

(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2009-502937

(P2009-502937A)

(43) 公表日 平成21年1月29日(2009.1.29)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2008-524094 (P2008-524094)	(71) 出願人	598032106
(86) (22) 出願日	平成18年7月26日 (2006.7.26)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成20年3月13日 (2008.3.13)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/028984		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(87) 国際公開番号	W02007/014250		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
(87) 国際公開日	平成19年2月1日 (2007.2.1)		139-4242, ケンブリッジ, ウ
(31) 優先権主張番号	60/702, 771		ェーバリー ストリート 130
(32) 優先日	平成17年7月26日 (2005.7.26)		130 Waverly Street,
(33) 優先権主張国	米国 (US)		Cambridge, Massachu
(31) 優先権主張番号	60/785, 161		setts O2139-4242, U
(32) 優先日	平成18年3月23日 (2006.3.23)		. S. A.
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	60/830, 257		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成18年7月12日 (2006.7.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 A B Lキナーゼ阻害

(57) 【要約】

本発明は A b I キナーゼの阻害に関する。1つの実施形態において、本発明は、野生型 A b l キナーゼおよび A b l キナーゼの変異型を含む A b l キナーゼを阻害する方法を提供する。別の実施形態において、本発明は、T 3 1 5 I 変異を有する A b l キナーゼを阻害する方法を提供する。1つの実施形態において、本発明は、化合物 I と A b l キナーゼとの接触を含む A b l キナーゼを阻害する方法を提供する。特定の実施形態では、A b l キナーゼは、A b l キナーゼの抑制を必要とする患者の体内にあり、この方法は治療効果のある量の化合物 I を前記患者に投与することを含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 I と A b l キナーゼとを接触させることを包含する、前記 A b l キナーゼを阻害する方法。

【請求項 2】

前記 A b l キナーゼが野生型キナーゼである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 A b l キナーゼが、該 A b l キナーゼの変異型である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 A b l キナーゼの前記変異型が T 3 1 5 I 変異体である、請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 5】

治療上有効量の化合物 I、または薬学的に許容できる前記化合物 I の塩を患者に投与することを包含する、前記患者において C M L を処置する方法。

【請求項 6】

治療上有効量の化合物 I、または薬学的に許容できる前記化合物 I の塩を患者に投与することを包含する、前記患者において A L L を処置する方法。

【請求項 7】

A b l キナーゼの阻害を必要とする患者において、該 A b l キナーゼを阻害する方法であって、治療上有効量の化合物 I を患者に投与することを包含する、方法。

20

【請求項 8】

前記 A b l キナーゼが変異体 A b l キナーゼである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記変異体 A b l キナーゼが T 3 1 5 I 変異体である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

T 3 1 5 I A b l 変異が患者に存在するかどうかを判断し、前記 T 3 1 5 I A b l 変異が存在する場合、化合物 I を前記患者に投与することを包含する、治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は A b l キナーゼの阻害に関する。

30

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

慢性骨髄性白血病 (C M L) は造血幹細胞の悪性障害であり、該障害は 1 0 0 , 0 0 0 人あたり 1 ~ 2 人に影響があり、成人の白血病全体の約 1 5 % を占めている。

【0003】

イマチニブは、C M L の第一線治療法であり、イマチニブの主要な作用メカニズムは、B c r - A b l 融合たんぱく質のチロシン・キナーゼ活性の阻害によるものであることが証明されている。慢性期 C M L 患者の約 9 0 % が、イマチニブに反応し、これらの患者の約 5 0 % が細胞発生を示している (血球カウント数の正常化およびフィラデルフィア染色体の喪失)。残りの 5 0 % は血液学的反応 (フィラデルフィア染色体を保持する血球カウント数の正常化) を示すが、最終的には多くが薬剤に対する一次抵抗に関連した造血要素の再増殖を再発する。(非特許文献 1 : 非特許文献 2)。

40

【0004】

この疾患の進行した芽球期では、イマチニブへの反応は、患者の約 6 0 % まで低減するが、これらの患者のほとんどすべては最後には再発する (非特許文献 2)。抵抗は、通常、B C R - A b l たんぱく質の点変異の選択により生じる。その中で、最も普通の変異は、T 3 1 5 I 変異であり、これが変異集団の約 2 0 % を占めている。その結果、C M L および A L L (急性骨髄性白血病) のコミュニティーを通じて、B c r - A b l 阻害剤を識

50

別する基に対し、かなりの興味があり、該阻害剤はこれらの変異、特に T 3 1 5 I 変異体の活性をブロックすることができる。今までに、7つの A b l 阻害剤が臨床試験まで到達している。これらの内6つは、基質結合ポケットに対して A T P と競合することにより作用する。これらは、通常、野生型 A b l および多発性 A b l の変異に対して良好な活性を示す一方、いずれも T 3 1 5 I 変異体の阻害は示さない。O N O 1 2 3 8 0 は、A b l キナーゼ活性の非 A T P 競合阻害剤であり、T 3 1 5 I 変異体を阻害することが知られている唯一の化合物である。

【 0 0 0 5 】

イマチニブに対する抵抗は、2つのメカニズムの1つ、即ち遺伝子増幅の結果としての B c r - A b l の過剰発現、またはより頻繁にあるが、A b l キナーゼ・ドメイン内の特定の点変異体の選択、のいずれかにより生じると報告されている（非特許文献2）。結晶学的研究により活性化ループが閉鎖立体構造内にある場合、このような化合物が不活性キナーゼ立体構造に結合し、安定化するので、イマチニブがキナーゼの A T P ポケットに結合することが証明された（非特許文献3）。今までに、30以上の点変異体が確認されており、これらの変異体は、たんぱく質と阻害剤との間の相互作用を直接混乱させるか、またはキナーゼの開いた立体構造を安定化することによりイマチニブに対する抵抗力を与える。これは、通常、構成酵素の活性化およびイマチニブ結合に必要な重要な親油性ポケットに欠けているたんぱく質立体構造を生じる（非特許文献4）。最も普通の変異の1つは、残基 3 1 5 におけるスレオニンのイソロイシンへの変化(T 3 1 5 I)であり、これは B c r - A b l 変異の 1 5 ~ 2 0 % を占めている。I 1 - 3 依存性 B a F 3 細胞系における T 3 1 5 I 変異体の形質移入は、マイトジェンがない場合は増殖を促進し、細胞にイマチニブに対する抵抗力を与える（細胞における > 1 0 μ M 対 0 . 6 μ M の生存細胞数の I C 5 0 は野生型 B c r - A b l で形質移入した）（非特許文献2）。

【 0 0 0 6 】

多数の B c r - A b l 阻害剤が確認され、C M L の臨床試験でテストされている（表1を参照のこと）。これらの阻害剤は、通常、野生型 B c r - A b l および多数のイマチニブ耐性変異の両方に対して効能の向上を示すが、この一般的な T 3 1 5 I 変異体に対して活性があると報告された阻害剤はない（非特許文献5）。イマチニブ耐性 C M L で普通観察されるこの特定の変異は、A b l キナーゼを周知の薬剤のすべてに対して耐性にして臨床テストを進行させるので、このデータは非常に有意な所見を表している（表1）。

【 0 0 0 7 】

【 化 1 】

表1

薬剤	会社	標的	臨床病期
SKI-606	Wyeth-Ayerst	Abl, Src	I
BMS354825 (Dasatinib)	Bristol-Myers	Abl, Src	II
AZD0530	Astra Zeneca	Abl, Src	臨床前
AP23464	Ariad	Abl, Src	臨床前
CGP76030	Pfizer	Src	臨床前
AMN107 (Nilotinib)	Novartis	PDGFR, Abl, Kit	I-II

表1．イマチニブ耐性 C M L において現在追跡されている小分子たんぱく質キナーゼ阻害剤（非特許文献5）。

【非特許文献1】C a n c e r C e l l , 2 0 0 2 , 2 , 9 9

【非特許文献2】C a n c e r C e l l , 2 0 0 2 , 2 , 1 1 7

【非特許文献3】S c i e n c e , 2 0 0 0 , 2 8 9 , 1 9 3 8

【非特許文献4】C a n c e r C e l l , 2 0 0 5 , 7 , 1 2 9

【非特許文献5】H a e m a t o l o g i c a , 2 0 0 5 , 9 0 , 5 3 4

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、A b l キナーゼ、A b l キナーゼの変異型、およびA b l キナーゼのT 3 1 5 I 変異型を阻害することができる化合物を求めるニーズがある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

(発明の概要)

本発明は、キナーゼの変異型を含むA b l キナーゼの阻害に関する。1つの実施形態では、本発明はT 3 1 5 I 変異を有するA b l キナーゼの阻害に関する。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

(発明の詳細な説明)

本発明は、野生型A b l キナーゼおよびA b l キナーゼの変異型を含むA b l キナーゼを阻害する方法を提供する。特定の実施形態では、本発明はT 3 1 5 I 変異を有するA b l キナーゼを阻害する方法を提供する。

【0011】

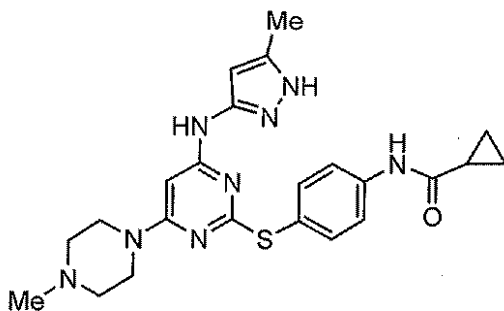
本出願人は、化合物I (V X - 6 8 0、またはM K - 0 4 5 7とも呼ばれる) が、それぞれ、3 0 および4 2 n Mの阻害定数を有する、野生型キナーゼ活性とT 3 1 5 I 変異体との両方の強力な阻害剤であることを実証した。化合物Iは、現在臨床試験のフェーズIにあるたんぱく質キナーゼのA u r o r a ファミリーの強力な小分子阻害剤である。化合物Iは、テストした6 0 以上の他のたんぱく質キナーゼに対し、選択性が優れているが、F l t - 3 (急性骨髄性白血病において構造的に普通に活性化された受容体チロシン・キナーゼ) に対してのみ強力な交差反応性を有する(C e l l M o l L i f e S c i , 2 0 0 4 , 6 1 , 2 9 3 2 ; M i n i R e v M e d C h e m , 2 0 0 4 , 4 , 2 5 5)。化合物Iは、インビトロでアポトーシス細胞死、A M L および結腸癌の異種移植片動物モデル(それぞれ、H L - 6 0 およびH c t 1 6 6) における、よく耐えられる用量にてピボで腫瘍緩解を引き起こす(N a t M e d , 2 0 0 4 , 1 0 , 2 6 2)。

20

【0012】

【化2】

30



化合物 I

40

化合物Iは、組み換え精製A b l キナーゼの非常に強力な阻害剤であり、キナーゼ活性は3 0 n Mの阻害定数(K i)を有する。これは、0 . 6 n MのA u r o r a - A、1 8 n MのA u r o r a - B、4 . 6 n MのA u r o r a - C、および3 0 n MのF l t - 3の各K iと同等である(N a t M e d , 2 0 0 4 , 1 0 , 2 6 2)。化合物Iは、イマチニブに結合したA b lの立体構造を連想するA u r o r a - Aの立体構造に結合する。

【0013】

したがって、本発明の1つの実施形態は化合物IとA b l キナーゼとの接触を含むA b l キナーゼを阻害する方法を提供する。

【0014】

特定の実施形態では、A b l キナーゼは、A b l キナーゼの抑制を必要とする患者の体

50

内にあり、この方法は治療効果のある量の化合物 I を前記患者に投与することを含む。

【0015】

本発明は、CMLの患者を処置する方法も提供し、この方法は治療効果のある量の化合物 I、または治療上許容できる化合物 I の塩を前記患者に投与することを含む。

【0016】

本発明は、ALLの患者を処置する方法も提供し、この方法は治療効果のある量の化合物 I、または治療上許容できる化合物 I の塩をその患者に投与することを含む。

【0017】

さらに、化合物 I は最も普通のイマチニブ耐性 A b l 変異体 (T 3 1 5 I) の非常に強力な阻害剤である。組み換えたんぱくに対する非常に強力な阻害作用が、42 nM の推定 K i に対応する 70 nM の I C 5 0 を測定した場合に観察され (残留酵素活性は、K m に関する 17 μ M の値を用いてタイトな結合の阻害に関する M o r r i s o n の式に再適合した)、これは観察された野生型 A b l に対する阻害作用と同等である。

10

【0018】

化合物 I は患者にインビボで有効であることも証明されている (実施例 7 を参照のこと) 。

【0019】

したがって、本発明の特定の実施形態では、A b l キナーゼは野生型キナーゼである。他の実施形態では、A b l キナーゼは A b l キナーゼの変異型である。さらに他の実施形態では、A b l キナーゼの変異型は T 3 1 5 I 変異体である。

20

【0020】

本発明は、T 3 1 5 I A b l 変異が患者 (特に、CML または ALL の患者) に存在するかどうかを判断するステップ、T 3 1 5 I A b l 変異が存在するならば、化合物 I をその患者に投与するステップを含む治療方法も提供する。

【0021】

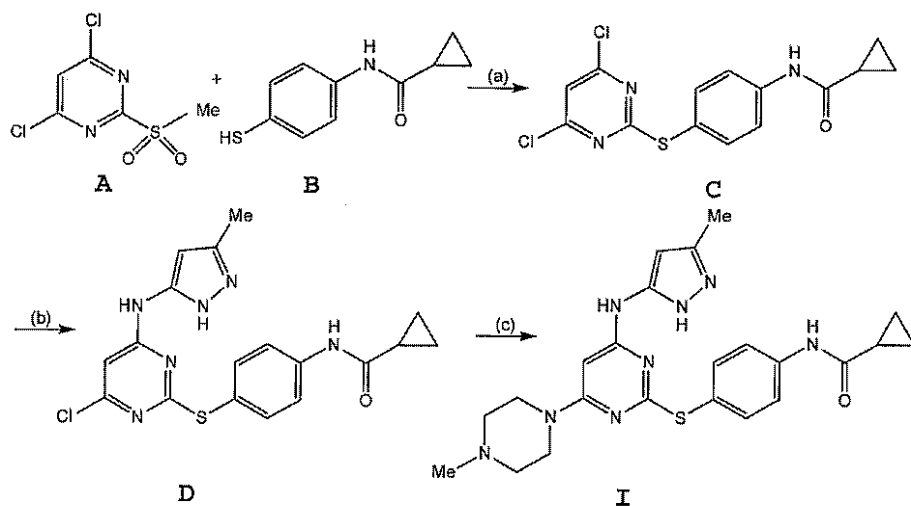
化合物 I は、一般的スキームおよび本明細書の実施例により合成してよい (引用により本明細書に組み込まれている国際公開第 0 4 / 0 0 0 8 3 3 号も参照のこと) 。さらに、化合物 I は当業者に周知の方法により合成してよい。

【0022】

【化 3】

30

一般的スキーム



40

別の実施形態では、本発明は化合物 I および薬学的に許容できる担体、アジュバントまたは媒体を含む薬剤組成物を提供する。

【0023】

「薬学的に許容できる担体、アジュバントまたは媒体」は、これらと処方される化合物

50

の薬理学的活性を破壊しない毒性のない担体、アジュバントまたは媒体を意味している。本発明の組成物において使用してよい薬学的に許容できる担体、アジュバントまたは媒体には、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清たんぱく質、ホスフェート類などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素ジナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウムなどの塩類または電解質、亜鉛塩類、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニル・ピロリドン、セルロース質物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン・ポリオキシプロピレン・ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂を含むがこれらに限定されない。

10

【0024】

化合物Ⅰの薬学的に許容できる塩類には、薬学的に許容できる無機および有機の酸および塩基から導かれた塩類がある。適切な酸の塩類の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファール酸塩、カンファールスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシルスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミスルフェート、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、蔞酸塩、パルモエート、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、こはく酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩およびウンデカン酸塩がある。それ自身は薬学的に許容できないが、蔞酸のように化合物Ⅰおよび化合物Ⅰの薬学的に許容できる酸付加塩類を取得する場合に中間体として有用な塩類の調製に使える酸もある。

20

【0025】

適切な塩基から導かれた塩類には、アルカリ金属（例えば、ナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび $N^+(C_1 - 4 \text{ アルキル})_4$ の塩類がある。本発明は、化合物Ⅰの塩基性窒素含有基の4級化も想定している。このような4級化により、水溶性または油溶性または分散性の産物が得られる。

30

【0026】

化合物Ⅰの特定の塩類の実施例については、国際公開第04/000833号を参照のこと。

【0027】

本発明の組成物は、経口、非経口、即ち、吸入スプレー、局所的、即ち、直腸、鼻、頬から口腔に、膣、または埋め込み容器を介して投与してよい。本明細書で使われている用語「非経口」は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内の注射または注入の技法を含む。これらの組成物は、経口、腹腔内または静脈内に投与するのが好ましい。本発明の組成物の無菌注入形態は、水性または油性の懸濁液でよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて当業者に周知の技法により処方してよい。無菌の注入製剤は、例えば、1, 3-ブタンジオール溶液として、毒性のない非経口的に許容できる希釈剤または溶媒中の無菌の注入可能な溶液または懸濁液であってもよい。用いてよい許容できる媒体および溶媒の中には、水、リンガー溶液および塩化ナトリウム等張溶液がある。さらに、無菌の固定油は、通常、溶媒または懸濁媒体として使われる。

40

【0028】

このために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む無菌性の固定油が使われる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容できる油、特にこれらのポリオキシエチル化体として、注入物質の調製において有用である。これらの油の溶液または懸濁液は、カルボキシメチル・セル

50

ローズまたは類似の分散剤などの長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含んでもよく、これらの分散剤はエマルジョンおよび懸濁液を含む薬学的に許容できる剤形の処方に通常使用される。Tween、Spanおよび他の乳化剤または生体利用効率エンハンサーなどの通常使われる他の界面活性剤は、薬学的に許容できる固体、液体の製造に使われ、あるいは他の剤形が製剤のためにも使われる。

【0029】

本発明の薬学的に許容できる組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含むがこれらに限定されない経口的に許容できる剤形として経口投与してよい。経口投与する錠剤の場合、普通に使われる担体には乳糖およびとうもろこしの澱粉がある。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も、通常、添加される。カプセルを経口投与する場合、有用な希釈剤には乳糖および乾燥とうもろこしの澱粉がある。経口投与で使用するために水性懸濁液が必要な場合は、活性成分は乳化剤および懸濁液と併用される。望ましいならば、特定の甘味剤、着香剤または着色剤も添加してよい。

10

【0030】

一方、本発明の薬学的に許容できる組成物は、直腸投与のために坐薬の形で投与してよい。これらは、適切な刺激性のない賦形剤と薬剤とを混合して調製することができ、該賦形剤は室温で固体であるが、直腸の温度では液体であり、したがって、直腸で溶けて薬物を放出することになる。この種の物質には、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールがある。

20

【0031】

本発明の薬学的に許容できる組成物は、特に処置の標的が、眼、皮膚、または下部消化管の疾患を含み、局所塗布により容易に接近できるエリアまたは臓器を含む場合は、局所的に投与してもよい。適切な局所製剤は、これらのエリアまたは臓器の各々について容易に調製される。

【0032】

下部消化管の局所塗布は、直腸坐薬製剤（上を参照のこと）または適切な浣腸製剤にて行うことができる。局所経皮貼布も使用してよい。

【0033】

局所塗布では、薬学的に許容できる組成物は、1つまたはそれ以上の担体中に懸濁または溶解された活性成分を含む適切な軟膏として処方することができる。化合物Iの局所投与のための担体は、鉱油、液体ペトロラタム、白色ペトロラタム、プロピレン・グリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン・コンパウンド、乳化ワックスおよび水を含むがこれらに限定されない。一方、薬学的に許容できる組成物は、1つまたはそれ以上の薬学的に許容できる担体に懸濁または溶解された活性成分を含む適切なローションまたはクリームとして処方することができる。適切な担体は、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステル・ワックス、セテアリール・アルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水を含むがこれらに限定されない。

30

【0034】

眼科で使用する場合、薬学的に許容できる組成物は、等張性でpHを調節した無菌の食塩水中で微細な懸濁液として、または好ましくは、等張性でpHを調節した無菌の食塩水溶液として処方してよい。塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤は入れてもよいし、入れなくてもよい。一方、眼科で使用する場合、薬学的に許容できる組成物は、ペトロラタムなどの軟膏として処方してもよい。

40

【0035】

本発明の薬学的に許容できる組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入により投与してもよい。この種の組成物は、薬学的製剤の技術分野において周知の技法により調製され、ベンジルアルコール、または他の適切な保存剤、生物学的利用率を高めるための吸収促進剤、フッ化炭素、および/または他の普通の可溶化剤または分散剤を用いて、食塩水溶液として調製してもよい。

50

【 0 0 3 6 】

本発明の薬学的に許容できる組成物は、経口投与するために処方されるのが最も好ましい。

【 0 0 3 7 】

一方、本発明の薬学的に許容できる組成物は静注用に処方される。

【 0 0 3 8 】

単一剤形として組成物を作るために担体物質と併用してよい化合物 I の量は、処置を受ける宿主、特定の投与モードにより変わる。0.01 - 100 mg / kg (体重) / 日の用量の化合物がこれらの組成物を受け入れる患者に投与できるように組成物を処方するのが好ましい。

10

【 0 0 3 9 】

化合物 I (V X - 6 8 0 または M K - 0 4 5 7 と呼ばれる) の 2 0 m g / m L 乳酸製剤は、次のステップに従って調製してもよい。即ち、2.0 g の乳酸 (L - 乳酸、D - 乳酸またはラセミ混合物のいずれか) を 1 0 0 m L の容積のフラスコに計りとり、2 0 m g / m L の濃度の乳酸水溶液を調製する。次いで、2 0 0 m g の化合物 I を 1 0 m L の容積のフラスコに計りとり、約 8 m L の 2 0 m g / m L の乳酸溶液を 1 0 m L の容積のフラスコに添加する。次いで、適切な量の砂糖を添加する (例えば、所望のトニシティーによって 1 5 m g / m L、5 0 m g / m L または 1 0 0 m g / m L)。薬剤がすべて溶解するまでこの溶液を撹拌する。2 0 m g / m L の乳酸溶液を用いてこの溶液を 1 0 m L の容積にし、可溶化を助長するのに必要な pH に調節する。

20

【 0 0 4 0 】

化合物 I の 2 0 m g / m L 乳酸製剤 (大規模製造) は、次のステップに従って調製してもよい。バッチ重量の 8 0 % に等しい注入用の水を適切な混合容器に入れる。2 0 m g / m L に等しい簡易検査に必要な量の乳酸 (L - 乳酸、D - 乳酸またはラセミ混合物のいずれか) を添加し、確実に均一になるまで混合する。遊離塩基の 2 0 m g / m L に等しい化合物 I を該容器に添加し、混合し、溶解する。適切な量の砂糖 (例えば、所望のトニシティーによって 1 5 m g / m L、5 0 m g / m L または 1 0 0 m g / m L) を該容器に添加し、混合し、溶解する。必要に応じて、pH を調節する。注射用の水を用いてそのバッチを最終重量に合わせる。無菌フィルターでろ過し、ろ過した製剤を適切な無菌受器に集める。適切に分類したエリアにおいて無菌技法を用いて適切な小瓶に製剤を入れて、栓をする。キャップをし、要求に応じて産物を最終的に滅菌する。該製剤を適切な温度条件で貯蔵する。

30

【 0 0 4 1 】

注射用無菌水を用いて再構成するために、凍結乾燥した粉末製剤は次のようなステップに従って調製すればよい。注射用水、即ち U S P の最終バッチ重量の約 9 0 % を、風袋を計った清浄な撹拌容器に入れる。特定量のマニトール、即ち U S P を添加し、少なくとも 1 5 分間撹拌して溶解させる。特定の量の化合物 I の硫酸塩を添加し、少なくとも 3 0 分間撹拌し溶解させる。注入水、即ち U S P を最終バッチ重量に加える。この典型的な処方では、最終バッチの組成は次のような比率になっている。

40

【 0 0 4 2 】

【 化 4 】

成分	mg/mL	mg/小瓶
化合物 I 硫酸塩	12.1	91.0
(等価な遊離塩基として)	(10.0)	(75.0)
マニトール	50	375
注入用水	1.0 mL までの適量	7.5 mL までの適量

このようにして調製した溶液を 2 2 ℃ へ冷却し、0.22 μm の滅菌フィルターでろ過し

50

て、適切な滅菌容器に入れる。冷凍乾燥して白色粉末を形成する。

【0043】

化合物Ⅰ硫酸塩（乾燥粉末）は、次のようなステップに従って調製してもよい。化合物Ⅰのエタノール溶液に70で（遊離塩基7mg/ml）に、1当量の濃硫酸を添加する。反応混合物をこの温度で10分間攪拌する。冷却後、ろ過して沈殿を集め、真空オーブン中50で一晩乾燥する。

【0044】

当然のことながら、個々の患者の用量および処置計画は、用いた化合物の活性、年齢、体重、総合的な健康状態、性別、食事、投与回数、排出回数、薬剤の組み合わせ、担当医の判断、および処置される疾患の重篤度を含む種々の要因に左右される。組成物中の本発明の化合物の量は、該組成物中の個々の化合物により変動する。

10

【0045】

例えば、化合物Ⅰは、1日につき800mgまで投与することができる。化合物Ⅰは、1日1回（QD）、あるいは1日2回（BID）または3回（TID）など1日の用量を複数回に分割して投与することができる。化合物Ⅰは、800mgまで、例えば、200mg、300mg、400mg、600mgまたは800mg、の1日総用量にて投与することができ、1日総用量は1日1回または上で説明したように複数回に分けて投与することができる。

【0046】

さらに、投与は、連続的、即ち毎日、または断続的に行うことができる。本明細書で使われている用語「断続的」または「断続的に」は、規則的または不規則的な間隔にて停止および開始することを意味している。例えば、化合物Ⅰの断続的な投与は、1週につき1～6日投与することを意味、またはサイクルで投与（2～8週連続して毎日投与し、次いで1週間まで投与しない休止期間がある）または隔日投与を意味してよい。

20

【0047】

化合物Ⅰは、25～4000mg/m²の間の1日総用量にて患者に投与してよい。1つの実施形態では、処置プロトコルは、約200mg～約600mgの範囲の1日総用量にて、1日に1回、2回または3回、連続的に投与（即ち、毎日）することを含む。

【0048】

別の実施形態では、処置プロトコルは、約200mg～約600mgの範囲の1日総用量にて、1日に1回、2回または3回、1週に3～5日断続的に投与することを含む。

30

【0049】

別の特定の実施形態では、化合物Ⅰは、400mgの用量にて1日1回または200mgの用量にて1日2回連続的に投与する。

【0050】

別の特定の実施形態では、化合物Ⅰは、1週に3日、400mgの用量にて1日1回または200mgの用量にて1日2回断続的に投与する。

【0051】

別の特定の実施形態では、化合物Ⅰは、1週に4日、400mgの用量にて1日1回または200mgの用量にて1日2回断続的に投与する。

40

【0052】

別の特定の実施形態では、化合物Ⅰは、1週に5日、400mgの用量にて1日1回または200mgの用量にて1日2回断続的に投与する。

【0053】

別の特定の実施形態では、化合物Ⅰは、600mgの用量にて1日1回、300mgの用量にて1日2回または200mgの用量にて1日3回連続的に投与する。

【0054】

別の特定の実施形態では、化合物Ⅰは、1週に3日、600mgの用量にて1日1回、300mgの用量にて1日2回または200mgの用量にて1日3回断続的に投与する。

【0055】

50

別の特定の実施形態では、化合物 I は、1 週に 4 日、600 mg の用量にて 1 日 1 回、300 mg の用量にて 1 日 2 回または 200 mg の用量にて 1 日 3 回断続的に投与する。

【0056】

別の特定の実施形態では、化合物 I は、1 週に 5 日、600 mg の用量にて 1 日 1 回、300 mg の用量にて 1 日 2 回または 200 mg の用量にて 1 日 3 回断続的に投与する。

【0057】

さらに、化合物 I は、二三週間連続的に上で説明したスケジュールのいずれかに従って投与し、次いで休止期間をとってよい。例えば、化合物 I は、2 ~ 8 週間上で説明したスケジュールのいずれか 1 つに従って投与し、次いで 1 週間休止するか、または 1 週間に 3 ~ 5 日 300 mg の用量にて 1 日に 2 回投与してよい。別の特定の実施形態では、化合物 I は、2 週間連続して 1 日に 3 回投与し、次いで、1 週間休止する。

10

【0058】

患者は、1 日につき 3 ~ 1500 mg / m²、例えば、1 日につき約 3、30、60、90、180、300、600、900、1200 または 1500 mg / m²、供給するのに十分な量の化合物 I を静脈内に投与される。このような量は、多数の適切な方法、例えば、多量の低濃度化合物 I を 1 つの長期間の間または 1 日に数回投与されてよい。この程度の量は、1 またはそれ以上の連続した日数の間、断続した日々または 1 週（7 日間）あたりにこれらを組み合わせた方法で投与できる。

【0059】

代わりに、低容積で高濃度の化合物 I を、短期間、例えば、1 日またはそれ以上の日数について 1 日に 1 度、連続的に、断続的に、または 1 週（7 日間）につきこれらの組み合わせで、投与することができる。例えば、1 日につき 300 mg / m² の用量を、1 つの処置につき連続 5 日間、合計 1500 mg / m² を投与することができる。別の投与計画では、連続日数はやはり 5 日で、2 週か 3 週連続して処置し、処置全体では 3000 mg / m² および 4500 mg / m² を投与することができる。

20

【0060】

ある実施形態では、化合物 I は、サイクル継続期間 14 - 21 日または 21 - 28 日毎に、24 - 64 mg / m² / hr にて 5 日間連続注入する間に静注することができる。別の実施形態では、化合物 I は、サイクル継続期間 14 - 21 日または 21 - 28 日毎に、6 - 12 mg / m² / hr にて 5 日間連続注入する間に静注することができる。別の実施形態では、化合物 I は、サイクル継続期間 14 - 21 日または 21 - 28 日毎に、8 - 10 mg / m² / hr にて 5 日間連続注入する間に静注することができる。別の実施形態では、化合物 I は、14 - 21 日毎に 32 - 200 mg / m² / hr にて 24 時間注入する間に静注することができる。別の実施形態では、化合物 I は、14 - 21 日毎に 32 - 64 mg / m² / hr にて 24 時間注入する間に静注することができる。別の実施形態では、化合物 I は、14 - 21 日毎に 8 - 12 mg / m² / hr にて 48 時間注入する間に静注することができる。別の実施形態では、化合物 I は、14 - 21 日毎に 32 - 200 mg / m² / hr にて 6 時間注入する間に静注することができる。

30

別の実施形態では、化合物 I は、14 - 21 日毎に 32 - 64 mg / m² / hr にて 6 時間注入する間に静注することができる。別の実施形態では、化合物 I は、14 - 21 日毎に 32 - 200 mg / m² / hr にて 3 時間注入する間に静注することができる。別の実施形態では、化合物 I は、14 - 21 日毎に 32 - 64 mg / m² / hr にて 3 時間注入する間に静注することができる。

40

【0061】

複数の実施形態では、投与計画は併用してもよい。ある実施形態では、化合物 I は、2 週間毎に 5 日程度注入する第 1 の特定サイクルの用量レベルまたは投与速度にて投与してよく、3 ヶ月程度の初期投与期間が過ぎると、次いで、維持療法のために毎月 1 日の注入程度の第 2 特定サイクルによる投与が続く。

【0062】

通常、約 1.0 mg / mL ~ 約 10 mg / mL の間、例えば、2.0 mg / mL、3.

50

0 mg / mL、4 . 0 mg / mL、5 . 0 mg / mL、6 . 0 mg / mL、7 . 0 mg / mL、8 . 0 mg / mL、9 . 0 mg / mLおよび10 mg / mLの濃度の化合物Iを含む静注用製剤を調製してよく、上で説明した用量を実現する量として投与してよい。1つの実施例では、その日の総用量が約300 ~ 約1500 mg / m²の間になるように十分な容積の静注製剤を患者に1日で投与することができる。

【0063】

化合物Iの特定の用量および処方計画の1つまたはそれ以上のいずれかは、併用療法で使用するべき抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤の1つまたはそれ以上のいずれかにも適用できる。

【0064】

その上、抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤の特定の用量および処方計画は、さらに、変動し、最適用量、投薬計画および投薬のルートは、使用される特定の抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤に基づいて決められるであろう。

【0065】

もちろん、化合物Iの投薬ルートは、抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤の投薬ルートとは無関係である。ある実施形態では、化合物Iの投与は経口投与である。別の実施形態では、化合物Iの投与は静注である。したがって、これらの実施形態によると、化合物Iは経口投与または静注され、第2の薬剤（抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤）は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮的に、舌下、筋肉内、直腸、気管支を経て、鼻内、リボソームと共に、吸入により、腔内に、眼球内、カテーテルまたはステントによる局所供給により、皮下、adiposal内、関節内、髄腔内に投与されるか、または放出の遅い剤形として投与される。

【0066】

さらに、化合物Iおよび抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤は、同じ投与モード、即ち両方の薬剤を例えば、経口投与、静注により投与してよい。しかし、化合物Iを1つの投与モード、例えば、静注により投与すること、および抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤を、別の投与モード、例えば、経口投与または上述の投与モードのいずれか1つにより投与することも本発明の範囲内にある。

【0067】

第1の処置操作、化合物Iの投与は、1)第2処置操作、即ち、抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤の投与前、2)抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤による処置の後、3)抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤による処置と同時に、または4)これらの処置の組み合わせで起こりうる。例えば、総処置期間は、化合物Iについて決めることができる。抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤は、化合物Iによる処置の開始前または後に投与することができる。さらに、抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤による処置は、化合物I投与期間に投与することができるが、化合物I処置期間全体にわたり行う必要はない。

【0068】

化合物Iは、抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤の作用と共に、がんの処置に有効な用量を実現する投与計画に従って投与することができる。

【0069】

化合物Iの投与の具体的な実施例については、実施例7を参照のこと。

【0070】

特定の状態、処置または予防されるべき疾患により、その状態を処置または予防するために通常投与される追加の薬剤が、本発明の組成物中に存在してもよい。一部の実施形態では、追加の薬剤を必要とする患者を処置するために、追加の薬剤は化合物Iと同時に投与してもよいし、または化合物Iと逐次的に投与してもよい。一部の実施形態では、追加

10

20

30

40

50

の薬剤を必要とする患者に、第1の処置操作において化合物Iの第1の量を投与し、次いで第2の処置操作において第2の量の追加の薬剤を投与する。一部の実施形態では、該追加の薬剤は、抗がん剤、抗増殖剤、化学療法剤またはBcr - Abl阻害剤から選択される。第1および第2の処置は、共に、治療上有効量を含む。

【0071】

一部の実施形態では、化合物Iの投与は経口投与である。他の実施形態では、化合物Iの投与は静注である。本明細書で使われている追加の薬剤は、特定の疾患または状態を処置または予防するために通常投与され、「処置される疾患または状態に対して適切」であるとされている。

【0072】

例えば、化学療法剤または他の抗増殖剤は、増殖疾患およびがんを処置するために化合物Iと併用されてよい。周知の化学療法剤の実施例には、Gleevec（商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タクソール、インターフェロン、および白金誘導体を含むがこれらに限定されない。

【0073】

本発明の独創的な抗癌剤と併用されてよい他の治療法または抗癌剤には、外科手術、放射線療法（ほんの少し例を挙げると、ガンマ線、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、プロトン療法、近接照射療法、および2～3例を挙げると体系的放射性同位元素）、内分泌療法、生物反応修飾物質（2～3例を挙げると、インターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子（TNF））、発熱療法と凍結療法、副作用を弱める薬剤（例えば、制吐薬）、およびアルキル化薬（メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イフォスファミド）、代謝拮抗物質（メトトレキサート）、プリン拮抗薬およびピリミジン拮抗薬（6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビル、ゲムシタビン）、紡錘体毒（ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル）、ポドフィロトキシン（エトポシド、イリノテカン、トポテカン）、抗生物質（ドキソルビシン、ブレオマイシン、ミトマイシン）、ニトロソウレア（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン（シスプラチン、カルボプラチン）、酵素（アスパラギナーゼ）、およびホルモン（タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、およびメゲストロール）、Gleevec（商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾン、およびシクロホスファミドを含むがこれらに限定されない他の承認された化学療法薬がある。最近の癌の治療に関するより総合的な論議については、<http://www.nci.nih.gov/>、<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>のFDAが承認した腫瘍学の薬剤のリスト、およびメルクマニュアル17版1999を参照のこと。なお、これらの内容は引用により本明細書に組み込まれている。

【0074】

1つの実施形態では、Bcr - Abl阻害剤は、増殖疾患および癌を治療するためにGleevec（商標）と併用してよい。

【0075】

別の実施形態では、Bcr - Abl阻害剤は、増殖疾患および癌を処置するためにGleevec（商標）と併用してよく、該Bcr - Abl阻害剤は、SKI - 606、BMS354825、AZD0530、AP23464、CGP76030およびAMN107から選択される。

【0076】

別の実施形態では、野生型Ablキナーゼの阻害剤は、増殖疾患および癌を処置するためにGleevec（商標）と併用してよい。

【0077】

別の実施形態では、変異体Ablキナーゼの阻害剤は、増殖疾患および癌を処置するためにGleevec（商標）と併用してよい。

10

20

30

40

50

【0078】

別の実施形態では、T315I Ablキナーゼの阻害剤は、増殖疾患および癌を処置するためにSKI-606、BMS354825、AZD0530、AP23464、CGP76030、AMN107およびGleevec（商標）から選択されるBcr-Ablの阻害剤と併用してよい。

【0079】

別の実施形態では、T315I Ablキナーゼの阻害剤は、CMLおよびALLを処置するためにSKI-606、BMS354825、AZD0530、AP23464、CGP76030、AMN107およびGleevec（商標）から選択されるBcr-Ablの阻害剤と併用してよい。

10

【0080】

別の実施形態では、T315I Ablキナーゼの阻害剤は、増殖疾患および癌を処置するためにGleevec（商標）と併用してよい。

【0081】

別の実施形態では、T315I Ablキナーゼの阻害剤は、増殖疾患および癌を処置するためにSKI-606、BMS354825、AZD0530、AP23464、CGP76030、AMN107およびGleevec（商標）から選択されるBcr-Ablの阻害剤と併用してよく、該T315I阻害剤は化合物Iである。

【0082】

別の実施形態では、T315I Ablキナーゼの阻害剤は、CMLおよびALLを処置するためにSKI-606、BMS354825、AZD0530、AP23464、CGP76030、AMN107およびGleevec（商標）から選択されるBcr-Ablの阻害剤と併用してよく、該T315I阻害剤は化合物Iである。

20

【0083】

別の実施形態では、T315I Ablキナーゼの阻害剤は、増殖疾患および癌を処置するためにGleevec（商標）と併用してよく、該T315I阻害剤は化合物Iである。

【0084】

別の実施形態では、T315I Ablキナーゼの阻害剤は、CMLおよびALLを処置するためにGleevec（商標）と併用してよく、該T315I阻害剤は化合物Iである。

30

【0085】

別の実施形態では、T315I Ablキナーゼの阻害剤は、CMLを処置するためにGleevec（商標）と併用してよく、該T315I阻害剤は化合物Iである。

【0086】

別の実施形態では、化合物Iは、白血病を処置する場合、ダスチニブ（BMS354825）と併用してもよい。

【0087】

別の実施形態では、化合物Iは、CMLを処置する場合、ダスチニブ（BMS354825）と併用してもよい。

40

【0088】

別の実施形態では、化合物Iは、T315I CMLを処置する場合、ダスチニブ（BMS354825）と併用してもよい。

【0089】

別の実施形態では、化合物Iは、ALLを処置する場合、ダスチニブ（BMS354825）と併用してもよい。

【0090】

別の実施形態では、化合物Iは、フィラデルフィア+ALLを処置する場合、ダスチニブ（BMS354825）と併用してもよい。

【0091】

50

別の実施形態では、化合物 I は白血病を処置する場合ニロチニブ (AMN107) と併用してよい。

【0092】

別の実施形態では、化合物 I は CML を処置する場合ニロチニブ (AMN107) と併用してよい。

【0093】

別の実施形態では、化合物 I は T315I CML を処置する場合ニロチニブ (AMN107) と併用してよい。

【0094】

別の実施形態では、化合物 I は ALL を処置する場合ニロチニブ (AMN107) と併用してよい。

10

【0095】

別の実施形態では、化合物 I はフィラデルフィア + ALL を処置する場合ニロチニブ (AMN107) と併用してよい。

【0096】

本発明の組成物に存在する追加の薬剤の量は、唯一の薬剤としてその薬剤を含む組成物として通常投与される量と同じ程度になる。ここで開示した組成物中の追加の薬剤の量は、治療上唯一の活性な薬剤としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約 50 ~ 100 % の範囲にあるのが好ましい。

【0097】

20

化合物 I が追加の薬剤と併用されるならば、追加の薬剤は同じ (即ち、単一の) 剤形または別の剤形として使用してよい。

【0098】

本明細書で説明した発明をより完全に理解できるように、以下の実施例を説明する。当然のことであるが、これらの実施例は説明のためだけのものであり、いかなる方法においても、本発明を限定するものと解釈してはならない。

【実施例】

【0099】

実施例 1 - 4 は、上の一般的スキームの化合物に関連する。

【0100】

30

実施例 1

4, 6 - ジクロロピリミジン - 2 - メチルスルホン (A) :

Koppell et al, JOC, 26, 1961, 792 に記載の方法にほぼ類似した方法により、次のようにして調製した。ジクロロメタン (1 L) の 4, 6 - ジクロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン (50 g, 0.26 mol) の攪拌溶液に、0 で、メタ - クロロパーオキシ安息香酸 (143.6 g, 0.64 mol) を 20 分かけて添加した。この溶液を室温まで加温し、4 時間攪拌した。この混合物をジクロロメタン (1.5 L) で希釈し、次いで、逐次的に 50 % Na₂S₂O₃ / NaHCO₃ 溶液 (2 × 200 ml)、飽和 NaHCO₃ 溶液 (4 × 300 ml)、および塩水 (200 ml) で処理し、乾燥 (MgSO₄) した。溶媒は真空下で除去し、灰白色の固体を得、この固体を EtOAc (1 L) に再溶解し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (3 × 300 ml)、および塩水 (100 ml) で逐次的に処理し、乾燥 (MgSO₄) した。溶媒は真空下で除去し、標記化合物 (A) を白色固体 (55.6 g, 収率 96 %) として得た。

40

【0101】

【化 5】

¹H NMR CDCl₃ δ 3.40 (3H, s, CH₃), 7.75 (1H, s, ArH).

実施例 2

シクロプロパンカルボン酸 [4 - (4, 6 - ジクロロ - ピリミジン - 2 - イルスルファニル) - フェニル] - アミド (C) :

50

t - ブタノール (3 0 0 m l) 中化合物 A (1 0 g , 4 4 . 0 4 m m o l) およびシクロプロパンカルボン酸 (4 - メルカプト - フェニル) - アミド (B , 8 . 5 1 g , 4 4 . 0 4 m m o l) の懸濁液を、排気によりガス抜きし、窒素を勢いよく流した。この混合物を窒素雰囲気下 9 0 ° で 1 時間攪拌し、次いで、真空下で溶媒を除去した。残留物を酢酸エチル (6 0 0 m l) に溶解し、炭酸カリウムと塩化ナトリウムとを含む水溶液で洗浄した。有機抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、低容積になるまで濃縮し、結晶を析出させた。生成物 C は、無色の結晶 (1 1 . 1 5 g , 7 4 %) として集めた。

【 0 1 0 2 】

【化 6】

$^1\text{H-NMR DMSO-d}_6, \delta$

10

0.82-0.89 (4H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 7.55 (2H, d), 7.70-7.76 (3H, m), 10.49 (1H, s);

M+H, 340.

実施例 3

シクロプロパンカルボン酸 { 4 - [4 - クロロ - 6 - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルスルファニル] - フェニル } アミド (D) :

ジメチルホルムアミド (6 m l) 中化合物 C (1 . 0 g , 2 . 9 4 m m o l) と 3 - アミノ - 5 - メチルピラゾール (3 1 4 m g , 3 . 2 3 m m o l) との混合物をジイソプロピルエチルアミン (0 . 6 1 4 m l , 3 . 5 3 m m o l) およびヨウ化ナトリウム (5 3 0 m g , 3 . 5 3 m m o l) で処理した。この混合物を窒素雰囲気下 8 5 ° で 4 時間攪拌し、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。この溶液を水 (× 4) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、5 m l まで濃縮し、結晶を析出させると、標記化合物 D (9 2 0 m g , 7 8 %) を無色の結晶として得た。

20

【 0 1 0 3 】

【化 7】

$^1\text{H-NMR DMSO-d}_6, \delta$ 0.80-0.87 (4H, m), 1.77-

1.85 (1H, m), 1.92 (1H, s), 5.24 (1H, br s), 6.47 (1H, br s), 7.55 (2H, d), 7.70-7.80 (2H,

m), 10.24 (1H, s), 10.47 (1H, s), 11.92 (1H, s).

30

実施例 4

シクロプロパンカルボン酸 { 4 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 6 - (5 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - ピリミジン - 2 - イルスルファニル] - フェニル } アミド (I) :

化合物 D (2 . 3 7 3 g , 5 . 9 2 m m o l) を N - メチルピペラジン (1 0 m l) で処理し、この混合物を 1 1 0 ° で 2 時間攪拌した。過剰の N - メチルピペラジンを真空下除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濃縮した。残留物はメタノールから結晶を析出させ、所望の生成物 I (1 . 8 2 g , 6 6 %) の無色の結晶を得た。

40

【 0 1 0 4 】

【化 8】

$^1\text{H-NMR DMSO-d}_6, \delta$ 0.81 (4H, d), 1.79 (1H, m), 2.01 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.30 (4H,

m), 3.35 (マスクされた信号), 5.42 (1H, s), 6.02 (1H, br s), 7.47 (2H, d), 7.69 (2H, d), 9.22

(1H, s), 10.39 (1H, s), 11.69 (1H, s).

実施例 5

A b 1 キナーゼ活性阻害アッセイおよび阻害定数 K_i の測定

化合物は、標準連結酵素システムを用いて N - 末端が切断された (2 7) A b 1 キナ

50

ーゼ活性を阻害する化合物の濃度について選別された (Fox et al., *Protein Sci.*, 7, pp. 2249 (1998))。反応は、100 mM の HEPES (pH 7.5), 10 mM の $MgCl_2$, 25 mM の NaCl, 300 μM の NADH, 1 mM の DTT および 3% DMSO を含む溶液で行った。アッセイ中の最終基質濃度は、110 μM の ATP (ミズーリ州セントルイスの Sigma Chemicals) および 70 μM の ペプチド (カリフォルニア州サニーベールの American Peptide, EAIYAAPFAKKK) であった。反応は、30 および 21 nM の Abl キナーゼで行った。連結酵素システムの成分の最終濃度は、2.5 mM の ホスホエノールピルベート、200 μM の NADH、60 $\mu g/ml$ の ピルベート・キナーゼおよび 20 $\mu g/ml$ の 乳酸脱水素酵素であった。

10

【0105】

アッセイの緩衝原液は、ATP は例外であるが、上にリストしたすべての試薬および興味のあるテスト化合物を含むものを調製した。アッセイの緩衝原液 (60 μl) は、通常、0.002 μM ~ 30 μM の範囲にある最終濃度の興味のあるテスト化合物を 2 μl 入れた 96 の ウェル・プレートにて 30 で 10 分間培養した。通常、12 ポイント・タイトレーションを、ドーター・プレートにおいて DMSO を用いたテスト化合物の連続希釈法 (化合物原液 1 mM から) により調製した。反応は、5 μl の ATP を添加して開始した (最終濃度 110 μM)。反応速度は、30 で 10 分以上 Molecular Devices Spectramax プレート・リーダー (カリフォルニア州サニーベール) を用いて得た。Ki 値は、非線形回帰を用いて阻害剤濃度の関数として残りの速度データから決めた (カリフォルニア州サンディエゴ, Graphpad Software, Prism 3.0)。

20

【0106】

実施例 6

変異体 Abl キナーゼ (T315I) 活性阻害アッセイおよび阻害定数 IC50 の測定

アップステート細胞シグナリング溶液におけるヒト Abl の T315I 変異体を阻害する化合物の能力について化合物を選別した (英国、ダンディー)。最終反応容積 25 μl において、ヒト Abl (5 ~ 10 mU) T315I 変異体を、pH 7.0 で 8 mM の MOPS、0.2 mM の EDTA、50 μM の EAIYAAPFAKKK、10 mM の 酢酸マグネシウム, [$-^{33}P$ -ATP] (比活性度約 500 cpm/pmol, 10 mM 最終アッセイ濃度) および 0 - 4 μnM の範囲の最終濃度の興味のあるテスト化合物と共に培養した。この反応は、Mg ATP ミックスの添加により開始された。室温で 40 分間培養後、5 μl の 3% リン酸溶液を添加して反応を停止した。10 μl の反応物を P30 フィルターマット上にスポット状に配置し、75 mM リン酸中で 3 度、メタノール中で 1 度洗浄し、乾燥し、シンチレーション計数した。阻害 IC50 値は、阻害剤濃度の関数としての残留酵素活性の非線形回帰分析から決めた (カリフォルニア州サンディエゴ, Graphpad Software, Prism 3.0)。

30

【0107】

実施例 7

MK-0457 (化合物 I または VX-680 と呼ばれる) の フェーズ I および II の試験は、2005 年 6 月に開始された。適格患者には、初めは難治性の AML または ALL の患者が含まれていた。患者は、2 ~ 3 週間間隔で 5 日の CIV 注入で処置された。MK-0457 の用量は、用量レベルにつき 3 名の患者集団について段階的に上げられた。1 つの用量レベルにおいて最初の 3 名の患者がいずれも最初のサイクル用量限定毒性 (DLT) を経験していないならば、3 名の新たな患者を次のより高い用量レベルに入れた。3 名の患者の内 1 名が第 1 サイクルの DLT を経験したならば、3 名までより多い患者がそれと同じ用量レベルで開始することになる (合計 N = 6)。2 名またはそれ以上が第 1 サイクルの DLT を経験したならば、その用量ではさらなる患者が開始することはない。MTD (6 名の患者の内 2 名未満が第 1 サイクルの DLT を発現した最高の用量レベル) には到達しなかった。新しい各用量レベルは、現在の用量レベルにある患者がすべて注

40

50

入した最後の日から最低 14 日観察された場合にのみ発生し始める。推奨されたフェーズ II 用量 (RP2D) は、かなりの臨床活性が MTD 未満で認められなければ、MTD であると考えられた。

【0108】

キナーゼ・ドメインの BCR - ABL コドン 221 ~ 500 の PCR をベースとする DNA 配列が、変異の検出に使われた。このプロトコルは、MD Anderson Cancer (MDACC) Institutional Review Board により承認され、すべての患者は同意書を提示した。

【0109】

用量レベルは、10、14、18、20 および 28 mg / m² / h について調べた。22 名の評価可能な患者では、潜在的に MK - 0457 に起因する有害事象であるグレード 3 または 4 は認められなかった。研究で処置した T315I BCR - ABL 変異を有する最初の患者は、53 歳の男性で、2001 年 11 月に Ph 染色体陽性の CML と診断され、 $400 \times 10^9 / L$ の白血球を示した。基線核型も、誘導染色体 22 を示した。この患者は、1 日につき 400 mg のイマチニブを用いて処置を開始し、15 ヶ月間の完全な血液学的反応 (CHR) を達成した。2003 年 5 月に、彼は CHR を失い、1 日につき 600 mg のイマチニブを始めた。彼は細胞遺伝学的に大きな緩解を実現できなかった。2003 年 6 月に、ヒドロキシウレアを追加したにも関わらず、白血球は $430 \times 10^9 / L$ であり、その患者について MDACC に問い合わせた。核型は、少数の細胞で複数の Ph 染色体を示した。この患者は、試験中の治療法、即ち幹細胞の移植を辞退し、イマチニブ、ヒドロキシウレアおよびベグ化されたアルファインターフェロンによる治療を 2005 年 3 月まで受けた。この投薬計画では、白血球はコントロールできず、一定の細胞遺伝学的反応は得られなかった。この患者は加速期の CML の状態で MDACC に戻され、2005 年 4 月に 600 mg のニロチニブを 1 日 2 回投与される治療を開始した。この患者は、白血球が一時的に低下し、ヒドロキシウレアの用量を増やすことが必要になり、ニロチニブには明らかに反応しなかったため、これは 2005 年 7 月に中止した。この時点で、この患者は T315I bcr - abl 変異を有することが初めて知らされた。次いで、この患者は、KOS - 953 (17 - アリルアミノ - 17 - デメトキシ・ゲルダナマイシン)、HSP - 90 阻害剤を用いるプロトコルで処置された。(Georgakis GV, Younes A: Heat-shock protein 90 inhibitors in cancer therapy: 17AAG and beyond. Future Oncol 2005; 1: 273 - 81.) この患者は、イマチニブを伴うがヒドロキシウレアの用量を増やす必要がある KOS - 903 の 4 つの治療コースを受けたが、2005 年 10 月にプロトコル治療を停止した。彼は、次いで、2005 年 11 月に 5 日間毎日 12 mg / m² / h C1V の用量にて MK - 0457 を用いた治療を開始した。サイクル 1 の 11 日目に、この患者は、白血球 $0.4 \times 10^9 / L$ 、ヘモグロビン 7.6 g / d l および血小板カウント $31 \times 10^9 / L$ の汎血球減少症であった。これらのカウントは急速に回復し、2 週間後のサイクル 2 の治療の 1 日目には、白血球 $77 \times 10^9 / L$ 、ヘモグロビン 12 g / d l および血小板 $698 \times 10^9 / L$ であった。最初の 4 サイクルにおいて、このパターンは各治療についてカウントの低下を伴い反復され、次いで、サイクル 4 の終わりには血小板カウントが $> 1000 \times 10^9 / L$ になるまで着実に増加させた。なお、サイクル 4 の終わりには、アナグレリド 0.5 mg を 1 日 2 回追加した。サイクル 6 の治療は、2006 年 2 月に 5 日間毎日 16 mg / m² / h C1V の用量にて開始した。サイクル 10 は、2006 年 4 月に 5 日間毎日 20 mg / m² / h C1V の用量にて開始した。その時まで、この患者はアナグレリド治療のない場合正常な血小板カウント有していた。この時点で、その患者はヒドロキシウレアまたはアナグレリド治療がないと正常な完全血球算定を有する慢性期に戻っていた。正常な完全血球算定は、先行の 3 年間に於いては不可能であった。この患者は、3 ~ 4 週間の間隔で MK - 0457 の治療を続けている。T315I クローンは、主として Ph 染色体陽性であり続けている骨髓において優勢であり続けている。

10

20

30

40

50

【0110】

試験的に処置した T315I bcr-abl 変異を有する第2の患者は、33歳の女性で、1997年にPh陽性CMLを有すると診断されていた。彼女は初めヒドロキシウレアとアルファインターフェロンのみで6ヶ月間治療を受けた。1998年に、彼女はイマチニブによる治療を開始し、2005年8月まで毎日400～800mgの用量を投与され、その時点で、彼女は明らかに持続性の血液学的完全緩解を得られず、ダサチニブを用いるプロトコルで処置された。一時的な反応の後、反応の欠如のために2005年10月に、彼女は試験の対象から外された。次いで、彼女は、難治性で加速期の疾患のニロチニブ・プロトコルによる治療の評価についてMDACCに問い合わせた。この時点で、この患者は、T315I BCR-ABL 変異を有することが初めて知らされた。この患者は、2006年1月に5日間毎日16mg/m²/h CIVの用量にてMK-0457を用いた治療を開始した。第1の患者の場合のように、最初は血液カウントが低下し、次いで、サイクル2の終わりまでには血小板カウントを、 $>1000 \times 10^9 / L$ まで着実に増加させた。なお、サイクル2の終わりには、アナグレリド0.5mgを1日2回追加した。BCR-ABLのPCRをベースとするDNA配列を反復しても、サイクル1の治療の後ではT315I変異の存在はもはや検出されなかった。サイクル2の治療の後では、この患者は社会的な理由でもはやプロトコルを続けることはできず、彼女の家の近くの病院で細胞傷害性療法を試みることを望んだ。

10

【0111】

T315I BCR-ABL 変異を有する第3の患者は、63歳の男性で2003年12月にPh染色体陽性ALLであると診断されていた。彼は、標準導入療法への血液学的完全緩解を得たので、全身および髄腔内の両強化療法を受けた。細胞遺伝学的反応は得られず、2005年9月に明らかに再発した。次いで、彼は、1日2回70mgのダサチニブを投与されるプロトコル療法を始めた。彼は、2005年11月までに血液学的完全緩解および2倍体核型を得た。2006年1月に、血液学的および細胞遺伝学的反応が失われ、ダサチニブの用量は1日2回90mgに増やされた。この用量でこの患者は、再発性の比較的軽い消化管からの出血を起こし、2006年2月にダサチニブを止めた。次いで、この患者についてMDACCに問い合わせ、T315I BCR-ABL 変異を有することが初めて判明した。この患者は、2006年3月に5日間毎日20mg/m²/h CIVの用量にてMK-0457を用いた治療を開始した。試験開始時に、この患者は、真菌性肺炎にかかっており、81%の芽球と共に $15 \times 10^9 / L$ の白血球を有していた。2サイクルの治療の後、88%の好中球と共に $1.6 \times 10^9 / L$ の白血球を有し、芽球はなかった。真菌性肺炎は、好中球の回復と関連して全身性抗真菌性治療に反応し始め、さらに、MK-0457による治療が計画された。

20

30

【0112】

本発明の多数の実施形態について説明したが、基本的な実施例を変えて、本発明の化合物および方法を用いる他の実施形態が得られることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、実施例で示した具体的な実施形態によるよりも、添付した特許請求の範囲により規定されることは言うまでもない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/28984										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/505(2006.01) USPC: 514/275 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/275 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST/STN												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X	Harrington, Elizabeth A., et al., "VX-680, A Potent and Selective Small-Molecule Inhibitor of the Aurora Kinases, Suppress Tumor Growth In Vivo," Nature Medicine, March 2004, Vol. 10, No. 3, pages 262-267 (published online 22 February 2004).	1-10										
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 02 April 2007 (02.04.2007)		Date of mailing of the international search report 02 MAY 2007										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Alicia Hughes Telephone No. 571.272.1600 <i>Jane Ford</i>										

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ボラード, ジョン

イギリス国 オーエックス 1 4 3 エスエックス オックスフォードシャー, アピントン, ウィンドラッシュ ウェイ 2 9

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC29 DD22 EE01

4C086 AA01 AA02 BC50 GA07 GA12 NA14 ZB27 ZC02 ZC20