合、「C₁ ~ 6 アルコキシ」という語句は R O - を指し、ここで、R は C₁ ~ 6 アルキル基である。C₁ ~ 6 アルコキシ基の代表例としては、メトキシ、エトキシ、t - ブトキシなどが挙げられる。

【0021】

「(C₁ ~ 6 アルコキシ)カルボニル」とは、エステル - C (= O) - O R を指し、ここで、R は C₁ ~ 6 アルキルである。

20

【0022】

本明細書中で「アミノカルボニル」とは、基 - C (O) - N H ₂ を指す。

【0023】

「C₁ ~ 6 アルキルアミノカルボニル」とは、基 - C (O) - N R R ' を指し、ここで、R は C₁ ~ 6 アルキルであり、かつ R ' は水素および C₁ ~ 6 アルキルから選択される。

【0024】

「カルボニル」とは、二価の基 - C (O) - を指す。

【0025】

「カルボキシル」とは、- C (= O) - O H を指す。

30

【0026】

「シアノ」、「カルボニトリル」または「ニトリル」とは、- C N を指す。

【0027】

「カルボニトリル (C₁ ~ 6 アルキル)」とは、- C N で置換されている C₁ ~ 6 アルキルを指す。

【0028】

「シクロアルキル」とは、単環式または多環式のアルキル置換基を指す。典型的なシクロアルキル基は、3 ~ 8 個の炭素環原子を有する。代表的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが挙げられる。

40

【0029】

「ハロゲン」または「ハロ」とは、クロロ基、ブロモ基、フルオロ基およびヨード基を指す。

【0030】

「ハロ (C₁ ~ 6 アルキル)」とは、1 個以上のハロゲン原子、好ましくは 1 ~ 5 個のハロゲン原子で置換されている C₁ ~ 6 アルキル遊離基 (radical) を指す。より好ましいハロ (C₁ ~ 6 アルキル) 基は、トリフルオロメチルである。

【0031】

「ハロ (C₁ ~ 6 アルキル) フェニル」とは、ハロ (C₁ ~ 6 アルキル) 基で置換され

50

ているフェニル基を指す。

【0032】

「ハロ(C₁ ~ 6 アルコキシ)」とは、1個以上のハロゲン原子、好ましくは1 ~ 5個のハロゲン原子で置換されているアルコキシ遊離基を指す。より好ましいハロ(C₁ ~ 6 アルコキシ)基は、トリフルオロメトキシである。

【0033】

「ハロ(C₁ ~ 6 アルキル)スルホニル」および「ハロ(C₁ ~ 6 アルキル)スルファニル」とは、ハロ(C₁ ~ 6 アルキル)基でのスルホニル基およびスルファニル基の置換を指し、ここで、スルホニルおよびスルファニルは本明細書中で定義しているとおりである。

10

【0034】

「ヘテロアリアル」とは、芳香族環中の環原子として1 ~ 4個のヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素原子である芳香族基を指す。本発明の化合物中に用いられる適切なヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄であり、ここで、窒素原子および硫黄原子は必要に応じて酸化されていてもよい。例示的なヘテロアリアル基は、5 ~ 14個の環原子を有し、例えば、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジアザピニル、フラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリル(pyrrolyl)、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チアゾリル、チエニルおよびトリアゾリルなどが挙げられる。

20

【0035】

本明細書中で「ヘテロシクロアルキル」とは、環構造中に1 ~ 5個、より典型的には1 ~ 2個のヘテロ原子を有するシクロアルキル置換基を指す。本発明の化合物中に用いられる適切なヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄であり、ここで、窒素原子および硫黄原子は必要に応じて酸化されていてもよい。代表的なヘテロシクロアルキル部分としては、例えば、モルホリノ、ピペラジニル、ピペリジニルなどが挙げられる。

【0036】

「(C₁ ~ 6 アルキル)ヘテロシクロアルキル」とは、C₁ ~ 6 アルキル基で置換されているヘテロシクロアルキル基を指す。

【0037】

「ヘテロシクロアルキル(C₁ ~ 6 アルキル)」とは、ヘテロシクロアルキルで置換されているC₁ ~ 6 アルキルを指す。

30

【0038】

本明細書中で「ヘテロシクロアルキルカルボニル」とは、基 - C(O) - R¹⁰を指し、ここで、R¹⁰はヘテロシクロアルキルである。

【0039】

「(C₁ ~ 6 アルキル)ヘテロシクロアルキルカルボニル」とは、基 - C(O) - R¹¹を指し、ここで、R¹¹は(C₁ ~ 6 アルキル)ヘテロシクロアルキルである。

【0040】

「ヒドロキシ」とは、-OHを指す。

40

【0041】

「ヒドロキシ(C₁ ~ 6 アルキル)」は、ヒドロキシで置換されているC₁ ~ 6 アルキル基を指す。

【0042】

「ヒドロキシ(C₁ ~ 6 アルキルアミノカルボニル)」とは、ヒドロキシで置換されているC₁ ~ 6 アルキルアミノカルボニル基を指す。

【0043】

本明細書中で「スルホニル」とは、基 - SO₂ - を指す。

【0044】

本明細書中で「スルファニル」とは、基 - S - を指す。「アルキルスルホニル」とは、

50

$R^{1,2}$ がアルキルである構造 - $SO_2 R^{1,2}$ の置換スルホニルを指す。「アルキルスルファニル」とは、 $R^{1,2}$ がアルキルである構造 - $SR^{1,2}$ の置換スルファニルを指す。本発明の化合物中に用いられるアルキルスルホニル基およびアルキルスルファニル基としては、(C_{1-6} アルキル) スルホニルおよび(C_{1-6} アルキル) スルファニルが挙げられる。したがって、典型的な基としては、例えば、メチルスルホニルおよびメチルスルファニル(すなわち、 $R^{1,2}$ がメチルである場合)、エチルスルホニル、およびエチルスルファニル(すなわち、 $R^{1,2}$ がエチルである場合)、プロピルスルホニル、およびプロピルスルファニル(すなわち、 $R^{1,2}$ がプロピルである場合)などが挙げられる。

【0045】

「ヒドロキシ保護基」とは、OH基のための保護基を指す。本明細書中で使用される場合、この用語は、酸COOHのOH基の保護も指す。適切なヒドロキシ保護基、ならびに特定の官能基を保護および脱保護する適切な条件は、当該分野で周知である。例えば、多数のこうした保護基は、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protecting Groups in Organic Synthesis、第3版、Wiley、New York (1999)に記載されている。こうしたヒドロキシ保護基としては、 C_{1-6} アルキルエーテル、ベンジルエーテル、p-メトキシベンジルエーテル、シリルエーテルなどが挙げられる。

【0046】

「必要に応じて置換されている」または「置換されている」とは、一価または二価の遊離基での1個以上の水素原子の置換を指す。

【0047】

置換されている置換基が直鎖の基を含む場合、その置換は鎖の途中で生じてもよく、例えば、2-ヒドロキシプロピル、2-アミノブチルなど；または、鎖の末端に生じてもよい、例えば、2-ヒドロキシエチル、3-シアノプロピルなど。置換されている置換基は、共有結合で結合している炭素またはヘテロ原子の直鎖、分枝状または環状の配置であってもよい。

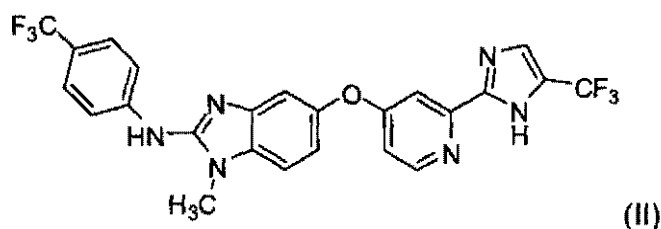
【0048】

上記の定義は、許容できない置換パターン、例えば、5個のフルオロ基で置換されているメチル、または別のハロゲン原子で置換されているハロゲン原子などを含むことを意図しないことは理解される。こうした許容できない置換パターンは、当業者に周知である。

【0049】

式(I)の範囲内の化合物およびそれらの製造方法は、参照により本出願に組み込まれている、米国特許第7,071,216号、米国特許出願第11/513,959号および米国特許出願第11/513,745号に開示されている。好ましい化合物は、1-メチル-5-[2-(5-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピリジン-4-イルオキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミンおよび式(II)：

【化2】



の医薬的に許容可能なその塩または式(II)の化合物の互変異性体、または式(III)：

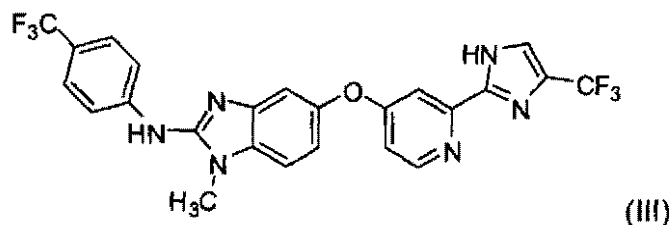
10

20

30

40

【化 3】



を有するその互変異性体の医薬的に許容可能な塩である。

10

【0050】

特にベンゾイミダゾール誘導体化合物について、特許出願または科学刊行物の引用文献を挙げるいずれの場合にも、それらの最終製品、医薬品および特許請求の範囲の内容は、これらの刊行物の参照により本出願に組み込まれる。

【0051】

コード番号、一般名または商品名によって特定される活性剤の構造は、標準的な概説「The Merck Index」の現行版から、またはデータベース、例えば、Patents International、例えば、IMS World Publicationsから得ることができる。対応しているその内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0052】

驚くべきことに、ベンゾイミダゾール誘導体は治療特性を有し、それにより、非癌性の良性脳腫瘍、特に神経線維腫症（neurofibromatosis）を治療するために有用になることが現在見出されている。

【0053】

したがって、本発明は、非癌性の良性脳腫瘍、特に神経線維腫症の治療用の薬剤を調製するためのベンゾイミダゾール誘導体の使用に関する。

【0054】

本発明は、より詳細には、非癌性の良性脳腫瘍、特に神経線維腫症の治療用の薬剤を調製するためのベンゾイミダゾール誘導体の使用に関する。

30

【0055】

他の一実施形態では、本発明は、非癌性の良性脳腫瘍、特にNFを治療する方法であって、治療有効量のベンゾイミダゾール誘導体、または医薬的に許容可能なその塩もしくはプロドラッグを、こうした治療を必要としている哺乳動物に投与する工程を含む方法を提供する。

【0056】

好ましくは、本発明は、非癌性の良性脳腫瘍、特にNFを患っている哺乳動物、特にヒトを治療する方法であって、阻害する量の1-メチル-5-[2-(5-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピリジン-4-イルオキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-（4-トリフルオロメチルフェニル）-アミン（化合物（II））または医薬的に許容可能なその塩を、こうした治療を必要としている哺乳動物に投与する工程を含む方法を提供する。

40

【0057】

好ましくは、この方法は、NF 1またはNF 2を治療するために使用される。

【0058】

他の一実施形態では、本発明は、非癌性の良性脳腫瘍、特にNFを治療する際に使用する医薬組成物を調製するためのベンゾイミダゾール誘導体の使用に関する。

【0059】

本明細書中では、「治療（処置）（treatment）」という用語は、治癒的または疾患抑制的な治療だけでなく、予防的または防止的な治療の双方を含み、病気の患者だけでなく

50

、疾患にかかるリスクのある患者または疾患にかかっていることが疑われる患者の治療も含む。この用語は、疾患の進行の遅延のための治療をさらに含む。

【0060】

本明細書中で使用される場合、「治癒的」という用語は、非癌性の良性脳腫瘍（特に、NF）に関係している進行中のエピソードを治療する際の効力を意味する。

【0061】

「予防的」という用語は、非癌性の良性脳腫瘍（特に、NF）に関係している疾患の発症または再発の予防を意味する。

【0062】

本明細書中で使用される場合、「進行の遅延」という用語は、例えば対応する疾患のプレフォーム（pre-form）が診断された患者、または例えば内科治療（medical treatment）中または偶発症候（accident）に起因する状態にあるなど、対応する疾患が発症する可能性の高い状態にある、治療する疾患の前段階または初期にいる患者への活性化化合物の投与を意味する。

【0063】

この予見できない範囲の特性は、ベンゾイミダゾール誘導体の使用が非癌性の良性脳腫瘍（特に、NF）の治療用の医薬の製造のために特に興味深いことを意味する。

【0064】

ベンゾイミダゾール誘導体が非癌性の良性脳腫瘍（特に、NF）の治療に特に適しており、良好な治療結果および他の利点があることを実証するために、当業者に知られている方法で臨床試験を行うことができる。

【0065】

非癌性の良性脳腫瘍（特に、NF）を阻害するために用いられるベンゾイミダゾール誘導体の厳密な投薬量は、受容者（host）、治療している状態の性質および重症度、投与方法を含むいくつかの要因によって決まる。式（I）の化合物は、経口、非経口、例えば腹腔内、静脈内、筋肉内、皮下、腫瘍内、もしくは直腸内、または経腸を含む、あらゆる経路で投与することができる。式（I）の化合物は、好ましくは1～300mg/kg体重の一日投薬量で、または大部分のより大きな霊長類には、50～5000mg、好ましくは500～3000mgの一日投薬量で、経口的に投与されることが好ましい。

【0066】

通常、最初は少ない用量を投与し、治療を受けている受容者に最適な投薬量が決まるまで投薬量を徐々に増加させていく。投薬量の上限は副作用によって強いられる量であり、治療を受けている受容者の試験によって決定することができる。

【0067】

化学式（I）の化合物は、1種以上の医薬的に許容可能な担体および、必要に応じて、1種以上の他の従来の医薬アジュバントと組み合わせることもでき、経腸的に、例えば経口的に、錠剤、カプセル剤、カプレット剤などの形態で、または非経口的に、例えば腹腔内または静脈内に、無菌の注射用の液剤または懸濁剤の形態で、投与することができる。この経腸組成物および非経口組成物は、従来の手段によって調製することができる。

【0068】

該ベンゾイミダゾール誘導体は、単独で、または、これらの病状において使用するための少なくとも1種類の医薬的に活性のある他の化合物と組み合わせて使用することができる。組み合わせの相手としては、抗増殖性化合物などが挙げられる。こうした抗増殖性化合物としては、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン剤；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化化合物；アルキル化化合物；ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤；細胞分化プロセスを誘導する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；抗腫瘍性代謝拮抗剤；プラチン（platin）化合物；タンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼの活性を標的化する／低減する化合物およびさらなる抗血管新生化合物；タンパク質ホスファターゼまたは脂質ホスファターゼの活性を標的化、低減または阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン剤；メチオニンアミ

10

20

30

40

50

ノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生体応答調節剤；抗増殖性抗体；ヘパラーゼ阻害剤；Ras発癌性アイソフォームの阻害剤；テロメラゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液悪性疾患の治療において使用される化合物；Flt-3の活性を標的化、低減または阻害する化合物；Hsp90阻害剤、例えば、17-AAG（17-アリルアミノゲルダナマイシン、NSC330507）、17-DMA（17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシ-ゲルダナマイシン、NSC707545）、IPI-504、Conforma Therapeutics製のCNF1010、CNF2024、CNF1010など；テモゾロミド（TEMODAL（登録商標））；キネシンスピンドルタンパク質阻害剤、例えば、GlaxoSmithKline製のSB715992またはSB743921、またはCombinaToRx製のペンタミジン/クロルプロマジン；Array Piopharma製のARRY142886などのMEK阻害剤、AstraZeneca製のAZD6244、Pfizer製のPD181461、およびロイコボリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0069】

本明細書中で使用される場合、「アロマターゼ阻害剤」という用語は、エストロゲン産生、すなわち、基質のアンドロステジオンおよびテストステロンをそれぞれエストロンおよびエストラジオールに変換すること、を阻害する化合物に関する。この用語は、ステロイド、特に、アタメスタン（atamestane）、エキセメスタンおよびフォルメスタンならびに、詳細には、非ステロイド、特に、アミノグルテチミド、ログレチミド（roglethimide）、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール（ketokonazole）、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含むが、これらに限定されない。エキセメスタンは、例えば商標AROMASINのもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。フォルメスタンは、例えば商標LENTARONのもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。ファドロゾールは、例えば商標AFEMAのもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。アナストロゾールは、例えば商標ARIMIDEXのもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。レトロゾールは、例えば商標FEMARAまたはFEMARのもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。アミノグルテチミドは、例えば商標ORIMETENのもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含有する本発明の組み合わせは、ホルモン受容体陽性腫瘍、例えば乳腺腫瘍の治療に特に有用である。

【0070】

本明細書中で使用される場合、「抗エストロゲン剤」という用語は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの作用に拮抗する化合物に関する。この用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよび塩酸ラロキシフェンを含むが、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えば商標NOLVADEXのもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。塩酸ラロキシフェンは、例えば商標EVISTAのもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。フルベストラントは、米国特許第4,659,516号に開示されているように製剤化することができる、または、例えば商標FASLODEXのもとで、例えば市販されているような形態で、投与することもできる。抗エストロゲン剤である化学療法剤を含有する本発明の組み合わせは、エストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳腺腫瘍の治療に特に有用である。

【0071】

本明細書中で使用される場合、「抗アンドロゲン剤」という用語は、アンドロゲンホルモンの生物学的作用を阻害することのできるすべての物質に関し、例えば米国特許第4,636,505号に開示されているように、製剤化することができるピカルタミド（CASODEX）を含むが、これに限定されない。

【0072】

本明細書中で使用される場合、「ゴナドレリンアゴニスト」という用語は、アバレリッ

クス (abarelix)、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンを含むが、これらに限定されない。ゴセレリンは、米国特許第 4, 100, 274 号に開示されており、例えば商標 ZOLADEX のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。アバレリックスは、例えば米国特許第 5, 843, 901 号に開示されているように、製剤化することができる。

【0073】

本明細書中で使用される場合、「トポイソメラーゼ I 阻害剤」という用語は、トポテカン、ギマテカン (gimatecan)、イリノテカン、カンプトテシアン (camptothecin) およびその類似体、9 - ニトロカンプトテシンおよび高分子カンプトテシン結合体 PNU - 166148 (WO 99 / 17804 における化合物 A1) を含むが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば商標 CAMPTOSAR のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。トポテカンは、例えば商標 HYCAMTIN のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。

【0074】

本明細書中で使用される場合、「トポイソメラーゼ II 阻害剤」という用語は、アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン (例えば CAELYX などのリポソーム製剤を含む)、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン (nemorubicin)、アントラキノンのミトキサントロンおよびロソキサントロン (losoxantrone)、ならびにポドフィロトキシン系のエトポシドおよびテニポシドを含むが、これらに限定されない。エトポシドは、例えば商標 ETOPOPHOS のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。テニポシドは、例えば商標 VM26 - BRISTOL のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。ドキソルビシンは、例えば商標 ADRIBLASTIN または ADRIAMYCIN のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。エピルビシンは、例えば商標 FARMORUBICIN のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。イダルビシンは、例えば商標 ZAVEDOS のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。ミトキサントロンは、例えば商標 NOVANTRON のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。

【0075】

「微小管活性剤」という用語は、タキサン、例えばパクリタキセルおよびドセタキセルなど、ビンカアルカロイド、例えばビンブラスチン、特に硫酸ビンブラスチン、ピンクリスチン、特に硫酸ピンクリスチン、およびビノレルビンなど、ディスコデルモリド、コチシン (cochicine) およびエポチロンならびにこれらの誘導体、例えばエポチロン B もしくは D またはこれらの誘導体などを含むが、これらに限定されない、微小管安定化化合物、微小管不安定化化合物およびマイクロチューブリン重合阻害剤に関する。パクリタキセルは、例えば TAXOL として、例えば市販されているような形態で、投与することができる。ドセタキセルは、例えば商標 TAXOTERE のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。硫酸ビンブラスチンは、例えば商標 VINBLASTIN R.P. のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。硫酸ピンクリスチンは、例えば商標 FARMISTIN のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。ディスコデルモリドは、例えば、米国特許第 5, 010, 099 号に開示されているように、得ることができる。さらに含まれるのは、WO 98 / 10121、米国特許第 6, 194, 181 号、WO 98 / 25929、WO 98 / 08849、WO 99 / 43653、WO 98 / 22461 および WO 00 / 31247 に開示されているエポチロン誘導体である。特に好ましいのは、エポチロン A および / または B である。

【0076】

本明細書中で使用される場合、「アルキル化剤」という用語は、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソ尿素 (BCNU またはグリアデル) を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば商標 CYCLOSTIN のも

10

20

30

40

50

とで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。イホスファミドは、例えば商標 H O L O X A N のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。

【 0 0 7 7 】

「ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤」または「H D A C 阻害剤」という用語は、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害し、かつ抗増殖活性を有する化合物に関する。この用語は、W O 0 2 / 2 2 5 7 7 に開示されている化合物、特に、N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[(2 - ヒドロキシエチル) [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミドおよび医薬的に許容可能なこれらの塩を含む。この用語は、さらに特に、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (Suberoylanilide hydroxamic acid) (S A H A) を含む。

10

【 0 0 7 8 】

「抗腫瘍性代謝拮抗剤」という用語は、5 - フルオロウラシルすなわち 5 - F U 、カペシタビン、ゲムシタビン、例えば 5 - アザシチジンおよびデシタビンのように D N A を脱メチル化する化合物、メトトレキサートおよびエダトレキサート (edatrexate) 、ならびに例えばペメトレキセドのような葉酸アンタゴニストを含むが、これらに限定されない。カペシタビンは、例えば商標 X E L O D A のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。ゲムシタビンは、例えば商標 G E M Z A R のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。

20

【 0 0 7 9 】

本明細書中で使用される場合、「プラチン化合物」という用語は、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラチナム (cisplatinum) およびオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば商標 C A R B O P L A T のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。オキサリプラチンは、例えば商標 E L O X A T I N のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。

【 0 0 8 0 】

本明細書中で使用される場合、「タンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼの活性を標的化する / 低減する化合物 ; タンパク質ホスファターゼまたは脂質ホスファターゼの活性を標的化する / 低減する化合物 ; またはさらなる抗血管新生化合物」という用語は、例えば以下のようなタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤ならびに / またはタンパク質セリンおよび / もしくはスレオニンキナーゼ阻害剤あるいは脂質キナーゼ阻害剤を含むが、これらに限定されない。

30

a) 血小板由来成長因子受容体 (P D G F R) の活性を標的化、低減または阻害する化合物、例えば、P D G F R の活性を標的化、低減または阻害する化合物など、特に、P D G F 受容体を阻害する化合物、例えば、N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えば、イマチニブ、S U 1 0 1 、S U 6 6 6 8 および G F B - 1 1 1 ;

b) 線維芽細胞成長因子受容体 (F G F R) の活性を標的化、低減または阻害する化合物 ;

40

c) インスリン様成長因子受容体 I (I G F - I R) の活性を標的化、低減または阻害する化合物、例えば、I G F - I R の活性を標的化、低減または阻害する化合物など、特に、I G F - I 受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、例えば、W O 0 2 / 0 9 2 5 9 9 に開示されている化合物、または I G F - I 受容体の細胞外ドメインもしくはその成長因子を標的化する抗体 ;

d) T r k 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、低減または阻害する化合物、またはエフリン B 4 阻害剤 ;

e) A x 1 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、低減または阻害する化合物 ;

50

f) R e t 受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、低減または阻害する化合物 ;

g) K i t / S C F R 受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、低減または阻害する化合物、例えば、イマチニブ；

h) C - k i t 受容体チロシンキナーゼ - (P D G F R ファミリーの一部) の活性を標的化、低減または阻害する化合物、例えば、c - K i t 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、低減または阻害する化合物など、特に、c - K i t 受容体を阻害する化合物、例えば、イマチニブ；

i) c - A b l ファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合産物 (例えば、B C R - A b l キナーゼ) および変異体の活性を標的化、低減または阻害する化合物、例えば、c - A b l ファミリーのメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物の活性を標的化、低減または阻害する化合物など、例えば、N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えば、イマチニブまたはニロチニブ (A M N 1 0 7) ; P D 1 8 0 9 7 0 ; A G 9 5 7 ; N S C 6 8 0 4 1 0 ; P a r k e D a v i s 製の P D 1 7 3 9 5 5 ; またはダサチニブ (B M S - 3 5 4 8 2 5) ;

j) セリン / スレオニンキナーゼのプロテインキナーゼ C (P K C) ファミリーおよび R a f ファミリーのメンバー、M E K のメンバー、S R C 、 J A K 、 F A K 、 P D K 1 、 P K B / A k t 、 および R a s / M A P K ファミリーのメンバー、および / またはサイクリン依存性キナーゼファミリー (C D K) のメンバーの活性を標的化、低減または阻害する化合物、ならびに特に、米国特許第 5 , 0 9 3 , 3 3 0 号に開示されているスタウロsporin 誘導体、例えば、ミドスタウリン (midostaurin) ; さらに化合物の例としては、例えば、U C N - 0 1 、サフィンゴール、B A Y 4 3 - 9 0 0 6 、プリオスタチン 1 、ペリホシン (Perifosine) ; イルモホシン (Ilmofofosine) ; R O 3 1 8 2 2 0 および R O 3 2 0 4 3 2 ; G O 6 9 7 6 ; I s i s 3 5 2 1 ; L Y 3 3 3 5 3 1 / L Y 3 7 9 1 9 6 ; イソキノリン化合物、例えば、W O 0 0 / 0 9 4 9 5 に開示されているものなど ; F T I ; P D 1 8 4 3 5 2 もしくは Q A N 6 9 7 (P 1 3 K 阻害剤) または A T 7 5 1 9 (C D K 阻害剤) などが挙げられる ;

k) タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的化、低減または阻害する化合物、例えば、メシル酸イマチニブ (グリーベック (G L E E V E C)) またはチルホスチンを含むタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的化、低減または阻害する化合物など。チルホスチンは、低分子量 (M r < 1 5 0 0) の化合物、または医薬的に許容可能なその塩であることが好ましく、特に、ベンジリデンマロニトリル (malonitrile) クラスまたは S - アリールベンゼンマロニリル (malonirile) クラスもしくは二基質キノリンクラスの化合物から選択される化合物、さらに特に、チルホスチン (Tyrphostin) A 2 3 / R G - 5 0 8 1 0 ; A G 9 9 ; チルホスチン A G 2 1 3 ; チルホスチン A G 1 7 4 8 ; チルホスチン A G 4 9 0 ; チルホスチン B 4 4 ; チルホスチン B 4 4 (+) 鏡像異性体 ; チルホスチン A G 5 5 5 ; A G 4 9 4 ; チルホスチン A G 5 5 6 、 A G 9 5 7 およびアダホスチン (4 - { [(2 , 5 - ジヒドロキシフェニル) メチル] アミノ } - 安息香酸アダマンチルエステル ; N S C 6 8 0 4 1 0 、アダホスチン) からなる群から選択される任意の化合物であることが好ましい ;

l) 受容体チロシンキナーゼの上皮成長因子ファミリー (ホモまたはヘテロの二量体としての E G F R 、 E r b B 2 、 E r b B 3 、 E r b B 4) およびこれらの変異体の活性を標的化、低減または阻害する化合物、例えば、上皮成長因子受容体ファミリーの活性を標的化、低減または阻害する化合物が、特に、E G F 受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えば E G F レセプター、E r b B 2 、 E r b B 3 および E r b B 4 を阻害するか、または E G F もしくは E G F 関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体であるものなど、詳細には、W O 9 7 / 0 2 2 6 6 に一般的かつ具体的に開示されている化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体、例えば、実施例 3 9 の化合物、または、E P 0 5 6 4 4 0 9 、 W O 9 9 / 0 3 8 5 4 、 E P 0 5 2 0 7 2 2 、 E P 0 5 6 6 2 2 6 、 E P 0 7 8 7 7 2 2 、 E P 0 8 3 7 0 6 3 、 U S 5 , 7 4 7 , 4 9 8 、 W O 9 8 / 1 0 7 6 7 、 W O 9 7 / 3 0 0 3 4 、 W O 9 7 / 4 9 6 8 8 、 W O 9 7 / 3 8 9 8 3 ならびに、特に、W O 9 6 / 3 0 3 4 7 、例えば、C P 3 5 8 7 7 4 として知

10

20

30

40

50

られている化合物、WO 96 / 33980、例えば、化合物 ZD 1839、および WO 95 / 03283、例えば、化合物 ZM 105180；例えば、トラスツズマブ (Herceptin (商標))、セツキシマブ (Erbix (商標))、イレッサ、タルセバ、OSI - 774、CI - 1033、EKB - 569、GW - 2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.6.3、および WO 03 / 013541に開示されている7H - ピロロ - [2,3-d]ピリミジン誘導体；ならびに

m) c - Met 受容体の活性を標的化、低減または阻害する化合物、例えば、c - Met の活性を標的化、低減または阻害する化合物など、特に、c - Met 受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、または c - Met の細胞外領域を標的化するか、もしくは HGF に結合する抗体。

【0081】

さらなる抗血管新生化合物としては、その活性について、例えば、タンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼの阻害とは関連のない、他の機序を有する化合物など、例えば、サリドマイド (サロミド (THALOMID)) および TNF - 470 が挙げられる。

【0082】

タンパク質ホスファターゼまたは脂質ホスファターゼの活性を標的化、低減または阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ1、ホスファターゼ2A、またはCDC25の阻害剤、例えば、オカダ酸またはその誘導体である。

【0083】

細胞分化過程を誘導する化合物は、例えば、レチノイン酸、 - 、 - もしくは - トコフェロール、または - 、 - もしくは - トコトリエノールである。

【0084】

本明細書中で使用される場合、「シクロオキシゲナーゼ阻害剤」という用語は、例えば、Cox - 2 阻害剤、5 - アルキル置換2 - アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えば、セレコキシブ (セブレックス (CELEBREX))、ロフェコキシブ (バイオックス (VIOXX))、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは5 - アルキル - 2 - アリールアミノフェニル酢酸、例えば、5 - メチル - 2 - (2' - クロロ - 6' - フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブなどを含むが、これらに限定されない。

【0085】

本明細書中で使用される場合、「ビスホスホネート」という用語は、エトリドン酸 (etidronic acid)、クロドロロン酸 (clodronic acid)、チルドロン酸 (tiludronic acid)、パミドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸 (ibandronic acid)、リセドロロン酸 (risedronic acid) およびゾレドロロン酸を含むが、これらに限定されない。「エトリドン酸」は、例えば商標 DIDRONE L のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。「クロドロロン酸」は、例えば商標 BONEFOS のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。「チルドロン酸」は、例えば商標 SKELID のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。「パミドロロン酸」は、例えば商標 AREDIA (商標) のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。「アレンドロン酸」は、例えば商標 FOSAMAX のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。「イバンドロン酸」は、例えば商標 BONDRANAT のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。「リセドロロン酸」は、例えば商標 ACTONE L のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。「ゾレドロロン酸」は、例えば商標 ZOMETA のもとで、例えば市販されているような形態で、投与することができる。

【0086】

「mTOR 阻害剤」という用語は、ラパマイシン (mTOR) の哺乳動物の標的を阻害し、かつ抗増殖活性を有する化合物、例えば、シロリムス (Rapamune (登録商標))、エベロリムス (CertiCan (商標))、CCI - 779 および ABT578

10

20

30

40

50

などに関する。

【0087】

本明細書中で使用される場合、「ヘパラーゼ阻害剤」という用語は、ヘパリン硫酸分解を標的化、低減または阻害する化合物を指す。この用語は、PI-88を含むが、これに限定されない。

【0088】

本明細書中で使用される場合、「生体応答調節剤」という用語は、リンホカインまたはインターフェロン、例えばインターフェロンを指す。

【0089】

本明細書中で使用される場合、例えばH-Ras、K-RasまたはN-Rasなどの「Ras発癌性アイソフォームの阻害剤」という用語は、Rasの発癌活性を標的化、低減または阻害する化合物、例えば「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」、例えばL-744832、DK8G557またはR115777（ザルネストラ（Zarnestra））を指す。

10

【0090】

本明細書中で使用される場合、「テロメラーゼ阻害剤」という用語は、テロメラーゼの活性を標的化、低減または阻害する化合物を指す。テロメラーゼの活性を標的化、低減または阻害する化合物は、特に、テロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えば、テロメスタチン（telomestatin）である。

【0091】

本明細書中で使用される場合、「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」という用語は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的化、低減または阻害する化合物を指す。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的化、低減または阻害する化合物は、例えば、ベンガミド（bengamide）またはその誘導体である。

20

【0092】

本明細書中で使用される場合、「プロテアソーム阻害剤」という用語は、プロテアソームの活性を標的化、低減または阻害する化合物を指す。プロテアソームの活性を標的化、低減または阻害する化合物としては、例えば、ボルテゾミド（Bortezomid）（Velcade（商標））およびMLN341などが挙げられる。

【0093】

本明細書中で使用される場合、「マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤」または（「MMP」阻害剤）という用語は、コラーゲンペプチド模倣性阻害剤および非ペプチド模倣性阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えば、ヒドロキサメートペプチド模倣性阻害剤であるパチマスタットおよび経口的に生物利用可能なその類似体であるマリマスタット（marimastat）（BB-2516）、プリノマスタット（prinomastat）（AG3340）、メタスタット（metastat）（NSC683551）BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270BまたはAAJ996を含むが、これらに限定されない。

30

【0094】

本明細書中で使用される場合、「血液悪性疾患の治療において使用される化合物」という用語は、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、FMS様チロシンキナーゼ受容体（Flt-3R）の活性を標的化、低減または阻害する化合物；インターフェロン、1-b-D-アラビノフランシルシトシン（arabinofuransylcytosine）（ara-c）およびビスルファン（bisulfan）；ならびにALK阻害剤、例えば、未分化リンパ腫キナーゼ（anaplastic lymphoma kinase）を標的化、低減または阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。

40

【0095】

FMS様チロシンキナーゼ受容体（Flt-3R）の活性を標的化、低減または阻害する化合物は、特に、Flt-3R受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、PKC412、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘

50

導体、SU11248およびMLN518である。

【0096】

本明細書中で使用される場合、「HSP90阻害剤」という用語は、HSP90の内因性ATPアーゼ活性を標的化、低減または阻害する化合物；HSP90クライアントタンパク質をユビキチンプロテオソーム経路を介して分解、標的化、低減または阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。HSP90の内因性ATPアーゼ活性を標的化、低減または阻害する化合物は、特に、HSP90のATPアーゼ活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、ゲルダナマイシン誘導体である17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラディシコール(radicol)およびHDAC阻害剤である。

10

【0097】

本明細書中で使用される場合、「抗増殖性抗体」という用語は、トラスツズマブ(Herceptin(商標))、トラスツズマブ-DM1、アービタックス、ペバシズマブ(Avastin(商標))、リツキシマブ(Rituxan(登録商標))、PRO64553(抗CD40)抗体および2C4抗体を含むが、これらに限定されない。抗体とは、例えば、インタクトなモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2種類のインタクトな抗体から形成される多重特異性抗体、および、望ましい生物活性を示す限り、抗体断片を意味する。

【0098】

「抗白血病性化合物」という用語は、例えばピリミジン類似体であるAra-Cを含み、Ara-Cはデオキシシチジンの2'-アルファ-ヒドロキシリボース(アラビノシド)誘導体である。さらに含まれるのは、ヒポキサンチンのプリン類似体である6-メルカプトプリン(6-MP)およびフルダラビンリン酸である。

20

【0099】

ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤の活性を標的化、低減または阻害する化合物、例えば酪酸ナトリウムおよびスベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)などは、ヒストン脱アセチル化酵素として知られている酵素の活性を阻害する。特定のHDAC阻害剤としては、MS275、SAHA、FK228(以前は、FR901228)、トリコスタチンA、ならびに米国特許第6,552,065号に開示されている化合物、詳細には、N-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、または医薬的に許容可能なその塩、およびN-ヒドロキシ-3-[4-[(2-ヒドロキシエチル){2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミド、または医薬的に許容可能なその塩、特に、乳酸塩が挙げられる。

30

【0100】

本明細書中で使用される場合、ソマトスタチン受容体アンタゴニストとは、ソマトスタチン受容体を標的化するか、または処置もしくは阻害する、例えばオクトレオチド、およびSOM230などの化合物を指す。

【0101】

腫瘍細胞に損傷を与える方法とは、電離放射線(ionizing radiation)のような方法を指す。上記および以下の「電離放射線」という用語は、電磁線、例えばX線およびγ線など；または粒子、例えばアルファ粒子およびベータ粒子などのいずれかとして生じる電離放射線を意味する。電離放射線は、放射線療法において提供されるが、これに限定されず、当該分野で知られている。Principles and Practice of Oncology、Devitaら編、第4版、1巻、248~275ページ(1993)にあるHellman、Principles of Radiation Therapy、Cancerを参照されたい。

40

【0102】

本明細書中で使用される場合、EDG結合剤という用語は、例えばFTY720のよう

50

な、リンパ球再循環をモジュレートする一クラスの免疫抑制剤を指す。

【0103】

リボヌクレオチド還元酵素阻害剤という用語は、フルダラビンおよび/もしくはシトシンアラビノシド (ara - C)、6 - チオグアニン、5 - フルオロウラシル、クラドリビン、(特に、ALLに対してara - Cと組み合わせて) 6 - メルカプトプリン、ならびに/またはペントスタチンを含むが、これらに限定されない、ピリミジンヌクレオチドまたはプリンヌクレオチドの類似体を指す。リボヌクレオチド還元酵素阻害剤は、特に、ヒドロキシ尿素または2 - ヒドロキシ - 1H - イソインドール - 1, 3 - ジオン誘導体、例えば、Nandyら、Acta Oncologica、33巻、8号、953 ~ 961ページ(1994)で言及されているPL - 1、PL - 2、PL - 3、PL - 4、PL - 5、PL - 6、PL - 7またはPL - 8などである。

10

【0104】

本明細書中で使用される場合、「S - アデノシルメチオニン脱炭酸酵素阻害剤」という用語は、米国特許第5,461,076号に開示されている化合物を含むが、それらに限定されない。

【0105】

さらに含まれるのは、詳細には、化合物、タンパク質またはVEGFのモノクローナル抗体であって、WO98/35958に開示されているもの、例えば1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジンまたは医薬的に許容可能なその塩、例えばコハク酸塩、またはWO00/09495、WO00/27820、WO00/59509、WO98/11223、WO00/27819およびEP0769947に開示されているもの; Prewettら、Cancer Res、59巻、5209 ~ 5218ページ(1999); Yuanら、Proc Natl Acad Sci USA、93巻、14765 ~ 14770ページ(1996); Zhuら、Cancer Res、58巻、3209 ~ 3214ページ(1998); およびMordentiら、Toxicol Pathol、27巻、1号、14 ~ 21ページ(1999)に記載されているようなもの; WO00/37502およびWO94/10202に記載されているようなもの; O'Reillyら、Cell、79巻、315 ~ 328ページ(1994)に記載されている、アンジオスタチン; O'Reillyら、Cell、88巻、277 ~ 285ページ(1997)に記載されている、エンドスタチン; アントラニル酸アミド; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; ベバシズマブ; または抗VEGF抗体もしくは抗VEGF受容体抗体、例えばrhUMA bおよびRHUFab、VEGFアプタマー、例えばマクゴン(Macugon); FLT - 4阻害剤、FLT - 3阻害剤、VEGFR - 2 IgG1抗体、アンジオザイム(RPI4610)およびベバシズマブ(Avastin(商標))である。

20

30

【0106】

本明細書中で使用される場合、「光ダイナミック療法(photodynamic therapy)」とは、光感作性化合物として知られている特定の化学物質を使用して癌を治療または予防する療法を指す。光ダイナミック療法の例としては、例えばビスダインおよびポルフィマーナトリウムのような化合物を用いた治療などが挙げられる。

40

【0107】

本明細書中で使用される場合、「抗血管新生ステロイド(angiostatic steroid)」とは、例えばアネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、11 - エピヒドロコチゾール(epihydrocortisol)、コルテキソロン、17 - ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメタゾンのような、血管新生を阻止または阻害する化合物を指す。

【0108】

コルチコステロイドを含むインプラントとは、例えばフルオシノロン、デキサメタゾンのような化合物を指す。

【0109】

50

他の化学療法化合物としては、植物アルカロイド、ホルモン性の化合物およびアンタゴニスト；生体応答調節剤、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン；アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体；shRNAまたはsiRNA；あるいは種々の化合物または他のもしくは未知の作用機序を有する化合物などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0110】

本発明の化合物は、抗炎症性、気管支拡張性または抗ヒスタミン性の医薬物質のような他の医薬物質と組み合わせて、特に、上述したもののような閉塞性または炎症性の気道疾患の治療において、例えば、こうした薬剤の治療活性の増強剤として、またはこうした薬剤の必要とされる投薬もしくは起こりうる副作用を減少させる手段として、使用する共治療用化合物としても有用である。本発明の化合物は、他の医薬物質と混合して1つの固定の医薬組成物にすることもでき、あるいは他の医薬物質の前、同時または後に、別々に投与することもできる。したがって、本発明は、本発明の化合物と上記のような抗炎症性、気管支拡張性、抗ヒスタミン性または鎮咳性の医薬物質との組み合わせを含み、本発明の前記化合物と前記医薬物質とは、同一または別の医薬組成物中に存在する。

10

【0111】

適切な抗炎症薬としては、ステロイド、詳細には、糖質コルチコステロイド、例えば、ブデソニド、ニプロピオン酸ベクラメタゾン (beclamethasone dipropionate)、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドまたはフランカルボン酸モメタゾン (mometasone furoate) など、またはWO 02 / 88167、WO 02 / 12266、WO 02 / 100879、WO 02 / 00679 (特に、実施例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99および101のもの)、WO 03 / 035668、WO 03 / 048181、WO 03 / 062259、WO 03 / 064445、WO 03 / 072592に記載されているステロイド、非ステロイド性糖質コルチコイド受容体アゴニスト、例えば、WO 00 / 00531、WO 02 / 10143、WO 03 / 082280、WO 03 / 082787、WO 03 / 104195、WO 04 / 005229に記載されているものなどが挙げられる。

20

【0112】

LTB4アンタゴニスト、例えば、LY293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIIL284、ONO4057、SB209247および米国特許第5,451,700号に記載されているものなど；LTD4アンタゴニスト、例えば、モンテルカストおよびザフィルルカストなど；PDE4阻害剤、例えば、シロミラスト (Ariflo (登録商標) GlaxoSmithKline)、ロフルミラスト (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、アロフィリン (Almirall Prodesfarma)、PD189659 / PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SelCID (TM) CC-10004 (Celgene)、VM554 / UM565 (Vernalis)、T-440 (田辺)、KW-4490 (協和発酵工業)、ならびにWO 92 / 19594、WO 93 / 19749、WO 93 / 19750、WO 93 / 19751、WO 98 / 18796、WO 99 / 16766、WO 01 / 13953、WO 03 / 104204、WO 03 / 104205、WO 03 / 39544、WO 04 / 000814、WO 04 / 000839、WO 04 / 005258、WO 04 / 018450、WO 04 / 018451、WO 04 / 018457、WO 04 / 018465、WO 04 / 018431、WO 04 / 018449、WO 04 / 018450、WO 04 / 018451、WO 04 / 018457、WO 04 / 018465、WO 04 / 019944、WO 04 / 019945、WO 04 / 045607およびWO 04 / 037805に開示されているものなど；A2aアゴニスト、例えば、EP 409 595 A2、EP 1 052 264、EP 1 241 176、WO 94 / 17090、WO 96 / 02543、WO 96 / 02553、WO 98 / 283

30

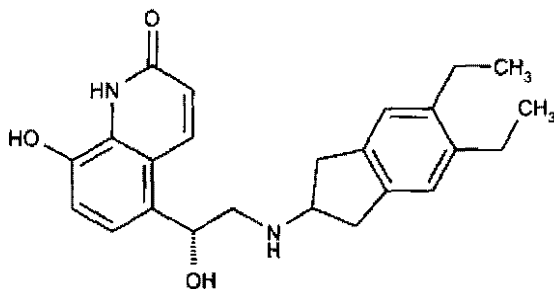
40

50

19、WO99/24449、WO99/24450、WO99/24451、WO99/38877、WO99/41267、WO99/67263、WO99/67264、WO99/67265、WO99/67266、WO00/23457、WO00/77018、WO00/78774、WO01/23399、WO01/27130、WO01/27131、WO01/60835、WO01/94368、WO02/00676、WO02/22630、WO02/96462、WO03/086408、WO04/039762、WO04/039766、WO04/045618およびWO04/046083に開示されているものなど；A2bアンタゴニスト、例えば、WO02/42298に記載されているものなど；ならびにベータ-2アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、アルブテロール（サルブタモール）、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール、フェノテロール、プロカテロール、および特に、ホルモテロール、および医薬的に許容可能なこれらの塩、ならびに文書が参照により本明細書に組み込まれているWO00/75114の式（I）の（遊離または塩または溶媒和化合物の形態の）化合物、好ましくは、その実施例の化合物、特に、次式

10

【化4】



20

の化合物および医薬的に許容可能なその塩、ならびにWO04/16601の式（I）の（遊離または塩または溶媒和化合物の形態の）化合物、ならびにさらにWO04/033412の化合物などが挙げられる。

【0113】

適切な気管支拡張薬としては、抗コリン作用性または抗ムスカリン作用性の化合物、詳細には、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、チオトロピウム塩およびCHF4226（Chiesi）、ならびにグリコピロレートなどが挙げられるが、WO01/04118、WO02/51841、WO02/53564、WO03/00840、WO03/87094、WO04/05285、WO02/00652、WO03/53966、EP424021、米国特許第5,171,744号、米国特許第3,714,357号、WO03/33495およびWO04/018422に記載されているものも含まれる。

30

【0114】

適切な抗ヒスタミン性医薬物質としては、塩酸セチリジン、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラチジン（loratidine）、デスロラチジン（desloratidine）、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸フェキソフェナジン、アクチバスチン（activastine）、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチンおよびテフェナジン（tefenadine）、ならびにWO03/099807、WO04/026841およびJP2004107299に開示されているものなどが挙げられる。

40

【0115】

本発明の化合物と抗炎症薬とその他の有用な組み合わせは、ケモカイン受容体のアンタゴニスト、例えば、CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9およびCCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、特にCCR-5アンタゴニスト、例えば、Schering-PloughのアンタゴニストであるSC-351125、SCH-55700およびSCH-D、武田のアンタゴニスト、例えば、N-[[4-[[[6,7

50

- ジヒドロ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 5 H - ベンゾ - シクロヘブテン - 8 - イル] カルボニル] アミノ] フェニル] - メチル] テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 H - ピラン - 4 - アミニウムクロライド (T A K - 7 7 0) など、ならびに米国特許第 6 , 1 6 6 , 0 3 7 号 (詳細には、請求項 1 8 および 1 9)、W O 0 0 / 6 6 5 5 8 (詳細には、請求項 8)、W O 0 0 / 6 6 5 5 9 (詳細には、請求項 9)、W O 0 4 / 0 1 8 4 2 5 および W O 0 4 / 0 2 6 8 7 3 に記載されている C C R - 5 アンタゴニストなどとの組み合わせである。

【 0 1 1 6 】

コード番号、一般名または商品名によって特定される活性化合物の構造は、標準的な概説「The Merck Index」の現行版から、またはデータベース、例えば、P a t e n t s I n t e r n a t i o n a l、例えば、I M S W o r l d P u b l i c a t i o n s から得ることができる。

10

【 0 1 1 7 】

式 (I) の化合物と組み合わせて使用することができる上記の化合物は、当該分野で、例えば上記に引用した文献などに、記載されているように調製し投与することができる。

【 0 1 1 8 】

式 (I) の化合物は、既知の治療方法、例えばホルモンの投与または特に放射線の照射と組み合わせて有利に使用することもできる。

【 0 1 1 9 】

式 (I) の化合物は、詳細には、放射線増感剤として、特に、放射線療法に対して低い感受性を示す腫瘍の治療のために使用することもできる。

20

【 0 1 2 0 】

「組み合わせ」とは、1 個の単位剤形中の固定の組み合わせか、または、式 (I) の化合物と組み合わせの相手とを、同時に独立に、もしくは、特に、組み合わせの相手が協調的な効果、例えば相乗効果を表せるようにする時間間隔内で別々に投与することのできる併用投与用のパーツのキットのいずれかを意味する。

【 0 1 2 1 】

上記の組み合わせを用いた、非癌性の良性脳腫瘍 (特に、N F) の治療は、疾患の重症度またはステージ、ならびに患者の全身状態などに依存して、いわゆるファーストライン治療、すなわち、先行するいかなる化学療法などもなく新たに診断された疾患の治療であってもよく、または、いわゆるセカンドライン治療、すなわち、イマトリニブ (imatrinib) またはベンゾイミダゾール誘導体を用いた先行治療後の疾患の治療であってもよい。

30

【 0 1 2 2 】

結果：

以下で表 1 に示すように、化合物 1 - メチル - 5 - [2 - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミンは、B - R a f、c - R a f および変異体 B - R a f (V 6 0 0 E) の活性について強力な阻害 (I C ₅₀ < 0 . 1 μ M) を示した。

【 表 1 】

40

表1 in vitroにおける化合物1-メチル-5-[2-(5-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピリジン-4-イルオキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミンのRaf活性に対する効力

標的	実施例 1 の化合物 生化学的な IC ₅₀
B-Raf (V600E)	0.0053 μM
B-Raf	0.068 μM
c-Raf	0.004 μM

50

【 0 1 2 3 】

上記で表 1 に示したように、化合物 1 - メチル - 5 - [2 - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミンは、野生型アイソフォーム B - R a f、野生型アイソフォーム c - R a f、および変異体 B - R a f (V 6 0 0 E) の各 R a f キナーゼに対する強力な阻害活性を示す。M A P K 経路において、これらの R a f キナーゼは、R a s によって活性化されて M e k 1 および M e k 2 をリン酸化して活性化し、次いで M e k 1 および M e k 2 が分裂促進因子活性化キナーゼ 1 および 2 (M A P K) を活性化する。R a f キナーゼは、細胞の増殖、分化、生存、癌化 (o n c o g e n i c t r a n s f o r m a t i o n) およびアポトーシスに影響を及ぼしこれらを調節することが知られている。B - R a f アイソフォームは、シグナル伝達に關与する R a f の最も活性な型であって R a s シグナル伝達を伝えるのに重要なことが示されている。

10

【 0 1 2 4 】

以下で表 2 に示すように、化合物 1 - メチル - 5 - [2 - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミンは、V E G F R - 2、c - K i t、P D G F R および C S F - 1 R の強力な阻害剤である。

【表 2】

表2 化合物1-メチル-5-[2-(5-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピリジン-4-イルオキシ]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミンを用いたチロシンキナーゼの阻害

20

標的	実施例 1 の化合物 生化学的な IC ₅₀	実施例 1 の化合物 細胞ベースの EC ₅₀
VEGFR-2	0.07 μM	0.14 μM
c-Kit	0.02 μM	1.1 μM
PDGFR-β	0.0032 μM	0.7 μM
CSF-1R	0.20 μM	ND

30

【 0 1 2 5 】

以下のように、細胞ベースのアッセイも用いて、表 2 に示した標的分子に対する、化合物 1 - メチル - 5 - [2 - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミンの活性を測定した。

【 0 1 2 6 】

化合物 1 - メチル - 5 - [2 - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミンで処理後の H E K - K D R - 9 3 細胞における標的のモジュレーションにより、E L I S A でのリン酸化 V E G F R (p h o s p h o - V E G F R) の減少によって測定されたように (図示せず)、0 . 1 9 μ M の E C ₅₀ で V E G F を介した V E G F R - 2 リン酸化の阻害が示された。

40

【 0 1 2 7 】

化合物 1 - メチル - 5 - [2 - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミンで処理後の M o 7 e 細胞における c - K i t の阻害の解析により、E L I S A でのリン酸化 c - K i t の減少によって測定されたように、1 . 1 μ M の E C ₅₀ で c - K i t リン酸化の阻害が示された。

50

【 0 1 2 8 】

化合物 1 - メチル - 5 - [2 - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピリジン - 4 - イルオキシ] - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル } - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミンで処理後の M G 6 3 細胞における P D G F R - の阻害の解析により、E L I S Aでのリン酸化 P D G F R - の減少によって測定されたように、0 . 7 μ Mの E C ₅₀ でリン酸化 P D G F R - の阻害が示された。

【 0 1 2 9 】

S T 8 8 細胞株 (N F 1 + / -) は高レベルの R a s - G T Pを含み、N F 1 の前臨床モデルとして使用されることが多い。N o v a r t i s の内部データにより、S T 8 8 細胞を R A F 2 6 5 で処理すると、リン酸化 M E K およびリン酸化 E R K のレベルが減少し、その後の増殖が阻害される結果となることが示されている。

10

【 表 3 】

S T 8 8 細胞における R A F 2 6 5 の経路阻害および抗増殖活性

アッセイ	EC ₅₀ (μ M)
リン酸化MEK ELISA	0.15
リン酸化ERK ELISA	0.185
増殖	0.207

20

【 0 1 3 0 】

これらのデータにより、R A F 2 6 5 は、N F 1 欠損腫瘍細胞株に対して、変異体の B - R a f (B - R a f V 6 0 0 E) または N - R a s (N - R a s Q 6 1 R) を発現している細胞株と同様の効力を有することが示唆される。これは限られたデータセットではあるが、R a s の下流の標的を阻害することによって N F 1 欠損神経線維腫を治療する先行文献がある。例えば、M E K 阻害剤 C I - 1 0 4 0 での S T 8 8 細胞および N F 9 0 細胞 (いずれも N F 1 + / -) の処理により、リン酸化 E R K のレベルが減少して、増殖が抑制された (M a t t i n g l y ら、2 0 0 5) 。

【 0 1 3 1 】

V E G F R - 2 を阻害するため、R A F 2 6 5 にも、神経線維腫の治療において治療の有益性ももたらし得る抗血管新生活性がある。R A F 2 6 5 が新しい血管の成長 (すなわち、血管新生) を阻害することを i n v i v o で確認するために、V E G F を過剰発現しているチャニーズハムスター卵巣細胞 (C H O) を含有する M a t r i g e l (登録商標) をマウスに埋め込み、次いで、マウスをある用量範囲の R A F 2 6 5 またはビヒクルの対照で処置した (1 日目および 4 日目) 。このモデルでは、C H O 細胞から発現された V E G F が M a t r i g e l (登録商標) プラグ中で血管新生を誘導する。5 日目にプラグを摘出し、血管新生の程度の尺度として、D r a b k i n の試薬を使用してヘモグロビンについてアッセイする。

30

【 0 1 3 2 】

図 X X に示すように、細胞と共に埋め込んだ M a t r i g e l は、V E G F - C H O 細胞なしで埋め込んだ M a t r i g e l と比較して、きわめて高いヘモグロビンレベルであったため、V E G F - C H O 細胞は明らかに血管新生を誘導した。R A F 2 6 5 は、5 0 m g / k g において最高抑制で、ヘモグロビン含有量の用量依存的減少を引き起こした。これらのデータにより、R A F 2 6 5 は、i n v i v o で抗血管新生活性を有し、N F 1 腫瘍において抗腫瘍活性を高め得ることが示唆される。

40

【図 1】

VEGF-CHO細胞を含むMatrigelプラグにおけるRAF265による血管新生の阻害

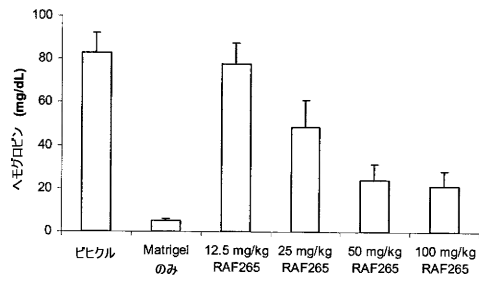


FIGURE 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/046971

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4439		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data; CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/027523 A (NOVARTIS AG [CH]; GULLAPALLI RAMPURNA [US]; HASHASH AHMAD [US]; KARPIN) 6 March 2008 (2008-03-06) claims 1,40,41 page 7, last line - page 8, line 1 page 24, paragraph 2	1,3-5,7, 8,10
X	WO 2007/131689 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; LANE HEIDI [CH] NOVARTIS) 22 November 2007 (2007-11-22) claim 1 page 25, line 23 - page 26, line 12 page 32, lines 15-19 page 33, line 16 - page 34, line 11 --- -/--	1-12
<input checked="" 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 August 2009		Date of mailing of the international search report 07/09/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Haider, Ursula

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/046971

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/049622 A1 (DIMITROFF MARTIN [US] ET AL) 1 March 2007 (2007-03-01) page 2, paragraph 11-19 page 7, paragraph 151 page 14, paragraph 282 claims 1,17	1,3-5,7, 8,10
X	WO 2008/070616 A (UNIV UTAH RES FOUND [US]; HUANG L ERIC [US]) 12 June 2008 (2008-06-12) claims 38,41 page 73, paragraph 229 page 77, paragraph 239 page 85, paragraph 265	1-12
P,X	WO 2009/018238 A (ARDEA BIOSCIENCES INC [US]; MINER JEFFREY N [US]; CHAPMAN MARK S [US];) 5 February 2009 (2009-02-05) claims 1,98,101,104 page 93, last paragraph - page 94, paragraph 1 page 95, paragraph 1	1-12
A	REED NEVADA ET AL: "Tumorigenesis in neurofibromatosis: New insights and potential therapies" TRENDS IN MOLECULAR MEDICINE, vol. 7, no. 4, April 2002 (2002-04), pages 157-162, XP002542746 ISSN: 1471-4914 page 157, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, paragraph 1 page 159, right-hand column, paragraph 2 page 161, right-hand column, paragraph 3 - page 162	1-10
A	DILWORTH JOSHUA T ET AL: "Molecular targets for emerging anti-tumor therapies for neurofibromatosis type 1" BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, vol. 72, no. 11, November 2006 (2006-11), pages 1485-1492, XP025053217 ISSN: 0006-2952 page 1487 - page 1488, right-hand column, paragraph 2	1-10

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/046971

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>AMBROSINI GRAZIA ET AL: "Sorafenib inhibits growth and mitogen-activated protein kinase signaling in malignant peripheral nerve sheath cells" MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 7, no. 4, April 2008 (2008-04), pages 890-896, XP002542747 ISSN: 1535-7163 page 890, right-hand column, paragraph 3 - page 891, left-hand column, paragraph 3 page 894, right-hand column, paragraph 3 - page 896</p>	1-10
A	<p>STUART DARRIN D ET AL: "RAF265 is a potent Raf kinase inhibitor with selective anti-proliferative activity in vitro and in vivo" PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 49, 12 April 2008 (2008-04-12), pages 1161-200804, XP001537184 ISSN: 0197-016X abstract</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/046971

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008027523 A	06-03-2008	AU 2007290388 A1 CA 2660376 A1 CL 25332007 A1 EP 2059518 A2 KR 20090043542 A	06-03-2008 06-03-2008 08-02-2008 20-05-2009 06-05-2009
WO 2007131689 A	22-11-2007	AU 2007251869 A1 CA 2650232 A1 CN 101495147 A EP 2023956 A2 KR 20090010112 A US 2009105285 A1	22-11-2007 22-11-2007 29-07-2009 18-02-2009 28-01-2009 23-04-2009
US 2007049622 A1	01-03-2007	US 2008287682 A1	20-11-2008
WO 2008070616 A	12-06-2008	NONE	
WO 2009018238 A	05-02-2009	NONE	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 スチュアート, ダリン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94523, プリザント ヒル, スティーブン サークル
230

Fターム(参考) 4C063 AA03 BB08 CC26 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 BC39 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZB26