

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6783224号
(P6783224)

(45) 発行日 令和2年11月11日(2020. 11. 11)

(24) 登録日 令和2年10月23日(2020. 10. 23)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/047 (2006. 01)	A 6 1 K 31/047
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 33/24 (2019. 01)	A 6 1 K 33/24
A 6 1 K 31/282 (2006. 01)	A 6 1 K 31/282
A 6 1 K 31/336 (2006. 01)	A 6 1 K 31/336

請求項の数 24 (全 179 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-503798 (P2017-503798)
(86) (22) 出願日	平成27年4月6日(2015. 4. 6)
(65) 公表番号	特表2017-512841 (P2017-512841A)
(43) 公表日	平成29年5月25日(2017. 5. 25)
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/024462
(87) 国際公開番号	W02015/154064
(87) 国際公開日	平成27年10月8日(2015. 10. 8)
審査請求日	平成30年3月30日(2018. 3. 30)
(31) 優先権主張番号	62/062, 246
(32) 優先日	平成26年10月10日(2014. 10. 10)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/975, 587
(32) 優先日	平成26年4月4日(2014. 4. 4)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)

(73) 特許権者	516298249
	デル マー ファーマシューティカルズ
	カナダ国 ヴィ5ティー 4ティー5 プ
	リティッシュ コロンビア、ヴァンクーヴ
	アー、グレイト ノーザン ウェイ スウ
	イート 115-887
(73) 特許権者	516298478
	バカ、ジェフリー、エイ.
	カナダ国 ヴィ5ティー 4ティー5 プ
	リティッシュ コロンビア、ヴァンクーヴ
	アー、グレイト ノーザン ウェイ スウ
	イート 115-887

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 肺の非小細胞癌腫及び卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトール及びその類縁体又は誘導体の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

置換ヘキシトール誘導体を含有する、白金をベースとする化学療法薬に抵抗性の非小細胞肺癌腫 (NSCLC) 及び白金をベースとする化学療法薬に抵抗性の卵巣癌からなる群から選択される悪性腫瘍を治療するための医薬組成物であって、

前記置換ヘキシトール誘導体が、ガラクトール、置換ガラクトール、ズルシトール、又は置換ズルシトールであり、

前記置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、及びジブプロモズルシトールからなる群から選択される、

医薬組成物。

【請求項 2】

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

ジアンヒドロガラクトールが、 1 mg/m^2 から 40 mg/m^2 までの投与量をもたらす量で与えられる、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

ジアンヒドロガラクトールが、 5 mg/m^2 から 25 mg/m^2 までの投与量をもたらす量で与えられる、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

10

20

ジアンヒドロガラクトールが、静脈内及び経口からなる群から選択される経路によって投与されるように配合される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項6】

(a) 電離放射線、
 (b) テモゾロミド、
 (c) ベバシズマブ、
 (d) コルチコステロイド、
 (e) ロムスチン、白金含有化学療法薬、ビンクリスチン及びシクロホスファミドからなる群から選択される、少なくとも1つの化学療法薬、
 (f) チロシンキナーゼインヒビター、及び
 (g) EGF R インヒビター、
 と共に用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項7】

白金含有化学療法薬と共に用いられ、該白金含有化学療法薬が、シスプラチン、カルボプラチン、イプロプラチン、オキサリプラチン、テトラプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、及びトリプラチンからなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

前記白金含有化学療法薬が、標準的な白金二剤併用療法の構成成分である、請求項7に記載の医薬組成物。

20

【請求項9】

前記ジアンヒドロガラクトールが、白金をベースとする化学療法薬に抵抗性の癌幹細胞(CSC)の増殖を実質的に抑制でき、それにより前記悪性腫瘍を治療する、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項10】

前記ジアンヒドロガラクトールが、前記悪性腫瘍の治療においてO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ(MGMT)駆動性薬物耐性も有する癌細胞の増殖を抑制するのに有効である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記ジアンヒドロガラクトールが、前記悪性腫瘍の治療においてテモゾロミドへの抵抗性もある癌細胞の増殖を抑制するのに有効である、請求項2に記載の医薬組成物。

30

【請求項12】

前記EGFRインヒビターが野生型結合部位に影響を及ぼす、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記EGFRインヒビターが変異結合部位に影響を及ぼす、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記EGFRインヒビターがEGFRバリエントIIIに影響を及ぼす、請求項13に記載の医薬組成物。

40

【請求項15】

前記置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤と共に用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項16】

骨髄抑制に対抗する薬剤と共に用いられる、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項17】

シスプラチン及びオキサリプラチンからなる群から選択される白金含有剤と共に用いられ、その効果が、少なくとも相加的である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項18】

請求項2に記載の医薬組成物であって、治療のために当該医薬組成物が使用される患者

50

の p 5 3 又は p 2 1 をコードする遺伝子の少なくとも 1 つが機能喪失型変異を含む、医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記悪性腫瘍が NSCLC である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記悪性腫瘍が卵巣癌である、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

患者がシスプラチン抵抗性野生型 p 5 3 癌である卵巣癌を有している、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

抗新生物剤と共に用いられ、該抗新生物剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、トポテカン、ゲムシタビン、ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、タモキシフェン、レトロゾール、オラパリブ、セルメチニブ、mTOR インヒビター、PI3 キナーゼインヒビター及びビトリコスタチン A からなる群から選択される、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

患者の癌幹細胞の増殖が抑制される、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

患者の O⁶ -メチルグアニン-DNA-メチルトランスフェラーゼ (MGMT) 駆動性薬物耐性を有する癌細胞の増殖が抑制される、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2014 年 4 月 4 日出願の J. Bacha らによる、「肺の非小細胞癌腫を処置するためのジアンヒドロガラクトール、並びにその類縁体及び誘導体の使用 (Use of Dianhydrogalactitol and Analogs and Derivatives Thereof to Treat Non-Small-Cell Carcinoma of the Lung)」と題する、米国仮特許出願第 61/975, 587 号、及び 2014 年 10 月 10 日出願の J. Bacha らによる、「肺の非小細胞癌腫を処置するためのジアンヒドロガラクトール、並びにその類縁体及び誘導体の使用 (Use of Dianhydrogalactitol and Analogs and Derivatives Thereof to Treat Non-Small-Cell Carcinoma of the Lung)」と題する、米国仮特許出願第 62/062, 246 号の利益を主張するものである。これらの米国仮特許出願のどちらの内容の全体も、参照により本明細書に援用される。

【0002】

本発明は、ジアンヒドロガラクトール及びジアセチルジアンヒドロガラクトール、並びに他の化学剤のクラスなどの、置換ヘキシトールを含めた、ヒトへの適切ではない治療成績によって以前には限定されていた、化学剤、化合物及び剤形の利用性を改善するための、新規な方法及び組成物に着目した、腫瘍学を含めた、過剰増殖性疾患の一般分野に関する。特に、本発明は、ジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、又はその誘導体若しくは類縁体による肺の非小細胞癌腫の処置に関する。

【背景技術】

【0003】

ヒトを苦しめる多くの致命的な疾患に対する治療法の探索及び識別は、依然として、経験的方法及び時として予期せず発見された方法のままである。基礎科学研究から実際的な患者マネジメントにおける改善までの多くの進歩がなされてきたが、特に、癌、炎症状態、感染症、及び他の状態などの致命的疾患に対しては、有用な治療法の合理的且つ成功的な発見には多大な失敗が依然としてある。

10

20

30

40

50

【0004】

「癌との闘い」は、国立衛生研究所（N I H）の米国国立癌研究所（N C I）によって、1970年代初期に開始されて以来、様々な戦略及び計画が、癌の予防、診断、処置及び治療のために創成され、実施されてきた。最も古く、且つほぼ間違いなく最も成功した計画の1つは、癌に対する生物活性のための小さな化学物質（＜1500MW）の合成及びスクリーニングであった。この計画は、多くのタイプの致命的な悪性腫瘍に対する治療法を見出す目的で、ヒトでの臨床試験に論理的に前進させるため、化学合成及び生物学的スクリーニングから前臨床試験までの事象の前進を改善及び効率化するために組織された。天然産物、及び原核生物、無脊椎動物、植物採集物、及び世界中からの他の供給源からの抽出物をスクリーニングすることに加え、学術的及び工業的原料から数十万の化学化合物を合成及びスクリーニングすることは、潜在的に新規で有用な医薬として新規なリード構造を特定するための主要な手法であり、且つ主要な手法であり続けている。これは、ワクチン、治療用抗体、サイトカイン、リンホカイン、腫瘍血管発生（血管新生）のインヒビター又は癌細胞の遺伝的構成及び他の生体応答調節物質を改変するための遺伝子治療及びアンチセンス治療を用いてヒト免疫系を刺激するように設計された生物治療を含む他の計画に追加したものである。

10

【0005】

N C I、学術的又は工業的な研究開発研究所における国内及び国外の両方の他の政府機関によって支援された取り組みの結果、生物学的、化学的及び臨床的情報の特別組織が形成された。さらに、大型の化学ライブラリが創設され、且つ首尾よく使用されてきた *in vitro* 及び *in vivo* での生物学的スクリーニングシステムに大いに特徴付けられてきた。しかしながら、これらの計画を前臨床及び臨床の両方で支援した過去30年にわたり費やされた何百億ドルから、有用な治療製品の開発の成功をもたらした化合物が特定又は発見されたものは、わずかに少数に過ぎなかった。それでもなお、*in vitro* と *in vivo* の両方の生物学的システム、及び臨床研究に至るさらなる動物研究を保証するために使用される「決定木」が認証されてきた。これらの計画、生物学的モデル、臨床試験プロトコル及びこの取り組みにより開発された他の情報は、いかなる新規治療薬の発見及び開発にとっても依然として重要である。

20

【0006】

不運にも、前臨床試験及び臨床評価のための連邦政府の規制上の要件を首尾よく満たした化合物の多くは、ヒトの臨床試験において失敗に終わるか又は期待外れであった。多くの化合物は、最大耐量（MTD）及び副作用プロファイルを決定するために使用されるヒト臨床第I相用量漸増試験の過程で発見された、厄介又は特異な副作用を有することが見出された。一部の場合において、これらの毒性又はこれらの毒性の程度は、前臨床毒性試験において特定されなかったか、予期されるものではなかった。他の場合では、特定の腫瘍タイプ、分子標的又は生物学的経路に対して潜在的に固有の活性を *in vitro* 及び *in vivo* 研究で示唆した化学剤は、政府（例えば、米国FDA）の認定したIRBで承認された臨床試験において、特定の癌適応症／タイプの具体的な試験が評価されたヒト第II相臨床試験では成功しなかった。さらに、有意な臨床的利益を実証することができなかった無作為第III相臨床試験において、潜在的な新規薬剤が評価された場合がある。こうした場合はやはり、大きな失敗及び期待外れの原因となった。最終的に、いくつかの化合物が上市に至ったが、それらの最終的な臨床の有用性は、単剤療法（＜25%の応答率）及び厄介な用量制限副作用（グレードIII及びIV）（例えば、骨髄抑制、神経毒性、心臓毒性、胃腸毒性、又は他の深刻な副作用）として有効性に乏しいことにより制限されてきた。

30

40

【0007】

多くの場合において、治験化合物の開発及びヒト臨床試験への移行に多大な時間及び費用を費やした後、及び臨床的失敗が起きた場合、より優れた類縁体を創出するため、異なる構造であるが潜在的に関連する作用機序を有する薬剤を探索するため、又は薬物の他の修飾を試みるため、実験室に戻される傾向がある。一部の場合、選択された患者又は癌の

50

適応症における副作用プロファイル又は治療効果を含めた、ある程度の改善を試みる目的で、追加の第Ⅰ相又は第ⅠⅠ相臨床試験を試みるための努力がなされてきた。そのような場合の多くにおいて、その結果は、製品登録に向けてのさらなる臨床開発を保証するのに、十分に有意な改善を実現しなかった。市販製品の場合でさえも、それらの最終的な用途は、最適とは言えない成績により依然として制限されている。

【0008】

癌患者のために承認された治療法が極めて少ないこと、並びに癌は多数の病因を伴う疾患の集積であること、及び治療的介入からの患者の応答及び生存は、疾患適応、浸潤及び転移拡大の段階、患者の性別、年齢、健康状態、治療歴又は他の疾病、治療有効性を促進又は遅延するかのどちらかを行うことができる遺伝子マーカー、及び他の因子を含めた、処置の成功又は失敗においてある役割を果たす多くの因子との複合体であるという認識により、短期間での治療の機会の実現が依然として難しい。さらに、癌の発生率は、米国癌協会によって米国では2003年の場合に予測された約4%の増加を伴って増え続けており、その結果、130万人を超える新規の癌症例が見積もられている。それに加えて、乳癌の場合のマンモグラフィ及び前立腺癌の場合のPSA検査などの診断における進歩により、一層多くの患者が、より若い年齢で診断されている。癌を処置するのが困難なために、患者の処置の選択肢は、多くの場合、急速に試し尽くされ、さらなる処置レジメンが切実に必要となる。最も限られた患者集団の場合でさえも、いかなる追加の処置機会も、かなり価値があると思われる。本発明は、ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトールを含む最適でなく投与される化学化合物の治療的利益を改善するための本発明の組成物及び方法に着目したものである。

【0009】

非小細胞肺癌腫(NSCLC)には、扁平上皮癌腫、大細胞癌腫及び腺癌、並びに他のタイプの肺癌を含めた、いくつかのタイプの肺癌が含まれる。喫煙が扁平上皮癌の最も頻度の高い原因であることは明白であるが、肺癌は、以前に喫煙をした経歴をなんら持たない患者で起こる場合、腺癌となることが多い。多くの場合において、NSCLCは化学療法に不応性であり、したがって、特に、悪性腫瘍が早期に診断された場合、腫瘍塊の外科的切除が典型的には、処置の選択肢となる。しかしながら、特に、診断が悪性腫瘍の早期段階で行うことができない場合、化学療法及び放射線治療が試みられることが多い。他の処置には、高周波アブレーション及び化学塞栓療法が挙げられる。広範囲にわたる化学治療的処置が進行性又は転移性NSCLCに対して試みられてきた。EGFR遺伝子における特定の変異を有する一部の患者は、ゲフィチニブなどのEGFRチロシンキナーゼインヒビターに応答する(参照により本明細書に援用される、M. G. Kris、「非小細胞肺癌の処置における今日の発達がいかに明日の標準ケアを変えるか(How Today's Developments in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Will Change Tomorrow's Standards of Care)」、Oncologist 10巻(補足試料2):23~29頁(2005年))。シスプラチンは、手術と共に、補助的な治療法として頻繁に使用されてきた。エルロチニブ、ペメトレキセド、NSCLCの約7%は、EML4-ALK転座を有しており、こうした患者はクリゾチニブなどのALKインヒビターからの利益を受けることがある。進行性又は転位性NSCLCについて、ワクチンTG4010、モテサニブニリン酸塩、チバンチニブ、ペロテカン、エリブリンメシル酸塩、ラムシルマブ、ネシツムマブ、ワクチンであるGSK1572932A、クスチルセンナトリウム、リポソームをベースとするワクチンであるBLP25、ニボルマブ、EMD531444、ダコミチニブ及びゲネテスピブを含む他の治療法が評価されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

しかしながら、NSCLC、特に進行性又は転移性NSCLCに対する有効な治療法が

依然として必要とされている。そうした治療法は良好に忍容されるべきであり、仮にあったとしても、容易に制御することができる副作用を伴うべきであるのが好ましい。同様に、こうした治療法は、他の化学治療的手法、及び手術又は放射線と適合すべきであることが好ましい。さらに及び好ましくはそうした治療法は、他の処置モダリティに対して相乗効果を発揮することができるべきである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

非小細胞肺癌腫（NSCLC）を処置するための置換ヘキシトール誘導体の使用は、NSCLC及び卵巣癌に対して、生存の増大をもたらす、且つ副作用が実質的にない改善された治療法を提供する。一般的に、本発明による方法及び組成物において用いることができる置換ヘキシトールには、ガラクトクトール、置換ガラクトクトール、ズルシトール、及び置換ズルシトールが含まれる。典型的に、置換ヘキシトール誘導体は、ジアンヒドロガラクトクトール、ジアンヒドロガラクトクトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクトクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトクトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択される。特に好ましい置換ヘキシトール誘導体はジアンヒドロガラクトクトール（DAG）である。置換ヘキシトール誘導体は、これら悪性腫瘍に対する他の治療モダリティと一緒に用いることができる。ジアンヒドロガラクトクトールは、癌幹細胞（CSC）の増殖を抑制することができるという理由で、及びO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ（MGMT）による薬物の不活性化に抵抗性であるという理由で、これら悪性腫瘍の処置に特に適している。置換ヘキシトール誘導体は、NSCLC及び卵巣癌を有する患者に応答率の増大及び生活の質の改善をもたらす。

【0012】

ジアンヒドロガラクトクトールは、DNAにおけるN⁷-メチル化を作り出す、新規なアルキル化薬である。具体的には、ジアンヒドロガラクトクトールの主要な作用機序は、DNA鎖を架橋する、エポキシド基そのもの又は誘導体化されているエポキシド基による、二官能性N⁷-DNAアルキル化に起因している。

【0013】

したがって、本発明の一態様は、NSCLC又は卵巣癌を処置するための置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性を改善する及び／又は副作用を低減するための方法であって、

（1）NSCLC又は卵巣癌を処置するための置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性及び／又は副作用の発生に関連する少なくとも1つの因子又はパラメータを同定するステップと、

（2）NSCLC又は卵巣癌を処置するための置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性を改善する及び／又は副作用を低減するように因子又はパラメータを変更するステップとを含む、方法である。

【0014】

典型的には、因子又はパラメータは、

- （1）投与量の変更、
- （2）投与経路、
- （3）投与のスケジュール、
- （4）使用のための適応症、
- （5）病期の選択、
- （6）他の適応症、
- （7）患者の選択、
- （8）患者／疾患の表現型、
- （9）患者／疾患の遺伝子型、
- （10）前／後処置の調製、
- （11）毒性のマネージメント、
- （12）薬物動態学的／薬力学的モニタリング、

- (13) 薬物の組合せ、
 - (14) 化学増感、
 - (15) 化学増強作用、
 - (16) 処置後の患者のマネージメント、
 - (17) 代替医療／治療のサポート、
 - (18) バルク製剤の改善、
 - (19) 希釈剤系、
 - (20) 溶媒系、
 - (21) 賦形剤、
 - (22) 剤形、
 - (23) 投薬キット及び包装、
 - (24) 薬物送達系、
 - (25) 薬物コンジュゲート形態、
 - (26) 化合物の類縁体、
 - (27) プロドラッグ、
 - (28) 多剤システム、
 - (29) 生物学的治療の増強、
 - (30) 生物学的治療の抵抗性の調節、
 - (31) 放射線治療の増強、
 - (32) 新規な作用機序、並びに
 - (33) 選択的標的細胞集団治療法
 - (34) 電離放射線との使用、
 - (35) 骨髄抑制に対抗する薬剤との使用、及び
 - (36) NSCLC又は卵巣癌の脳への転移を処置するために、血液脳関門を置換ヘキシトールが通過する能力を高める薬剤との使用
- からなる群から選択される。
- 【0015】
- 上記に詳述した通り、置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクトール、ジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択されるのが典型的である。置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールであるのが好ましい。
- 【0016】
- 本発明の別の態様は、
- (i) 修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグが、非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLCの処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、治療有効量の修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、
- (ii) (a) 治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、並びに
- (b) 組成物が、非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLCの処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、少なくとも1つのさらなる治療薬、化学増感に供される治療薬、化学増強作用に供される治療薬、希釈剤、賦形剤、溶媒系、薬物送達系又は骨髄抑制に対抗する薬剤、
- を含む組成物、
- (iii) 剤形中に組み入れられている置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、並びに

ール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグが、非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLCの処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、剤形中に組み入れられている治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、

(iv) 投薬キット及び包装中に組み入れられている置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグが、非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLCの処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、投薬キット及び包装中に組み入れられている治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、並びに

(v) バルク製剤の改善に供される置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグが、非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLCの処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、バルク製剤の改善に供される治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ

からなる群から選択される一代替を含む、NSCLC又は卵巣癌を処置するための置換ヘキシトール誘導体を用いて、最適ではなく投与された薬物治療の有効性を改善する及び／又は副作用を低減するための組成物である。

【0017】

上記に詳述した通り、非修飾の置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクトール、ジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択されるのが典型的である。非修飾の置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールであるのが好ましい。

【0018】

本発明の別の態様は、治療有効量の置換ヘキシトール誘導体を悪性腫瘍に罹患している患者に投与するステップを含む、NSCLCを処置する方法である。上記に詳述した通り、置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクトール、ジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択される。置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールであるのが好ましい。本方法は、チロシンキナーゼインヒビター(TKI)、又はシスプラチンなどの白金をベースとする化学療法薬に抵抗性を発症した患者を処置するために使用することができる。本方法はまた、TKI又は白金をベースとする化学療法薬と一緒に使用することもできる。適切な白金をベースとする治療用の化学療法薬には、それだけには限定されないが、シスプラチン及びオキサリプラチンが含まれる。

【0019】

本発明のさらに別の態様は、治療有効量の置換ヘキシトール誘導体を卵巣癌に罹患している患者に投与するステップを含む、卵巣癌を処置する方法である。適切な置換ヘキシトール誘導体は上に記載されている通りである。特に好ましい置換ヘキシトール誘導体はジアンヒドロガラクトールである。一代替において、卵巣癌はシスプラチン抵抗性野生型p53癌である。

【0020】

以下の発明は、本明細書、添付の特許請求の範囲、及び添付の図面を参照してさらに理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】500万個のA549細胞を皮下接種した後の、雌のRag2マウスの体重を示すグラフである。体重は、実施例の結果について、x軸上の接種後日数に対してY軸上に示されている。実施例の図1～2において、黒丸は未処置対照であり、黒四角はシスプラチン対照であり、黒三角は1.5mg/kgのジアンヒドロガラクトールであり、黒三角は3.0mg/kgのジアンヒドロガラクトールであり、黒菱形は6.0mg/kgのジアンヒドロガラクトールである。

【0022】

【図2】実施例の結果について、A549腫瘍を有する雌のRag2マウスに関する腫瘍体積（平均±S.E.M.）を示すグラフであり、x軸上の接種後日数に対してY軸上に腫瘍体積である。図2の上部パネルは、検討の全期間のマウス全てを示している。図2の下部パネルは、70日目（未処置対照群の場合、最後の日）までのマウス全てを示している。

10

【0023】

【図3】A549（TKI感受性）細胞に関して、5mg/kgのシスプラチン、並びに1.5mg/kg及び3.0mg/kgのジアンヒドロガラクトールの効果を比較する、雌のRag2マウスのA549（TKI感受性）細胞のin vivoモデルにおける、カプラン-マイヤー生存プロットを示すグラフである。

【0024】

【図4】H1975（TKI抵抗性）細胞に関して、5mg/kgのシスプラチン、並びに2mg/kg、3mg/kg及び4mg/kgのジアンヒドロガラクトールの効果を比較する、雌のRag2マウスのH1975（TKI抵抗性）細胞のin vivoモデルにおける、カプラン-マイヤー生存プロットを示すグラフである。

20

【0025】

【図5】in vitroでのA549（TKI感受性）細胞に対する、単独のジアンヒドロガラクトール、又はシスプラチン（図5A）若しくはオキサリプラチン（図5B）と一緒にしたジアンヒドロガラクトールの効果を示すグラフである。データは、平均±SEとして示されている。

【0026】

【図6】in vitroでのH1975（TKI抵抗性）細胞に対する、単独のジアンヒドロガラクトール、又はシスプラチン（図6A）若しくはオキサリプラチン（図6B）と一緒にしたジアンヒドロガラクトールの効果を示すグラフである。データは、平均±SEとして示されている。

30

【0027】

【図7】in vitroでのジアンヒドロガラクトールにより処置された卵巣腫瘍細胞系パネルにおける用量-応答曲線を示すグラフである。この卵巣腫瘍パネル系は、以下の通りである：黒丸はA2780であり、黒正方形は2780-CP16であり、黒三角はOVCAR-10であり、黒逆三角はHEYであり、黒菱形はOVCAR-433である。用量-応答曲線は、5日間のMTTアッセイを使用して行い、細胞生存率を決定した。A2780はシスプラチン感受性モデルである一方、他の4つの細胞系はシスプラチン抵抗性である。

40

【0028】

【図8】野生型p53ヒト卵巣腫瘍パネルにおける、ジアンヒドロガラクトール（「DAG」）、シスプラチン（「cis-Pt」）及びオキサリプラチン（「Oxali-Pt」）のin vitroでの細胞毒性を示すグラフである。野生型p53卵巣腫瘍細胞に対する、ジアンヒドロガラクトール、シスプラチン及びオキサリプラチンの相対活性（IC50）が示されている。

【0029】

【図9】in vitroでの野生型p53ヒト卵巣腫瘍パネルにおける、ジアンヒドロガラクトール、並びに白金薬であるシスプラチン及びオキサリプラチンの抵抗性係数を

50

示すグラフである。抵抗性係数は、A 2 7 8 0 に対して示されている。ジアンヒドロガラクトール及び白金薬の活性は感受性 A 2 7 8 0 モデルに対して正規化した。このグラフにより、抵抗性腫瘍モデルは、シスプラチンに対して 1 0 ～ 3 0 倍の抵抗性、オキサリプラチンに対して 2 ～ 5 倍の抵抗性、及びジアンヒドロガラクトールに対して 4 ～ 7 倍の抵抗性であることが示される。したがって、シスプラチン抵抗性野生型 p 5 3 卵巣腫瘍モデルは、オキサリプラチン及びジアンヒドロガラクトールに一部の交差抵抗性しか実証していない。

【0030】

【図10】 *in vitro*でのヒト NSCLC 腫瘍パネルにおける、シスプラチンの細胞毒性、及び相対抵抗性を示すグラフである。使用した細胞系は、H 4 6 0、A 5 4 9、H 8 3 8 及び H 2 2 6（これらは野生型 p 5 3 を有する）、H 1 9 7 5、S k L U 1、H 2 1 2 2 及び H 1 5 7（これらは、変異 p 5 3 を有する）、及び H 1 2 2 9（これは、ヌル p 5 3 を有する）である。

10

【0031】

【図11】 *in vitro*でのヒト NSCLC 腫瘍パネルにおける、オキサリプラチンの細胞毒性、及び相対抵抗性を示すグラフである。使用した細胞系は、H 4 6 0、A 5 4 9、H 8 3 8 及び H 2 2 6（これらは野生型 p 5 3 を有する）、H 1 9 7 5、S k L U 1、H 2 1 2 2 及び H 1 5 7（これらは、変異 p 5 3 を有する）、及び H 1 2 2 9（これは、ヌル p 5 3 を有する）である。

20

【0032】

【図12】 *in vitro*でのヒト NSCLC 腫瘍パネルにおける、DAG の細胞毒性、及び相対抵抗性を示すグラフである。使用した細胞系は、H 4 6 0、A 5 4 9、H 8 3 8 及び H 2 2 6（これらは野生型 p 5 3 を有する）、H 1 9 7 5、S k L U 1、H 2 1 2 2 及び H 1 5 7（これらは、変異 p 5 3 を有する）、及び H 1 2 2 9（これは、ヌル p 5 3 を有する）である。

【0033】

【図13】 遺伝子操作された HCT-116 腫瘍モデルに対する、ジアンヒドロガラクトール（「DAG」）、並びに白金薬であるシスプラチン（「cis-Pt」）及びオキサリプラチン（「Oxali-Pt」）の *in vitro*での細胞毒性を示すグラフである。p 5 3 状態に対する活性の依存性をよりよく探索するため、分子的に操作された結腸直腸 HCT-116 モデルを使用した。これらの同室遺伝子モデルは、ノックアウト p 5 3（p 5 3^{-/-}）又は p 2 1（p 2 1^{-/-}）に分子的に遺伝子操作したものであった。p 5 3^{+/+}又は p 2 1^{+/+}は対応する対照を表す。これらの IC₅₀ 値は、対応する対照に対するノックアウトモデルの抵抗性を決定するために使用した。

30

【0034】

【図14】 遺伝子操作された HCT-116 腫瘍モデルにおける、ジアンヒドロガラクトール（「DAG」）、並びに白金薬であるシスプラチン（「cis-Pt」）及びオキサリプラチン（「Oxali-Pt」）の *in vitro*での抵抗性係数を示すグラフである。遺伝子操作された結腸直腸 HCT-116 モデルにおける抵抗性係数は、p 5 3 及び p 2 1 の喪失により、シスプラチン及びオキサリプラチンに対して約 2 倍以上の抵抗性がもたらされるが、DAG に対する抵抗性は、低い（p 5 3^{-/-}）、又は存在しない（p 2 1^{-/-}）ことを実証している。

40

【0035】

【図15】 ヒト A 5 4 9 NSCLC モデルの *in vitro*モデルにおける、ジアンヒドロガラクトール（「DAG」）とシスプラチン又はオキサリプラチンとの組合せ指数を示す図である。

【0036】

【図16】 *in vitro*での A 5 4 9 細胞における、細胞毒性に対する、シスプラチン又はオキサリプラチンと組み合わせた、ジアンヒドロガラクトール（DAG）の効果を示すグラフである。左のパネルは、シスプラチンと組み合わせた DAG の結果を示して

50

いる。右パネルは、オキサリプラチンと組み合わせたDAGの結果を示している。

【0037】

【図17】 *in vitro*でのH460細胞における、細胞毒性に対する、シスプラチン又はオキサリプラチンと組み合わせた、ジアンヒドロガラクトール（DAG）の効果を示すグラフである。左のパネルは、シスプラチンと組み合わせたDAGの結果を示している。右パネルは、オキサリプラチンと組み合わせたDAGの結果を示している。H460細胞を用いてN=3の独立した検討により、シスプラチン+DAGの組合せは、超相加性に関する有意性にほとんど到達している一方、オキサリプラチン+DAGの組合せは超相加的である。データは、平均+/-SEとして示されている。

【0038】

10

【図18】 *in vitro*でのH1975細胞における、細胞毒性に対する、シスプラチン又はオキサリプラチンと組み合わせた、ジアンヒドロガラクトール（DAG）の効果を示すグラフである。左のパネルは、シスプラチンと組み合わせたDAGの結果を示している。右パネルは、オキサリプラチンと組み合わせたDAGの結果を示している。H1975細胞を用いてN=3の独立した検討により、シスプラチン+DAGの組合せは相加的である一方、オキサリプラチン+DAGの組合せは超相加性に関する有意性に到達している。データは、平均+/-SEとして示されている。

【発明を実施するための形態】

【0039】

ジアンヒドロガラクトール（DAG）化合物は、非小細胞肺癌腫（NSCLC）細胞の増殖を阻害するのに実質的な有効性を有することが示された。GBMの場合、DAGは、マウスモデルにおいて、NSCLCに対する現在の化学療法の選択肢であるシスプラチンよりもNSCLC細胞の増殖を抑制するのに効果的であることが証明されている。以下に詳述する通り、DAGは癌幹細胞（CSC）の増殖を効果的に抑制することができる。DAGは、MGMTの修復のメカニズムとは独立に作用する。

20

【0040】

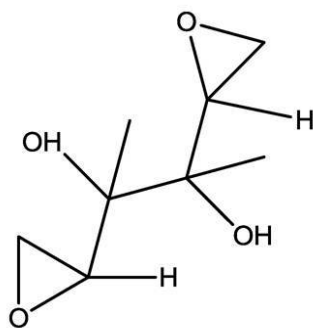
以下に詳述される通り、DAGはまた、卵巣腫瘍細胞に対して有効性を示す。卵巣癌に対する使用に適した方法及び組成物が以下に記載されている。

【0041】

ジアンヒドロガラクトール（DAG）の構造を、以下の式（I）に示す。

30

【化1】



40

(I)

【0042】

以下に詳述する通り、他の置換ヘキシトールを、本発明による方法及び組成物において用いることができる。一般的に、本発明による方法及び組成物において用いることができる置換ヘキシトールには、ジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、ジブロモズルシトール、並びにこれらの誘導体及び類縁体を含めた、ガラクトール、置換ガラクトール、ズルシトール、及び置換ズルシトールが含まれる。置換ヘキシトール誘導体は、ジアンヒドロガラクトール、ジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトールの

50

誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択されるのが典型的である。置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールであるのが好ましい。

【0043】

これらのガラクトール、置換ガラクトール、ズルシトール、及び置換ズルシトールは、以下にさらに論じる通り、アルキル化薬、又はアルキル化薬のプロドラッグのいずれかである。

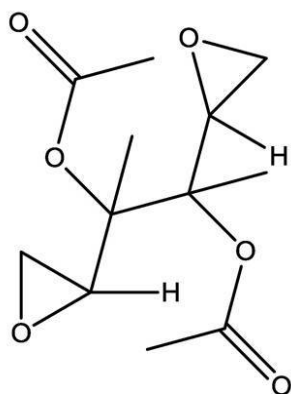
【0044】

ジアンヒドロガラクトールの誘導体も本発明の範囲内であり、ジアンヒドロガラクトールの誘導体は、例えば、ジアンヒドロガラクトールの2つのヒドロキシル基の一方若しくは両方の水素が低級アルキルで置換されており、2つのエポキシド環に結合している1つ若しくは複数の水素が低級アルキルで置き換えられており、又はジアンヒドロガラクトールに存在しヒドロキシル基を有する同じ炭素に結合しているメチル基が $C_2 \sim C_6$ 低級アルキルで置き換えられ、若しくはメチル基の水素をハロ基などで置き換えることによりハロ基などで置換されている。本明細書で用いられる「ハロ基」の語は、さらなる限定なく、フルオロ、クロモ、ブromo、又はヨードの1つを意味する。本明細書で用いられる「低級アルキル」の語は、さらなる限定なく、 $C_1 \sim C_6$ 基を意味し、メチルを含む。「低級アルキル」の語は、「 $C_2 \sim C_6$ 低級アルキル」など、さらに限定することができ、この語はメチルを除外する。「低級アルキル」の語は、さらに限定しなければ、直鎖及び分枝鎖両方のアルキル基を意味する。これらの基は、任意選択により、以下に記載する通り、さらに置換されてもよい。

【0045】

ジアセチルジアンヒドロガラクトールの構造を、以下の式 (II) に示す。

【化2】



(II)

【0046】

ジアセチルジアンヒドロガラクトールの誘導体も本発明の範囲内であり、ジアセチルジアンヒドロガラクトールの誘導体は、アセチル部分の一部である一方若しくは両方のメチル基が $C_2 \sim C_6$ 低級アルキルで置換されており、エポキシド環に結合している一方又は両方の水素が低級アルキルで置き換えられており、又はアセチル基を有する同じ炭素に結合しているメチル基が低級アルキルで置き換えられ、若しくは水素をハロ基などで置き換えることによりハロ基などで置換されている。

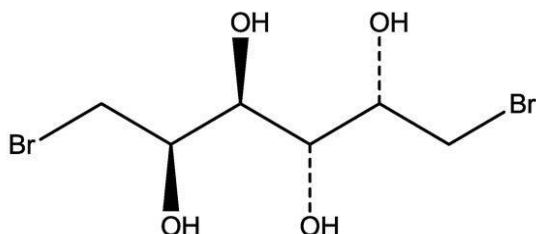
【0047】

ジブロモズルシトールの構造を以下の式 (III) に示す。ジブロモズルシトールは、ズルシトールを高温で臭化水素酸と反応させ、引き続きジブロモズルシトールを結晶化することにより生成することができる。ジブロモズルシトールの性質のいくつかは、参照により本明細書に援用される、N. E. Mischlerら、「ジブロモズルシトール (Dibromoducitol)」、Cancer Treat. Rev.、6巻、191

～204頁（1979年）に記載されている。特に、 α 、 ω -ジブロモ化ヘキシトールとして、ジブロモズルシトールは、ジブロモマンニトール及びマンニトールミレランなどの同様の薬物の生化学的性質及び生物学的性質の多くを共有している。ジブロモズルシトールのジエポキシジアンヒドロガラクトールへの活性化は *in vivo* で生じ、ジアンヒドロガラクトールは薬物の主な活性型を表し得るが、これはジブロモズルシトールがプロドラッグの性質の多くを有することを意味する。ジブロモズルシトールの経口経路による吸収は速やかであり、かなり完全である。ジブロモズルシトールは、メラノーマ、胸部リンパ腫（ホジキン及び非ホジキンの両方）、直腸結腸癌、急性リンパ芽球性白血病において既知の活性を有し、中枢神経系白血病、非小細胞肺癌、子宮頸癌、膀胱癌、及び転移性の血管外皮細胞腫の発生率を下げることを示されている。

10

【化3】



(III)

20

【0048】

本発明の範囲内には、例えば、ヒドロキシル基の1つ若しくは複数の水素が低級アルカリで置き換えられており、又はブロモ基の一方若しくは両方がクロロ、フルオロ、若しくはヨードなどの別のハロ基で置き換えられているジブロモズルシトールの誘導体もある。

【0049】

一般的に、ジアンヒドロガラクトール、ジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体の構造の一部であるものなど、飽和炭素原子での任意選択の置換に対して、以下の置換基： $C_6 \sim C_{10}$ アリール；N、O、及びSから選択されるヘテロ原子を1～4個含むヘテロアリール； $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、シクロアルキル、F、アミノ (NR^1R^2)、ニトロ、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O_2)R$ 、 $-S(O_2)NR^1R^2$ 、及び $-CONR^1R^2$ を用いることができ、これらは次に、任意選択により置換されていてもよい。可能な任意選択の置換基のさらなる説明を以下に提供する。

30

【0050】

本発明の範囲内である上記に記載した任意選択の置換基は、誘導体の活性又は誘導体の安定性に、特に水溶液中の誘導体の安定性に実質的に影響を及ぼさない。任意選択の置換基として用いることができる数々の一般的な基に対する定義を以下に提供するが、これらの定義からいかなる基が抜け落ちていても、任意選択の置換基に対する化学的及び薬理的な要件が満たされている限り、このような基は任意選択の置換基として用いることができないことを意味すると理解してはならない。

40

【0051】

本明細書で用いられる「アルキル」の語は、任意選択により置換されていてよい炭素原子1個から12個までの、非分枝、分枝、又は環状の飽和ヒドロカルビル残基、又はこれらの組合せを意味し、アルキル残基は非置換の場合、C及びHだけを含んでいる。非分枝又は分枝の飽和ヒドロカルビル残基は炭素原子1個から6個までであるのが典型的であり、これを本明細書で「低級アルキル」と呼ぶ。アルキル残基が環状であり、環を含む場合、ヒドロカルビル残基は少なくとも3個の炭素原子を含むことが理解され、3個というのは環を形成する最小の数である。本明細書で用いられる「アルケニル」の語は、炭素-炭素二重結合を1つ又は複数有する、非分枝、分枝、又は環状のヒドロカルビル残基を意味

50

する。本明細書で用いられる「アルキニル」の語は、炭素－炭素三重結合を有する、非分枝、分枝、又は環状のヒドロカルビル残基を意味し、残基は二重結合も1つ又は複数含むことができる。「アルケニル」又は「アルキニル」の使用に関して、複数の二重結合が存在しても芳香環を生成することはできない。本明細書で用いられる「ヒドロキシアルキル」、「ヒドロキシアルケニル」、及び「ヒドロキシアルキニル」の語はそれぞれ、置換基としてヒドロキシル基を1つ又は複数含むアルキル、アルケニル、又はアルキニル基を意味し、以下に詳述する通り、さらなる置換基が任意選択により含まれてもよい。本明細書で用いられる「アリール」の語は、よく知られている芳香族性の特徴を有する単環又は縮合二環部分を意味し、例としてフェニル及びナフチルが含まれ、これらは任意選択により置換されていてもよい。本明細書で用いられる、「ヒドロシアリール」の語は、置換基としてヒドロキシル基を1つ又は複数含むアリール基を意味し、以下にさらに詳述する通り、さらなる置換基が任意選択により含まれてもよい。本明細書で用いられる「ヘテロアリール」の語は、芳香族性の特徴を有し、O、S、及びNから選択されるヘテロ原子を1つ又は複数含む、単環又は縮合二環系を意味する。ヘテロ原子が含まれることにより、5員環及び6員環での芳香族性が可能となる。典型的な複素環式芳香族系には、単環C₅～C₆複素環式芳香族基、例えば、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、テトラジニル、及びイミダゾリル、並びにこれら単環複素環式芳香族基をフェニル環と、又はあらゆる複素環式芳香族単環基と縮合してC₈～C₁₀二環基を形成することにより形成される縮合二環部分、例えば、インドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イソキノリル、キノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ピラゾリルピリジル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、及び当技術分野において知られている他の環系が含まれる。環系にわたる非局在化電子分布に関して芳香族性の特徴を有する、あらゆる単環又は縮合二環系がこの定義に含まれる。この定義は、少なくとも残りの分子に直接結合している環が、芳香族性に特徴的である非局在化電子分布を含めた芳香族性の特徴を有する場合の二環基も含む。典型的に、環系は5個から12個の環員原子、及び最高4個のヘテロ原子を含んでおり、ヘテロ原子はN、O、及びSからなる群から選択される。しばしば、単環式ヘテロアリールが環員を5個から6個含み、N、O、及びSからなる群から選択されるヘテロ原子を最高3個含み、しばしば、二環式ヘテロアリールが環員を8個から10個含み、N、O、及びSからなる群から選択されるヘテロ原子を最高4個含む。ヘテロアリール環構造におけるヘテロ原子の数及び配置は、芳香族性及び安定性のよく知られている制約に従うものであり、この場合、安定性は、複素環式芳香族基が生理学的温度の水にさらされても速やかに分解することなく十分安定であることを必要とする。本明細書で用いられる「ヒドロキシヘテロアリール」の語は、置換基としてヒドロキシル基を1つ又は複数含むヘテロアリール基を意味し、以下にさらに詳述する通り、さらなる置換基が任意選択によって含まれてもよい。本明細書で用いられる「ハロアリール」及び「ハロヘテロアリール」の語は、少なくとも1つのハロ基で置換されているアリール基及びヘテロアリール基をそれぞれ意味し、「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素からなる群から選択されるハロゲンを意味し、ハロゲンが塩素、臭素、及びヨウ素からなる群から選択されるのが典型的であり、以下に詳述する通り、さらなる置換基が任意選択により含まれてもよい。本明細書で用いられる「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、及び「ハロアルキニル」の語は、少なくとも1つのハロ基で置換されているアルキル基、アルケニル基、及びアルキニル基をそれぞれ意味し、「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素からなる群から選択されるハロゲンを意味し、ハロゲンが塩素、臭素、及びヨウ素からなる群から選択されるのが典型的であり、以下に詳述する通り、さらなる置換基が任意選択により含まれてもよい。

【0052】

本明細書で用いられる「任意選択により置換されている」の語は、任意選択により置換されていると言及する特定の基（単数若しくは複数）が非ハロゲンの置換基を有していてもよく、又は基（単数若しくは複数）が、結果として生じる分子の化学的及び薬理学的活

10

20

30

40

50

性に一致する1つ又は複数の非水素の置換基を有していてもよいことを示す。別段の特定がなければ、存在することができるこのような置換基の合計数は、記載されている非置換形態の基の上に存在する水素原子の合計数に等しく、このような置換基は最大数より少ない数で存在し得る。任意選択の置換基が、カルボニル炭素 ($C=O$) などの二重結合により結合している場合、基は、任意選択の置換基が結合している炭素原子の利用可能な原子価を2つ取り上げ、したがって含まれ得る置換基の合計数は、利用可能な原子価の数に従って減少し得る。本明細書で用いられる「置換されている」の語は、「任意選択により置換されている」の一部として用いられていても、又はその他の方法で用いられていても、特定の基、部分、又は基 (radical) を修飾するために用いられる場合は、1つ又は複数の水素原子が、各々、相互に独立に、同じ又は異なる置換基 (単数若しくは複数) で置き換えられていることを意味する。

10

【0053】

特定の基、部分、又は基 (radical) における飽和炭素原子を置換するのに有用な置換基には、それだけには限定されないが、 $-Z^a$ 、 $=O$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $=S^-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、 $=NZ^b$ 、 $=N-OZ^b$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O)_2NZ^b$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OZ^b$ 、 $-OS(O)_2OZ^b$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2OZ^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)Z^b$ 、 $-NZ^bC(S)Z^b$ 、 $-NZ^bC(O)O^-$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ が含まれ、式中、 Z^a は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各 Z^b は、独立に水素若しくは Z^a であり、各 Z^c は、独立に Z^b であり、又は代替的に、2つの Z^c はこれらが結合している窒素原子と一緒にあって4-、5-、6-、若しくは7員シクロヘテロアルキル環構造を形成し、このシクロヘテロアルキル環構造には、N、O、及びSからなる群から選択される同じ又は異なるヘテロ原子1個から4個が任意選択により含まれてもよい。具体的な例として、 $-NZ^cZ^c$ は、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 $-N$ -ピロリジニル、及び N -モルホリニルを含むことを意味するが、これら特定の代替に限定されず、当技術分野において知られている他の代替を含む。同様に、別の具体的な一例として、置換アルキルは、 $-$ アルキレン- O -アルキル、 $-$ アルキレン-ヘテロアリール、 $-$ アルキレン-シクロヘテロアルキル、 $-$ アルキレン- $C(O)OZ^b$ 、 $-$ アルキレン- $C(O)NZ^bZ^b$ 、及び $CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$ を含むことを意味するが、これら特定の代替に限定されず、当技術分野において知られている他の代替を含む。1つ又は複数の置換基は、これらが結合している原子と一緒にあって、それだけには限定されないがシクロアルキル及びシクロヘテロアルキルを含む環状環を形成することができる。

20

30

40

【0054】

同様に、特定の基、部分、又は基 (radical) における不飽和炭素原子を置換するのに有用な置換基には、それだけには限定されないが、 $-Z^a$ 、ハロ、 $-O^-$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OZ^b$ 、 $-OS(O)_2OZ^b$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$

50

、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 、及び $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ が含まれ、 Z^a 、 Z^b 、及び Z^c は上記に規定した通りである。

【0055】

同様に、ヘテロアルキル及びシクロヘテロアルキル基における窒素原子を置換するのに有用な置換基には、それだけには限定されないが、 $-Z^a$ 、ハロ、 $-O^-$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O_2)O^-$ 、 $-S(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)O^-$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)Z^b$ 、 $-NZ^bC(S)Z^b$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 、及び $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$ が含まれ、 Z^a 、 Z^b 、及び Z^c は上記に規定した通りである。

【0056】

本明細書に記載する化合物は、1つ又は複数のキラル中心及び／又は二重結合を含むことができ、それゆえ二重結合異性体（すなわち、E及びZなどの幾何異性体）、エナンチオマー、又はジアステレオマーなどの立体異性体として存在することができる。本発明は、具体的な立体異性体が指定されていない限り、各々の単離されている立体異性体型（例えば、エナンチオマー的に純粋な異性体、E異性体とZ異性体、及び立体異性体に対する他の代替）、並びにラセミ混合物、ジアステレオマーの混合物、及びE異性体とZ異性体との混合物を含めた、EとZとの様々な度合いのキラル純度又はパーセント値の立体異性体の混合物を含む。したがって、本明細書に示す化学構造は、立体異性的に純粋な形態（例えば、幾何異性的に純粋な、エナンチオマー的に純粋な、又はジアステレオマー的に純粋な）、並びにエナンチオマーと立体異性体との混合物を含めて、図示する化合物の可能なエナンチオマー及び立体異性体を全て包含する。エナンチオマーと立体異性体との混合物は、当業者にはよく知られている分離技術又はキラル合成技術を用いて、これらの成分のエナンチオマー又は立体異性体に分解することができる。本発明は、各々の単離されている立体異性体型、及びラセミ混合物を含めた様々な度合いのキラル純度の立体異性体の混合物を含む。本発明はまた、様々なジアステレオマーも包含する。特定の異性体を示すのに他の構造が出現し得るが、これは便宜上にすぎず、本発明を図示する異性体に限定しようとするものではない。化学名が化合物の異性体型を特定しない場合、化学名は、化合物の可能な異性体型又は異性体型の混合物のあらゆる1つを意味する。

【0057】

化合物はいくつかの互変異性体型で存在してもよく、本明細書における1つの互変異性体の記述は便宜上にすぎず、示す他の型の互変異性体を包含することも理解される。したがって、本明細書に示す化学構造は、図示する化合物の可能な互変異性体型を全て包含する。本明細書で用いられる「互変異性体」の語は、相互に非常に容易に変化するため平衡状態で一緒に存在することができる異性体を意味し、平衡状態は、安定性の考慮に応じて、互変異性体の1つを強力に支持し得る。例えば、ケトン及びエノールは、1つの化合物の2つの互変異性体型である。

【0058】

本明細書で用いられる「溶媒和化合物」の語は、溶媒和（溶媒分子の、溶質の分子若しくはイオンとの組合せ）によって形成される化合物を意味し、又は溶質のイオン若しくは分子、すなわち本発明の化合物と1つ若しくは複数の溶媒分子からなる凝集物を意味する。水が溶媒である場合、相当する溶媒和化合物は「水和物」である。水和物の例には、それだけには限定されないが、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、六水和物、及び他の水を含む種が含まれる。当業者であれば、本発明の化合物の薬学的に許容される塩及

び／又はプロドラッグは、溶媒和化合物の形態においても存在し得ることを理解されたい。溶媒和化合物は、本発明の化合物の調製物のいずれかの一部である水和によって、又は本発明の無水化合物による水分の自然の吸収によって形成されるのが典型的である。

【0059】

本明細書で用いられる「エステル」の語は、分子の-COOH官能基のいずれかが-COOR官能基によって置き換えられている本発明の化合物のあらゆるエステルを意味し、エステルのR部分は、安定なエステル部分を形成するあらゆる炭素含有基であり、それだけには限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、及びこれらの置換されている誘導体が含まれる。本発明の化合物の加水分解性のエステルは、化合物のカルボキシルが加水分解性のエステル基の形態において存在する化合物である。すなわち、これらのエステルは薬学的に許容され、*in vivo*で相当するカルボキシル酸に加水分解され得る。

10

【0060】

上記に記載した置換基の他に、アルキル、アルケニル、及びアルキニル基を、代替的に、又はさらに、その各々が任意選択により置換されていてもよい、C₁～C₈アシル、C₂～C₈ヘテロアシル、C₆～C₁₀アリール、C₃～C₈シクロアルキル、C₃～C₈ヘテロシクリル、又はC₅～C₁₀ヘテロアリールによって置換することができる。また、さらに、環のメンバーを5個から8個有する環を形成することができる2つの基が、同じ又は隣接する原子上に存在する場合、2つの基は任意選択により、これらに結合し置換基における原子（単数又は複数）と一緒にこのような環を形成することができる。

20

【0061】

「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、及び「ヘテロアルキニル」などは、相当するヒドロカルビル（アルキル、アルケニル、及びアルキニル）基と同様に規定されるが、「ヘテロ」の語は、バックボーン残基内に1～3個のO、S、若しくはNヘテロ原子又はこれらの組合せを含む基を意味し、したがって相当するアルキル基、アルケニル基、又はアルキニル基の少なくとも1つの炭素原子が、特定のヘテロ原子の1つによって置き換えられて、それぞれヘテロアルキル、ヘテロアルキニル、又はヘテロアルキニル基を形成する。化学的安定性の理由から、別段の特定がなければ、このような基は、ニトロ基又はスルホニル基におけるようにN又はS上にオキソ基が存在する場合を除いて、2つを超える近接するヘテロ原子を含まないことも理解される。

30

【0062】

本明細書で用いられる「アルキル」はシクロアルキル基及びシクロアルキルアルキル基を含むが、「シクロアルキル」の語は本明細書において、環の炭素原子により接続されている炭素環式の非芳香族基を記載するのに用いることができ、「シクロアルキルアルキル」は、アルキルリンカーにより分子に接続されている炭素環式の非芳香族基を記載するのに用いることができる。

【0063】

同様に、「ヘテロシクリル」は、環員として少なくとも1つのヘテロ原子（N、O、及びSから選択されるのが典型的である）を含み、C（炭素連結）又はN（窒素連結）であってもよい環原子により分子に接続している、非芳香族性環状基を記載するのに用いることができ、「ヘテロシクロアルキル」は、リンカーにより別の分子に接続しているような基を記載するのに用いられ得る。ヘテロシクリルは完全に飽和していても、又は部分的に飽和していてもよいが、非芳香族性である。シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ヘテロシクリル基、及びヘテロシクリルアルキル基に適するサイズ及び置換基は、アルキル基に対して上記に記載したものと同一である。ヘテロシクリル基は、環員としてN、O、及びSから選択されるヘテロ原子を1つ、2つ、又は3つ含むのが典型的であり、N又はSは、ヘテロシクリル系におけるこれらの原子上に一般に見出される基で置換されていてもよい。本明細書で用いられる、これらの語には、結合している環が芳香族性でない限り、二重結合を1つ又は2つ含む環も含まれる。置換シクロアルキル基及び置換ヘ

40

50

テロシクリル基には、基の結合点が、芳香族／複素環式芳香族の環に対するよりもむしろシクロアルキル又はヘテロシクリル環に対するのであれば、芳香族環又は複素環式芳香族環に縮合しているシクロアルキル環又はヘテロシクリル環も含まれる。

【0064】

本明細書で用いられる「アシル」は、カルボニル炭素原子の2つの利用可能な原子価の位置の1つに結合している、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、又はアリールアルキル基を含む基を包含し、ヘテロアシルは、カルボニル炭素以外の少なくとも1つの炭素が、N、O、及びSから選択されるヘテロ原子によって置き換えられている、相当する基を意味する。

【0065】

アシル基及びヘテロアシル基は、これらがカルボニル炭素原子のオープン原子価 (open valence) により結合している、あらゆる基又は分子に結合する。これらがホルミル、アセチル、ピバロイル、及びベンゾイルを含むC₁～C₈アシル基、並びにメトキシアセチル、エトキシカルボニル、及び4-ピリジノイルを含むC₂～C₈ヘテロアシル基であるのが典型的である。

【0066】

同様に、「アリールアルキル」及び「ヘテロアリールアルキル」は、アルキレンなどの連結基によりこれらの結合点に結合する、芳香族及び複素環式芳香族環系を意味し、連結基には置換又は非置換の、飽和又は不飽和の、環状又は非環状のリンカーが含まれる。リンカーがC₁～C₈アルキルであるのが典型的である。これらのリンカーはカルボニル基も含むことができ、それゆえこれらはアシル又はヘテロアシル部分として置換基を提供できるようになる。アリールアルキル基又はヘテロアリールアルキル基におけるアリール環又はヘテロアリール環は、アリール基に対して上記に記載した同じ置換基で置換されていてもよい。アリールアルキル基が、アリール基に対して上記に規定した基で任意選択により置換されているフェニル環、及び非置換又は1つ若しくは2つのC₁～C₄アルキル基又はヘテロアルキル基で置換されているC₁～C₄アルキレンを含むのが好ましく、アルキル基又はヘテロアルキル基は任意選択により環化してシクロプロパン、ジオキソラン、又はオキサシクロペンタンなどの環を形成することができる。同様に、ヘテロアリールアルキル基は、アリール基上で典型的な置換基として上記に記載した基で任意選択により置換されているC₅～C₆単環ヘテロアリール基、及び非置換又は1つ若しくは2つのC₁～C₄アルキル基又はヘテロアルキル基で置換されているC₁～C₄アルキレンを含むのが好ましく、或いはヘテロアリールアルキル基は、任意選択により置換されているフェニル環又はC₅～C₆単環ヘテロアリール、及び非置換又は1つ若しくは2つのC₁～C₄アルキル基又はヘテロアルキル基で置換されているC₁～C₄ヘテロアルキレンを含み、アルキル基又はヘテロアルキル基は任意選択により環化してシクロプロパン、ジオキソラン、又はオキサシクロペンタンなどの環を形成することができる。

【0067】

アリールアルキル基又はヘテロアリールアルキル基が任意選択により置換されていると記載する場合、置換基は、アルキル若しくはヘテロアルキルの部分のいずれかの上、又は基のアリール若しくはヘテロアリールの部分上にあってもよい。アルキル又はヘテロアルキルの部分上に任意選択により存在する置換基は、一般にアルキル基に対して上記に記載したものと同一であり、アリール又はヘテロアリールの部分上に任意選択により存在する置換基は、一般にアリール基に対して上記に記載したものと同一である。

【0068】

本明細書で用いられる「アリールアルキル」基は、非置換の場合はヒドロカルビル基であり、環及びアルキレン又は同様のリンカーにおける炭素原子の合計数によって記載する。したがってベンジル基はC₇-アリールアルキル基であり、フェニルエチルはC₈-アリールアルキルである。

【0069】

上記に記載した「ヘテロアリールアルキル」は、連結基により結合しているアリール基

10

20

30

40

50

を含む部分を意味し、アリール部分の少なくとも1つの環原子又は連結基における1つの原子がN、O、及びSから選択されるヘテロ原子であるという点で「アリールアルキル」と異なる。ヘテロアリールアルキル基は、本明細書において、組み合わされる環及びリンカーにおける原子の合計数に従って記載するものであり、これらにはヘテロアルキルリンカーにより連結されるアリール基、アルキレンなどのヒドロカルビルリンカーにより連結されるヘテロアリール基、及びヘテロアルキルリンカーにより連結されるヘテロアリール基が含まれる。このように、例えば、C7-ヘテロアリールアルキルには、ピリジルメチル、フェノキシ、及びN-ピロリルメトキシが含まれる。

【0070】

本明細書で用いられる「アルキレン」は二価のヒドロカルビル基を意味し、二価であることからこれは他の2つの基と一緒に連結することができる。典型的にこれは $-(CH_2)_n-$ を意味し、この場合nは1~8であり、好ましくはnは1~4であり、特定される場合は、アルキレンが他の基によって置換されていてよく、他の長さであってもよく、オープン原子価が鎖の反対側の終端である必要はない。

【0071】

一般的に、置換基に含まれるあらゆるアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、又はアリール基若しくはアリールアルキル基は、それ自体、さらなる置換基によって任意選択により置換されていてよい。これらの置換基の性質は、置換基に別段の記載がなければ第一の置換基自体に関して列挙したものと同様である。

【0072】

本明細書で用いられる「アミノ」は $-NH_2$ を意味するが、アミノが「置換されている」又は「場合により置換されている」と記載される場合、この語は $NR'R''$ を含み、式中、各 R' 及び R'' は独立にHであり、又はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、アリール基、又はアリールアルキル基であり、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、アリール基、又はアリールアルキル基は各々、相当する基に適すると本明細書に記載する置換基で任意選択により置換されており、 R' 基及び R'' 基、並びにこれらが結合している窒素原子は、3員から8員環を任意選択により形成することができ、この3員から8員環は、飽和でも、不飽和でも、又は芳香族でもよく、環員としてN、O、及びSから独立に選択されるヘテロ原子を1~3個含んでおり、アルキル基に適すると記載されている置換基で任意選択により置換されており、或いは $NR'R''$ が芳香族基である場合、これはヘテロアリール基に典型的であると記載される置換基で任意選択により置換されている。

【0073】

本明細書で用いられる「炭素環(carbocycle)」、「カルボシクリル(carbocyclyl)」、又は「炭素環式(carbocyclic)」の語は、環に炭素原子だけを含む環状環を意味し、「複素環」又は「複素環式」の語は、ヘテロ原子を含む環を意味する。カルボシクリルは、完全に飽和されていて、又は部分的に飽和されていてよいが、非芳香族性である。例えば、カルボシクリルはシクロアルキルを包含する。炭素環式及び複素環式の構造は、単環式、二環式、又は多環式の環系を有する化合物を包含し、このような系は、芳香族性、複素環式、及び炭素環式の環を混合することができる。混合された環系は、記載される化合物の残りに結合している環に従って記載される。

【0074】

本明細書で用いられる「ヘテロ原子」の語は、窒素、酸素、又はイオウなど、炭素又は水素ではないあらゆる原子を意味する。ヘテロ原子が鎖又は環のバックボーン又は骨格の一部である場合、ヘテロ原子は少なくとも2価でなければならない、N、O、P、及びSから選択されるのが典型的である。

【0075】

本明細書で用いられる「アルカノイル」の語は、カルボニル($C=O$)基に共有結合性に連結しているアルキル基を意味する。「低級アルカノイル」の語は、アルカノイル基のアルキル部分が $C_1 \sim C_6$ であるアルカノイル基を意味する。アルカノイル基のアルキル

10

20

30

40

50

部分は、上記に記載する通り、任意選択により置換されていてもよい。「アルキルカルボニル」の語を代わりに用いることができる。同様に、「アルケニルカルボニル」及び「アルキニルカルボニル」の語は、カルボニル基に連結しているアルケニル基又はアルキニル基をそれぞれ意味する。

【0076】

本明細書で用いられる「アルコキシ」の語は、酸素原子に共有結合性に連結しているアルキル基を意味し、アルキル基がヒドロキシル基の水素原子を置き換えると考えてもよい。「低級アルコキシ」の語は、アルコキシ基のアルキル部分が $C_1 \sim C_6$ であるアルコキシ基を意味する。アルコキシ基のアルキル部分は、上記に記載した通り、任意選択により置換されていてもよい。本明細書で用いられる「ハロアルコキシ」の語は、アルキル部分が1つ又は複数のハロ基で置換されているアルコキシ基を意味する。

10

【0077】

本明細書で用いられる「スルホ」の語は、スルホン酸($-SO_3H$)置換基を意味する。

【0078】

本明細書で用いられる「スルファモイル」の語は、構造 $-S(O_2)NH_2$ との置換基を意味し、基の NH_2 部分の窒素は、上記に記載した通り、任意選択により置換されていてもよい。

【0079】

本明細書で用いられる「カルボキシ」の語は、構造 $-C(O_2)H$ の基を意味する。

20

【0080】

本明細書で用いられる「カルバミル」の語は、構造 $-C(O_2)NH_2$ の基を意味し、基の NH_2 部分の窒素は、上記に記載した通り、任意選択により置換されていてもよい。

【0081】

本明細書で用いられる「モノアルキルアミノアルキル」及び「ジアルキルアミノアルキル」の語は、構造 $-Alk_1-NH-Alk_2$ 及び $Alk_1-N(Alk_2)(Alk_3)$ の基を意味し、式中、 $-Alk_1$ 、 Alk_2 、及び Alk_3 は、上記に記載したアルキル基を意味する。

【0082】

本明細書で用いられる「アルキルスルホニル」の語は、構造 $-S(O)_2-Alk$ の基を意味し、 Alk は上記に記載したアルキル基を意味する。「アルケニルスルホニル」及び「アルキニルスルホニル」の語は、同様に、それぞれアルケニル基及びアルキニル基に共有結合性に結合しているスルホニル基を意味する。「アリールスルホニル」の語は、構造 $-S(O)_2-Ar$ の基を意味し、式中、 Ar は上記に記載したアリール基を意味する。「アリールオキシアルキルスルホニル」の語は、構造 $-S(O)_2-Alk-O-Ar$ の基を意味し、 Alk は上記に記載したアルキル基であり、 Ar は上記に記載したアリール基である。「アリールアルキルスルホニル」の語は、構造 $-S(O)_2-AlkAr$ の基を意味し、 Alk は上記に記載したアルキル基であり、 Ar は上記に記載したアリール基である。

30

【0083】

本明細書で用いられる「アルキルオキシカルボニル」の語は、アルキル基を含むエステル置換基を意味し、この場合カルボニル炭素が分子に対する結合点である。一例は、 $CH_3CH_2OC(O)-$ である、エトキシカルボニルである。同様に、「アルケニルオキシカルボニル」、「アルキニルオキシカルボニル」、及び「シクロアルキルカルボニル」の語は、それぞれアルケニル基、アルケニル基、又はシクロアルキル基を含む同様のエステル置換基を意味する。同様に、「アリールオキシカルボニル」の語は、アリール基を含むエステル置換基を意味し、この場合カルボニル炭素が分子に対する結合点である。同様に、「アリールオキシアルキルカルボニル」の語は、アルキル基を含むエステル置換基を意味し、この場合アルキル基自体がアリールオキシ基によって置換されている。

40

【0084】

50

他の組合せの置換基が当技術分野において知られており、例えば、参照によって本明細書に援用される、Jungらへの米国特許第8,344,162号に記載されている。例えば、「チオカルボニル」の語、及び「チオカルボニル」を含む置換基の組合せには、二重結合のイオウが、基における通常の二重結合した酸素を置き換えているカルボニル基が含まれる。「アルキリデン」の語及び同様の専門用語は、特定する通り、水素原子2つが単一の炭素原子から除去され、その結果基が構造の残部に二重結合している、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、又はシクロアルキル基を意味する。

【0085】

置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善に関して以下に記載する態様では、置換ヘキシトール誘導体が、別段の特定がなければ、ジアンヒドロガラクトール、ジアンヒドロガラクトール誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジプロモズルシトール、ジプロモズルシトールの誘導体からなる群から選択されるのが典型的である。置換ヘキシトール誘導体が、別段の特定がなければ、ジアンヒドロガラクトールであるのが好ましい。場合により、以下に記載する通り、化合物の類縁体又はプロドラッグなどのジアンヒドロガラクトールの誘導体が好ましい。

【0086】

本発明の一態様は、化合物を投与する時間に対する変更、化合物の代謝速度を制御する投与量変更薬 (dose-modifying agent) の使用、正常組織保護薬 (normal tissue protective agent)、及び他の変更によってなされる、NSCLC又は卵巣癌の処置のためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例として、注入スケジュールの変動 (例えば、ボラス i. v. 対持続的注入)、免疫応答を改善するため若しくは骨髄抑制薬によって引き起こされる貧血を予防するために白血球数を増大するためのリンホカインの使用 (例えば、G-CSF、GM-CSF、EPO)、又は5-FUに対するロイコボリン若しくはシスプラチン処置に対するチオ硫酸塩などのレスキュー薬 (rescue agent) の使用が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、数時間から数日間の持続的 i. v. 注入、週2回投与、 5 mg/m^2 /日を超える投与量、患者の忍容性に基づく 1 mg/m^2 /日からの投薬の累進的な増大、14日を超える 1 mg/m^2 未満の投与量、代謝を調節するためのカフェインの使用、代謝を調節するためのイソニアジドの使用、ボラスによる 5 mg/m^2 /日から増大する単回投与量及び複数回投与量、 30 mg/m^2 未満若しくは 130 mg/m^2 を超える経口投与量、最大 40 mg/m^2 で3日間の経口投与量、次いで18~21日間の最低点/回復期間、長期間 (例えば21日) の低レベルの投薬、より高レベルの投薬、21日を超える最低点/回復期間での投薬、典型的には 30 mg/m^2 /日×5日間で1カ月、繰り返す単一の細胞毒性薬としてのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の使用、併用療法における、典型的には 30 mg/m^2 /日×5日間のジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の使用、又は成人患者における2週間毎に繰り返す、 $40\text{ mg/日} \times 5$ 日間の投薬が含まれる。

【0087】

本発明の別の態様は、化合物を投与する経路における変更によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、経口投与から静脈内投与及びその反対の経路の変化、又は皮下、筋肉内、動脈内、腹腔内、病巣内、リンパ管内、腫瘍内、くも膜下腔内、嚢内、頭蓋内などの特殊化した経路の使用が含まれる。NSCLC又は卵巣癌の処置のためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の具体的な本発明の例には、局所投与、経口投与、遅延放出性経口送達、くも膜下腔内投与、動脈内投与、連続注入、間欠的注入、静脈内投与、又は長期の注入による投与、又はIVプッシュによる投与が含まれる。

【0088】

本発明のさらに別の態様は、投与スケジュールを変えることによってなされる、NSCLC又は卵巣癌の処置のためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、毎日投与、週2回投与又は毎週投与が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、毎日投与、毎週投与、3週間毎週投与、週2回投与、1～2週の休薬期間で3週間週2回投与、間欠的なブースト投与量投与、又は複数の週の間、1週間毎日投与が含まれる。

【0089】

本発明のさらに別の態様は、化合物を投与する診断／進行時の病期（stage of disease）における変更によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、切除不可能な局所疾患に対する化学療法の使用、転移拡散を防ぎ、又は疾患の進行若しくはより悪性の病期への転換を阻害するための予防的使用が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、NSCLC又は卵巣癌の適切な病期における使用、転移拡散を防ぎ若しくは制限するための、アバスチンなどの血管新生インヒビター、VEGFインヒビターとのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の使用、新たに診断された疾患に対するジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の使用、再発性疾患に対するジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の使用、又は抵抗性若しくは不応性疾患に対する、ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の使用が含まれる。

【0090】

本発明のさらに別の態様は、化合物の使用に最も忍容性がある、又は使用の恩恵を受ける患者のタイプに対する変更によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、高齢患者に対する小児投与量の使用、肥満患者に対して変更した投与量；糖尿病、肝硬変、又は化合物の特徴を独自に活用し得る他の状態などの共存する疾患状態の活用が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、ヒストンデアセチラーゼ及びオルニチンデカルボキシラーゼからなる群から選択される代謝酵素の高レベルによって特徴付けられる疾患状態を有する患者、血小板減少症及び好中球減少症からなる群から選択される状態に対する感受性が低い若しくは高い患者、GI毒性に忍容性ではない患者、c-Jun、GPCR、シグナル伝達タンパク質、VEGF、前立腺特異的遺伝子、及びプロテインキナーゼからなる群から選択される遺伝子の過剰発現又は過少発現によって特徴付けられる患者；それだけには限定されないがEGFRバリエーションI I Iを含めた、EGFRにおける変異によって特徴付けられる患者、併用療法として白金をベースとする薬物を投与されている患者、EGFR変異を有しておらず、したがって、チロシンキナーゼインヒビター（TKI）に応答する可能性が低い患者、TKI処置に抵抗性となった患者、BIM同時欠失変異を有しており、したがって、TKI処置に応答する可能性が低い患者、白金をベースとする薬物処置に抵抗性となった患者、又は脳への転移を有する患者が含まれる。

【0091】

本発明のさらに別の態様は、特定の表現型の患者に関連する化合物に忍容性があり、化合物を代謝し、化合物の使用を活用する患者の能力をより正確に同定することによってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、患者が化学療法薬を処理／代謝する能力、又は潜在的な特殊化された細胞の、代謝の、若しくは器官系の表現型によって引き起こされる毒性に対する患者の感受性をよりよく特徴付けるための診断ツール及びキットの使用が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアン

ヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、患者の特定の表現型を確認するための診断ツール、診断技術、診断キット、若しくは診断アッセイの使用；ヒストンデアセチラーゼ、オルニチンカルボキシラーゼ、VEGF、junの遺伝子生成物であるタンパク質、及びプロテインキナーゼからなる群から選択されるマーカーを測定するための方法の使用；試験のためのサロゲート化合物；又は酵素の状態に対する低投与量の予備試験が含まれる。

【0092】

本発明のさらに別の一態様は、患者の特定の遺伝子型に関連する化合物に忍容性があり、化合物を代謝し、化合物の使用を活用する患者の能力をより正確に同定することによってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、遺伝子標的に対する特定の薬物の使用を特異的に逃れ、若しくはモニタリングするように採取及び分析してもよい、腫瘍若しくは正常組織（例えば、グリア細胞若しくは中枢神経系の他の細胞）の生検試料；独特の腫瘍遺伝子の発現パターンの試験；又は有効性を増強し、若しくは特定の薬物感受性の正常組織の毒性を回避するためのSNP（一塩基多型）の分析が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、患者の特定の遺伝子型を確認するための診断用ツール、技術、キット、及びアッセイ、遺伝子／タンパク質発現チップ及び分析、一塩基多形（SNP）の評価；ヒストンデアセチラーゼ、オルニチンデカルボキシラーゼ、GPCR、プロテインキナーゼ、テロメラーゼ、若しくはjunに対するSNP、代謝酵素及び代謝産物の同定及び測定、PDGFRA遺伝子の変異の測定、IDH1遺伝子の変異の測定；NF1遺伝子の変異の測定、EGFR遺伝子のコピー数の測定、MGMT遺伝子のプロモーターのメチル化の状態の測定、MGMT遺伝子の非メチル化プロモーター領域により特徴付けられる疾患に対する使用、MGMTの高発現により特徴付けられる疾患に対する使用、MGMTの低発現により特徴付けられる疾患に対する使用、又はEML4-ALK転座により特徴付けられる疾患の対する使用が含まれる。

【0093】

本発明のさらに別の一態様は、化学療法薬の使用の前又は後の患者の特殊化された調製物によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、代謝酵素の誘導又は阻害、感受性の正常組織又は器官系の特異的な保護が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、コルヒチン又は類縁体の使用、プロベネシドなどの利尿薬の使用、尿酸排泄性の使用、ウリカーゼの使用、ニコチンアミドの非経口使用、ニコチンアミドの徐放形態、ポリ（ADPリボース）ポリメラーゼのインヒビターの使用、カフェインの使用、ロイコボリンレスキュー、感染症の制御、降圧薬が含まれる。

【0094】

本発明のさらに別の一態様は、潜在的な副作用又は毒性を防ぎ、又は低減するためのさらなる薬物又は手順の使用によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、制吐薬、抗嘔吐（anti-nausea）；好中球減少症、貧血、血小板減少症を制限し、又は予防するための血液学的的支持薬（support agent）；ビタミン、抗うつ薬、性機能不全に対する処置、及び他の支持的技術の使用が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、コルヒチン若しくは類縁体の使用、プロベネシドなどの利尿薬の使用、尿酸排泄薬の使用、ウリカーゼの使用、ニコチンアミドの非経口使用、徐放形態のニコチンアミドの使用、ポリADPリボースポリメラーゼのインヒビターの使用、カフェインの使用、ロイコボリンレスキュー、徐放アロプリノールの使用、アロプリノールの非経口使用、骨髓移植の使用、血液細胞刺激薬の使用、血液又は血小板の注入の使用；フィルグラスチム、G-CSF又はGM-CSFの使用；疼痛

マネージメント技術の使用、抗炎症薬の使用；輸液の使用、コルチコステロイドの使用、インスリンコントロール薬物の使用、解熱薬の使用、抗嘔吐処置の使用、止瀉処置の使用、N-アセチルシステインの使用、又は抗ヒスタミン薬の使用が含まれる。

【0095】

本発明のさらに別の一態様は、患者の薬物血漿レベルを最大にしようとする、毒性代謝産物の産生をモニタリングしようとする投薬後の薬物レベルのモニタリング、薬物-薬物相互作用に関して有益若しくは有害であり得る補助的な医薬のモニタリングの使用によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、薬物血漿タンパク質結合のモニタリング、及び他の薬物動態学的又は薬力学的な変数のモニタリングが含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、薬物血漿レベルの複数回の測定、又は血液若しくは尿中の代謝産物の複数回の測定が含まれる。

10

【0096】

本発明のさらに別の一態様は、有効性又は副作用のマネージメントにおいて相加効果又は相乗効果の改善を超えて提供することができる独特の薬物の組合せを活用することによってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、トポソメラーゼインヒビターとの使用；不正ヌクレオシドとの使用；不正ヌクレオチドとの使用；チミジル酸シンターゼインヒビターとの使用；シグナル伝達インヒビターとの使用；シスプラチン、オキサリプラチン又は他の白金類縁体との使用；ニトロソ尿素（BCNU、Gliadelユーエハー、CCNU、ニムスチン（ACNU）、ベンダムスチン（Treanda））などのアルキル化薬との使用；DAG（TMZ、BCNU、CCNU、及び全てグアニンのO⁶でDNAを損傷する他のアルキル化薬、DAGはN⁷で架橋連結する）と異なる場所でDNAを損傷するアルキル化薬との使用；一官能性アルキル化薬との使用；二官能性アルキル化薬との使用；抗チューブリン薬との使用；代謝拮抗薬との使用；ベルベリンとの使用；アピゲニンとの使用；アモナフィドとの使用；コルヒチン又は類縁体との使用；ゲニステインとの使用；エトポシドとの使用；シタラビンとの使用；カンボテシンとの使用；ビンカルカロイドとの使用；トポソメラーゼインヒビターとの使用；5-フルオロウラシルとの使用；クルクミンとの使用；NFKBインヒビターとの使用；ロスマリン酸との使用；ミトグアゾンとの使用；テトランドリンとの使用；テモゾロミド（TMZ）との使用；アバスチン（VEGFインヒビター）、リツキサンの、ハーセプチン、アービタックスなどの抗体などの生物療法との使用；上皮成長因子受容体（EGFR）インヒビターとの使用；チロシンキナーゼインヒビターとの使用；ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）インヒビターとの使用；又は癌ワクチン治療との使用が含まれる。相加効果又は相乗効果を超える能力は、ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体と、シスプラチン、オキサリプラチン又は他の白金含有化学療法薬との組合せに関して特に顕著である。

20

30

【0097】

本発明による方法が卵巣癌の処置を意図する場合、薬物の組合せは、卵巣腫瘍に対する抗腫瘍活性を有するさらなる薬剤と一緒にした、上記に記載した置換ヘキシトール誘導体の使用を含むことができる。こうしたさらなる薬剤には、それだけには限定されないが、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、トポテカン、ゲムシタビン、ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン（これは、ペグ化リポソーム形態で使用する）、タモキシフェン、レトロゾール、オラパリブ、セルメチニブ、mTORインヒビター、PI3キナーゼインヒビター及びトリコスタチンAが含まれる。

40

【0098】

NSCLCに対する抗腫瘍活性を有するさらなる薬剤は、当技術分野で公知である。これらのさらなる薬剤は、治療有効量の上記に記載した置換ヘキシトール誘導体と一緒に治

50

療有効量の本発明による薬物の組合せ中に含まれ得る。これらのさらなる薬剤の1つ又は複数を使用することができる。これらのさらなる薬剤は、ジアンヒドロガラクトール又はジアセチルジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を含めた薬物の組合せにおけるNSCLCに対する活性のため、上記に記載した薬剤の1つ又は複数と一緒に使用することができる。まとめると、これらの薬剤は、本明細書において、「NSCLCに対する活性を有する追加の第2の薬剤」と称される。これらの薬剤には、下記が含まれる。

Nguyenらへの米国特許第8,841,277号は、5-アザシチジンの使用を開示している。Boylanらへの米国特許第8,741,889号は、 γ -セクレターゼインヒビターの使用を開示している。Chenらへの米国特許第8,575,191号は、EGFRインヒビターと組み合わせたピロロキノリニル-ピロール-2,5-ジオン化合物の使用を開示している。Alifanoらへの米国特許第8,529,900号は、ニューロテンシン受容体1 (NTSR1) のニューロテンシンの活性化のインヒビターの使用を開示している。Naritaらへの米国特許第5,795,870号は、クラリスロマイシン又はエリスロマイシンBなどの14又は15員環のマクロライド化合物の使用を開示している。Johnsonへの米国特許第5,756,512号は、水溶性カンプトテシン類縁体の使用を開示している。Elslagerらへの米国特許第4,853,221号は、5-メチル-6-[[(3,4,5-トリメトキシフェニル) アミノ]-メチル]-2,4-キナゾリンジアミン (トリメトレキサート) の使用を開示している。Nieらへの米国特許第8,987,461号は、置換ピラゾリルピリジン、ピラゾリルピリダジン及びピラゾリルピリミジン誘導体の使用を開示している。Aroraらへの米国特許第8,987,412号は、水素結合サロゲートマクロサイクルペプチドの使用を開示している。Reddyらへの米国特許第8,987,281号は、葉酸-ベンカコンジュゲートの使用を開示している。Duttonらへの米国特許第8,987,280号は、4- (3,4-ジメトキシフェノキシ) -6- (1H-インダゾール-4-イル) -1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン; 6- (1H-インダゾール-4-イル) -1-メチル-4- (4- (メチルスルホニル) フェノキシ) -1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン; N- (3- (6- (1H-インダゾール-4-イル) -1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-イル) フェニル) メタンスルホンアミド; 6- (1H-インダゾール-4-イル) -4- (3- (メトキシメチル) フェニル) -1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン; 3- (6- (1H-インダゾール-4-イル) -1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-イル) ベンゾニトリル; 3- (6- (1H-インダゾール-4-イル) -1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-イル) -N-メチルベンズアミド; 6- (1H-インダゾール-4-イル) -4- (3-メトキシフェニル) -1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン; N- (3- (6- (1H-インダゾール-4-イル) -1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-イル) フェニル) アセトアミド; 6- (1H-インダゾール-4-イル) -1-メチル-4- (4- (メチルスルホニル) フェニル) -1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン; 6- (1H-インダゾール-4-イル) -4- (4-メトキシフェニル) -1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン; 4- (3,4-ジメトキシフェニル) -6- (1H-インダゾール-4-イル) -1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン; 6- (1H-インダゾール-4-イル) -1-メチル-4- (ピリジン-3-イルオキシ) -1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン; 6- (1H-インダゾール-4-イル) -4- (3-メトキシフェノキシ) -1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン及び6- (1H-インダゾール-4-イル) -N- (3-メトキシフェニル) -1-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-4-アミン) を含むピラゾロピリミジンPIK3インヒビターの使用を開示している。Reddyらへの8,987,267号は、8-シクロペンチル-2- ((4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-カルボニトリル; 8-シクロヘキシル-2- ((4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル))

10

20

30

40

50

アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボ
 ニトリル; 8 - シクロペンチル - 2 - ((3, 5 - ジメトキシフェニル) アミノ) - 7 -
 オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル; 8 -
 シクロペンチル - 7 - オキソ - 2 - ((3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) アミノ) -
 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリル及び8 - シクロ
 ペンチル - 2 - ((4 - モルホリノフェニル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピ
 リド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリルを含む2 - 置換 - 8 - アルキル - 7
 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボニトリルの使用
 を開示している。Chuckowreeらの米国特許第8, 987, 260号は、2 -
 (1H - インダゾール - 4 - イル) - 6 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イ
 ルメチル) - 4 - モルホリン - 4 - イル - チエノ [3, 2 - d] ピリミジンビスメシラ
 トの使用を開示している。Radetichらへの米国特許第8, 987, 257号は、
 3 - [2 - ((2S, 6R) - 2, 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - 6 - モルホ
 リン - 4 - イル - 9H - プリン - 8 - イル] - フェノール; 2, 6 - ビス - ((S) - 3
 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 8 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 -
 イル) - 9H - プリン; {2 - フルオロ - 5 - [6 - ((S) - 3 - メチル - モルホリン
 - 4 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 9H - プリン - 8 - イル] - フェニル} - メ
 タノール; 2 - (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 8 - (1H - インド
 ール - 4 - イル) - 6 - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 9H - プリン;
 5 - [2, 6 - ビス - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 9H - プリン -
 8 - イル] - 1, 3 - ジヒドロ - ベンゾイミダゾール - 2 - オン; {5 - [2, 6 - ビス
 - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 9H - プリン - 8 - イル] - 2 - メ
 トキシ - フェニル} - メタノール; 8 - (1H - インドール - 4 - イル) - 2 - モルホ
 リン - 4 - イル - 6 - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3. 2. 1] オクタ - 3 - イル
) - 9H - プリン; 2 - メトキシ - 5 - [6 - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 -
 イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 9H - プリン - 8 - イル] - 安息香酸; {4 - クロ
 ロ - 3 - [6 - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - モルホリン - 4 -
 イル - 9H - プリン - 8 - イル] - フェニル} - メタノール; 3 - (2, 6 - ジ - モルホ
 リン - 4 - イル - 9H - プリン - 8 - イル) - ベンジルアミン; 1 - {3 - [6 - ((S)
) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - 9H - プリン -
 8 - イル] - フェニル} - エタノール; 2, 6 - ジ - モルホリン - 4 - イル - 8 - (1H
 - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 6 - イル) - 9H - プリン; 8 - (1H - インドール
 - 6 - イル) - 2, 6 - ビス - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 9H -
 プリン; 8 - (1H - インドール - 4 - イル) - 2, 6 - ビス - ((R) - 3 - メチル -
 モルホリン - 4 - イル) - 9H - プリン; 1 - [8 - (1H - インドール - 4 - イル) -
 6 - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 9H - プリン - 2 - イル] - ピペ
 リジン - 4 - オール; {3 - [2, 6 - ビス - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 -
 イル) - 9H - プリン - 8 - イル] - 5 - メトキシ - フェニル} - メタノール及び8 - (1
 H - インドール - 4 - イル) - 2 - ((R) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) -
 6 - ((S) - 3 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - 9H - プリンを含むモルホリニル
 プリン誘導体の使用を開示している。Turchiらへの米国特許第8, 980, 955
 号は、置換ハロエステルイソボレネオールを含む複製タンパク質Aの低分子インヒビター
 の使用を開示している。Congらへの米国特許第8, 980, 824号は、抗有糸分裂
 剤としてツブリシンの使用を開示している。Qianらへの米国特許第8, 975, 40
 1号は、亜鉛結合部分を含有するキナゾリンをベースとするEGFRインヒビターの使用
 を開示している。Inceらへの米国特許第8, 975, 265号は、置換イミダゾ [1
 , 2 - a] ピリミジン及び置換イミダゾ [1, 2 - a] ピリジンの使用を開示している。
 Currieらへの米国特許第8, 975, 260号は、Btkキナーゼインヒビターと
 してピリダジノンの使用を開示している。Zaknoenらへの米国特許第8, 975,
 248号は、パクリタキセル、エポチロンB、シスプラチン、カルボプラチン、{6 - [

10

20

30

40

50

4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]- ((R)-1-フェニル-エチル)-アミン、エベロリムス、イマチニブ又はボルテゾミブと組み合わせた、7-t-ブトキシイミノメチルカンプトテシンの使用を開示している。Maierらへの米国特許第8, 969, 401号は、HDACインヒビターとして、(E)-N-ヒドロキシ-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1-H-ピロール-3-イル]-アクリルアミド; N-ヒドロキシ-3-(1-フェニルメタンスルホニル-1-H-ピロール-3-イル)-アクリルアミド; (E)-3-[1-(4-ジメチルアミノ-ベンゼンスルホニル)-1-H-ピロール-3-イル]-N-ヒドロキシ-アクリルアミド; (E)-N-(2-アミノ-フェニル)-3-[1-(トルエン-4-スルホニル)-1-H-ピロール-3-イル]-アクリルアミド; (E)-N-(2-アミノ-フェニル)-3-(1-フェニルメタンスルホニル-1-H-ピロール-3-イル)-アクリルアミド; (E)-N-(2-アミノ-フェニル)-3-[1-(4-ジメチルアミノ-ベンゼンスルホニル)-1-H-ピロール-3-イル]-アクリルアミド; (E)-N-ヒドロキシ-3-(1-[4-(([2-(1H-インドール-2-イル)-エチル]-メチル-アミノ)-メチル)-ベンゼンスルホニル]-1-H-ピロール-3-イル)-アクリルアミド; (E)-3-[1-(4-ジメチルアミノメチル-ベンゼンスルホニル)-1-H-ピロール-3-イル]-N-ヒドロキシ-アクリルアミド及び(E)-N-ヒドロキシ-3-[1-(4-{ [(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンゼンスルホニル)-1-H-ピロール-3-イル]-アクリルアミドを含むスルホニルピロールの使用を開示している。Furitsuらへの米国特許第8, 969, 379号は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの使用を開示している。Huescaらへの米国特許第8, 969, 372号は、2, 4, 5-三置換アリールイミダゾールの使用を開示している。McAllisterらへの米国特許第8, 962, 637号は、N-(4-メチル-3-{2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニルアミノ]-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-6-イル}-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(4-メチル-3-{2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-5-オキソ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-6-イル}-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; 5-{6-[2-メチル-5-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イルアミノ}-ピリジン-2-カルボン酸シクロプロピルアミド; N-{3-[2-(4-シクロプロピルスルファモイル-フェニルアミノ)-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-6-イル]-4-メチル-フェニル}-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; N-(4-クロロ-3-{2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-5-オキソ-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-6-イル}-フェニル)-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド; 4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-カルボン酸{4-クロロ-3-[2-(4-メチルカルバモイル-フェニルアミノ)-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-6-イル]-フェニル}-アミド; 4, 4, 4-トリフルオロ-3-メチル-N-[4-メチル-3-(2-{4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-フェニルアミノ}-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-6-イル)-フェニル]-ブチルアミド及び1-シクロペンチル-3-(4-メチル-3-{2-[4-(2-ピロリジン-1-イル-エトキシ)-フェニルアミノ]-7, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[4, 3-d]ピリミジン-6-イル}-フェニル)-尿素を含む、ピリミジン及びピリジン部分を有する、デュアルc-SRC/JAKインヒビターである芳香族二環式化合物の使用を開示している。Kuntzらへの米国特許第8, 969, 372号は、N-((4, 6-ジメチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-6-(2, 5-ジメチルチオフェン-3-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]

10

20

30

40

50

ピリジン-4-カルボキサミド；6-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニ-6-イル)-N-[(1,2-ジヒドロ-4,6-ジメチル-2-オキソ-3-ピリジニル)メチル]-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド；6-シクロプロピル-N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド；N-[(1,2-ジヒドロ-4,6-ジメチル-2-オキソ-3-ピリジニル)メチル]-1,3,6-トリメチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド；N-[(1,2-ジヒドロ-4,6-ジメチル-2-オキソ-3-ピリジニル)メチル]-6-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミド及び6-シクロプロピル-N-(4,6-ジメチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミドを含めた、異常なH3-K27ヒストンメチル化を防止するための、二環式置換6,5-縮合ヘテロアリアル化合物の使用を開示している。Ashwellらへの米国特許第8,962,619号は、置換イミダゾピリジニル-アミノピリジン化合物の使用を開示している。Perriorらへの米国特許第8,962,609号は、プロテインキナーゼIKKε及び/又はTBK-1のインヒビターとして、5-(2-フェニルアミノ-ピリミジン-4-イル)-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル；5-[2-(ピリジン-4-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル；5-[2-(ピリジン-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル；2-ピロリジン-1-イル-5-[2-(3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-ベンゾニトリル；2-[4-(3-シアノ-4-ピロリジン-1-イル-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-オキサゾール-5-カルボン酸アミド；5-[2-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル；2-[4-(3-シアノ-4-ピロリジン-1-イル-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-オキサゾール-4-カルボン酸アミド；5-[4-(3-シアノ-4-ピロリジン-1-イル-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-2-メチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド；5-[2-(5-メチル-チアゾール-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル；5-[2-(オキサゾール-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル；5-[2-(4-メチル-チアゾール-2-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル；4-[4-(3-シアノ-4-ピロリジン-1-イル-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミノ]-3-メチル-ベンズアミド；5-[2-(3-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル；5-[2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル；5-[2-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル；5-[2-(ピリジン-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル；5-[2-(3-メチル-イソオキサゾール-5-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル；5-[2-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリル及び5-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-ピリミジン-4-イル]-2-ピロリジン-1-イル-ベンゾニトリルを含めた、ピリミジン化合物の使用を開示している。Fernandez Rodriguezらへの米国特許第8,962,602号は、プファジエノリドに関連する不飽和ステロイド系ラクトン誘導体の使用を開示している。Huangらへの米国特許第8,961,970号は、MEKインヒビターである6-(4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドとIGFR1

10

20

30

40

50

インヒビターである抗体との組合せ使用を開示している。C h e n らへの米国特許第 8, 9 5 2, 1 5 1 号は、ヒストンデメチラーゼインヒビターである、置換アミドピリジン又はアミドピリダジン誘導体の使用を開示している。

H u らへの米国特許第 8, 9 5 1, 9 9 3 号は、A L K 又は c - M e t キナーゼインヒビターとして、3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - (4 - ジメチルホスホリルフェニル) ピリジン - 2 - アミン ; 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - [1 - [1 - (ジメチルホスホリルメチル) - 4 - ピペリジル] ピラゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 - アミン ; 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - [1 - (ジメチルホスホリルメチル) ピラゾール - 4 - イル] ピリジン - 2 - アミン ; 5 - [4 - [(ビス (ジメチルホスホリルメチル) アミノ) メチル] フェニル] - 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] ピリジン - 2 - アミン ; 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - [4 - [(ジメチルホスホリルメチルアミノ) メチル] フェニル] ピリジン - 2 - アミン ; 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - (5 - ジメチルホスホリル - 3 - ピリジル) ピリジン - 2 - アミン ; 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - [4 - (ジメチルホスホリルオキシメチル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ; 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - (4 - ジメチルホスホリル - 2 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - アミン ; 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - (4 - ジメチルホスホリル - 1 - ナフチル) ピリジン - 2 - アミン ; 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - (4 - ジメチルホスホリル - 2 - フルオロ - 5 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - アミン ; 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - (4 - ジメチルホスホリルフェニル) ピラジン - 2 - アミン ; 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - (4 - ジメチルホスホリル - 3 - メトキシフェニル) ピリジン - 2 - アミン ; 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - (4 - ジメチルホスホリル - 2 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - アミン ; 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - (4 - ジメチルホスホリル - 3 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - アミン及び 3 - [1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 5 - [4 - ジメチルホスホリル - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - アミンを含めた、リン置換アリール化合物の使用を開示している。

L e n n o x らへの米国特許第 8, 9 4 6, 4 4 4 号は、V E G F 合成インヒビターとしてテトラヒドロカルバゾールの使用を開示している。O r t e g a M u n o z らへの米国特許第 8, 9 4 6, 2 9 6 号は、リシン特異的デメチラーゼ 1 インヒビターとして、2 - ((t) - 2 - (4 - (4 - シアノベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) アセトアミド ; 2 - ((t) - 2 - (4 - (3 - シアノベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) アセトアミド ; 2 - ((t) - 2 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) アセトアミド ; 2 - ((t) - 2 - (4 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) アセトアミド ; 2 - ((t) - 2 - (4 - (3 - フルオロベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) アセトアミド ; 2 - ((t) - 2 - (4 - (3 - クロロベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) アセトアミド ; 2 - ((t) - 2 - (4 - (4 - クロロベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) アセトアミド ; 2 - ((t) - 2 - (4 - (3 - ブロムベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) アセトアミド ; 2 - ((t) - 2 - (4 - (3, 5 - ジフルオロベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) アセトアミド ; 2 - ((t) - 2 - (4 - フェネトキシフェニル) シクロプロピルアルニノ) アセトアミド ; 2 - ((t) - 2 - (3 ' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) シクロプロピルアミノ) アセトアミド ; 2 - ((t) - 2 - (3 ' - クロロビフェニル - 4 - イル) シクロプロピルアミノ) アセトアミド ; 2 - ((t) - 2 - (6 - (4 - クロロフェニル

10

20

30

40

50

) ピリジン-3-イル) シクロプロピルアミノ) アセトアミド; (R)-2-((t)-2-(4-(3-フルオロベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) プロパンアミド; (S)-2-((t)-2-(4-(4-フルオロベンジルオキシ) フェナシクロプロピルアミノ) プロパンアミド; (R)-2-((t)-2-(4-(4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) プロパンアミド; (S)-2-((t)-2-(4-(4-フルオロベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) プロパンアミド及び (R)-2-((t)-2-(4-(ベンジルオキシ) フェニル) シクロプロピルアミノ) プロパンアミドを含めた、置換ヘテロアリール-及びアリール-シクロプロピルアミンアセトアミドの使用を開示している。Magedovらへの米国特許第8, 946, 246号は、リギジン類縁体の使用を開示している。Butterworthらへの米国特許第8, 946, 235号は、変異EGFRのインヒビターとして2-(2, 4, 5-置換-アニリノ) ピリミジン化合物の使用を開示している。Crawfordらへの米国特許第8, 946, 213号は、Btkインヒビターとして、(S)-2-(5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) フェニル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピリド[3, 4-b] インドリジン-1(2H)-オン; (S)-5-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) フェニル]-8-チア-4, 5-ジアザトリシクロ[7. 4. 0. 02, 7] トリデカー[(9), 2(7), 3-トリエン-6-オン; (2S)-10-[5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-[1-メチル-5-({5-[2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-イル} アミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル] フェニル]-4, 4-ジメチル-1, 10-ジアザトリシクロ[6. 4. 0. 02, 6] ドデカー2(6), 7-ジェン-9-オン; 2-(3-(5-(5-(2S, 5R)-2, 5-ジメチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) フェニル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a] インドール-1(2H)-オン; (S)-2-(3-(5-(5-(2-エチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) フェニル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a] インドール-1(2H)-オン; (S)-2-(5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)-3-(1-メチル-5-(5-(2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) フェニル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a] インドール-1(2H)-オン; (S)-2-(3-(5-(5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) フェニル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a] インドール-1(2H)-オン; (R)-2-(3-(5-(5-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) フェニル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-c] インドール-1(2H)-オン及び (R)-2-(3-(5-(5-(2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イルアミノ)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル) フェニル)-3, 4, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロピラジノ[1, 2-a] インドール-1(2H)-オンを含む、アルキル化ピペラジンの使用を開示している。Zahnらへの米国特許第8, 93

10

20

30

40

50

7, 095号は、3-[3-[4-(ジメチルオキシドアミノメチル)アニリノ]-フェニルメチリデン]-2-オキソ-1H-インドール-6-イル]-N-エチルプロパー2-インアミドを含めた、デュアルオーロキナーゼ/MEKインヒビターの使用を開示している。Blackeらによる米国特許出願公開第2015/0087664号は、セリン/トレオニンキナーゼインヒビターとして、N-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-2-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)キナゾリン-7-カルボキサミド; 2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-キナゾリン-7-カルボン酸[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-メチル]-アミド; 2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-キナゾリン-7-カルボン酸[(S)-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-(S)-ピロリジン-2-イル-メチル]-アミド; 2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-キナゾリン-7-カルボン酸[(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-メチル]-アミド; 2-イソプロピルアミノ-キナゾリン-7-カルボン酸[(S)-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-(R)-ピロリジン-2-イル-メチル]-アミド; N-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-2-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)キナゾリン-7-カルボキサミド; 2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-キナゾリン-7-カルボン酸[(S)-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル-フェニル)-(R)-ピロリジン-2-イル-メチル]-アミド; 2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-キナゾリン-7-カルボン酸[(R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(R)-ピロリジン-3-イル-メチル]-アミド; 2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-キナゾリン-7-カルボン酸[(R)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(S)-ピロリジン-3-イル-メチル]-アミド; 2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-キナゾリン-7-カルボン酸[(S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(S)-ピロリジン-3-イル-メチル]-アミド; 2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-キナゾリン-7-カルボン酸[(S)-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-(R)-ピロリジン-3-イル-メチル]-アミド; 2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-キナゾリン-7-カルボン酸[(S)-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-メチル]-アミド; 2-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-キナゾリン-7-カルボン酸[(R)-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-メチル]-アミド及び2-((S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルアミノ)-キナゾリン-7-カルボン酸を含めた、キナゾリンの使用を開示している。Chenらによる米国特許出願公開第2015/0087630号は、ジアザカルバゾールの使用を開示している。Ostremらによる米国特許出願公開第2015/0087628号は、スイッチ-2結合ポケット部分、及びK-Rasシステイン残基又はK-Rasアスパラギン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性化学部分を含む、K-Ras活性の調節剤の使用を開示している。Popovici-Mullerらによる米国特許出願公開第2015/0087600号は、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ1又はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ2の変異体のインヒビターの使用を開示している。Chenらによる米国特許出願公開第2015/0086551号は、HDAC経路を阻害するヒドロキサム酸誘導体の使用を開示している。Wangらによる米国特許出願公開第2015/0080392号は、キナーゼインヒビターとして、N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-((4-ヒドロキシブチル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-((3-フェニルプロピル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-((n-ヘキシルアミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(

10

20

30

40

50

3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-((エチルアミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-((N, N-ジエチル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-((2-ブテニル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-((2-(1, 3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-((5-((シクロヘキシルメチル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-((2-(3-シクロヘキセニル)エチル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-(((3-クロロシクロヘキシル)メチル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-(((4-メトキシブチル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-(((3-クロロベンジル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-(((2-(4-ニトロフェニル)エチル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-(((2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-(((2-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-(((2-(3-ヒドロキシ-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-(((2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)エチル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン; N-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-(((2-, 6-ジヒドロキシヘキシル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミン及びN-(3-クロロ-4-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)-6-(5-((ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-2-フリル)-4-キナゾリンアミンなどの、EGFR、VEGFR-2、c-erbB-2、c-erbB-4、c-met、tie-2、PDGFR、c-src、lck、Zap70及びfynキナーゼの1つ又は複数を含めた、キナゾリン誘導体の使用を開示している。Dotsonらによる米国特許出願公開第2015/0079081号は、1-[4-(3a, 8-ジメチル-7-モルホリン-4-イル-3, 3a, 8, 8a-テトラヒドロ-2H-1-オキサ-4, 6, 8-トリアザ-シクロペンタ[a]インデン-5-イル)-フェニル]-3-エチル-尿素; 5-(6, 6-ジメチル-4-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-6H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-e]プリン-2-イル)-4-メチルピリミジン-2-アミン; 5-(6, 6-ジメチル-4-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-6H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-e]プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン; 5-(6, 6-ジメチル-4-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-6H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-e]プリン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ピリジル-2-アミン; 5-(4-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7H-[1, 3]オキサジノ[2, 3-e]プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン; 5-(4-モルホリノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[2, 1-e]プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン; 5-(4-モルホリノ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[2, 1-e]プリン-2-イル)ピリジン-2-アミン; 5-(4-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ

10

20

30

40

50

-6H-[1, 4] オキサジノ [3, 4-e] プリン-2-イル)-4-(トリフルオロ
 メチル)ピリジル-2-アミン; 5-(4-モルホリノ-7, 8-ジヒドロ-6H-ピロ
 ロ [2, 1-e] プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン; 6, 6-ジメチル-4-
 モルホリノ-2-(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル)-8, 9-ジヒド
 ロ-6H-[1, 4] オキサジノ [3, 4-e] プリン; 5-(6, 6-ジメチル-4-
 モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-6H-[1, 4] オキサジノ [3, 4-e] プリン-2
 -イル)ピリジン-2-アミン; 5-(4-モルホリノ-8, 9-ジヒドロスピロ [[1
 , 3] オキサジノ [2, 3-e] プリン-7, 1'-シクロプロパン]-2-イル)ピリ
 ミジン-2-アミン; 5-(4-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-6H-[1, 4] オキ
 サジノ [3, 4-e] プリン-2-イル)ピリミジン-2-アミン; 5-(4-モルホリ
 ノ-8, 9-ジヒドロスピロ [[1, 4] オキサジノ [3, 4-e] プリン-6, 3'-
 オキセタン]-2-イル)ピリミジン-2-アミン; 5-(7, 7-ジメチル-4-モル
 ホリノ-8, 9-ジヒドロ-7H-[1, 3] オキサジノ [2, 3-e] プリン-2-イル)
 ピリミジン-2-アミン; 5-(4-モルホリノ-6-(トリフルオロメチル)-8
 , 9-ジヒドロ-6H-[1, 4] オキサジノ [3, 4-e] プリン-2-イル)ピリジ
 ン-2-アミン及び5-(6, 6-(ヘキサジュウテリオ)ジメチル-4-モルホリノ
 -8, 9-ジヒドロ-6H-[1, 4] オキサジノ [3, 4-e] プリン-2-イル)ピリ
 ミジン-2-アミンなどの三環式PI3Kインヒビターの使用を開示している。Stro
 n g i nらによる米国特許出願公開第2015/0073054号は、フーリンインヒビ
 ター、及び他のプロタンパク質コンバーターゼのインヒビターの使用を開示している。D
 a g a nらによる米国特許出願公開第2015/0073003号は、スフィンゴ脂質類
 縁体の使用を開示している。D e n gらによる米国特許出願公開第2015/06552
 6号は、ニコロサミドを含めた、Stat3インヒビターの使用を開示している。Vak
 k a l a n k aらによる米国特許出願公開第2015/0057309号は、c-Met
 調節剤として、N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-4-(3-(キノリン-7-イル
 メチル)-3H-[1, 2, 3]-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)ベン
 ズアミド: N-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)-4-(3-(キノリン
 -6-イルメチル)-3H-[1, 2, 3]-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-
 イル)ベンズアミド: N-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-4-(3-(キノリン
 -6-イルメチル)-3H-[1, 2, 3]-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-
 イル)ベンズアミド: N-(3-(メチルアミノ)-3-オキソプロピル)-4-(3-
 (キノリン-6-イルメチル)-3H-[1, 2, 3]-トリアゾロ [4, 5-b] ピリ
 ジン-5-イル)ベンズアミド2-クロロ-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル
)-4-(3-(キノリン-7-イルメチル)-3H-[1, 2, 3]-トリアゾロ [4
 , 5-b] ピリジン-5-イル)ベンズアミド: 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエト
 キシ)-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1, 2, 3]-トリアゾロ
 [4, 5-b] ピリジン-5-イル)ベンズアミド: 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシ
 エトキシ)-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1, 2, 3]-トリア
 ズロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)ベンズアミド塩酸塩: 2-クロロ-N-(2-
 ヒドロキシエトキシ)-4-(3-(キノリン-6-イルメチル)-3H-[1, 2, 3
]-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)ベンズアミド4-メチルベンゼン
 スルホナート2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-4-(3-(キノリン-6-
 イルメチル)-3H-[1, 2, 3]-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)
 ベンズアミドヒドロブロミド及びナトリウム(2-クロロ-4-(3-(キノリン-6-
 イルメチル)-3H-[1, 2, 3]-トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-5-イル)
 ベンゾイル)(2-ヒドロキシエトキシ)アミドを含めた、3, 5-二置換-3h-イミ
 ダゾ [4, 5-b] ピリジン及び3, 5-二置換-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ [4
 , 5-b] ピリジン化合物の使用を開示している。

Reiserらによる米国特許出願公開第2015/0057295号は、SMAC模倣
 薬として6-アルキニルピリジン誘導体の使用を開示している。Angibaudらによ

10

20

30

40

50

40

50

ル) アクリルアミド; N-(3-(2-(3-フルオロ-4-(1-メチルピペラジン-4-イル) フェニル) アミノ) フロ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド; N-(3-(2-(4-(2-ジメチルアミノ) エチル) アミノ) -3-フルオロフェニル) アミノ) フロ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド; N-(3-(2-(3-フルオロ-4-(1-メチルピペラジン-4-イル) アミノ) フェニル) アミノ) フロ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド; N-(3-(2-(3-メトキシ-4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) -フェニルアミノ) -フロ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) オキシ) -フェニル) -アクリルアミド及びN-(3-(2-(4-スルファモイルフェニル) アミノ) フロ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドを含めた、縮合ピリミジン誘導体の使用を開示している。Nacraらによる米国特許出願公開第2015/0038506号は、MNK1又はMNK2インヒビターとして、イミダゾピラジン、イミダゾピリジン、イミダゾピリダジン及びイミダゾピリミジン化合物の使用を開示している。Nashらによる米国特許出願公開第2015/0038430号は、MCL-1に結合する、ペプチド模倣マクロサイクルの使用を開示している。Woodheadらによる米国特許出願公開第2015/0031669号は、FGFRキナーゼのインヒビターとしてベンゾピラジンの使用を開示している。Allweinらによる米国特許出願公開第2015/0011561号は、デュアルALK及びFAKインヒビターとして縮合二環式2, 4-ジアミノピリジン誘導体の使用を開示している。Olhavaらによる米国特許出願公開第2015/0011506号は、[(1R)-1-({[(2, 3-ジフルオロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(5-クロロ-2-フルオロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(3, 5-ジフルオロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(2, 5-ジフルオロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(2-ブロモベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(2-フルオロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(2-クロロ-5-フルオロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(4-フルオロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(3, 4-ジフルオロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(3-クロロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(2, 5-ジクロロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(3, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(3-フルオロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(2-クロロ-4-フルオロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(2, 3-ジクロロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(2-クロロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(2, 4-ジフルオロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(4-クロロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸; [(1R)-1-({[(2, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸及び[(1R)-1-({[(3, 5-ジクロロベンゾイル) アミノ] アセチル} アミノ) -3-メチルブチル] ボロン酸などのホウ素含有プロテアソームインヒビターの使用を開示している。Crawfordらによる米国特許出願公開第201

10

20

30

40

50

5/0011461号は、Btkインヒビターとして、N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロブタンカルボキサミド; N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]シクロプロパンカルボキサミド; 2-シクロプロピル-N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]アセトアミド; N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]オキセタン-3-カルボキサミド; N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-モルホリノアセトアミド; N-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]-2-メチル-シクロプロパンカルボキサミド及びN-[5-[2-(7,7-ジメチル-4-オキソ-1,2,6,8-テトラヒドロシクロペンタ[3,4]ピロロ[3,5-b]ピラジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジル]-1-メチル-2-オキソ-3-ピリジル]プロパンアミドを含めた、ヘテロアリールピリドン及びアザピリドンアミド化合物の使用を開示している。Barfackerらによる米国特許出願公開第2015/0005309号は、PI3K/Aktインヒビターとして、2-[4-(1-アミノシクロブチル)フェニル]-3-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-オール; 1-[4-(6,8-ジメチル-3-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フェニル]-シクロブタンアミン; 1-[4-(6-ブロモ-8-メトキシ-3-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フェニル]シクロブタンアミン; 1-[4-(6-エチル-8-メトキシ-3-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)フェニル]-シクロブタンアミン; エチル2-[4-(1-アミノシクロブチル)フェニル]-3-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキシラート; 2-[4-(1-アミノシクロブチル)フェニル]-3-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド; メチル2-[4-(1-アミノシクロブチル)フェニル]-8-メトキシ-3-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキシラート及び2-[4-(1-アミノシクロブチル)フェニル]-8-メトキシ-3-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミドを含めた、置換イミダゾピラジンの使用を開示している。Modernaらによる米国特許出願公開第2014/0378466号は、MEKインヒビターとしてのN-(アリアルミノ)スルホンアミドの誘導体の使用を開示している。Leungらによる米国特許出願公開第2014/0371254号は、サングイナリンを含むイソキノリンアルカロイドの使用を開示している。Chadliらによる米国特許出願公開第2014/0371158号は、Hsp90シャペロン経路インヒビターとしてベアウベリシン及び類縁体及び誘導体の使用を開示している。

Gavaïらによる米国特許出願公開第2014/0357605号は、Notch受容体インヒビターとして、(2R,3S)-N-(3S)-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル)-2,3-ビス(3,3,3-トリフルオロプロピル)スクシニアミド; (2R,3S)-N-(3S)-2-オキソ-5-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル)-2,3-ビス(3,3,3-トリフルオロプロピル)スクシニアミ

10

20

30

40

50

ド；(2R, 3S) - N - ((3S) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) スクシニアミド；(2R, 3S) - N - ((3S) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) スクシニアミド；(2R, 3S) - N - ((3S) - 1 - (2H₃) メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 2, 3 - ビス(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) スクシニアミド；(2R, 3S) - N - ((3S) - 7 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 2, 3 - ビス(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) スクシニアミド；(2R, 3S) - N - ((3S) - 8 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 2, 3 - ビス(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) スクシニアミド；(2R, 3S) - N - ((3S) - 8 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 2, 3 - ビス(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) スクシニアミド及び(2R, 3S) - N - ((3S) - 7 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル) - 2, 3 - ビス(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) スクシニアミドを含めた、ビス - (フルオロアルキル) - 1, 4 - ベンゾジアザピノン化合物の使用を開示している。He d r i c k s o n らによる米国特許出願公開第2014/0357594号は、DNAメチルトランスフェラーゼを阻害するプリニル含有ヘテロアリアル化合物の使用を開示している。Y a n g らによる米国特許出願公開第2014/0350096号は、アントロシンの使用を開示している。

【0099】

卵巣癌に対する抗腫瘍活性を有するさらなる薬剤は、当技術分野で公知である。これらのさらなる薬剤は、治療有効量の上記に記載した置換ヘキシトール誘導体と一緒に治療有効量の本発明による薬物の組合せ中に含まれ得る。これらのさらなる薬剤の1つ又は複数を使用することができる。これらのさらなる薬剤は、ジアンヒドロガラクトール又はジアセチルジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を含めた薬物の組合せにおいて、卵巣癌に対する活性のため、上記に記載した薬剤の1つ又は複数と一緒に使用することができる。まとめると、これらの薬剤は、本明細書において、「卵巣癌に対する活性を有する追加の第2の薬剤」と称される。これらの薬剤には、下記が含まれる。B h e d i らへの米国特許第8, 981, 131号は、(5aR, 9bS) - 3a - ヒドロキシ - 5a, 9 - ジメチル - 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3, 3a, 4, 5, 5a, 6, 7, 8 - オクタヒドロナフト[1, 2 - b] フラン - 2 (9bH) - オン塩酸塩；エチル4 - ((5aR, 9bS) - 3a - ヒドロキシ - 5a, 9 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9b - デカヒドロナフト[1, 2 - b] フラン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート塩酸塩；(5aR, 9bS) - 3a - ヒドロキシ - 5a, 9 - ジメチル - 3 - ((4 - オートリルピペラジン - 1 - イル) メチル) - 3, 3a, 4, 5, 5a, 6, 7, 8 - オクタヒドロナフト[1, 2 - b] フラン - 2 (9bH) - オン塩酸塩；又は(5aR, 9bR) - 3a - ヒドロキシ - 3 - (((5aR, 9bS) - 3a - ヒドロキシ - 5a, 9 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 6, 7, 8, 9b - デカヒドロナフト[1, 2 - b] フラン - 3 - イル) メチルアミノ) メチル) - 5a, 9 - ジメチル - 3, 3a, 4, 5, 5a, 6, 7, 8 - オクタヒドロナフト[1, 2 - b] フラン - 2 (9bH) - オン塩酸塩などの三環式化合物の使用を開示している。B o n g a r t z らへの米国特許第8, 981, 094号は、DGATインヒビター、特にDGAT1インヒビターであるピペリジン/ピペラジン誘導体の使用を開示している。L e H u e r o u への米国特許第8, 981, 085号は、ピロロピリミジンCHK1又はCHK2インヒ

ビターの使用を開示している。Balloguらへの米国特許第8,981,084号は、オキサジアゾールHDACインヒビターの使用を開示している。Turchiらへの米国特許第8,980,955号は、ハロエステルイソボルネオール誘導体である複製タンパク質Aのインヒビターの使用を開示している。Paulsらへの米国特許第8,980,934号は、TTKプロテインキナーゼのインダゾールインヒビターの使用を開示している。Schobertらへの米国特許第8,980,933号は、コンプレタスタチン類縁体の使用を開示している。Chenらへの米国特許第8,980,909号は、カンプトテシンの誘導体を阻害するHDACの使用を開示している。Brownらへの米国特許第8,980,902号は、ピペラジニルベンズアミドPARPインヒビターの使用を開示している。Liuらへの米国特許第8,980,879号は、5-(シクロプロピルメチル)-11-メチル-8-((メチルスルホニル)メチル)-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-1-オン; 5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-8-((メチルスルホニル)メチル)-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-1-オン; 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-11-メチル-8-((メチルスルホニル)メチル)-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-1-オン; 5-(シクロプロパンカルボニル)-11-メチル-8-((メチルスルホニル)メチル)-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-1-オン; 5-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メトキシエチル)-11-メチル-8-((メチルスルホニル)メチル)-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-1-オン; メチル3-(5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-8-((メチルスルホニル)メチル)-1-オキソ-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-4-イル)プロパノアート; N-(5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-1-オキソ-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-8-イル)エタンスルホンアミド; 8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,6,11-テトラアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-1-オン; N-(5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-1-オキソ-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,6,11-テトラアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-8-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アセトアミド; 8-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-1-オン; N-(5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-1-オキソ-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-8-イル)ベンゼンスルホンアミド; N-(4-(N-(5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-1-オキソ-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-8-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミドを含む、BETプロモドメインインヒビターの使用を開示している。Mailletらへの米国特許第8,980,875号は、白金N-複素環式カルベン誘導体の使用を開示している。Smithへの米国特許第8,980,850号は、((1S,2S,4R)-4-(4-((1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル)メチルスルファマート又は{(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1R,2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}ピリミジン-4-イル)オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル}メチルスルファマートなどのNEDD8活性化酵素インヒビターの使用を開示している。Wangらへの米国特許第8,980,838号は、WDR5/MLL1相互作用の環式ペプチド模倣インヒビターの使用を開示している。Lowyらへの米国特許第8,980,268号は、抗Ang-2抗体の使用を開示している。Kanedaらへの米国

10

20

30

40

50

特許第 8, 980, 257 号は、抗 TGF α 抗体の使用を開示している。Hansen への米国特許第 8, 975, 398 号は、N- {4- [1- (2-メチルプロパノイル) ピペリジン-4-イル] フェニル}) -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N- (4- { [1- (2-クロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N- [4- ({1- [(2S) -2-メチルブタノイル] ピペリジン-4-イル} オキシ) フェニル] -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1- (ピリダジン-3-イル) -N- (4- { [1- (1, 3-チアゾール-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1- (ピリダジン-3-イル) -N- (4- { [1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N- [4- ({1- [ジフルオロ (フェニル) アセチル] ピペリジン-4-イル} オキシ) フェニル] -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N- [4- ({1- [(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) カルボニル] ピペリジン-4-イル} オキシ) フェニル] -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N- (4- { [1- (2-メチル-2-フェニルプロパノイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1- (ピリダジン-3-イル) -N- (4- { [1- (1, 3-チアゾール-4-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N- [4- ({1- [(5-メチルチオフェン-2-イル) カルボニル] ピペリジン-4-イル} オキシ) フェニル] -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1- (ピリダジン-3-イル) -N- {4- [(1- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} ピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル} アゼチジン-3-カルボキサミド; 1- (ピリダジン-3-イル) -N- (4- { [1- (テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1- (ピリダジン-3-イル) -N- [4- ({1- [3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] ピペリジン-4-イル} オキシ) フェニル] アゼチジン-3-カルボキサミド; N- (4- { [1- (3-メチルブタノイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1- (ピリダジン-3-イル) -N- (4- { [1- (チオフェン-3-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1- (ピリダジン-3-イル) -N- [4- ({1- [3- (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] ピペリジン-4-イル} オキシ) フェニル] アゼチジン-3-カルボキサミド; N- (4- { [1- (3-メチルブタノイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1- (ピリダジン-3-イル) -N- (4- { [1- (テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N- [4- ({1- [(3-フルオロフェニル) アセチル] ピペリジン-4-イル} オキシ) フェニル] -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N- (4- { [1- (2-フルオロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N- (4- { [1- (2, 4-ジフルオロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N- (4- { [1- (4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド及び N- (4- { [1- (3-フルオロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) -1- (ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミドなどの、NAMPT インヒビターの使用を開示している。Blein への米国特許第 8, 975, 376 号は、抗 α_2 -インテグリン抗体の使用を開示している。Karp への米国特許第 8, 975, 287 号は、1, 2, 4-オキサジアゾール安息香酸化合物の使用を開示している。Caldarelli への米国特許第 8, 975, 267 号は、N- (2, 6-ジエチルフェニル) -9- (メトキシメチル) -2- { [2-メトキシ-4- (4-メチルピペ

10

20

30

40

50

ラジン-1-イル) フェニル] アミノ} - 8-メチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-h] キナゾリン-7-カルボキサミド、2- [(4-ブromo-2-メトキシフェニル) アミノ] -N-(2, 6-ジエチルフェニル) - 8, 9-ジメチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-h] キナゾリン-7-カルボキサミド、N-(2, 6-ジエチルフェニル) - 2- ({ 2-メトキシ-4- [4- (ピロリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル] フェニル} アミノ) - 8, 9-ジメチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-h] キナゾリン-7-カルボキサミド、N-(2, 6-ジエチルフェニル) - 2- ({ 4- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2-メトキシフェニル} アミノ) - 8, 9-ジメチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-h] キナゾリン-7-カルボキサミド、N-(2, 6-ジエチルフェニル) - 2- { [2-メトキシ-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} - 8, 9-ジメチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-h] キナゾリン-7-カルボキサミド、N-(2, 6-ジエチルフェニル) - 2- ({ 4- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] - 2-メトキシフェニル} アミノ) - 8, 9-ジメチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-h] キナゾリン-7-カルボキサミド、2- { [2-メトキシ-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} - 8, 9-ジメチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-h] キナゾリン-7-カルボキサミド、及び2- [(4-ブromo-2-メトキシフェニル) アミノ] -N-(2, 6-ジエチルフェニル) - 9-メチル-6, 9-ジヒドロ-5H-ピロロ [3, 2-h] キナゾリン-7-カルボキサミドなどの三環式ピロール誘導体の使用を開示している。Bauerらへの米国特許第8, 974, 781号は、抗P-カドヘリン抗体の使用を開示している。Abrahamらへの米国特許第8, 969, 587号は、1- (3- (6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ) フェニル) - 3- (5- (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) イソオキサゾール-3-イル) ウレアなどの、BRAFINHIBITINの使用を開示している。Maierらへの米国特許第8, 969, 401号は、HDACインヒビターとしてのスルホニルピロールの使用を開示している。Duらへの米国特許第8, 969, 396号は、3- (2, 4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル) - 4- (1-メチル-インドール-5-イル) - 5-ヒドロキシ- [1, 2, 4] トリアゾールなどのHsp90インヒビターを含めた、BRAFINHIBITINの使用を開示している。Ribeiro Salvadorらへの米国特許第8, 969, 395号は、トリテルペノイド誘導体の使用を開示している。Wilsonらへの米国特許第8, 969, 381号は、N¹- (((S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) - N¹- (((S) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル) ブタン-1, 4-ジアミン; N¹- (((R) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル) メチル) - N¹- (((S) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル) ブタン-1, 4-ジアミン; N¹- (((S) - 4-ベンジルピペラジン-2-イル) メチル) - N¹- (((S) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル) ブタン-1, 4-ジアミン及びN¹- (((R) - 4-ベンジルピペラジン-2-イル) メチル) - N¹- (((S) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-イル) ブタン-1, 4-ジアミンなどのケモカインCXCR4調節剤の使用を開示している。Furitsuらへの米国特許第8, 969, 379号は、4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの使用を開示している。Laiらへの米国特許第8, 969, 375号は、4- [1- (3-フルオロベンジル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル] - 2- (ピペリジン-4-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン; 1- (3-フルオロベンジル) - 6- [2- (ピペリジン-4-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル] - 1H-ベンゾイミダゾール; 1-ベンジル-6- [2- (ピペリジン-4-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル] - 1H-インドール-3-カルボニトリル; 1- (3-フルオロベンジル) - 6- {2- [1- (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル] - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-

10

20

30

40

50

4-イル} - 1H-ベンゾイミダゾール; 6 - [2 - (ピペリジン-4-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル] - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) - 1H-ベンゾイミダゾール; 6 - {2 - [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル] - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル} - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) - 1H-ベンゾイミダゾール; 5 - [2 - (ピペリジン-4-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル] - 3 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル) - 3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン; 1 - (3-フルオロベンジル) - 6 - [2 - (ピペリジン-4-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル] - 1H-インドール-3-カルボニトリル; 4 - [5-フルオロ-1 - (3-フルオロベンジル) - 1H-インドール-6-イル] - 2 - (ピペリジン-4-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン; 6 - {2 - [1 - (2, 3-ジヒドロキシプロピル) ピペリジン-4-イル] - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル} - 1 - (3-フルオロベンジル) - 1H-インドール-3-カルボニトリル; 1 - (3-フルオロベンジル) - 6 - {2 - [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン-4-イル] - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル} - 1H-インドール-3-カルボニトリル及び1 - [(5-フルオロピリジン-3-イル) メチル] - 6 - [2 - (ピペリジン-4-イル) - 1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル] - 1H-ベンゾイミダゾールなどの、CDK9キナーゼインヒビターの使用を開示している。

Marchionniらへの米国特許第8, 969, 366号は、置換ピリミジンピロロピリジノン誘導体の使用を開示している。Carrierらへの米国特許第8, 969, 360号は、ATRキナーゼのインヒビターの使用を開示している。Hoelzemannらへの米国特許第8, 969, 335号は、ベンゾニトリル誘導体を含めた、IKKε及びTBK1のインヒビターの使用を開示している。Yuへの米国特許第8, 969, 313号は、DACTタンパク質アクチベーターの使用を開示している。Chenらへの米国特許第8, 962, 855号は、ナイトロジェンマスタード誘導体の使用を開示している。Wangらへの米国特許第8, 962, 679号は、アルコキシクロメノン-4-オンを含めた、ダイゼイン誘導体の使用を開示している。Mahadevanらへの米国特許第8, 962, 663号は、プレクストリン相同ドメインインヒビターの使用を開示している。Mortimoreらへの米国特許第8, 962, 642号は、5-シアノ-4-(ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリミジン誘導体の使用を開示している。McAllisterらへの米国特許第8, 962, 637号は、c-SRC/JAKインヒビターとして置換二環式芳香族化合物の使用を開示している。Brainらへの米国特許第8, 962, 630号は、CDKプロテインキナーゼインヒビターとして、7-シクロペンチル-2-(5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミドを含めたピロロピリミジン化合物の使用を開示している。Kuntzらへの米国特許第8, 962, 620号は、置換6, 5-縮合二環式アリール化合物の使用を開示している。Ashwellらへの米国特許第8, 962, 619号は、置換イミダゾピリジニルアミノピリジン化合物の使用を開示している。Christopherらへの米国特許第8, 962, 611号は、HDM2インヒビターとして置換イミダゾピリジンの使用を開示している。Brubakerらへの米国特許第8, 962, 608号は、ヤヌスキナーゼインヒビターとしてのシクロアルキルニトリルピラゾールカルボキサミドの使用を開示している。Schoeberlらへの米国特許第8, 961, 966号は、抗ERBB3抗体の使用を開示している。Heatonらへの米国特許第8, 957, 109号は、クロマン誘導体の使用を開示している。Dannhardtらへの米国特許第8, 957, 103号は、コンジュゲートされている3-(インドリル)-及び3-(アザインドリル)-4-アリールマレイミド化合物の使用を開示している。Kimらへの米国特許第8, 957, 102号は、1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [3-フルオロ-4-(2-フェニル-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド; 2-(4-フルオロ-フェニル)-

10

20

30

40

50

1, 5-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
 [3-フルオロ-4-(2-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル
 オキシ)-フェニル]-アミド; 2-(4-フルオロ-フェニル)-1, 5-ジメチル-
 3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [3-フルオロ-4-
 (3-フェニル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イルオキシ)-フェニル]
]-アミド; N-(3-フルオロ-4-(2-(チオフェン-2-イル)-1H-ピロロ
 [2, 3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-
 1, 5-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキ
 サミド及びN-(3-フルオロ-4-(2-(チオフェン-3-イル)-1H-ピロロ [2,
 3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-
 1, 5-ジメチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサ
 ミドを含む、c-Metインヒビターの使用を開示している。Brenchleyらへの
 米国特許第8, 957, 078号は、ATRキナーゼインヒビターとしてピラゾロピリミ
 ジンの使用を開示している。Cafferroらへの米国特許第8, 957, 068号は、
 変異体IDHのインヒビターとして3-ピリミジン-4-イル-オキサゾリジン-2-オ
 ンの使用を開示している。Danishefskyらへの米国特許第8, 957, 056
 号は、ミグラストチン類縁体の使用を開示している。Wuらへの米国特許第8, 956,
 613号は、ゲムシタビンプロドラッグの使用を開示している。Blackburnへの
 米国特許第8, 952, 163号は、HDAC6インヒビターとして置換ヒドロキサム酸
 の使用を開示している。Beatonらへの米国特許第8, 952, 161号は、性腺刺
 激ホルモン放出ホルモン受容体アンタゴニストの使用を開示している。
 Dingらへの米国特許第8, 952, 157号は、4-(4-{[2-(4-クロロフェ
 ニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-
 1-イル)-2-(2, 3-ジフルオロフェノキシ)-N-({4-[(3-モルホリン-
 4-イルプロピル)アミノ]-3-ニトロフェニル}スルホニル)ベンズアミド; 2-
 (4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-
 4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-
 N-({4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-3-ニトロフェニル
 }スルホニル)ベンズアミド; 4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジ
 メチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-2-(2
 , 5-ジクロロフェノキシ)-N-({4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)ア
 ミノ]-3-ニトロフェニル}スルホニル)ベンズアミド; N-(4-((4-アミノテ
 トラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)-3-ニトロフェニルスルホニル
)-2-(3-クロロフェノキシ)-4-(4-((2-(4-クロロフェニル)-4,
 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド
 ; 4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エ
 ン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-2-(3-フルオロフェノキシ)-N-
 -({4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-3-ニトロフェニル}ス
 ルホニル)ベンズアミド; 2-(2-クロロフェノキシ)-4-(4-{[2-(4-ク
 ロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペ
 ラジン-1-イル)-N-({4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-3-
 ニトロフェニル}スルホニル)ベンズアミド; 2-(2-クロロ-4-フルオロフェ
 ノキシ)-4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-
 1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-({4-[(3-モルホリ
 ン-4-イルプロピル)アミノ]-3-ニトロフェニル}スルホニル)ベンズアミド; 4-
 (4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-
 1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェノキシ)-N-(
 {4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-3-ニトロフェニル}スルホ
 ニル)ベンズアミド; 4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシ
 クロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-2-(2-フルオ

10

20

30

40

50

ロフェノキシ) -N- ({ 4 - [(2 - モルホリン - 4 - イルエチル) アミノ] - 3 - ニ
 トロフェニル } スルホニル) ベンズアミド及び 2 - (3 - クロロフェノキシ) - 4 - (4
 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 4 - ジメチルシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イ
 ル] メチル } ピペラジン - 1 - イル) - N - ({ 4 - [(3 - モルホリン - 4 - イルプロ
 ピル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル } スルホニル) ベンズアミドなどの抗アポトーシス
 性 Bcl - 2 タンパク質のインヒビターの使用を開示している。Kuf e らへの米国特許
 第 8 , 9 5 2 , 0 5 4 号は、フラボン誘導体などの、MUC1 オリゴマー化の低分子イン
 ヒビターの使用を開示している。Blaquiere らへの米国特許第 8 , 9 5 2 , 0 4
 3 号は、ベンゾキセピン PI3K インヒビターの使用を開示している。Hamilton
 らへの米国特許第 8 , 9 5 1 , 9 8 7 号は、テトラヒドロウリジン誘導体の使用を開示し
 ている。Combs らへの米国特許第 8 , 9 5 1 , 5 3 6 号は、インドールアミン 2 , 3
 - ジオキシゲナーゼの調節剤として N - ヒドロキシアミジノ複素環の使用を開示して
 いる。Wang への米国特許第 8 , 9 4 6 , 4 4 5 号は、(Z) - 5 - (2 - ((3 , 5 - ジ
 メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチレン) - 3 - メトキシ - 2 H - ピロール - 5 -
 イル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール (Z) - 2 - クロロ - 5 - (2 - ((3 ,
 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチレン) - 3 - メトキシ - 2 H - ピロール
 - 5 - イル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール ; (Z) - 5 - (2 - ((3 , 5 -
 ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチレン) - 3 - メトキシ - 2 H - ピロール - 5
 - イル) - 2 - メチル - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール ; (Z) - 2 - ブロモ - 5
 - (2 - ((3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチレン) - 3 - メトキシ
 - 2 H - ピロール - 5 - イル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール ; (Z) - 5 - (2
 - ((3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチレン) - 3 - メトキシ - 2 H
 - ピロール - 5 - イル) - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロール及び (Z) - 5 - (2
 - ((3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチレン) - 3 - メトキシ - 2 H
 - ピロール - 5 - イル) - 2 - メチル - 6 H - チエノ [2 , 3 - b] ピロールなどの、複
 素環式アポトーシスインヒビターの使用を開示している。Hughes らへの米国特許第
 8 , 9 4 6 , 4 1 3 号は、ケモカイン受容体アンタゴニストとして 3 - アミノシクロペン
 タンカルボキサミドの使用を開示している。Becker らへの米国特許第 8 , 9 4 6 ,
 4 0 9 号は、多環式 β - ラクタム誘導体の使用を開示している。Hong らへの米国特許
 第 8 , 9 4 6 , 2 8 9 号は、HIF 経路を遮断するマナサンチン化合物の使用を開示して
 いる。Seefeld らへの米国特許第 8 , 9 4 6 , 2 7 8 号は、AKT インヒビターと
 して、N - ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メ
 チル } エチル) - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 -
 チオフェンカルボキサミド ; N - ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロ
 メチル) フェニル] メチル } エチル) - 4 - (4 - ブロモ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾ
 ール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - チオフェンカルボキサミド ; N - ((1 S) - 2 - ア
 ミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4 - (4 - ク
 ロロ - 1 - - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - メチル - 2 - チオフェンカル
 ボキサミド ; N - ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニ
 ル] メチル } エチル) - 5 - クロロ - 4 - (4 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾ
 ール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ; N - ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [
 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 4 - (4 - ブロモ - 1 - メチ
 ル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 - クロロ - 2 - チオフェンカルボキサミド ; N -
 ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フェニル] メチル } エチ
 ル) - 5 - メチル - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェン
 カルボキサミド ; N - ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (トリフルオロメチル) フ
 ェニル] メチル } エチル) - 5 - クロロ - 4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イ
 ル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ; N - ((1 S) - 2 - アミノ - 1 - { [2 - (ト
 リフルオロメチル) フェニル] メチル } エチル) - 5 - クロロ - 4 - (1 , 4 - ジメチル
 - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - チオフェンカルボキサミド ; N - { (1 S) - 2

10

20

30

40

50

-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル) メチル] エチル} -5-クロロ-4-(1-
 メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフエンカルボキサミド; N-((1S)
) -2-アミノ-1-{ [2-(トリフルオロメチル) フェニル] メチル} エチル) -5-
 エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -2-チオフエンカルボキ
 サミド及びN-((1S) -2-アミノ-1-{ [2-(トリフルオロメチル) フェニル]
] メチル} エチル) -4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) -5-メ
 チル-2-チオフエンカルボキサミドなどの、複素環式カルボキサミドの使用を開示して
 いる。Cur dらへの米国特許第8, 946, 205号はN, N'-ビス(2-ブロモエ
 チル) ホスホロジアミジックアシッド(1-メチル-2-ニトロ-1H-インダゾール-
 5-イル) メチルエステルを含めた、低酸素活性化プロドラッグの使用を開示している。

10
 Gang j eeへの米国特許第8, 946, 239号は、置換ピロロ、フラノ及びシクロ
 ペンチルピリミジン二環式化合物の使用を開示している。But t e r w o r t hらへの
 米国特許第8, 946, 235号は、2-(2, 4, 5-置換-アニリノ) ピリミジン化
 合物の使用を開示している。C r a i g h e a dらへの米国特許第8, 946, 224号
 は、置換[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] ピラジンの使用を開示している。D e n g
 らへの米国特許第8, 946, 216号は、ERKインヒビターとして、N-[3-
 [6-(1-メチルエトキシ)-3-ピリジニル]-1H-インダゾール-5-イル]-4-
 (フェニルメチル)-2-モルホリンカルボキサミド; N-[3-[6-(1-メチ
 ルエトキシ)-3-ピリジニル]-1H-インダゾール-5-イル]-2-モルホリンカ
 ルボキサミド; N-[3-(4-ピリジニル)-1H-インダゾール-5-イル]-4-

20
 (4-チアゾリルメチル)-2-モルホリンカルボキサミド; N-[3-(4-ピリジニ
 ル)-1H-インダゾール-5-イル]-4-(3-チエニルメチル)-2-モルホリン
 カルボキサミド; 4-[(2-フルオロフェニル) メチル]-N-[3-(4-ピリジニ
 ル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-モルホリンカルボキサミド; N-[3-(
 4-ピリジニル)-1H-インダゾール-5-イル]-4-(2-ピリジニルメチル)-
 2-モルホリンカルボキサミド; N-[3-(4-ピリジニル)-1H-インダゾール-
 5-イル]-4-(2-ピリジニルメチル)-2-モルホリンカルボキサミド及び4-[
 (2-プロモフェニル) メチル]-N-[3-(4-ピリジニル)-1H-インダゾール-
 5-イル]-2-モルホリンカルボキサミドを含む、インダゾール誘導体の使用を開示
 している。L e eらへの米国特許第8, 940, 936号は、アリールオキシフェノキシ

30
 アクリル化合物の使用を開示している。P a g eらへの米国特許第8, 940, 760号
 は、NADPHオキシダーゼインヒビターとしてピラゾロピリジン誘導体の使用を開示し
 ている。F l y n nらへの米国特許第8, 940, 756号は、c-K i t インヒビター
 としてジヒドロナフチリジンの使用を開示している。

Wangらへの米国特許第8, 940, 737号は、6-[8-(1, 3-ベンゾチアゾ
 ール-2-イルカルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-3-
 (1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボン酸; 6-[8-
 (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノ
 リン-2(1H)-イル]-3-[1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]

40
 ピリジン-2-カルボン酸; 6-[8-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3, 4-ジヒ
 ドロイソキノリン-2(1H)-イル]-3-[1-(4-ヒドロキシベンジル)-1H-
 ピラゾール-4-イル] ピリジン-2-カルボン酸; 6-[8-(1, 3-ベンゾチア
 ザール-2-イルカルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-
 3-[1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル] ピリジン-2-
 カルボン酸; 6-[8-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3, 4-
 ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-3-(1-{4-[2-(ジメチルアミ
 ノ) エトキシ] ベンジル}-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-2-カルボン酸;

50

3-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-{8-[(5, 6-ジフルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) カルバモイル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル} ピリジン-2-カルボン酸; 6-[8-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル]-3-{1-[2-(4-フルオロフェニル) エチル]-1H-ピラゾール-4-イル} ピリジン-2-カルボン酸; 6-[8-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル]-3-[1-(3-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル] ピリジン-2-カルボン酸及び3-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-{8-[(6-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) カルバモイル]-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-イル} ピリジン-2-カルボン酸などのアポトーシス誘発剤の使用を開示している。Howardらへの米国特許第8, 940, 733号は、非対称ピロロベンゾジアゼピン二量体の使用を開示している。Duncanらへの米国特許第8, 940, 726号は、PRMT5インヒビターの使用を開示している。Pellicciaらへの米国特許第8, 937, 193号は、アポゴシロン誘導体の使用を開示している。Burlisonらへの米国特許第8, 937, 094号は、5-(4-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル)-4-(4-(モルホリノメチル) フェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 5-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4-(4-(モルホリノメチル) フェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 5-(2-ヒドロキシ-4-プロポキシフェニル)-4-(4-(モルホリノメチル) フェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 5-(2-ヒドロキシ-4-イソプロポキシフェニル)-4-(4-(モルホリノメチル) フェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 5-(2, 4-ジメトキシフェニル)-4-(4-(モルホリノメチル) フェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 5-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 5-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 5-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-(4-ヒドロキシ-3-プロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドを含むHsp90調節剤の使用を開示している。Seipeltらへの米国特許第8, 937, 068号は、ピリドピラジン化合物の使用を開示している。Fayardらへの米国特許第8, 933, 212号は、転移を低減するプロテアーゼネキシン1インヒビターの使用を開示している。Wuらへの米国特許第8, 933, 116号は、 γ -セクレターゼインヒビターの使用を開示している。Ohkiらへの米国特許第8, 933, 103号は、N-{4-[2-アミノ-5-(3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-3-イル] フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩を含めた、ピリドン誘導体であるAx1インヒビターの使用を開示している。Andrewsらへの米国特許第8, 933, 084号は、Trkインヒビターとし、(6R)-9-フルオロ-2, 11, 15, 19, 20, 23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]ペンタコサー1(23), 7, 9, 17(24), 18, 21-ヘキサエン-16, 25-ジオンなどのマクロ環式化合物の使用を開示している。Singhらへの米国特許第8, 933, 080号は、Ax1インヒビターとして架橋二環式ヘテロアリアル置換トリアゾールの使用を開示している。McGuiganらへの米国特許第8, 933, 053号は、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンのホスホルアミデート誘導体の使用を開示している。Sasakiらへの米国特許第8, 927, 718号は、Smoinhibitorとして、3, 6-ジエチル-

10

20

30

40

50

N- [1- (ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル] -1-メチル-4-オキソ-5- (2-オキソ-2-フェニルエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド; 3-エテニル-6-エチル-N- [1- (ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル] -1-メチル-4-オキソ-5- (2-オキソ-2-フェニルエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド及び6-エチル-3- (エチルアミノ) -N- [1- (ヒドロキシアセチル) ピペリジン-4-イル] -1-メチル-4-オキソ-5- (2-オキソ-2-フェニルエチル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミドを含めた、縮合複素環式環誘導体の使用を開示している。H u a n g らへの米国特許第 8, 9 2 7, 7 1 7 号は、3- ((4-クロロフェニル) チオ) -2-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸、6, 9-ジクロロ-12H-チオクロメノ [2, 3-c] キノリン-12-オン、10-クロロ-6-ヒドロキシ-12H-チオクロメノ [2, 3-c] キノリン-12-オン、10-クロロ-6-メトキシ-12H-チオクロメノ [2, 3-c] キノリン-12-オン10-クロロ-6-ジメチルアミノ-12H-チオクロメノ [2, 3-c] キノリン-12-オン、10-クロロ-6- (ピペラジン-1-イル) -12H-チオクロメノ [2, 3-c] キノリン-12-オン、10-クロロ-6- (4-メチルピペラジン-1-イル) -12H-チオクロメノ [2, 3-c] キノリン-12-オン、10-クロロ-6- (4-エチルピペラジン-1-イル) -12H-チオクロメノ [2, 3-c] キノリン-12-オン、10-クロロ-6- (4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) -12H-チオクロメノ [2, 3-c] キノリン-12-オン、及び6- (4-ベンジルピペラジン-1-イル) -10-クロロ-12H-チオクロメノ [2, 3-c] キノリン-12-オンを含めた、チオクロメノ [2, 3-c] キノリン-12-オン誘導体の使用を開示している。A b r a h a m らへの米国特許第 8, 9 2 7, 7 1 1 号は、(3-フルオロフェニル) (4- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ) キナゾリン-2-イル) メタノン; (4- (1H-ピラゾール-3-イルアミノ) キナゾリン-2-イル) (3-フルオロフェニル) メタノン; (4-フルオロフェニル) (4- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ) キナゾリン-2-イル) メタノン; (4- (1H-ピラゾール-3-イルアミノ) キナゾリン-2-イル) (4-フルオロフェニル) メタノン; (4- (1H-ピラゾール-3-イルアミノ) キナゾリン-2-イル) (2-メトキシフェニル) メタノン; (4- (1H-ピラゾール-3-イルアミノ) キナゾリン-2-イル) (4-フルオロフェニル) メタノール; 2- (フルオロ (4-フルオロフェニル) メチル) -N- (1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-アミン; 2- (ジフルオロ (4-フルオロフェニル) メチル) -N- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-アミン; 2- (ジフルオロ (4-フルオロフェニル) メチル) -N- (1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-アミン; N- (5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) -2- (ジフルオロ (4-フルオロフェニル) メチル) キナゾリン-4-アミン; 3- (2- (4-フルオロベンゾイル) キナゾリン-4-イルアミノ) -1H-ピラゾール-5-カルボニトリル; (4-フルオロフェニル) (4- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ) キナゾリン-2-イル) メタノール; 2- ((4-フルオロフェニル) (メトキシ) メチル) -N- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-アミン; 2- (アミノ (4-フルオロフェニル) メチル) -N- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キナゾリン-4-アミン; 3- (2- ((4-フルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル) キナゾリン-4-イルアミノ) -1H-ピラゾール-5-カルボニトリル; (5-フルオロ-4- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ) キナゾリン-2-イル) (4-フルオロフェニル) メタノール; (4-フルオロフェニル) (4- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ) -7- (トリフルオロメチル) キナゾリン-2-イル) メタノン及び (4-フルオロフェニル) (4- (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ) -7- (トリフルオロメチル) キナゾリン-2-イル) メタノールを含む、キナゾリン J A K インヒビターの使用を開示している。R i c h a r d s o n らへの米国

10

20

30

40

50

特許第 8, 927, 580 号はジ-2-ピリジルケトン 4-エチル-4-メチル-3-チオセミカルバゾンなどのジピリジルチオセミカルバゾンの使用を開示している。Meng らへの米国特許第 8, 927, 562 号は、mTOR の縮合三環式インヒビターの使用を開示している。Ahmed らへの米国特許第 8, 927, 560 号は、4-アザ-2, 3-ジデヒドロポドフィロトキシン化合物の使用を開示している。Ying らへの米国特許第 8, 927, 548 号は、Hsp90 インヒビターであるトリアゾール化合物の使用を開示している。Kamal らへの米国特許第 8, 927, 538 号は、DNA と反応して、N10-C11 位の求電子性イミンへの酸に不安定なアミナル結合を介して、二重鎖 DNA の副溝内部に収まる N2-グアニン付加物を形成する薬剤としての、カルバゾール連結ピロロ [2, 1-c] [1, 4] ベンゾジアゼピンハイブリッドの使用を開示している。

10

Giannini らへの米国特許第 8, 927, 533 号はラクタム置換チオ誘導体の使用を開示している。Flynn らへの米国特許第 8, 921, 565 号は、c-Met キナーゼインヒビターとして、N-(4-(2-アセトアミドピリジン-4-イル)オキシ)-2, 5-ジフルオロフェニル)-4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、N-(2, 5-ジフルオロ-4-(2-プロピオンアミドピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、N-(4-(2-(シクロプロパンカルボキサミド)ピリジン-4-イル)オキシ)-2, 5-ジフルオロフェニル)-4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、N-(2, 5-ジフルオロ-4-(2-ピバルアミドピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、N-(2, 5-ジフルオロ-4-(2-イソブチルアミドピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドなどの、ピリドンアミドの使用を開示している。Kamal らへの米国特許第 8, 921, 522 号は、2-フェニルベンゾチアゾールに連結されている、オレフィン、カルコン、ピラゾリン、ピラゾール、イソキサゾリン及びイソオキサゾールを含めた、ベンゾチアゾール誘導体の使用を開示している。Chao への米国特許第 8, 921, 546 号は、7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] ベンゾチアゾール及び 4-(7-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾ [d] イミダゾ [2, 1-b] チアゾール-2-イル)アニリンなどのイミダゾチアゾールの使用を開示している。

20

30

Reddell らへの米国特許第 8, 921, 414 号は、スピロケタールの使用を開示している。Ying らへの米国特許第 8, 921, 407 号は、Hsp90 調節剤としてピラゾール化合物の使用を開示している。Frigberg らへの米国特許第 8, 921, 367 号は、オーロラキナーゼインヒビターとして AMG900 (N-(4-(3-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン-1-アミン)の使用を開示している。Graham らへの米国特許第 8, 920, 799 号は、Ax1 チロシンキナーゼ受容体の Ax1 リガンド結合部分の使用を開示している。DuPont らへの米国特許第 8, 778, 340 号は、抗体を含む抗血管新生剤の使用を開示している。Lengyel らへの米国特許第 8, 748, 470 号は、カルバゾールブタン酸、アリールスルホンアミド、スルホンチオフェン、4-ヒドロキシピリミジン、2, 3-ジメチルインドール、ベンゾイルベンゼン、ビフェニルアルカン酸、2-オキサゾールアルカン酸、テトラヒドロピリミドン、ピリドン、ピラジノン、アリールカルボン酸、テトラゾール、トリアゾロピリミジノン、インドール、BMS480404 ((2S)-2-[2, 3-ビス[(2-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]-2-ヒドロキシ酢酸)又は BMS309403 (2-[2'-(5-エチル-3, 4-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)[1, 1'-ビフェニル]-3-イル]オキシ)-酢酸)を含む脂肪酸結合性タンパク質インヒ

40

50

ビターの使用を開示している。Clozelらへの米国特許第8,541,433号はマシテンタンの使用を開示している。Jensenらへの米国特許第8,362,072号は、BRCA1産生促進剤の使用を開示している。Kloogらへの米国特許第8,268,889号はファルネシルサリチル酸及び類縁体の使用を開示している。Coelilingh Benninkらへの米国特許第7,968,514号は免疫原性ペプチドの使用を開示している。Chandrasekherらへの米国特許第7,323,164号は、インターロイキン24の使用を開示している。Chandrasekherらへの米国特許第7,074,575号は、インターロイキン19の使用を開示している。Millerらへの米国特許第6,237,307号は、2-フェニル-1-[4-(2-アミノエトキシ)-ベンジル]-インドール誘導体の使用を開示している。Howellらへの米国特許第5,597,798号は、タキソールと上皮成長因子との組合せの使用を開示している。Frederickによる米国特許出願公開第2014/0336150号は、カレニテシン(7-[2'-トリメチルシリル)エチル]-20(S)カンプトテシン)の使用を開示している。Mooreらによる米国特許出願公開第2014/0315959号は、ベンジリデンベンゾヒドラジドの使用を開示している。Rocconiらによる米国特許出願公開第2014/0309184号は、白金含有剤を含む、別の薬物と組み合わせて用いられるSmoインヒビターの使用を開示している。Chanらによる米国特許出願公開第2014/0302174号は、ゲムシタビン、シスプラチン又はカルボプラチンと5-[2-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-3-(2,2-ジメチルプロピル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イルアミンとの併用療法を開示している。Mooreらによる米国特許出願公開第2014/0275174号は、2-アミノ-4H-ナフト[1,2-b]ピラン-3-カルボニトリルの使用を開示している。Kuhnertraによる米国特許出願公開第2014/0134169号は、D114アンタゴニストの使用を開示している。Chenによる米国特許出願公開第2013/0231286号は、プロラクチン受容体アンタゴニストの使用を開示している。Liuらによる米国特許出願公開第2013/0203861号は、シクロヘキセノン化合物の使用を開示している。Whitemanらによる米国特許出願公開第2012/0269827号は、CD56とのコンジュゲートの使用を開示している。Darnowskiによる米国特許出願公開第2012/0237502号は、3β-アセトキシ-17-(3-ピリジル)アンドロスター-5,16-ジエン、6-[(7S)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル]-N-メチル-2-ナフトレンカルボキサミド、3β-ヒドロキシ-17-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)アンドロスター-5,16-ジエン又は6-[(7S)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル]-N-メチル-2-ナフトレンカルボキサミドなどの17,20-リアーゼインヒビターの使用を開示している。Weinreichによる米国特許出願公開第2012/0183546号は、アンジオポエチン-2インヒビターの使用を開示している。Shermanらによる米国特許出願公開第2010/0009330号は、4-ヨード-3-ニトロベンズアミドを含めた、PARPインヒビターの使用を開示している。Umedaらによる米国特許出願公開第2009/0118271号は、(9S)-1-ブチル-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン;(9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-[2-(4-モルホリノ)エチル]-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン;(9S)-1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H,12H-ピラノ[3'',4'':6',7']インドリジノ[1',2':6,5]ピリド[4,3,2-de]キナゾリン-2,10,13(3H,9H,15H)-トリオン;(9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H,12H-ピラノ[3'',4

10

20

30

40

50

’ ’ : 6 ’ , 7 ’] インドリジノ [1 ’ , 2 ’ : 6 , 5] ピリド [4 , 3 , 2 - d e] キナゾリン - 2 , 1 0 , 1 3 (3 H , 9 H , 1 5 H) - トリオン ; (9 S) - 9 - エチル - 9 - ヒドロキシ - 1 - [2 - (ピリジン - 2 - イル) エチル] - 1 H , 1 2 H - ピラノ [3 ’ ’ , 4 ’ ’ : 6 ’ , 7 ’] インドリジノ [1 ’ , 2 ’ : 6 , 5] ピリド [4 , 3 , 2 - d e] キナゾリン - 2 , 1 0 , 1 3 (3 H , 9 H , 1 5 H) - トリオン ; (9 S) - 9 - エチル - 1 - ヘプチル - 9 - ヒドロキシ - 1 H , 1 2 H - ピラノ [3 ’ ’ , 4 ’ ’ : 6 ’ , 7 ’] インドリジノ [1 ’ , 2 ’ : 6 , 5] ピリド [4 , 3 , 2 - d e] キナゾリン - 2 , 1 0 , 1 3 (3 H , 9 H , 1 5 H) - トリオン及び (9 S) - 9 - エチル - 9 - ヒドロキシ - 1 - プロピル - 1 H , 1 2 H - ピラノ [3 ’ ’ , 4 ’ ’ : 6 ’ , 7 ’] インドリジノ [1 ’ , 2 ’ : 6 , 5] ピリド [4 , 3 , 2 - d e] キナゾリン - 2 , 1 0 , 1 3 (3 H , 9 H , 1 5 H) - トリオンなどの水溶性プロドラッグの使用を開示している。Y e らによる米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 0 9 9 1 0 2 号は、ギンコライド A 及び B を含めた、ギンコライドの使用を開示している。Z e l d i s による米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 9 9 0 2 0 号は、4 - (アミノ) - 2 (2 , 6 - ジオキソ (3 - ピペリジル) - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン) の使用を開示している。W h i t e らによる米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 5 8 2 1 7 号は、アンタルミンの使用を開示している。K o y a らによる米国特許出願第 2 0 0 5 / 0 2 7 2 7 6 6 号は、1 - グリオキシルアミドインドリジンの使用を開示している。

10

【 0 1 0 0 】

本発明のさらに別の一態様は、単独で用いた場合には測定可能な活性が観察されないが他の治療薬と組み合わせると相加効果又は相乗効果を超えた有効性における改善が観察される、化学増感薬としてジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を活用することによってなされる、N S C L C 又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。N S C L C 又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、トポイソメラーゼインヒビターと組み合わせて化学増感薬として；不正ヌクレオシドと組み合わせた化学増感薬として；不正ヌクレオチドと組み合わせた化学増感薬として；チミジル酸シンターゼインヒビターと組み合わせた化学増感薬として；シグナル伝達インヒビターと組み合わせた化学増感薬として；シスプラチン、オキサリプラチン又は他の白金類縁体と組み合わせた化学増感薬として；B C N U 、 B C N U ウエハー、G l i a d e l 、C C N U 、ベンダムスチン (T r e a n d a) 、若しくはテモゾロミド (T e m o d a r) などのアルキル化薬と組み合わせた化学増感薬として；抗チューブリン薬と組み合わせた化学増感薬として；代謝拮抗薬と組み合わせた化学増感薬として；ベルベリンと組み合わせた化学増感薬として；アピゲニンと組み合わせた化学増感薬として；アモナフィドと組み合わせた化学増感薬として；コルヒチン又は類縁体と組み合わせた化学増感薬として；ゲニステインと組み合わせた化学増感薬として；エトポシドと組み合わせた化学増感薬として；シタラビンと組み合わせた化学増感薬として；カンボテシンと組み合わせた化学増感薬として；ビンカアルカロイドと組み合わせた化学増感薬として、トポイソメラーゼインヒビターと組み合わせた化学増感薬として；5 - フルオロウラシルと組み合わせた化学増感薬として；クルクミンと組み合わせた化学増感薬として、；N F - κ B インヒビターと組み合わせた化学増感薬として；ロスマリン酸と組み合わせた化学増感薬として；ミトグアゾンと組み合わせた化学増感薬として；テトランドリンと組み合わせた化学増感薬として；チロシンキナーゼインヒビターと組み合わせた化学増感薬として；E G F R インヒビターと組み合わせた化学増感薬として；又はポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ (P A R P) のインヒビターと組み合わせた化学増感薬として、が含まれる。

20

30

40

【 0 1 0 1 】

本発明のさらに別の一態様は、単独では最小の治療活性が観察されるが他の治療薬と組み合わせると相加効果又は相乗効果を超えた有効性における改善が観察される、化学増感薬としてジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を活用することによ

50

ってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、トポイソメラーゼインヒビターと組み合わせた化学増強作用薬として；不正ヌクレオシドと組み合わせた化学増強作用薬として；チミジル酸シンターゼインヒビターと組み合わせた化学増強作用薬として；シグナル伝達インヒビターと組み合わせた化学増強作用薬として；シスプラチン、オキサリプラチン又は他の白金類縁体と組み合わせた化学増強作用薬として；BCNU、BCNUウエハー、Gliadel、若しくはベンダムスチン（Treanda）などのアルキル化薬との使用と組み合わせた化学増強作用薬として；抗チューブリン薬と組み合わせた化学増強作用薬として；代謝拮抗薬と組み合わせた化学増強作用薬として；ベルベリンと組み合わせた化学増強作用薬として；アピゲニンと組み合わせた化学増強作用薬として；アモナフィドと組み合わせた化学増強作用薬として；コルヒチン又は類縁体と組み合わせた化学増強作用薬として；ゲニステインと組み合わせた化学増強作用薬として；エトポシドと組み合わせた化学増強作用薬として；シタラビンと組み合わせた化学増強作用薬として；カンポテシンと組み合わせた化学増強作用薬として；ピンカアルカロイドと組み合わせた化学増強作用薬として、トポイソメラーゼインヒビターと組み合わせた化学増強作用薬として；5-フルオロウラシルと組み合わせた化学増強作用薬として；クルクミンと組み合わせた化学増強作用薬として；NF- κ Bインヒビターと組み合わせた化学増強作用薬として；ロスマリン酸と組み合わせた化学増強作用薬として；ミトグアゾンと組み合わせた化学増強作用薬として；テトランドリンと組み合わせた化学増強作用薬として；チロシンキナーゼインヒビターと組み合わせた化学増強作用薬として；EGFRインヒビターと組み合わせた化学増強作用薬として；又はポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）のインヒビターと組み合わせた化学増強作用薬としてが含まれる。

10

20

【0102】

本発明のさらに別の一態様は、化合物で処置する患者に最大の利益を可能にする薬物、処置、及び診断薬によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、疼痛マネジメント、栄養のサポート、制吐薬、抗嘔吐治療、抗貧血治療、抗炎症薬が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、疼痛マネジメント、栄養のサポート、制吐薬、抗嘔吐治療、抗貧血治療、抗炎症薬、解熱薬、免疫刺激薬に関連する治療の使用が含まれる。

30

【0103】

本発明のさらに別の一態様は、有効性を増強し、又は副作用を低減するための補完療法又は方法の使用によりなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、催眠術；鍼治療；瞑想；NF- κ Bインヒビター（パルテノリド、クルクミン、ロスマリン酸など）を含めた、合成的に又は抽出のいずれかにより作り出された植物薬；天然の抗炎症薬（レイン、パルテノリドを含む）；免疫刺激薬（エキナセア（Echinacea）中に見出されるものなど）；抗微生物薬（ベルベリンなど）；フラボノイド、イソフラボン、及びフラボン（アピゲニン、ゲニステイン、ゲニスチン、6'- O -マロニルゲニスチン、6'- O -アセチルゲニスチン、ダイゼイン、ダイジン、6'- O -マロニルダイジン、6- O -アセチルゲニスチン、グリシテイン、グリシチン、6'- O -マロニルグリシチン、及び6- O -アセチルグリシチンなど）；応用運動学が含まれる。

40

【0104】

本発明のさらに別の一態様は、製薬上のバルク物質における変更によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール

50

ル誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、塩の形成、均質な結晶構造、純粋な異性体が含まれる。NSCLC又は卵巢癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、塩の形成、均質な結晶構造、純粋な異性体、純度の増大、より低い残留溶媒、又はより低い重金属が含まれる。

【0105】

本発明のさらに別の一態様は、投与のために化合物を可溶化及び送達／提示するのに用いられる希釈剤における変更によってなされる、NSCLCを処置するためのジアンヒドロガラクトール又は卵巢癌などの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、水に溶けにくい (*poorly water soluble*) 化合物に対して、シクロデキストリン *Cremophor-EL* が含まれる。NSCLC又は卵巢癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、エマルジョン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、*N*-メチルホルムアミド (NMF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、エタノール、ベンジルアルコール、デキストロース含有注射用水、*Cremophor*、シクロデキストリン、PEGの使用が含まれる。

10

【0106】

本発明のさらに別の一態様は、投与のために、又はさらなる希釈のために化合物を可溶化するのに用いられ、又は必要とされる溶媒における変更によりなされる、NSCLCを処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、エタノール、ジメチルアセトアミド (DMA) が含まれる。NSCLC又は卵巢癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、エマルジョン、DMSO、NMF、DMF、DMA、エタノール、ベンジルアルコール、デキストロース含有注射用水、*Cremophor*、シクロデキストリン又はPEGの使用が含まれる。

20

【0107】

本発明のさらに別の一態様は、適切な投与のために化合物を安定化し、提示するのに必要とされる、材料／賦形剤、緩衝剤、又は保存剤における変更によりなされる、NSCLC又は卵巢癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、マンニトール、アルブミン、EDTA、亜硫酸水素ナトリウム、ベンジルアルコールが含まれる。NSCLC又は卵巢癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、マンニトール、アルブミン、EDTA、亜硫酸水素ナトリウム、ベンジルアルコール、炭酸バッファー、リン酸バッファーの使用が含まれる。

30

【0108】

本発明のさらに別の一態様は、投与経路、効果の持続時間、必要とされる血漿レベル、副作用の正常組織への暴露、及び代謝酵素に依存する化合物の潜在的な剤形における変更によってなされる、NSCLC又は卵巢癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、錠剤、カプセル剤、局所用ゲル剤、クリーム剤、パッチ剤、坐剤が含まれる。NSCLC又は卵巢癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、錠剤、カプセル剤、局所用ゲル剤、局所用クリーム剤、パッチ剤、坐剤、凍結乾燥した投薬充填物の使用が含まれる。

40

【0109】

本発明のさらに別の一態様は、剤形、容器／密閉系、混合の正確さ、並びに投与量の調製及び提示における変更によりなされる、NSCLC又は卵巢癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、光線から保護するための褐色バイアル、特殊化されたコーティングを有するストッパが含まれる。NSCLC又は卵巢癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、光線から保護す

50

るための褐色バイアル、有効期間の安定性を改善するための特殊化されたコーティングを有するストッパの使用が含まれる。

【0110】

本発明のさらに別の一態様は、利便性、効果の持続期間、毒性の低減など、医薬品の潜在的な特質を改善するための送達系の使用によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、ナノ結晶、生体内分解性ポリマー、リポソーム、遅放出性注射用ゲル、ミクロスフェアが含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、ナノ結晶、生体内分解性ポリマー、リポソーム、遅放出性注射用ゲル、ミクロスフ

10

【0111】

本発明のさらに別の一態様は、有効性、毒性、薬物動態学、代謝、又は投与経路を変更するために、共有結合、イオン結合、又は水素結合している部分を有する親分子に対する変更によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、ポリエチレングリコール、ポリラクチド、ポリグリコリド、アミノ酸、ペプチド、又は多価リンカーなどのポリマー系が含まれる。NSCLCを処置するためのジアンヒドロガラクトール又は卵巣癌などの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、ポリエチレングリコール、ポリラクチド、ポリグリコリド、アミノ酸、ペプチド、又は多価リンカーなどのポリマー系の使用が含まれる。

20

【0112】

本発明のさらに別の一態様は、体内に導入された後、分子の一部が切断されて好ましい活性分子を表すという点で、活性分子のバリエーションで製薬上の性能の改善が得られるように、分子に対する変更によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、酵素感受性エステル、二量体、シッフ塩基が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、酵素感受性エステル、二量体、シッフ塩基、ピリドキサル複合体、カフェイン複合体の使用が含まれる。

30

【0113】

本発明のさらに別の一態様は、適切な様式で投与した場合に、独特且つ有益な効果を実現することができる、さらなる化合物、生物学的薬剤の使用によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、多剤耐性のインヒビター、特異的な薬物耐性のインヒビター、選択的酵素の特異的なインヒビター、シグナル伝達インヒビター、修復障害が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、多剤耐性のインヒビター、特異的な薬物耐性のインヒビター、選択的酵素の特異的なインヒビター、シグナル伝達インヒビター、修復障害、副作用が重複しないトポイソメラーゼインヒビターの使用が含まれる。

40

【0114】

本発明のさらに別の一態様は、増感薬／強化作用薬として生体応答調節物質と組み合わせたジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の使用によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、生体応答調節物質、サイトカイン、リンホカイン、治療用抗体、アンチセンス治療、遺伝子治療と組み合わせた増感薬／強化作用薬としての使用が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、生体応答調節物質、サイトカイン、リンホカイン；アバスチン、ハーセプチン、リツ

50

キサン、及びアービタックスなどの治療用抗体；アンチセンス治療、遺伝子治療、リボザイム、RNA干渉、又はワクチンと組み合わせた増感薬／強化作用薬としての使用が含まれる。

【0115】

本発明のさらに別の一態様は、生物学的治療薬の効率的な使用に対する抵抗性の発達に打ち勝ち、又は完了させるためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の選択的使用を活用することによってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、生体応答調節物質、サイトカイン、リンホカイン、治療用抗体、アンチセンス治療、遺伝子治療の効果に抵抗性の腫瘍が含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、生体応答調節物質；サイトカイン；リンホカイン；治療用抗体；アンチセンス治療；アバスチン、ハーセプチン、リツキシサン、アービタックスなどの治療；遺伝子治療；リボザイム；RNA干渉；及びワクチンの効果に抵抗性である腫瘍に対する使用が含まれる。

10

【0116】

本発明のさらに別の一態様は、電離放射線、光線治療、熱治療、又は高周波発生治療と組み合わせたこれらの使用を活用することによりなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。全般的な例には、低酸素細胞増感薬、放射線増感薬／保護薬、光増感薬、放射線修復インヒビターが含まれる。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、電離放射線と組み合わせた使用、低酸素細胞増感薬と組み合わせた使用、放射線増感薬／保護薬と組み合わせた使用、光増感薬と組み合わせた使用、放射線修復インヒビターと組み合わせた使用、チオール枯渇薬（thiol depletor）と組み合わせた使用、血管標的化薬（vaso-targeted agent）と組み合わせた使用、放射性シードとの使用と組み合わせた使用、放射性核種と組み合わせた使用、放射線標識した抗体と組み合わせた使用、近接照射療法と組み合わせた使用が含まれる。放射線治療はNSCLC又は卵巣癌、特に進行性疾患の処置において使用されることが多く、このような放射線治療の有効性における改善、又は放射線治療をジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の投与と組み合わせることにより相乗効果を発揮する能力が著しいことから、これは有用である。

20

30

【0117】

本発明のさらに別の一態様は、分子の有用性をよりよく活用するための、より大きな理解及び精密度に対する化合物の生物学的標的である、様々な作用機序を決定することによりその利用性を最適化することによってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、ポリADPリボースポリメラーゼのインヒビター、脈管構造又は血管拡張をもたらす薬剤、発癌性標的化薬、シグナル伝達インヒビター、EGFR阻害、プロテインキナーゼC阻害、ホスホリパーゼC下方制御、jun下方制御、ヒストン遺伝子、VEGF、オルニチンデカルボキシラーゼ、ユビキチンC、junD、v-jun、GPCR、プロテインキナーゼA、テロメラーゼ、前立腺特異的遺伝子、プロテインキナーゼA以外のプロテインキナーゼ、ヒストンデアセチラーゼ、及びチロシンキナーゼインヒビターとの使用が含まれる。

40

【0118】

本発明のさらに別の一態様は、より正確な同定、並びに化合物の、化合物の効果を最大に活用することができる選ばれた細胞の集団、特にNSCLCの腫瘍細胞又は卵巣の腫瘍細胞に対する暴露によってなされる、NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。NS

50

C L C又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、放射線感受性細胞に対する使用、放射線抵抗性細胞に対する使用、及びエネルギー枯渇細胞 (energy deplete cell) に対する使用が含まれる。

【0119】

本発明のさらに別の態様は、骨髄抑制に対抗する薬剤の使用によってなされる、N S C L C又は卵巣癌の処置のためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。N S C L C又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体に対する具体的な本発明の例には、骨髄抑制に対抗するジチオカルバマートの使用が含まれる。

10

【0120】

本発明のさらに別の態様は、置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤の使用によりなされる、N S C L C又は卵巣癌の脳への転移の処置に対する、ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療的使用における改善である。N S C L C又は卵巣癌の脳への転移の処置に対するジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の具体例には、キメラペプチド、ビオチン化置換ヘキシトール誘導体に結合しているアジピン又はアジピン融合タンパク質のどちらかを含む組成物、ペグ化されており且つ置換ヘキシトール誘導体を取り込んでいる中性リポソームであって、ポリエチレングリコール鎖が少なくとも1つの輸送可能なペプチド又は標的化剤にコンジュゲートされている、上記中性リポソーム、アジピンービオチン連結により置換ヘキシトール誘導体に連結されているヒトインスリン受容体に結合するヒト化マウス抗体、アジピンービオチン連結によってヘキシトールに連結されている融合タンパク質が含まれる。

20

【0121】

したがって、本発明の一態様は、

(1) N S C L C又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性及び／又は副作用の発生に関連する少なくとも1つの因子又はパラメータを同定するステップと、

(2) N S C L C又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性を改善する及び／又は副作用を低減するように因子又はパラメータを変更するステップと

30

を含む、N S C L C又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性を改善する及び／又は副作用を低減する方法である。

【0122】

一代替において、本方法は、N S C L Cを処置するための置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性を改善する及び／又は副作用を低減する。別の一代替において、本方法は、卵巣癌を処置するための置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性を改善する及び／又は副作用を低減する。

【0123】

典型的に、因子又はパラメータは、

(1) 投与量の変更、

40

(2) 投与経路、

(3) 投与のスケジュール、

(4) 使用のための適応症、

(5) 病期の選択、

(6) 他の適応症、

(7) 患者の選択、

(8) 患者／疾患の表現型、

(9) 患者／疾患の遺伝子型、

(10) 前／後処置の調製、

(11) 毒性のマネージメント、

50

(12) 薬物動態学的／薬力学的モニタリング、	
(13) 薬物の組合せ、	
(14) 化学増感、	
(15) 化学増強作用、	
(16) 処置後の患者のマネージメント、	
(17) 代替医療／治療のサポート、	
(18) バルク製剤の改善、	
(19) 希釈剤系、	
(20) 溶媒系、	
(21) 賦形剤、	10
(22) 剤形、	
(23) 投薬キット及び包装、	
(24) 薬物送達系、	
(25) 薬物コンジュゲート形態、	
(26) 化合物の類縁体、	
(27) プロドラッグ、	
(28) 多剤システム、	
(29) 生物学的治療の増強、	
(30) 生物学的治療の抵抗性の調節、	
(31) 放射線治療の増強、	20
(32) 新規な作用機序、	
(33) 選択的標的細胞集団治療法	
(34) 電離放射線との使用、	
(35) 骨髄抑制に対抗する薬剤の使用、及び	
(36) NSCLC又は卵巣癌の脳への転移を処置するために、血液脳関門を置換ヘキシトールが通過する能力を高める薬剤との使用	
からなる群から選択される。	
【0124】	
上記に詳述した通り、一般的に、本発明による方法及び化合物に使用可能な置換ヘキシトール誘導体には、ジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、ジブロモズルシトールを含めた、ガラクトール、置換ガラクトール、ズルシトール、及び置換ズルシトール、並びにこれらの誘導体及び類縁体が含まれる。置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクトール、ジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択されるのが典型的である。置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールであるのが好ましい。	30
【0125】	
なされる改善が投与量の変更である場合、投与量の変更は、それだけには限定されないが、	40
(a) 数時間から数日間の持続的 i . v . 注入、	
(b) 週2回投与、	
(c) $5 \text{ mg} / \text{m}^2$ /日を超える投与量、	
(d) 患者の忍容性に基づく $1 \text{ mg} / \text{m}^2$ /日からの投薬の累進的な増加、	
(e) 代謝を調節するためのカフェインの使用、	
(f) 代謝を調節するためのイソニアジドの使用、	
(g) 投薬量の投与の選択された及び間欠的なブースティング、	
(h) ボーラスによる $5 \text{ mg} / \text{m}^2$ /日から増大する単回投与量及び複数回投与量の投与、	
(i) $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ 未満の経口投与量、	50

(j) $130 \text{ mg} / \text{m}^2$ を超える経口投与量、
 (k) 3日間最高 $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ の経口投与量、次いで18～21日の最下点／回復期間、

(l) 長期間（例えば、21日間）、低レベルの投薬、
 (m) 高レベルの投薬、
 (n) 21日を超える最下点／回復期間の投薬
 (o) 典型的には $30 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \times 5$ 日間で1カ月、繰り返す単一の細胞毒性薬としてのジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の使用、
 (p) $3 \text{ mg} / \text{kg}$ の投薬、
 (q) 典型的には $30 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \times 5$ 日間での併用療法における、ジアンヒドロ
 ガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の使用、
 (r) 成人患者における2週間毎に繰り返す、 $40 \text{ mg} / \text{日} \times 5$ 日間の投薬
 からなる群から選択される、少なくとも1つの投与量の変更であってもよい。

【0126】

改善が投与経路によってなされる場合、投与経路は、それだけには限定されないが、

(a) 局所投与、
 (b) 経口投与、
 (c) 遅放出性の経口送達、
 (d) くも膜下腔内投与、
 (e) 動脈内投与、
 (f) 持続的注入、
 (g) 間欠的注入、
 (h) 30分間の静脈内投与などの静脈内投与、
 (i) 長期注入による投与、及び
 (j) IVプッシュによる投与
 からなる群から選択される少なくとも1つの投与経路であってもよい。

【0127】

改善が投与のスケジュールによってなされる場合、投与のスケジュールは、それだけには限定されないが、

(a) 毎日投与、
 (b) 毎週投与、
 (c) 3週間毎週投与、
 (d) 週2回投与、
 (e) 1～2週の休薬期間で3週間、週2回投与
 (f) 間欠的なブースト投与量の投与、及び
 (g) 複数の週の間、1週間毎日投与
 からなる群から選択される少なくとも1つの投与のスケジュールであってもよい。

【0128】

改善が病期の選択によってなされる場合、病期の選択は、それだけには限定されないが、

(a) NSCLC又は卵巣癌に適切な病期における使用、
 (b) 転移拡散を防ぎ又は制限する血管新生インヒビターとの使用、
 (c) 新たに診断された疾患に対する使用、
 (d) 再発疾患に対する使用、及び
 (e) 抵抗性又は不応性の疾患に対する使用
 からなる群から選択される少なくとも1つの病期の選択であってもよい。

【0129】

改善が患者の選択によってなされる場合、患者の選択は、それだけには限定されないが、

(a) ヒストンデアセチラーゼ及びオルニチンデカルボキシラーゼからなる群から選

扱われる代謝酵素の高レベルによって特徴付けられる疾患状態を有する患者を選択すること、

(b) 血小板減少症及び好中球減少症からなる群から選択される状態に対する感受性が低い又は高い患者を選択すること、

(c) G I 毒性に忍容性ではない患者を選択すること、

(d) c - J u n、G P C R、シグナル伝達タンパク質、V E G F、前立腺特異的遺伝子、及びプロテインキナーゼからなる群から選択される遺伝子の過剰発現又は過少発現によって特徴付けられる患者を選択すること、

(e) N S C L C に対して E G F R 遺伝子の余分なコピーを保有することによって特徴付けられる患者を選択すること、

(f) M G M T 遺伝子のプロモーターのメチル化又はメチル化の欠如によって特徴付けられる患者を選択すること、

(g) M G M T (O⁶ -メチルグアニンメチルトランスフェラーゼ) の非メチル化プロモーター領域により特徴付けられる患者を選択すること、

(h) M G M T のメチル化プロモーター領域によって特徴付けられる患者を選択すること、

(i) M G M T の高発現によって特徴付けられる患者を選択すること、

(j) M G M T の低発現によって特徴付けられる患者を選択すること、並びに

(k) それだけには限定されないが E G F R バリエーション I I I を含めた、E G F R における変異によって特徴付けられる患者を選択すること

(l) 併用療法として白金をベースとする薬物を投与されている患者を選択すること

(m) E G F R 変異を有しておらず、したがって、チロシンキナーゼインヒビター (T K I) に応答する可能性が低い患者を選択すること、

(n) T K I 処置に抵抗性となった患者を選択すること、

(o) B I M 同時欠失変異を有しており、したがって、T K I 処置に応答する可能性が低い患者を選択すること、

(p) 白金をベースとする薬物処置に抵抗性となった患者を選択すること、

(q) 脳への転移を有する患者を選択すること

からなる群から選択される基準によって行われる患者の選択であってもよい。

【0130】

細胞のプロトオンコジーンである c - J u n は、c - F o s と組み合わさって、A P - 1 初期応答転写因子を形成するタンパク質をコードしている。このプロトオンコジーンは転写において主要な役割を果たし、転写及び遺伝子発現に影響を及ぼす大多数のタンパク質と相互作用する。プロトオンコジーンは、子宮内膜及び腺上皮細胞の細胞を含めた数々の組織の部分形成する細胞の増殖及びアポトーシスにも関与する。G タンパク質共役受容体 (G P C R) は、重要なシグナル伝達性受容体である。G タンパク質共役受容体のスーパーファミリーには、多数の受容体が含まれる。これらの受容体は、タンパク質の膜貫通領域 (t r a n s m e m b r a n e s p a n n i n g r e g i o n) を代表すると予想される、7つの疎水性ドメインを含むアミノ酸配列によって特徴付けられる内在性膜タンパク質である。これらは広範囲の生物体において見出され、これらのヘテロ三量体 G タンパク質との相互作用の結果、細胞の内部に対するシグナルの伝達に関与する。これらは、脂質類縁体、アミノ酸誘導体、エピネフリン及びドーパミンなどの小分子を含めた様々な範囲の薬剤、並びに様々な感覚刺激に応答する。多くの知られている G P C R の性質は、参照により本明細書に援用される、S. W a t s o n 及び S. A r k i n s t a l l、「G タンパク質連結した受容体の事実の書 (T h e G - P r o t e i n L i n k e d R e c e p t o r F a c t s B o o k)」、(A c a d e m i c P r e s s、L o n d o n、1994年)に要約されている。G P C R 受容体には、それだけには限定されないが、アセチルコリン受容体、β - アドレナリン作動性受容体、β₃ - アドレナリン作動性受容体、セロトニン (5 - ヒドロキシトリプタミン) 受容体、ドーパミン受容体

、アデノシン受容体、アンジオテンシンⅠⅠ型受容体、ブラジキニン受容体、カルシトニン受容体、カルシトニン遺伝子関連受容体、カンナビノイド受容体、コレシストキニン受容体、ケモカイン受容体、サイトカイン受容体、ガストリン受容体、エンドセリン受容体、 γ -アミノ酪酸（GABA）受容体、ガラニン受容体、グルカゴン受容体、グルタマート受容体、黄体形成ホルモン受容体、絨毛性ゴナドトロピン受容体、濾胞刺激ホルモン受容体、甲状腺刺激ホルモン受容体、性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体、ロイコトリエン受容体、神経ペプチドY受容体、オピオイド受容体、副甲状腺ホルモン受容体、血小板活性化因子受容体、プロスタノイド（プロスタグランジン）受容体、ソマトスタチン受容体、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体、バソプレッシン及びオキシトシン受容体が含まれる。

10

【0131】

EGFR変異は、参照により本明細書に援用される、J. G. Paezら、「肺癌におけるEGFR変異：ゲフィチニブに対する臨床上的応答との相関（EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib）」、Science、304巻、1497～1500頁（2004年）に記載されている通り、ゲフィチニブなどの治療薬に対する感受性に関連し得る。チロシンキナーゼインヒビターに対する抵抗性に関連するEGFRにおける特異的な変異の1つは、参照により本明細書に援用される、C. A. Learnら、「変異上皮成長因子バリエーションIIIによるチロシンキナーゼ阻害に対する抵抗性は多形神経膠芽腫の新生物の表現型の一因となる（Resistance to Tyrosine Kinase Inhibition by Mutant Epidermal Growth Factor Variant III Contributes to the Neoplastic Phenotype of Glioblastoma Multiforme）」、Clin. Cancer Res.、10巻、3216～3224頁（2004年）に記載されているEGFRバリエーションIIIとして知られている。EGFRバリエーションIIIは、コドンを分割し、融合ジャンクションで新規なグリシンを生成する、細胞外ドメインからの801bpの一定且つ腫瘍特異的なインフレームの欠失により特徴付けられる。この変異は、この変異を保有する細胞の腫瘍原性を増強する構成的に活性なチミジンキナーゼを有するタンパク質をコードする。この変異したタンパク質配列は、正常組織には存在しない。

20

30

【0132】

最近の取り組みにより、TKI（チロシンキナーゼインヒビター）化学療法に対する抵抗性は、少なくとも一部、TKIに対するアポトーシス応答に影響を及ぼす遺伝的多型によることが確立されている。

【0133】

具体的には、これらの多型には、必ずしもそれだけには限定されないが、遺伝子BCL2L11（BIMとも知られている）における多型が含まれ、この遺伝子は、BCL-2のファミリーメンバーである、BH3オンリータンパク質をコードする。BH3オンリータンパク質は、BCL2ファミリー（BCL2、BCL2様1（BCL-XL、BCL2L1としても知られている））、骨髓細胞白血病配列1（MCL1）、及びBCL2関連タンパク質A1（BCL2A1）の生存促進性メンバーを妨害するか、又はアポトーシス促進性BCL2ファミリーメンバー（BCL-2関連性Xタンパク質（BAX）及びBCL2-アンタゴニスト/キラー1（BAK1））に結合して、そのアポトーシス促進性機能を直接、活性化するかどちらかによって、細胞死を活性化する。アポトーシス促進性機能の活性化が細胞死をもたらすと思われる（参照により本明細書に援用される、R. J. Youle & A. Strasser「BCL-2タンパク質ファミリー：細胞死を媒介する活性の妨害（The BCL-2 Protein Family: Opposing Activities that Mediate Cell Death）」Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 9巻：47～59頁（2008年））。

40

【0134】

50

CML及びEGFR NSCLCなどのキナーゼ推進性癌のいくつかは、BIM転写を抑制することにより、及びやはり分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ1 (MAPK-1) 依存性リン酸化により、BIMタンパク質をプロテアソーム分解の標的とすることによっても、生存優位性 (survival advantage) を維持することができることも以前に示されている。これらの悪性腫瘍の全てにおいて、TKIは癌細胞のアポトーシスを誘発するためにBIMの上方制御が必要であり、BIM発現の抑制は、TKIに対する*in vitro*での抵抗性を付与するのに十分である (J. Kurodaら、「Bim及びBadは、イマチニブ誘発性のBcr/Abl⁺白血病細胞の死滅を媒介し、その喪失による抵抗性は、BH3模倣物により克服される (Bim and Bad Mediate Imatinib-Induced Killing of Bcr/Abl⁺Leukemic Cells, and Resistance Due to Their Loss is Overcome by a BH3 Mimetic)」Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103巻: 14907~14912頁 (2006年); K. J. Aichbergerら、「慢性骨髄性白血病患者の白血病細胞における、アポトーシス促進性Bcl-2相互作用性メディエータの低レベル発現: BCR/ABLの役割、根底となるシグナル伝達経路の特徴付け及び新規薬理学的化合物による再発現 (Low-Level Expression of Proapoptotic Bcl-2-Interacting Mediator in Leukemic Cells in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: Role of BCR/ABL, Characterization of Underlying Signaling Pathways, and Reexpression by Novel Pharmacologic Compounds)」Cancer Res. 65巻: 9436~9444頁 (2005年); R. Kuribaraら、「正常な及びBcl-Abr発現性の造血前駆体のアポトーシスにおけるBimの役割 (Roles of Bim in Apoptosis of Normal and Bcl-Abr-Expressing Hematopoietic Progenitors)」Mol. Cell. Biol. 24巻: 6172~6183頁 (2004年); M. S. Craggら「NSCLC細胞系発現性変異EGFRのゲフィチニブ誘発性死滅はBIMを必要とし、BH3模倣物により増強することができる (Gefitinib-Induced Killing of NSCLC Cell Lines Expressing Mutant EGFR Requires BIM and Can Be Enhanced by BH3 Mimetics)」PLoS Med. 4巻: 1681~1689頁 (2007年); Y. Gongら、「BIMの導入は、変異EGFR依存性肺腺癌において、EGFRキナーゼインヒビターにより誘発されるアポトーシスにとって必須である (Induction of BIM Is Essential for Apoptosis Triggered by EGFR Kinase Inhibitors in Mutant EGFR-Dependent Lung Adenocarcinomas)」PLoS Med. 4巻: e294頁 (2007年); D. B. Costaら「BIMは、腫瘍学的EGFR変異を有する肺癌において、EGFRチロシンキナーゼインヒビター誘発性アポトーシスを媒介する (BIM Mediates EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Apoptosis in Lung Cancers with Oncogenic EGFR Mutations)」PLoS Med. 4巻: 1669~1679頁 (2007年)、これらは全て、参照により本明細書に援用される)。

【0135】

最近の知見の1つは、アポトーシスの促進に関与している重要なBH3ドメインを欠損しているBIMの発生、代替としてBIMのスプライスされたアイソフォームの発生をもたらす、BIM遺伝子における欠失多型の発見である。この多型は、細胞を本来そなわっているTKI抵抗性にするのに欠失アレルのコピーが1つで十分なほど、CML及びEG

10

20

30

40

50

FR NSCLC細胞のTKI感受性に対して大きく影響を及ぼす。したがって、この多型はこうした細胞をTKI化学療法に対して抵抗性にするよう優先して機能する。この知見はまた、多型を有する個体は、多型を有していない個体よりも、TKIに対してかなり乏しい応答を有するという結果も含んでいる。特に、多型の存在は、CMLにおいて、TKIであるイマチニブに対する応答の程度がより小さいこと、及びEGFR NSCLCにおいて、EGFR TKI治療法による無増悪生存率（PFS）がより短いことと相関している（参照により本明細書に援用される、K. P. Ngら「一般的なBIM欠失多型は、癌において、固有の抵抗性、及びチロシンキナーゼインヒビターに対する乏しい応答性を媒介する（A Common BIM Deletion Polymorphism Mediates Intrinsic Resistance and Inferior Responses to Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer）」Nature Med. doi10.138/nm.2713頁（2012年3月18日））。

【0136】

本方法がNSCLCを処置するように意図される場合、NSCLCの予後又は段階付けに特異的であり、且つ使用することができる他のバイオマーカーが知られている。NSCLCの予測バイオマーカーは、参照により本明細書に援用される、F. R. Hirschらの「進行性非小細胞肺癌の第III相プラセボ対照試験における、ゲフィチニブによる転帰の分子予測因子（Molecular Predictors of Outcome With Gefitinib in a Phase III Placebo-Controlled Study in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer）」J. Clin. Oncol. 24巻：5034～5042頁（2006年）において開示されている。これらのバイオマーカーには、（i）EGFR遺伝子コピー数、（ii）エクソン18G719A、エクソン19欠失、エクソン19A743S及びエクソン21L858R/L861Qを含めた、EGFR変異の存在、（iii）EGFRタンパク質発現、（iv）p-Aktタンパク質発現、（v）KRAS変異の存在、及び（vi）BRAF変異の存在が含まれる。他のバイオマーカーには、ERCC1に対するmRANレベルを含めた、参照により本明細書に援用される、M. Coboら「定量的除去修復交差相補群1のmRNA発現に基づく、シスプラチンのカスタマイズ化：非小細胞肺癌における第III相試験（Customizing Cisplatin Based on Quantitative Excision Repair Cross-Complementing 1 mRNA Expression: A Phase III Trial in Non-Small-Cell Lung Cancer）」、J. Clin. Oncol. 25巻：2747～2754頁（2006年）において記載されている。

【0137】

NSCLCに対するさらに他のバイオマーカーが当技術分野で公知である。Buckinghamへの米国特許第8,969,001号は、NSCLCに対するバイオマーカーとしてDNAメチル化を開示している。Amlerらへの米国特許第8,940,302号は、NSCLCに対するバイオマーカーとして低HER3の存在を開示している。Weissらへの米国特許第8,911,940号は、NSCLCに対するバイオマーカーとしてmiRNA発現を開示している。Rafnarらへの米国特許第8,828,657号は、NSCLCに対するバイオマーカーとして、アレルrs1051730アレルト、rs16969968アレルA、ss107794645アレルC及びrs8034191アレルCを含めた、遺伝子バリエーションを開示している。Von Hoffらへの米国特許第8,768,629号は、NSCLCに対するバイオマーカーとして、TOP1、TYMS、MGMT、PTEN、ERBB2及びSPARCを開示している。Roesslerらへの米国特許第8,741,587号は、NSCLCに対するバイオマーカーとして、転移型初期腫瘍内アルギニンリッチタンパク質（ARMET）として知られているタンパク質を開示している。Lamらへの米国特許第8,728,823号は、NSCLC

に対するバイオマーカーとして、CTAP-III関連バイオマーカーを開示している。Von Hoffらへの米国特許第8,700,335号は、NSCLCに対するバイオマーカーとして、ERBB2、ESR1、PGR、KIT、EGFR、PTGS2及びARを開示している。Schoeberlへの米国特許第8,632,592号は、NSCLCに対するバイオマーカーとしてpErbb3を開示している。pErbb3は、試料中の総タンパク質、及び(i)Erbb1、Erbb2及びErbb3から選択される少なくとも1つの受容体、及び(ii)ヘレグリン及びベータセルリンのうちの少なくとも1つのレベルを測定することを含めた、間接的測定により決定される。Showeらへの米国特許第8,476,420号は、NSCLCに対するバイオマーカーとして、遺伝子発現プロファイルを開示している。Costaらへの米国特許第8,377,888号は、NSCLCに対するバイオマーカーとして、14-3-3シグマをコードする核酸のメチル化状態を開示している。Tsaoらへの米国特許第8,211,643号は、NSCLCに対するバイオマーカーとして多重遺伝子シグネチャを開示している。Joveらへの米国特許第8,133,692号は、NSCLCに対するバイオマーカーとしてリン酸化Stat及びサバイビンの発現を開示している。Brennscheidtらへの米国特許第7,655,414号は、NSCLCに対するバイオマーカーとして、リン酸化AKTタンパク質及び／又はリン酸化MAPKタンパク質の過剰発現を開示している。これらのバイオマーカー及び当技術分野で公知の他のものが、患者の選択のために使用することができる。

【0138】

本方法が卵巣癌を処置するよう意図される場合、卵巣癌の予後又は段階付けに特異的であり、使用することができる他のバイオマーカーが知られている。卵巣癌に対するバイオマーカーは、参照により本明細書に援用される、B. Zhangら、「卵巣癌の診断のためのバイオマーカーの概説 (An Overview of Biomarkers for the Ovarian Cancer Diagnosis)」Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2巻:119~123頁(2011年)において開示されている。これらのバイオマーカーには、BRCA1又はBRCA2における変異、BRCA1、RAS、SF1A、APC、p14ARF、p16INK4a又はDAPキナーゼの過剰メチル化、卵巣癌に特異的な遺伝子発現プロファイル、CLDN3、HE4、FOLR1、COL18A1、CCND1又はFLJ12988に対する遺伝子発現の連鎖解析(SAGE)に由来するプロファイル、インターαトリプシンインヒビター重鎖H4の開裂断片、トランスフェリン、アフアミン、アポリポタンパク質A-IV、及びmiRNA発現プロファイルが含まれる。卵巣癌に頻繁に使用されてきた別のバイオマーカーはタンパク質CA125である。CA125は、血清中で典型的にアッセイされる、1890アミノ酸の重度グリコシル化タンパク質である。卵巣癌に使用されてきたさらに別のバイオマーカーは、タンパク質DF3である。このタンパク質は、典型的には、血清中でアッセイされる。

【0139】

卵巣癌に対するさらに他のバイオマーカーも当技術分野で公知である。Inazawaらへの米国特許第8,741,641号は、卵巣癌に対するバイオマーカーとして、染色体領域2q14.2、3p24.1、3q26.2、3q29、4q34.2、6q23、9p21.3、11q13.3、13q22.1、13q33.1、13q33.3、15q12、15q15.1、17p12、17p13.1、17p13.3、18q21.1、18q21.2、18q21.31、18q21.32、18q21.33、18q23、20q13.13、20q13.2、20q13.31、20q13.33、Xp11.23、Xp13.1、Xp13.3、Xp26.2、Xp26.3又はXq28に存在している遺伝子の変異を開示している。Chanらへの米国特許第8,682,591号は、修飾ApoA1、及びシステイニル化トランスサイチレン、スルホン化トランスサイチレン、CysGly修飾トランスサイチレン及びグルタチオニル化トランスサイチレンからなる群から選択される、1つ又は複数の修飾トランスサイチレンを含めた、

卵巣癌に対するバイオマーカーを開示している。Mansfieldらへの米国特許第8, 664, 358号は、CA-125、CRP、EGF-R、CA-19-9、Apo-AI、Apo-CIII、IL-6、IL-18、MIP-1a、テネイシンC及びミオグロビン、並びにそれらの断片を含めた、卵巣癌に対するいくつかのバイオマーカーを開示している。Kamalakaranらへの米国特許第8, 652, 777号は、卵巣癌に対するバイオマーカーとして、CpGジヌクレオチドのメチル化状態を開示している。Yeらへの米国特許第8, 642, 347号は、卵巣癌に対するバイオマーカーとして、尿中に存在しているCA125の分解に由来するペプチドを開示している。Alexらへの米国特許第8, 476, 026号は、いくつかの抗原に対する抗体が卵巣癌に対するバイオマーカーとなることを開示している。この抗原はカゼインキナーゼ1を含む。Fungらへの米国特許第8, 465, 929号は、カルサイクリン、カルグラニユリンC、ヘプシジン、ApoC1、ApoAII、ApoCII、カルグラニユリンA及びトランスサイチレンを含めた、卵巣癌に対するいくつかのバイオマーカーを開示している。Grayらへの米国特許第8, 404, 829号は、卵巣癌に対するバイオマーカーとして、発現が向上したPVT1を開示している。Veibyらへの米国特許第8, 323, 906号は、卵巣癌に対するバイオマーカーとして、LIV1の使用を開示している。Al-Murraniへの米国特許第8, 192, 935号は、卵巣癌におけるシスプラチン抵抗性に対するバイオマーカーとして、MetAP2の発現レベルを開示している。Guoへの米国特許第8, 030, 060号は、15遺伝子シグネチャ、23遺伝子シグネチャ及び28遺伝子シグネチャを含めた、卵巣癌の再発及び転移を予測するためのバイオマーカーとして遺伝子シグネチャを開示している。Frackelton Jr. への米国特許第7, 910, 314号は、卵巣癌に対するバイオマーカーとしてp66-Shc及びリン酸化Shcを開示している。Al-Murraniへの米国特許第7, 700, 280号は、卵巣癌におけるシスプラチン抵抗性に対するバイオマーカーとして、S100A10及びS100A11の発現レベルを開示している。van Ommenらへの米国特許第7, 507, 800号は、卵巣癌に対するバイオマーカーとして、BRCA1の生殖細胞系の欠失を開示している。Van Kriekingeらへの米国特許第7, 507, 536号は、卵巣癌に対するバイオマーカーとして、プラスモリピン、TNFRSF10B腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー（メンバー10b）、RUNX3 runt 関連転写因子3、ACTN1アクチニン（アルファ1）及びFANCGファンコーニ貧血（補群G）をコードする遺伝子を含めた、いくつかの遺伝子のエピジェネティックなサイレンシング（epigenetic silencing）を開示している。Lancasterらによる米国特許出願公開第2015/0080249号は、卵巣癌に対するバイオマーカーとして、オーグリカン経路に関連するいくつかの遺伝子の向上した発現レベルの使用を開示している。これらの遺伝子には、B3GALT1、B3GALT2、B3GALT4、B3GALT5、B3GNT6、B4GALT1、B4GALT2、B4GALT3、C1GALT1、GALNT1、GALNT10、GALNT11、GALNT12、GALNT13、GALNT14、GALNT2、GALNT3、GALNT4、GALNT5、GALNT6、GALNT7、GALNT8、GALNT9、GALNTL1、GALNTL2、GALNTL4、GALNTL5、GCNT1、GCNT2、GCNT3、ST3GAL1、ST3GAL2、ST6GALN及びWBSCR17が含まれる。Bertenshawらによる米国特許出願公開第2015/0031561号は、CA125、HE4、IL-2Ra、 α -1-抗トリプシン、C反応性タンパク質、YKL-40、細胞性フィブロネクチン、プロスタシン、TIMP-1、IL-8、IL-6、VEGF-B、MMP-7、カルプロテクチン、IGFBP-2、LOX-1、ニューロピリン-1、TNFR2、MPIF-1及びCA-72-4を含めた、卵巣癌に対するいくつかのバイオマーカーを開示している。Bertenshawらによる米国特許出願公開第2014/0364341号は、CA15-3（MUC-1）、Her2/Neu（erbB-2）、カリクレイン-5、マクロファージ阻止因子（MIF）、オステオポンチン、TAG-72、IGF-II、HE4、IL6-R、IL18-R、IL-

10

20

30

40

50

18BP、VCAM-1、IP-10（インターフェロン-ガンマ誘起性10kDタンパク質）、SMRP、Tg11（組織トランスグルタミナーゼ）、エキソタキシン-1、Cyfra21-1（サイトケラチン19断片）、IGF2BP3、TIMP-1、アルファ-1抗トリプシン、MMP7、IL-8、IL-6、ソルチリン、CD40、アルファ1-アンチキモトリプシン、VEGF及びハプトグロビンを含めた、卵巣癌に対するいくつかのバイオマーカーを開示している。Lancasterらによる米国特許出願公開第2014/0017703号は、細胞死経路タンパク質のBCL2アンタゴニストのリン酸化レベルが、白金をベースとする癌処置、タキサンによる癌処置又はシクロホスファミドによる処置の臨床的転帰を予測するためのバイオマーカーとして使用することができることを開示しており、上記の細胞死経路タンパク質のBCL2アンタゴニストはBAD、Bax、Bcl-XL、PP2C/PPM1A、AKT、EGFR、IRS-1、Shc、H-Ras、CDK1、G-タンパク質アルファ-s、G-タンパク質ベータ/ガンマ、PI3K catクラス1A、c-Raf-1、p90Rsk、MEK2（MAP2K2）、PKA-cat又はPKA-regである。

10

【0140】

改善が患者又は疾患の表現型の分析によってなされる場合、患者又は疾患の表現型の分析は、それだけには限定されないが、

(a) 患者の特定の表現型を確認するための、診断ツール、診断技術、診断キット、又は診断アッセイの使用、

(b) ヒストンデアセチラーゼ、オルニチンデカルボキシラーゼ、VEGF、junの遺伝子生成物であるタンパク質、及びプロテインキナーゼからなる群から選択されるマーカーを測定するための方法の使用、

20

(c) サロゲート化合物の投薬、並びに

(d) 酵素の状態に対する低投与量の予備試験

からなる群から選択される方法により行われる患者又は疾患の表現型の分析の方法であってもよい。

【0141】

改善が、患者又は疾患の遺伝子型の分析によってなされる場合、患者又は疾患の遺伝子型の分析は、それだけには限定されないが、

(a) 患者の特定の遺伝子型を確認するための、診断ツール、診断技術、診断キット、又は診断アッセイの使用、

30

(b) 遺伝子チップの使用、

(c) 遺伝子発現分析の使用、

(d) 一塩基多型（SNP）分析の使用、

(e) 代謝産物又は代謝酵素のレベルの測定、

(f) EGFR遺伝子のコピー数の測定、

(g) MGMT遺伝子のプロモーターのメチル化の状態の測定、

(h) MGMT遺伝子の非メチル化プロモーター領域の存在の測定、

(i) MGMT遺伝子のメチル化プロモーター領域の存在の測定、

(j) MGMTの高発現の存在の測定、

40

(k) MGMTの低発現の存在の測定、及び

(l) 卵巣癌のための、p53の遺伝子型状態の測定

からなる群から選択される方法によって行われる患者又は疾患の遺伝子型の分析の方法であってもよい。

【0142】

遺伝子チップの使用は、参照により本明細書に援用される、A. J. Lee及びS. Ramaswamy、「生物学上の発見及び患者のケアにおけるDNAマイクロアレイ（DNA Microarrays in Biological Discovery and Patient Care）」、Essentials of Genomic and Personalized Medicine、（G. S. Ginsburg及

50

びH. F. Willard編集、Academic Press、Amsterdam、2010年)、第7章、73～88頁に記載されている。

【0143】

方法が、一塩基多型(SNP)の分析の使用である場合、SNP分析は、ヒストンデアセチラーゼ、オルニチンデカルボキシラーゼ、VEGF、前立腺特異的遺伝子、c-Jun、及びプロテインキナーゼからなる群から選択される遺伝子に対して行うことができる。SNP分析の使用は、参照により本明細書に援用される、S. Levy及びY. -H. Rogers、「ヒトゲノムの変動を検出するためのDNA配列決定(DNA Sequencing for the Detection of Human Genome Variation)」、Essentials of Genomic and Personalized Medicine、(G. S. Ginsburg及びH. F. Willard編集、Academic Press、Amsterdam、2010年)、第3章、27～37頁に記載されている。

10

【0144】

コピー数の変動の分析及びDNAのメチル化の分析など、さらに他の遺伝子技術も用いることができる。コピー数の変動の分析は、参照により本明細書に援用される、C. Leeら、「コピー数の変動とヒトの健康(Copy Number Variation and Human Health)」、Essentials of Genomic and Personalized Medicine、(G. S. Ginsburg及びH. F. Willard編集、Academic Press、Amsterdam、2010年)、第5章、46～59頁に記載されている。DNAのメチル化の分析は、参照により本明細書に援用される、S. Cottrellら、「DNAメチル化分析：ヒトの疾患に対する新たな見識の提供(DNA Methylation Analysis: Providing New Insight into Human Disease)」、Essentials of Genomic and Personalized Medicine、(G. S. Ginsburg及びH. F. Willard編集、Academic Press、Amsterdam、2010年)第6章、60～72頁に記載されている。NSCLCに対する予後は、薬物耐性を促進する際のMGMT遺伝子の役割のために、MGMT遺伝子のプロモーターのメチル化の度合いと共に変動し得る点で、これはNSCLCにとって特に意義深い。

20

30

【0145】

改善が、前／後処置の調製によってなされる場合、前／後処置の調製は、それだけには限定されないが、

- (a) コルヒチン又はその類縁体の使用、
- (b) 利尿薬の使用
- (c) 尿酸排泄性の使用、
- (d) ウリカーゼの使用、
- (e) ニコチンアミドの非経口使用、
- (f) 徐放形態のニコチンアミドの使用、
- (g) ポリーADPリボースポリメラーゼのインヒビターの使用、
- (h) カフェインの使用、
- (i) ロイコポリンレスキューの使用、
- (j) 感染の制御、及び
- (k) 降圧薬の使用

40

からなる群から選択される前／後処置の調製の方法であってもよい。

【0146】

尿酸排泄促進薬には、それだけには限定されないが、プロベネシド、ベンズブロマロン、及びスルフィンピラゾンが含まれる。特に好ましい尿酸排泄促進薬はプロベネシドである。プロベネシドを含む尿酸排泄促進薬には利尿作用もあってよい。他の利尿薬が当技術分野において周知であり、それだけには限定されないが、ヒドロクロロチアジド、炭酸脱

50

水酵素インヒビター、フロセミド、エタクリン酸、アミロライド、及びスピロノラクトンを含む。

【0147】

Poly-ADPリボースポリメラーゼインヒビターは、参照により本明細書に援用される、G. J. Southan及びC. Szabo、「ポリ(ADP-リボース)インヒビター(Poly(ADP-Ribose) Inhibitors)」、Curr. Med. Chem.、10巻、321～240頁(2003年)に記載されており、ニコチンアミド、3-アミノベンズアミド、置換3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン及びイソキノリン-1(2H)-オン、ベンズイミダゾール、インドール、フタラジン-1(2H)-オン、キナゾリノン、イソインドリノン、フェナントリジノン、並びに他の化合物が含まれる。

10

【0148】

ロイコボリンレスキューは、メトトレキサートを投与している患者に葉酸(ロイコボリン)を投与することを含む。ロイコボリンは葉酸の還元型であり、ジヒドロ葉酸還元酵素を迂回し、造血機能を回復する。ロイコボリンは静脈内又は経口のいずれかで投与することができる。

【0149】

前／後処置が尿酸排泄促進薬の使用である一代替において、尿酸排泄促進薬はプロベネシド又はその類縁体である。

【0150】

20

改善が毒性のマネージメントによってなされる場合、毒性のマネージメントは、それだけには限定されないが、

- (a) コルヒチン又はその類縁体の使用、
- (b) 利尿薬の使用
- (c) 尿酸排泄性の使用、
- (d) ウリカーゼの使用、
- (e) ニコチンアミドの非経口使用、
- (f) 徐放形態のニコチンアミドの使用、
- (g) ポリ-ADPリボースポリメラーゼのインヒビターの使用、
- (h) カフェインの使用、
- (i) ロイコボリンレスキューの使用、
- (j) 徐放アロプリノールの使用、
- (k) アロプリノールの非経口使用
- (l) 骨髄移植の使用、
- (m) 血液細胞刺激薬の使用、
- (n) 血液又は血小板注入の使用、
- (o) フィルグラスチム、G-CSF、及びGM-CSFからなる群から選択される

30

薬剤の投与、

- (p) 疼痛マネージメント技術の適用、
- (q) 抗炎症剤の投与、
- (r) 輸液の投与、
- (s) コルチコステロイドの投与、
- (t) インスリンコントロール薬物の投与、
- (u) 解熱薬の投与、
- (v) 抗嘔吐処置の投与、
- (w) 止瀉処置の投与、
- (x) N-アセチルシステインの投与、及び
- (y) 抗ヒスタミン薬の投与

40

からなる群から選択される毒性のマネージメントの方法であってもよい。

【0151】

50

フィルグラスチムは、組換えDNA技術によって生成される顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）類縁体であり、顆粒球の増殖及び分化を刺激するのに用いられ、好中球減少症を処置するのに用いられ、G-CSFを同様に用いることができる。GM-CSFは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子であり、幹細胞を刺激して顆粒球（好酸球、好中球、及び好塩基球）並びに単球を生成し、これの投与は感染症を予防又は処置するのに有用である。

【0152】

抗炎症剤は当技術分野においてよく知られており、コルチコステロイド及び非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）が含まれる。抗炎症活性のあるコルチコステロイドには、それだけには限定されないが、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、ベクロメタゾン二プロピオン酸塩、ベタメタゾン、デキサメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、フルオシノロンアセトニド、及びフルドロコルチゾンが含まれる。非ステロイド性抗炎症剤には、それだけには限定されないが、アセチルサリチル酸（アスピリン）、サリチル酸ナトリウム、トリサリチル酸コリンマグネシウム、サルサレート、ジフルニサル、スルファサラジン、オルサラジン、アセトアミノフェン、インドメタシン、スリダク、トルメチン、ジクロフェナク、ケトロラック、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、オキサプロジン、メフェナム酸、メクロフェナム酸、ピロキシカム、メロキシカム、ナブメトン、ロフェコキシブ、セレコキシブ、エトドラク、ニメスリド、アセクロフェナク、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アンフェナク、アンピロキシカム、アパゾン、アラプロフェン、アザプロパゾン、ベンダザック、ベノキサプロフェン、ベンジダミン、ベルモプロフェン、ベンズペペリロン、ブロムフェナク、ブクロキシ酸、ブマジゾン、ブチブフェン、カルプロフェン、シミコキシブ、シンメタシン、シンノキシカム、クリダナック、クロフェゾン、クロニキシン、クロピラック、ダルブフェロン、デラコキシブ、ドロキシカム、エルテナック、エンフェナミック酸、エピリゾール、エスフルルビプロフェン、エテンザミド、エトフェナメート、エトリコキシブ、フェルピナク、フェンブフェン、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸、フェンクロジン、フェンドサール、フェンチアザック、フェブラゾン、フィレナドール、フロブフェン、フロリフェニン、フロスリド、フルビチンメタンシルホネート、フルフェナム酸、フルフェニサール、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルプロフェン、フルプロクアゾン、フロフェナック、イブフェナック、イムレコキシブ、インドプロフェン、イソフェゾラック、イソキセバック、イソキシカム、リコフェロン、ロブプロフェン、ロモキシカム、ロナゾラック、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、マブプロフェン、ミロプロフェン、モフェブタゾン、モフェゾラク、モラゾン、ネパファナク、ニフルム酸、ニトロフェナク、ニトロフルルビプロフェン、ニトロナプロキセン、オルパノキシン、オキサセプロール、オキシナダック、オキシピナック、オキシフェンブタゾン、パミコグレル、パルセタサル、パレコキシブ、パルサルミド、ペルビプロフェン、ペメドラック、フェニルブタゾン、ピラゾラック、ピルプロフェン、プラノプロフェン、サリシン、サリチルアミド、サリチルサリチル酸、サチグレル、スドキシカム、スプロフェン、タルメタシン、タルニフルマート、タゾフェロン、テブフェロン、テニダップ、テノキシカム、テポキサリン、チアプロフェン酸、チアラミド、チルマコキシブ、チノリジン、チオピナック、チオキサプロフェン、トルフェナム酸、トリフルサール、トロペシン、ウルソル酸、バルデコキシブ、キシモプロフェン、ザルトプロフェン、ジドメタシン、及びゾメピラック、並びにこれらの塩、溶媒和化合物、類縁体、同族体、生物学的等価体、加水分解生成物、代謝産物、前駆体、及びプロドラッグが含まれる。

【0153】

コルチコステロイドの臨床使用は、参照により本明細書に援用される、B. P. Schimmer及びK. L. Parker、「副腎皮質刺激ホルモン；副腎皮質ステロイドとその合成類縁体；副腎皮質刺激ホルモンの合成及び作用のインヒビター（Adrenocorticotrophic Hormone；Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs；Inhibit

10

20

30

40

50

ors of the Synthesis and Actions of Adrenocortical Hormones)」、Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics、(L. L. Brunton、第11版、McGraw-Hill、New York、2006年)、第59章、1587～1612頁に記載されている。

【0154】

抗嘔吐処置には、それだけには限定されないが、オndanセトロン、メトクロプラミド、プロメタジン、シクリジン、ヒヨスチン、ドロナビノール、ジメンヒドリナート、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メジジン、ドラセトロン、グラニセトロン、パロノセトロン、ラモセトロン、ドンペリドン、ハロペリドール、クロルプロマジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、プロクロルペラジン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、ロラゼパム、及びチエチルペラジンが含まれる。

10

【0155】

止瀉処置には、それだけには限定されないが、ジフェノキシラート、ジフェノキシ、ロペラミド、コデイン、ラセカドトリル、オクトレオシド(octreoside)、及びベルベリンが含まれる。

【0156】

N-アセチルシステインは、生物学的に接近可能なイオウをやはり提供する、抗酸化薬及び粘液溶解薬である。

【0157】

20

ポリ-ADPリボースポリメラーゼ(PARP)インヒビターには、それだけには限定されないが、(1) Duncanらへの米国特許第8,338,477号に記載されているテトラサイクリンの誘導体；(2) Gersonらによる米国特許第8,324,282号に記載されている、3,4-ジヒドロ-5-メチル-1(2H)-イソキノリン、3-アミノベンズアミド、6-アミノニコチンアミド、及び8-ヒドロキシ-2-メチル-4(3H)-キナゾリノン；(3) Yuanらによる米国特許第8,324,262号に記載されている、6-(5H)-フェナントリジノン及び1,5-イソキノリンジオール(4) Fujioらへの米国特許第8,309,573号に記載されている、(R)-3-[2-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)エチル]-5-メチル-2H-イソキノリン-1-オン；(5) Vialardらへの米国特許第8,299,256号に記載されている、6-アルケニル-置換2-キノリノン、6-フェニルアルキル-置換キノリノン、6-アルケニル-置換2-キノキサリノン、6-フェニルアルキル-置換2-キノキサリノン、置換6-シクロヘキシルアルキル置換2-キノリノン、6-シクロヘキシルアルキル置換2-キノキサリノン、置換ピリドン、キナゾリノン誘導体、フタラジン誘導体、キナゾリンジオン誘導体、及び置換2-アルキルキナゾリノン誘導体；(6) Matteucciらへの米国特許第8,299,088号に記載されている、5-プロモイソキノリン；(7) Gallagherらへの米国特許第8,227,807号に記載されている、5-bis-(2-クロロエチル)アミノ]-1-メチル-2-ベンズイミダゾール酪酸、4-ヨード-3-ニトロベンズアミド、8-フルオロ-5-(4-(メチルアミノ)メチル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-アゼピノ[5,4,3-cd]インドール-1(6H)-オンリン酸、及びN-[3-(3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フタラジニル)フェニル]-4-モルホリンブタンアミドメタンスルホナート；(8) Brancaらへの米国特許第8,268,827号に記載されている、ピリダジノン誘導体；(9) Menearらへの米国特許第8,247,416号に記載されている、4-[3-(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-カルボニル)-4-フルオロベンジル]-2H-フタラジン-1-オン；(10) Xuらへの米国特許第8,236,802号に記載されている、テトラアザフェナレン-3-オン化合物；(11) Zhuらへの米国特許第8,217,070号に記載されている、2-置換-1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド；(12) Van der Aaらへの米国特許第8,188,103号に記載されている、置換2-アルキルキナゾリノン；(13) P

30

40

50

enn ing への米国特許第 8, 183, 250 号に記載されている、1H-ベンズイミダゾール-4-カルボキサミド；(14) Jagtap への米国特許第 8, 119, 654 号に記載されている、インデノイソキノリノン類縁体；(15) Chu への米国特許第 8, 088, 760 号に記載されている、ベンゾオキサゾールカルボキサミド；(16) Xu への米国特許第 8, 058, 075 号に記載されている、ジアザベンゾ[デ]アントラセン-3-オン化合物；(17) Wang への米国特許第 8, 012, 976 号に記載されている、ジヒドロピリドフタラジノン；(18) Jiang への米国特許第 8, 008, 491 号に記載されている、置換アザインドール；(19) Chua への米国特許第 7, 956, 064 号に記載されている、縮合 3 環化合物；(20) Ganningloff への米国特許第 7, 928, 105 号に記載されている、置換 6a, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド[3, 2-e]ピロロ[1, 2-a]ピラジン-6(5H)-オン；並びに(21)米国特許第 7, 825, 129 号に記載されている、チエノ[2, 3-c]イソキノリンが含まれており、これらの特許は全て参照により本明細書に援用される。他の PARP インヒビターは当技術分野において知られている。

【0158】

改善が薬物動態学的／薬力学的モニタリングによってなされる場合、薬物動態学的／薬力学的モニタリングは、それだけには限定されないが、

(a) 血漿レベルの複数回の測定、及び

(b) 血中又は尿中の少なくとも 1 つの代謝産物の複数回の測定
からなる群から選択される方法であってもよい。

【0159】

血漿レベルの測定、又は血中若しくは尿中の少なくとも 1 つの代謝産物の測定は、イムノアッセイにより行われるのが典型的である。イムノアッセイを行うための方法は当技術分野においてよく知られており、ラジオイムノアッセイ、ELISA（酵素結合免疫吸着検定法）、競合的イムノアッセイ、ラテラルフローテストストリップを用いるイムノアッセイ、及び他のアッセイ方法が含まれる。

【0160】

改善が薬物の組合せによってなされる場合、薬物の組合せは、それだけには限定されないが、

- (a) トポイソメラーゼインヒビターとの使用、
- (b) 不正ヌクレオシドとの使用、
- (c) 不正ヌクレオチドとの使用、
- (d) チミジル酸シンターゼインヒビターとの使用、
- (e) シグナル伝達インヒビターとの使用、
- (f) シスプラチン、オキサリプラチン又は他の白金類縁体との使用、
- (g) 一官能性アルキル化薬との使用、
- (h) 二官能性アルキル化薬との使用、
- (i) ジアンヒドロガラクトールとは異なる場所で DNA を損傷するアルキル化薬との使用、
- (j) 抗チューブリン薬との使用、
- (k) 代謝拮抗薬との使用、
- (l) ベルベリンとの使用、
- (m) アピゲニンとの使用、
- (n) アモナフィドとの使用、
- (o) コルヒチン又は類縁体との使用、
- (p) ゲニステインとの使用、
- (q) エトポシドとの使用、
- (r) シタラビンとの使用、
- (s) カンプトテシンとの使用、
- (t) ビンカアルカロイドとの使用、

- (u) 5-フルオロウラシルとの使用、
- (v) クルクミンとの使用、
- (w) NF- κ Bインヒビターとの使用、
- (x) ロスマリン酸との使用、
- (y) ミトグアゾンとの使用、
- (z) テトランドリンとの使用、
- (aa) テモゾロミドとの使用、
- (ab) VEGFインヒビターとの使用、
- (ac) 癌ワクチンとの使用、
- (ad) EGFRインヒビターとの使用、
- (ae) チロシンキナーゼインヒビターとの使用、
- (af) ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)インヒビターとの使用

10

及び、

- (ag) ALKインヒビターとの使用。

からなる群から選択される薬物の組合せであってもよい。

【0161】

トポイソメラーゼインヒビターには、それだけには限定されないが、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、ラメラリンD、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、テニポシド、ドキソルビシン、及びICRF-193が含まれる。

20

【0162】

不正ヌクレオシドには、それだけには限定されないが、シトシンアラビノシド、ゲムシタビン、及びフルダラビンが含まれ、他の不正ヌクレオシドは当技術分野において知られている。

【0163】

不正ヌクレオチドには、それだけには限定されないが、フマル酸テノホビルジソプロキシル及びアデホビルジピボキシルが含まれ、他の不正ヌクレオチドは当技術分野において知られている。

【0164】

チミジル酸合成酵素インヒビターには、それだけには限定されないが、ラルトトレキセド、ペメトレキセド、ノラトレキセド、ZD9331、GS7094L、フルオロウラシル、及びBGC945が含まれる。

30

【0165】

シグナル伝達インヒビターは、その全文が参照により本明細書に援用される、A. V. Leeら、「シグナル伝達インヒビターの作用の新たなメカニズム：受容体チロシンキナーゼの下方制御及びシグナルトランスアクチベーションの阻止 (New Mechanisms of Signal Transduction Inhibitor Action: Receptor Tyrosine Kinase Down-Regulation and Blockade of Signal Transactivation)」、Clin. Cancer Res.、9巻、5165頁(2003年)に記載されている。

40

【0166】

アルキル化薬には、それだけには限定されないが、参照により本明細書に援用される、Chaoらによる米国特許第7,446,122号に記載されている、Shionogi 254-S、アルド-ホスファミド類縁体、アルトレタミン、アナキシロン、Boehringer Mannheim BBR-2207、ベンダムスチン、ベストラブシル、ブドチタン、Wakunaga CA-102、カルボプラチン、カルムスチン(BCNU)、Chinoiin-139、Chinoiin-153、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、シプラテート、Degussa D-19-384、S

50

umimoto DACHP (Myr)₂、ジフェニルスピロムスチン、細胞増殖抑制性二白金 (diplatinum cytostatic)、Erbaジスタマイシン誘導体、Chugai DWA-2114R、ITI E09、エルムスチン、Erbamont FCE-24517、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム (estramustine phosphate sodium)、フォテムスチン、Unimed G-6-M、Chinoi GYKI-17230、ヘプスルファム、イホスファミド、イプロプラチン、ロムスチン (CCNU)、マホスファミド、メルファラン、ミトラクトール、ニムスチン (ACNU)、Nippon Kayaku NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、オキサリプラチン、Upjohn PCNU、プレドニムスチン、Proter PTT-119、ラニムスチン、セムスチン、SmithKline SK&F-101772、Yakult Honsha SN-22、スピロムスチン、Tanabe Seiyaku TA-077、タウロムスチン、テモゾロミド、テロキシロン、テトラプラチン、及びトリメラモールが含まれる。テモゾロミド、BCNU、CCNU、及びACNUは全て、グアニンのO⁶でDNAを損傷するが、一方、DAGはN⁷で架橋結合し、したがって、一代替は、DAGと異なる場所でDNAを損傷するアルキル化薬と組み合わせて、DAGを用いることである。アルキル化薬は、一官能性アルキル化薬でも、又は二官能性アルキル化薬でもよい。一官能性アルキル化薬には、参照により本明細書に援用される、N. Kondoら、「アルキル化薬により誘発されるDNA損傷及び修復経路 (DNA Damage Induced by Alkylating Agents and Repair Pathways)」、J. Nucl. Acids、doi:10.4061/2010/543531 (2010年)に記載されている通り、カルムスチン、ロムスチン、テモゾロミド、及びダカルバジンが含まれ、一官能性アルキル化薬にはまた、参照により本明細書に援用される、J. M. Walling及びI. J. Stratford、「一官能性アルキル化薬による化学増感作用 (Chemosensitization by Monofunctional Alkylating Agents)」、Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.、12巻、1397~1400頁 (1986年)に記載されている通り、メタンスルホン酸メチル、メタンスルホン酸エチル、及びN-メチル-N-ニトロソグアニジンなどの薬剤も含まれる。二官能性アルキル化薬には、それだけには限定されないが、メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、ブスルファン、ニムスチン、カルムスチン、ロムスチン、フォテムスチン、及びビスー (2-クロロエチル) スルフィド (N. Kondoら (2010年)、上述) が含まれる。重要なクラスの二官能性アルキル化薬の1つには、DNAにおけるグアニンのO⁶を標的にするアルキル化薬が含まれる。アルキル化薬の別の重要なクラスは、シスプラチン、並びにそれだけには限定されないが、シスプラチン、カルボプラチン、イプロプラチン、オキサリプラチン、テトラプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン及びトリプラチンを含めた、他の白金含有剤を含む。これらの薬剤は、DNAの架橋を引き起こし、次いで、アポトーシスを誘起する。シスプラチン、オキサリプラチン又は他の白金含有剤との組合せは、標準的な白金二剤併用療法の可能性ある構成成分である。さらに、相加性又は相乗性を超える能力は、ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体をシスプラチン、オキサリプラチン又は他の白金含有化学療法薬、及び本明細書において列挙されている他の化学療法薬との組合せに関して特に顕著である。

【0167】

抗チューブリン薬には、それだけには限定されないが、ビンカアルカロイド、タキサン、ポドフィロトキシン、ハリコンドリンB、及びホモハリコンドリンBが含まれる。

【0168】

代謝拮抗薬には、それだけには限定されないが、メトトレキセート、ペメトレキセド、5-フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、ゲムシタビン、6-メルカプトプリン、及びペントスタチン、アラノシン、AG2037 (Pfizer)、5-FU-フィブリノゲン、アカンチホリン酸、アミノチアジアゾール、ブレキナルナトリウム、カルモ

10

20

30

40

50

フル、Ciba-Geigy CGP-30694、シクロペンチルシトシン、シタラビンホスフェートステアレート、シタラビンコンジュゲート、Lilly DATHF、Merrill-Dow DDFC、デアザグアニン、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドックス、Yoshitomi DMDC、ドキシフルリジン、Wellcome EHNA、Merck & Co. EX-015、ファザラビン、フロクスウリジン、フルダラビンホスフェート、N-(2'-フラニジル)-5-フルオロウラシル、Daiichi Seiyaku FO-152、イソプロピルピロリジン、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、メトベンザプリム、メトトレキセート、Wellcome MZPES、ノルスベルミジン、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、ピリトレキシム、プリカマイシン、Asahi Chemical PL-AC、Takeda TAC-788、チオグアニン、チアゾフリン、Erbamont TIF、トリメトトレキセート、チロシンキナーゼインヒビター、チロシンプロテインキナーゼインヒビター、Taiho UFT、及びウリシチンが含まれる。

10

【0169】

ベルベリンには抗生物質活性があり、炎症誘発性サイトカイン及びEセレクトインの発現を防止及び抑制し、アディポネクチン発現を増大する。

【0170】

アピゲニンは、シクロスポリンの有害作用を逆転することができるフラボンであり、単独又は糖と誘導体化してのいずれかで、化学的保護活性を有する。

20

【0171】

アモナフィドは、抗腫瘍活性を有する、トポイソメラーゼインヒビター及びDNAインターカレーターである。

【0172】

クルクミンには、抗腫瘍、抗炎症、抗酸化、抗虚血、抗関節炎、及び抗アミロイドの性質があると考えられており、肝臓保護活性もある。

【0173】

NF-κBインヒビターには、それだけには限定されないが、ボルテゾミブが含まれる。

30

【0174】

ロスマリン酸は、抗炎症活性も有する、天然に存在するフェノール性抗酸化剤である。

【0175】

ミトグアゾンは、S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼの競合的阻害による、ポリアミン生合成のインヒビターである。

【0176】

テトランドリンは、化学構造6, 6', 7, 12-テトラメトキシー-2, 2'-ジメチルー1β-ベルバマンを有し、抗炎症、免疫原性、及び抗アレルギーの効果を有し、キニンと同様の抗不整脈効果を有するカルシウムチャネルブロッカーである。これは、フンボウイ(ステファニア・テトランダ: *Stephania tetrandia*)及び他のアジアの薬草から単離されている。

40

【0177】

VEGFインヒビターには、VEGFに対するモノクローナル抗体であるベバシズマブ(Avastin)、イトラコナゾール、及びスラミン、並びにマトリクスメタロプロテイナーゼインヒビターであるバチマスタット及びマリマスタット、並びにカンナビノイド及びその誘導体が含まれる。

【0178】

癌ワクチンは開発中である。癌ワクチンは、正常細胞には生じない、癌細胞に生じるタンパク質(単数又は複数)に対する免疫応答に基づくものである。癌ワクチンには、転移性のホルモン不応性前立腺癌に対するProvenge、腎臓癌に対するOncoph

50

ge、肺癌に対するCimaVax-EGF、MOBILAN、乳癌、結腸癌、膀胱癌、及び卵巣癌などのHer2/neu発現性の癌に対するNeuvenge、乳癌に対するStimuVax、並びにその他が含まれる。癌ワクチンは、参照により本明細書に援用される、S. Pejawar-Gaddy及びO. Finn、「癌ワクチン：成果と挑戦（Cancer Vaccines: Accomplishments and Challenges）」、Crit. Rev. Oncol. Hematol.、67巻、93～102頁（2008年）に記載されている。

【0179】

上皮成長因子受容体（EGFR）は、哺乳動物細胞の細胞表面上に存在し、それだけに限定されないが、上皮成長因子及びトランスフォーミング成長因子 α を含めた、受容体の特異的なリガンドに対する結合により活性化される。EGFRは、その成長因子のリガンドに結合することにより活性化すると、不活性なモノマー型から活性のホモ二量体への移行を経験するが、予め形成した活性な二量体がリガンド結合前に存在することがある。リガンド結合後、活性なモノ二量体を形成する他に、EGFRは、ErbB2/Her2/neuなどのErbB受容体ファミリーの別のメンバーと対形成して活性化したヘテロ二量体を作り出すこともある。活性化したEGFRのクラスターが形成する証拠も存在するが、このようなクラスター化がそれ自体活性化に重要であるのか、又は個々の二量体の活性化に引き続いて生じるかは不確かである。EGFRの二量体化は、その細胞内の内因性タンパク質チロシンキナーゼ活性を刺激する。その結果、EGFRのカルボキシ末端ドメインにおいていくつかのチロシン残基の自己リン酸化が生じる。これらの残基には、Y992、Y1045、Y1068、Y1148、及びY1171が含まれる。このような自己リン酸化は、下流の活性化を誘発し、自身のホスホチロシン結合性SH2ドメインによってリン酸化したチロシン残基と会合しているいくつかの他のタンパク質によるシグナリングを誘発する。自身のホスホチロシン結合性SH2ドメインによってリン酸化したチロシン残基と会合しているこれらのタンパク質のシグナリングは、次いで、いくつかのシグナル伝達カスケードを開始し、DNA合成及び細胞の増殖をもたらすことができる。EGFRのキナーゼドメインは、それが一緒に凝集する他の受容体のチロシン残基を交差リン酸化することもでき、その様式で自身が活性化することができる。EGFRはc-erbB1プロトオンコジーンによってコードされており、分子量170kDaを有する。EGFRは、システインリッチの細胞外領域、中断されていないチロシンキナーゼ部位を含む細胞内ドメイン、及び上記に記載したカルボキシ末端のテイルでクラスター形成されている複数の自己リン酸化部位を有する、膜貫通型糖タンパク質である。細胞外部分は4つのドメインに細分されており、ドメインI及びIIIは配列同一性37%を有し、システインプアであり、リガンド（EGF及びトランスフォーミング成長因子 α （TGF α ））結合に対する部位を高次構造的に含んでいる。システインリッチであるドメインII及びIVは、N連結しているグリコシル化部位及びジスルフィド結合を含んでおり、ジスルフィド結合によりタンパク質分子の外部のドメインの三次構造が決定される。多くのヒトの細胞系においてTGF α の発現はEGFRの過剰発現と強力な相関があり、それゆえTGF α は自己分泌的に作用し、細胞の増殖を刺激し、細胞中でEGFRの活性化によりTGF α が生成されると考えられていた。EGFRの細胞外ドメインに対する刺激性リガンドの結合により、チロシンキナーゼの活性化の第一段階である、受容体の二量体化及び細胞内シグナル伝達の開始がもたらされる。キナーゼ活性化の最初期の結果は、上記に記載した自身のチロシン残基のリン酸化（自己リン酸化）である。これに、有糸分裂誘発をもたらす、シグナル伝達物質の活性化との会合が続く。EGFRの発現又は過剰活性をもたらす変異は、多形神経膠芽腫を含めた数々の悪性腫瘍に関連している。EGFRバリエーションとして知られているEGFRの特異的な変異が、神経膠芽腫において頻繁に観察されている（参照により本明細書に援用される、C. T. Kuanら、「癌治療における分子標的としてのEGF変異受容体VII（EGF Mutant Receptor VII as a Molecular Target in Cancer Therapy）」、Endocr. Relat. Cancer、8巻、83～96頁（20

10

20

30

40

50

01年))。EGFRは癌遺伝子と考えられている。EGFRのインヒビターには、それだけには限定されないが、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、ラパチニブ、ジトシラート (ditosylate)、アファチニブ、カネルチニブ、ネラチニブ、CP-724714、WHI-P154、TAK-285、AST-1306、ARRY-334543、ARRY-380、AG-1478、チルホスチン9、ダコミチニブ、デスメチルエルロチニブ、OSI-420、AZD8931、AEE788、ペリチニブ、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035 HCl、BMS-599626、BIBW 2992、CI 1033、CP 724714、OSI 420、及びバンデチニブが含まれる。特に好ましいEGFRインヒビターには、エルロチニブ、アファチニブ、及びラパチニブが含まれる。

10

【0180】

チロシンキナーゼインヒビターには、それだけには限定されないが、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、フォレチニブ (foretinib)、セデリニブ (cederininib)、アキシチニブ、カルボザンチニブ (carbozantinib)、BIBF1120、ゴルバチニブ、ドビチニブ、ZM 306416、ZM 323881 HCl、SAR 131675、セマキシニブ、テラチニブ、パゾパニブ、ポナチニブ、クレノラニブ、チバニチブ、ムブリチニブ、ダヌセルチブ、ブリバニブ、フィンゴリモド、サラカチニブ、レバスチニブ、キザルチニブ、タンズチニブ、アムバチニブ、イブルチニブ、フォスタマチニブ、クリゾチニブ、及びリンシチニブが含まれる。このようなチロシンキナーゼインヒビターは、以下の受容体の1つ又は複数：VEGFR、EGFR、PDGFR、c-Kit、c-Met、Her-2、FGFR、FLT-3、IGF-1R、ALK、c-RET、及びTie-2に関連するチロシンキナーゼを阻害することができる。上皮成長因子受容体 (EGFR) の活性はチロシンキナーゼの活性に関与するので、チロシンキナーゼインヒビターの範疇はEGFRインヒビターの範疇と重複する。数々のチロシンキナーゼインヒビターが、EGFR及び少なくとも1つの他のチロシンキナーゼの両方の活性を阻害する。一般的に、チロシンキナーゼインヒビターは、4つの異なる機序：リン酸化反応を行うためのチロシンキナーゼによって用いられるアデノシン三リン酸 (ATP) との競合；基質との競合；ATP及び基質の両方との競合；又はアロステリック阻害によって作動することができる。これらのインヒビターの活性は、全て参照により本明細書に援用される、P. Yai shら、「EGF依存性細胞増殖のEGF受容体キナーゼインヒビターによる阻止 (Blocking of EGF-Dependent Cell Proliferation by EGF Receptor Kinase Inhibitors)」、Science、242巻、933~935頁 (1988年)；A. Gazitら、「チロホスチン2. EGF受容体及びErbB2/neuチロシンキナーゼの強力なインヒビターとしての複素環及び α -置換ベンジリデンマロノニトリルチロホスチン (Tyrophostins. 2. Heterocyclic and α -Substituted Benzyldiene malononitrile Tyrophostins as Potent Inhibitors of EGF Receptor and ErbB2/neu Tyrosine Kinases)」、J. Med. Chem.、34巻、1896~1907頁 (1991年)；N. Osherovら、「上皮成長因子及びHER2/neu受容体のチロホスチンによる選択的阻害 (Selective Inhibition of the Epidermal Growth Factor and HER2/neu Receptors by Tyrophostins)」、J. Biol. Chem.、268巻、11134~11142頁 (1993年)；並びにA. Levitzki及びE. Mishani、「チロホスチン及び他のチロシンキナーゼインヒビター (Tyrophostins and Other Tyrosine Kinase Inhibitors)」、Annu. Rev. Biochem.、75巻、93~109頁 (2006年) に公開されている。

20

30

40

50

【0181】

ALKインヒビターはEML4-ALK転座などの未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)の変異を有する腫瘍に作用する。ALKインヒビターには、それだけには限定されないが、クリゾチニブ(3-[(1R)-1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ]-5-(1-ピペリジン-4-イルピラゾール-4-イル)ピリジン-2-アミン); AP26113((2-((5-クロロ-2-((4-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド); ASP-3026(N2-[2-メトキシ-4-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル]フェニル]-N4-[2-[(1-メチルエチル)スルホニル]フェニル]-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン);アレクチニブ(9-エチル-6, 6-ジメチル-8-(4-モルホリン-4-イルピペリジン-1-イル)-11-オキソ-5H-ベンゾ[b]カルバゾール-3-カルボニトリル);NMS-E628(N-(5-(3, 5-ジフルオロベンジル)-1H-インダゾール-3-イル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンズアミド);セリチニブ;PF-06363922;TSR-011;CEP-37440(2-[[5-クロロ-2-[[(6S)-6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-1-メトキシ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン-2-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル]アミノ]-N-メチル-ベンズアミド)及びX-396(R)-6-アミノ-5-(1-(2, 6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ)-N-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)ピリダジン-3-カルボキサミド)が含まれる。

10

20

【0182】

上記に記載したこれらのさらなる薬剤は、NSCLC又は卵巣癌のいずれかの処置のため、置換ヘキシトール誘導体と一緒に薬物の組合せで使用する事ができる。含まれるさらなる薬剤は、処置される癌のタイプ(NSCLC又は卵巣癌)に対して活性を有することが知られているもの、処置される癌のタイプに対して活性を有することが知られている化合物若しくは化合物のクラスに構造的に関連するもの、又はその変更が処置される癌のタイプに対して有効であることが示された経路を変更することが知られているもののいずれかである。本明細書において用いられる「変更」の語は、関与する経路の活性化又は阻害のいずれかを含まることができるが、典型的には、該経路の阻害を意味する。

30

【0183】

本発明による方法が卵巣癌の処置を意図する場合、薬物の組合せは、卵巣腫瘍に対する抗腫瘍活性を有するさらなる薬剤と一緒にした、上記に記載した置換ヘキシトール誘導体の使用を含むことができる。こうしたさらなる薬剤には、それだけには限定されないが、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、トポテカン、ゲムシタビン、プレオマイシン、エトポシド、ドキシソルビシン(これは、ペグ化リポソーム形態で使用する事ができる)、タモキシフェン、レトロゾール、オラパリブ、セルメチニブ、mTORインヒビター、PI3キナーゼインヒビター及びトリコスタチンAが含まれる。

40

【0184】

NSCLCに対する抗腫瘍活性を有するさらなる薬剤は当技術分野で公知である。これらのさらなる薬剤は、治療有効量の上記に記載した置換ヘキシトール誘導体と一緒に治療有効量の本発明による薬物の組合せに含まれ得る。これらのさらなる薬剤の1つ又は複数を使用することができる。これらのさらなる薬剤は、ジアンヒドロガラクトール又はジアセチルジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を含めた薬物の組合せにおけるNSCLCに対する活性のため、上記に記載した薬剤の1つ又は複数と一緒に使用することができる。これらの薬剤は、本明細書において、「NSCLCに対する活性を有する追加の第2の薬剤」と称される。

【0185】

卵巣癌に対する抗腫瘍活性を有するさらなる薬剤は、当技術分野で公知である。これら

50

のさらなる薬剤は、治療有効量の上記に記載した置換ヘキシトール誘導体と一緒に治療有効量の本発明による薬物の組合せ中に含まれ得る。これらのさらなる薬剤の1つ又は複数を使用することができる。これらのさらなる薬剤は、ジアンヒドロガラクトール又はジアセチルジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を含めた薬物の組合せにおける卵巣癌に対する活性のため、上記に記載した薬剤の1つ又は複数と一緒に使用することができる。これらの薬剤は、本明細書において、「卵巣癌に対する活性を有する追加の第2の薬剤」と称される。

【0186】

改善が化学増感によってなされる場合、化学増感は、それだけには限定されないが、

- (a) トポイソメラーゼインヒビター、
- (b) 不正ヌクレオシド、
- (c) 不正ヌクレオチド、
- (d) チミジル酸シンターゼインヒビター、
- (e) シグナル伝達インヒビター、
- (f) シスプラチン、オキサリプラチン又は別の白金類縁体、
- (g) アルキル化薬、
- (h) 抗チューブリン薬、
- (i) 代謝拮抗薬、
- (j) ベルベリン、
- (k) アピゲニン、
- (l) アモナフィド、
- (m) コルヒチン又は類縁体、
- (n) ゲニステイン、
- (o) エトポシド、
- (p) シタラビン、
- (q) カンプトテシン、
- (r) ビンカアルカロイド、
- (s) トポイソメラーゼインヒビター
- (t) 5-フルオロウラシル、
- (u) クルクミン、
- (v) NF- κ Bインヒビター、
- (w) ロスマリン酸、
- (x) ミトグアゾン、
- (y) テトランドリン、
- (z) チロシンキナーゼインヒビター、
- (aa) EGFRのインヒビター、及び
- (ab) PARPのインヒビター

からなる群から選択される薬剤と組み合わせた、化学増感薬として置換ヘキシトール誘導体の使用を含むことができる。

【0187】

改善が化学増強作用によってなされる場合、化学増強作用は、それだけには限定されないが、

- (a) トポイソメラーゼインヒビター、
- (b) 不正ヌクレオシド、
- (c) 不正ヌクレオチド、
- (d) チミジル酸シンターゼインヒビター、
- (e) シグナル伝達インヒビター、
- (f) シスプラチン、オキサリプラチン又は別の白金類縁体、
- (g) アルキル化薬、
- (h) 抗チューブリン薬、

- (i) 代謝拮抗薬、
- (j) ベルベリン、
- (k) アピゲニン、
- (l) アモナフィド、
- (m) コルヒチン又は類縁体、
- (n) ゲニステイン、
- (o) エトポシド、
- (p) シタラビン、
- (q) カンプトテシン、
- (r) ビンカアルカロイド、
- (s) 5-フルオロウラシル、
- (t) クルクミン、
- (u) NF- κ B インヒビター、
- (v) ロスマリン酸、
- (w) ミトグアゾン、
- (x) テトランドリン、
- (y) チロシンキナーゼインヒビター、
- (z) EGFR のインヒビター、及び
- (aa) PARP のインヒビター

からなる群から選択される薬剤と組み合わせた、化学増強作用薬として置換ヘキシトール誘導体の使用を含むことができる。

10

【0188】

改善が処置後のマネージメントによってなされる場合、処置後のマネージメントは、それだけには限定されないが、

- (a) 疼痛マネージメントに関連する治療、
- (b) 制吐薬の投与、
- (c) 抗嘔吐治療、
- (d) 抗炎症剤の投与、
- (e) 解熱薬の投与、及び
- (f) 免疫刺激薬の投与

からなる群から選択される方法であってもよい。

30

【0189】

改善が代替医療／処置後の支持によってなされる場合、代替医療／処置後の支持は、それだけには限定されないが、

- (a) 催眠術、
- (b) 鍼治療、
- (c) 瞑想、
- (d) 合成的に又は抽出により作り出された植物薬、及び
- (e) 応用運動学

からなる群から選択される方法であってもよい。

40

【0190】

一代替において、方法が、合成又は抽出のいずれかにより作り出された植物薬である場合、合成又は抽出によってのいずれかにより作り出される植物薬は、

- (a) NF- κ B インヒビター、
- (b) 天然の抗炎症薬、
- (c) 免疫刺激薬、
- (d) 抗微生物薬、及び
- (e) フラボノイド、イソフラボン、又はフラボン

からなる群から選択することができる。

【0191】

50

合成又は抽出によってのいずれかにより作り出される植物薬がNF-κBインヒビターである場合、NF-κBインヒビターは、パルテノリド、クルクミン、及びロスマリン酸からなる群から選択することができる。合成又は抽出によってのいずれかにより作り出される植物薬が天然の抗炎症薬である場合、天然の抗炎症薬は、レイン及びパルテノリドからなる群から選択することができる。合成又は抽出によってのいずれかにより作り出される植物薬が免疫刺激薬である場合、免疫刺激薬はエキナセア(Echinacea)中に見出される生成物であっても、又はエキナセアから単離されてもよい。合成又は抽出によってのいずれかにより作り出される植物薬が抗微生物薬である場合、抗微生物薬はベルベリンであってもよい。合成又は抽出によってのいずれかにより作り出される植物薬がフラボノイド又はフラボンである場合、フラボノイド、イソフラボン、又はフラボンは、アピゲニン、ゲニステイン、アピゲネニン、ゲニステイン、ゲニスチン、6''-O-マロニルゲニスチン、6''-O-アセチルゲニスチン、ダイゼイン、ダイジン、6''-O-マロニルダイジン、6''-O-アセチルゲニスチン、グリシテイン、グリシチン、6''-O-マロニルグリシチン、及び6-O-アセチルグリシチンからなる群から選択することができる。

10

【0192】

改善がバルク製剤の変更によってなされる場合、バルク製剤の変更は、それだけには限定されないが、

- (a) 塩の形成、
- (b) 均質な結晶構造としての調製、
- (c) 純粋な異性体としての調製、
- (d) 純度の増大、
- (e) 残留溶媒含量がより低い調製、及び
- (f) 残留重金属含量がより低い調製

20

からなる群から選択されるバルク製剤の改善であってもよい。

【0193】

改善が希釈剤の使用によってなされる場合、希釈剤は、それだけには限定されないが、

- (a) エマルジョン、
- (b) ジメチルスルホキシド(DMSO)、
- (c) N-メチルホルムアミド(NMF)、
- (d) DMF、
- (e) エタノール、
- (f) ベンジルアルコール、
- (g) デキストロース含有注射用水、
- (h) Cremophor、
- (i) シクロデキストリン、及び
- (j) PEG

30

からなる群から選択される希釈剤であってもよい。

【0194】

改善が溶媒系の使用によってなされる場合、溶媒系は、それだけには限定されないが、

40

- (a) エマルジョン、
- (b) ジメチルスルホキシド(DMSO)、
- (c) N-メチルホルムアミド(NMF)、
- (d) DMF、
- (e) エタノール、
- (f) ベンジルアルコール、
- (g) デキストロース含有注射用水、
- (h) Cremophor、
- (i) シクロデキストリン、及び
- (j) PEG

50

からなる群から選択される溶媒系であってもよい。

【0195】

改善が賦形剤の使用によってなされる場合、賦形剤は、それだけには限定されないが、

- (a) マンニトール、
- (b) アルブミン、
- (c) EDTA、
- (d) 亜硫酸水素ナトリウム、
- (e) ベンジルアルコール、
- (f) 炭酸バッファー、及び
- (g) リン酸バッファー

10

からなる群から選択される賦形剤であってもよい。

【0196】

改善が剤形の使用によってなされる場合、剤形は、それだけには限定されないが、

- (a) 錠剤、
- (b) カプセル剤、
- (c) 局所用ゲル剤、
- (d) 局所用クリーム剤、
- (e) パッチ剤、
- (f) 坐剤、及び
- (g) 凍結乾燥した投薬充填物

20

からなる群から選択される剤形であってもよい。

【0197】

錠剤、カプセル剤、及び局所用ゲル剤、局所用クリーム剤、又は坐剤における医薬組成物の製剤は当技術分野においてよく知られており、例えば、参照により本明細書に援用される、Griffinらによる米国特許公開第2004/0023290号に記載されている。

【0198】

経皮パッチ剤などのパッチ剤としての医薬組成物の製剤は当技術分野においてよく知られており、例えば、参照により本明細書に援用される、Erosらへの米国特許第7,728,042号に記載されている。

30

【0199】

凍結乾燥した投薬充填物も、当技術分野においてよく知られている。ジアンヒドロガラクトクトール及びその誘導体、並びにジアセチルジアンヒドロガラクトクトール及びその誘導体に適用できる、このような凍結乾燥した投薬充填物を調製するための一般的な一方法は、以下のステップを含む：

(1) 薬物を、10℃未満に予め冷却した注射用水に溶解する。最終体積を冷注射用水で希釈して40mg/mL溶液とする。

(2) バルク溶液を、0.2µmフィルターを通して、無菌条件下、受け容器中に濾過する。調合及び濾過は1時間以内に完了しなければならない。

(3) 名目上1.0mLの濾過した溶液を、無菌条件下、制御された標的範囲の滅菌ガラスバイアル中に充填する。

40

(4) 充填後、全てのバイアルに、「凍結乾燥位置」に挿入したゴム製のストッパを配置し、予め冷却した凍結乾燥機に積載する。凍結乾燥機は、棚温度を+5℃に設定し、1時間保持し、次いで棚温度を-5℃に調整し、1時間保持し、-60℃に設定したコンデンサーのスイッチを入れる。

(5) 次いで、バイアルを30℃以下に凍結し、3時間ほど、典型的には4時間保持する。

(6) 次いで真空のスイッチを入れ、棚温度を-5℃に調整し、第1の乾燥を8時間行い、棚温度を再び-5℃に調整し、乾燥を少なくとも5時間行う。

(7) コンデンサー(-60℃に設定)及び真空のスイッチを入れた後、第2の乾燥を

50

開始する。第2の乾燥において、棚温度を1時間から3時間、典型的には1.5時間、+5℃、次いで1時間から3時間、典型的には1.5時間、25℃、最後に少なくとも5時間、典型的には9時間、又は生成物が完全に乾燥するまで、35～40℃に制御する。

(8) 不活性ガス（例えば、窒素）を充填して真空を遮断する。凍結乾燥機中でバイアルに栓をする。

(9) 凍結乾燥機のチャンバーからバイアルを取り出し、アルミニウム製フリップオフシールで密封する。全てのバイアルを肉眼で点検し、認可ラベルを貼る。

【0200】

改善が投薬キット及び包装の使用によってなされる場合、投薬キット及び包装は、それだけには限定されないが、光線から保護するための褐色バイアルの使用、及び有効期間の安定性を改善するための特殊化したコーティングを有するストッパの使用からなる群から選択される投薬キット及び包装であってもよい。

10

【0201】

改善が薬物送達系の使用によってなされる場合、薬物送達系は、それだけには限定されないが、

- (a) ナノ結晶、
- (b) 生体内分解性ポリマー、
- (c) リポソーム、
- (d) 遅放出性注射用ゲル、及び
- (e) ミクロスフェア

20

からなる群から選択される薬物送達系であってもよい。

【0202】

ナノ結晶は、参照により本明細書に援用される、Hoveyらへの米国特許第7,101,576号に記載されている。

【0203】

生体内分解性ポリマーは、参照により本明細書に援用される、Okumuらへの米国特許第7,318,931号に記載されている。生体内分解性ポリマーは、経時的なポリマーの分子量における低下により測定されるように、生物体の内部に配置した場合に分解する。ポリマーの分子量は、サイズ排除クロマトグラフィー（SEC）を含めた様々な方法によって決定することができ、平均重量又は平均数として表されるのが一般的である。pH 7.4及び温度37℃のリン酸緩衝食塩水（PBS）における場合、その重量平均分子量が、SECによって測定して6カ月の期間を超えて少なくとも25%低下する場合、ポリマーは生体内分解性である。有用な生体内分解性ポリマーには、ポリエステル、例えば、ポリ（カプロラクトン）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、及びポリ（ヒドロキシ酪酸）；ポリ無水物、例えば、ポリ（無水アジピン酸）及びポリ（無水マレイン酸）；ポリジオキサノン；ポリアミン；ポリアミド；ポリウレタン；ポリエステルアミド；ポリオルトエステル；ポリアセタール；ポリケタール；ポリカーボナート；ポリオルトカーボナート；ポリホスファゼン；ポリ（リンゴ酸）；ポリ（アミノ酸）；ポリビニルピロリドン；ポリ（メチルビニルエーテル）；ポリ（シュウ酸アルキレン）；ポリ（コハク酸アルキレン）；ポリヒドロキシセルロース；キチン；キトサン；並びにこれらの共重合体及び混合物が含まれる。

30

40

【0204】

リポソームは、薬物送達ビヒクルとしてよく知られている。リポソームの調製は、参照により本明細書に援用される、Wengらによる欧州特許出願公開第EP 1332755号に記載されている。

【0205】

遅延放出性注射用ゲルは当技術分野において公知であり、例えば、参照により本明細書に援用される、B. Jeongら、「PEG-PLGA-PEGトリブロック共重合体の生物分解性注射用熱感受性ヒドロゲルからの薬物の放出（Drug Release from Biodegradable Injectable Thermosensi

50

tive Hydrogel of PEG-PLGA-PEG triblock Copolymers)」、J. Controlled Release、63巻、155～163頁(2000年)に記載されている。

【0206】

薬物送達用のミクロスフェアの使用は当技術分野において知られており、例えば、参照により本明細書に援用される、H. Okada及びH. Taguchi、「薬物送達における生物分解性ミクロスフェア(Biodegradable Microspheres in Drug Delivery)」、Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys.、12巻、1～99頁(1995年)に記載されている。

【0207】

改善が薬物コンジュゲート形態の使用によってなされる場合、薬物コンジュゲート形態は、それだけには限定されないが、

- (a) ポリマー系、
- (b) ポリラクチド、
- (c) ポリグリコリド、
- (d) アミノ酸、
- (e) ペプチド、及び
- (f) 多価リンカー

からなる群から選択される薬物コンジュゲート形態であってもよい。

【0208】

ポリラクチドコンジュゲートは当技術分野においてよく知られており、例えば、参照により本明細書に援用される、R. Tong及びC. Cheng、「カンプトテシン-ポリラクチドコンジュゲート及びナノコンジュゲートの制御された合成(Controlled Synthesis of Camptothecin-Polylactide Conjugates and Nanoconjugates)」、Bioconjugate Chem.、21巻、111～121頁(2010年)に記載されている。

【0209】

ポリグリコリドコンジュゲートも当技術分野においてよく知られており、例えば、参照により本明細書に援用される、ElmalehらによるPCT特許出願公開第WO2003/070823号に記載されている。

【0210】

多価リンカーは当技術分野において知られており、例えば、参照により本明細書に援用される、Silvaらによる米国特許出願公開第2007/0207952号に記載されている。例えば、多価リンカーは、反応性システインと反応するためのチオフィリック基、及び複数の生物学的に活性な部分のリンカーに対する結合を可能にする複数の求核基(例えば、NH若しくはOH)又は求電子基(例えば、活性化されたエステル)を含むことができる。

【0211】

多くの組合せの官能基を架橋連結するのに適する試薬が、当技術分野において知られている。例えば、求電子基は、タンパク質又はポリペプチドに存在するものを含めた、多くの官能基と反応することができる。反応性アミノ酸と求電子試薬との様々な組合せが当技術分野において知られており、用いることができる。例えば、チオール基を含めたN-末端システインは、ハロゲン又はマレイミドと反応することができる。チオール基は、ハロゲン化アルキル、ハロアセチル誘導体、マレイミド、アジリジン、アクリロイル誘導体、ハロゲン化アリールなどのアリール化剤、その他など、多数のカップリング剤と反応性を有することが知られている。これらは、参照により本明細書に援用される、G. T. Hermanson、「バイオコンジュゲート技術(Bioconjugate Techniques)」、(Academic Press, San Diego, 1996年)146～150頁に記載されている。システイン残基の反応性は、隣接するアミノ酸残基の適切な選択により最適化することができる。例えば、システイン残基に隣接するヒスチ

10

20

30

40

50

ジン残基は、システイン残基の反応性を増大させる。反応性アミノ酸と求電子試薬との他の組合せは、当技術分野において知られている。例えば、マレイミドは、特に高pH範囲で、リシンの側鎖のε-アミノ基などのアミノ基と反応することができる。ハロゲン化アリールも、このようなアミノ基と反応することができる。ハロアセチル誘導体は、ヒスチジンのイミダゾール側鎖の窒素、メチオニンの側鎖のチオエーテル基、及びリシンの側鎖のε-アミノ基と反応することができる。それだけには限定されないが、イソチオシアナート、イソシアナート、アシルアジド、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、塩化スルホニル、エポキシド、オキシラン、カーボナート、イミドエステル、カルボジイミド、及び無水物を含めた、リシンの側鎖のε-アミノ基と反応する他の求電子試薬の多くが知られている。これらは、参照により本明細書に援用される、G. T. Hermanson、*「バイオコンジュゲート技術 (Bioconjugate Techniques)」*、(Academic Press、San Diego、1996年)、137~146頁に記載されている。さらに、求電子試薬は、ジアゾアルカン及びジアゾアセチル化合物、カルボジイミダゾール、及びカルボジイミドなど、アスパルタート及びグルタマートのものなどのカルボキシラート側鎖と反応することが知られている。これらは、参照により本明細書に援用される、G. T. Hermanson、*「バイオコンジュゲート技術 (Bioconjugate Techniques)」*、(Academic Press、San Diego、1996年)、152~154頁に記載されている。さらに、求電子試薬は、反応性ハロアルカン誘導体を含む、セリン及びスレオニンの側鎖におけるヒドロキシ基などのヒドロキシ基と反応することが知られている。これらは、参照により本明細書に援用される、G. T. Hermanson、*「バイオコンジュゲート技術 (Bioconjugate Techniques)」*、(Academic Press、San Diego、1996年)、154~158頁に記載されている。別の代替の一実施形態において、求電子試薬及び求核試薬（すなわち、求電子試薬と反応性である分子）の相対的な位置は、タンパク質が、求核試薬と反応性である求電子基を有するアミノ酸残基を有し、標的分子がその中に求核基を有するように逆転される。これには、上記に記載した、アルデヒド（求電子試薬）のヒドロキシルアミン（求核試薬）との反応が含まれるが、その反応よりも一般的であり、他の基を求電子試薬及び求核試薬として用いてもよい。適切な基は有機化学においてよく知られており、さらに詳しく記載する必要はない。

【0212】

架橋結合のための反応基のさらなる組合せは、当技術分野において知られている。例えば、アミノ基は、イソチオシアナート、イソシアナート、アシルアジド、N-ヒドロキシスクシンイミド（NHS）エステル、塩化スルホニル、アルデヒド、グリオキサール、エポキシド、オキシラン、カーボナート、アルキル化薬、イミドエステル、カルボジイミド、及び無水物と反応することができる。チオール基は、酸化及び混合ジスルフィドの形成によって、ハロアセチル又はハロゲン化アルキル誘導体、マレイミド、アジリジン、アクリロイル誘導体、アシル化剤、又は他のチオール基と反応することができる。カルボキシ基は、ジアゾアルカン、ジアゾアセチル化合物、カルボニルジイミダゾール、カルボジイミドと反応することができる。ヒドロキシル基は、エポキシド、オキシラン、カルボニルジイミダゾール、N, N'-ジスクシンイミジルカーボナート、N-ヒドロキシスクシンイミジルクロロホルマート、ペルイオダート（酸化のため）、アルキルハロゲン、又はイソシアナートと反応することができる。アルデヒド基及びケトン基は、ヒドラジン、シッフ塩基を形成する試薬、及び還元的アミノ化反応又はマンニッヒ縮合反応における他の基と反応することができる。架橋結合反応に適するさらに他の反応は、当技術分野において知られている。このような架橋結合試薬及び反応は、参照により本明細書に援用される、G. T. Hermanson、*「バイオコンジュゲート技術 (Bioconjugate Techniques)」*、(Academic Press、San Diego、1996年)に記載されている。

【0213】

改善が化合物の類縁体の使用によってなされる場合、該化合物の類縁体は、それだけに限定されないが、

(a) 親油性を増大又は低減するための側鎖の変更、

(b) 反応性、電子親和性、及び結合能力からなる群から選択される性質を変更するためのさらなる化学官能基の追加、並びに

(c) 塩形態の変更

からなる群から選択される、化合物の類縁体であってもよい。

【0214】

改善がプロドラッグ系の使用によってなされる場合、プロドラッグ系は、それだけに限定されないが、

(a) 酵素感受性エステルの使用、

(b) 二量体の使用、

(c) シッフ塩基の使用、

(d) ピリドキサル複合体の使用、及び

(e) カフェイン複合体の使用

からなる群から選択されるプロドラッグ系であってもよい。

【0215】

プロドラッグ系の使用は、参照により本明細書に援用される、T. Jarvinenら、「プロドラッグのデザイン及び製薬上の応用 (Design and Pharmaceutical Applications of Prodrugs)」、Drug Discovery Handbook、(S. C. Gad編集、Wiley-Interscience、Hoboken、NJ、2005年)、第17章、733~796頁に記載されている。この出版物は、プロドラッグとして酵素感受性エステルの使用について記載している。プロドラッグとしての二量体の使用は、参照により本明細書に援用される、Allegrettiらへの米国特許第7, 879, 896号に記載されている。プロドラッグにおけるペプチドの使用は、参照により本明細書に援用される、S. Prasadら、「手軽なリンカーとしてリシルーリシンを用いた単一のプロドラッグとしての多数の抗癌ペプチドの送達 (Delivering Multiple Anticancer Peptides as a Single Prodrug Using Lysyl-Lysine as a Facile Linker)」、J. Peptide Sci.、13巻、458~467頁(2007年)に記載されている。プロドラッグとしてのシッフ塩基の使用は、参照により本明細書に援用される、Epsteinらへの米国特許第7, 619, 005号に記載されている。プロドラッグとしてのカフェイン複合体の使用は、参照により本明細書に援用される、Ungerらへの米国特許第6, 443, 898号に記載されている。

【0216】

改善が多剤システムの使用によってなされる場合、多剤システムは、それだけに限定されないが、

(a) 多剤耐性インヒビターの使用、

(b) 特異的な薬物耐性インヒビターの使用、

(c) 選択的酵素の特異的なインヒビターの使用、

(d) シグナル伝達インヒビターの使用、

(e) 修復阻害の使用、及び

(f) 副作用が重複しないトポイソメラーゼインヒビターの使用

からなる群から選択される、多剤システムであってもよい。

【0217】

多剤耐性のインヒビターは、参照により本明細書に援用される、Inomataらへの米国特許第6, 011, 069号に記載されている。

【0218】

特異的な薬物耐性のインヒビターは、参照により本明細書に援用される、T. Hide

10

20

30

40

50

shimaら、「プロテオソームインヒビターPS-341は増殖を阻害し、アポトーシスを誘発し、ヒト多発性骨髄腫細胞における薬物耐性を克服する(The Proteasome Inhibitor PS-341 Inhibits Growth, Induces Apoptosis, and Overcomes Drug Resistance in Human Multiple Myeloma Cells)」、Cancer Res.、61巻、3071～3076頁(2001年)に記載されている。

【0219】

修復阻害は、参照により本明細書に援用される、N. M. Martin、「DNA修復阻害及び癌治療(DNA Repair Inhibition and Cancer Therapy)」、J. Photochem. Photobiol. B、63巻、162～170頁(2001年)に記載されている。

10

【0220】

改善が生物学的治療の増強によってなされる場合、生物学的治療の増強は、それだけに限定されないが、

- (a) サイトカイン、
- (b) リンホカイン、
- (c) 治療用抗体、
- (d) アンチセンス治療、
- (e) 遺伝子治療、
- (f) リボザイム、
- (g) RNA干渉、及び
- (h) ワクチン

20

からなる群から選択される治療薬又は治療技術であってもよい治療薬又は技術と、増感薬／強化作用薬として、組み合わせて使用することにより行うことができる。

【0221】

アンチセンス治療は、例えば、参照により本明細書に援用される、B. Weissら、「生物学的プロセスを研究及び変更するためのアンチセンスRNA遺伝子治療(Antisense RNA Gene Therapy for Studying and Modulating Biological Processes)」、Cell. Mol. Life Sci.、55巻、334～358頁(1999年)に記載されている。

30

【0222】

リボザイムは、例えば、参照により本明細書に援用される、S. Pascolo、「RNAベースの治療(RNA-Based Therapies)」、Drug Discovery Handbook、(S. C. Gad編集、Wiley-Interscience、Hoboken、NJ、2005年)、第27章、1273～1278頁に記載されている。

【0223】

RNA干渉は、例えば、参照により本明細書に援用される、S. Pascolo、「RNAベースの治療(RNA-Based Therapies)」、Drug Discovery Handbook、(S. C. Gad編集、Wiley-Interscience、Hoboken、NJ、2005年)、第27章、1278～1283頁に記載されている。

40

【0224】

上記に記載した通り、癌ワクチンは、典型的に、正常細胞には生じない癌細胞に生じるタンパク質(単数又は複数)に対する免疫応答に基づく。癌ワクチンには、転移性のホルモン不応性前立腺癌に対するProveng、腎臓癌に対するOncophage、肺癌に対するCimaVax-EGF、MOBILAN、乳癌、結腸癌、膀胱癌、及び卵巣癌などのHer2/neu発現性の癌に対するNeuveng、乳癌に対するStim

50

uvax、並びにその他が含まれる。癌ワクチンは、S. Pejawar-Gaddy及びO. Finn、(2008年)、上記に記載されている。

【0225】

生物学的治療の増強が、増感薬／強化作用薬として治療用抗体と組み合わせた使用である場合、治療用抗体は、それだけには限定されないが、ベバシズマブ(Avastin)、リツキシマブ(Rituxan)、トラスツズマブ(Herceptin)、及びセツキシマブ(Erbix)からなる群から選択される治療用抗体であってもよい。

【0226】

改善が生物学的治療の抵抗性の調節の使用によってなされる場合、生物学的治療の抵抗性の調節は、それだけには限定されないが、

- (a) 生体応答調節物質、
- (b) サイトカイン、
- (c) リンホカイン、
- (d) 治療用抗体、
- (e) アンチセンス治療、
- (f) 遺伝子治療、
- (g) リボザイム、
- (h) RNA干渉、及び
- (i) ワクチン

からなる群から選択される治療薬又は治療技術に抵抗性であるNSCLCに対する使用であってもよい。

【0227】

生物学的治療の抵抗性の調節が、治療用抗体に抵抗性である腫瘍に対する使用である場合、治療用抗体は、それだけには限定されないが、ベバシズマブ(Avastin)、リツキシマブ(Rituxan)、トラスツズマブ(Herceptin)、及びセツキシマブ(Erbix)からなる群から選択される治療用抗体であってもよい。

【0228】

改善が放射線治療の増強によってなされる場合、放射線治療の増強は、それだけには限定されないが、

- (a) 低酸素細胞増感薬、
- (b) 放射線増感薬／保護薬、
- (c) 光増感薬、
- (d) 放射線修復インヒビター、
- (e) チオール枯渇薬、
- (f) 血管標的化薬、
- (g) DNA修復インヒビター、
- (h) 放射性シード、
- (i) 放射性核種、
- (j) 放射標識した抗体、及び
- (k) 近接照射療法

からなる群から選択される放射線治療増強薬又は治療技術であってもよい。

【0229】

ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を、NSCLCを処置するため又は卵巣癌を処置するための放射線と組み合わせて用いることができる。

【0230】

低酸素細胞増感薬は、参照により本明細書に援用される、C. C. Lingら、「様々な放射線照射線量率での低酸素細胞増感薬の効果(The Effect of Hypoxic Cell Sensitizers at Different Irradiation Dose Rates)」、Radiation Res.、109巻、396～406頁(1987年)に記載されている。放射線増感薬は、参照により本明細

10

20

30

40

50

書に援用される、T. S. Lawrence、「放射線増感薬及び標的化治療 (Radiation Sensitizers and Targeted Therapies)」、Oncology、17巻(補完13)23～28頁(2003年)に記載されている。放射線保護薬は、参照により本明細書に援用される、S. B. Vuyyuriら、「粘膜炎を防ぐための新規な経口放射線保護薬としてのD-メチオニンの評価 (Evaluation of D-Methionine as a Novel Oral Radiation Protector for Prevention of Mucositis)」、Clin. Cancer Res.、14巻、2161～2170頁(2008年)に記載されている。光増感薬は、参照により本明細書に援用される、R. R. Allison及びC. H. Sibata、「腫瘍の光線力学的治療の光増感薬：臨床再調査 (Oncologic Photodynamic Therapy Photosensitizers: A Clinical Review)」、Photodiagnosis Photodynamic Ther.、7巻、61～75頁(2010年)に記載されている。放射線修復インヒビター及びDNA修復インヒビターは、参照により本明細書に援用される、M. Hingoraniら、「放射線誘発性DNA損傷の評価が複製欠損アデノウイルスベクターからの発現を増強する (Evaluation of Repair of Radiation-Induced DNA Damage Enhances Expression from Replication-Defective Adenoviral Vectors)」、Cancer Res.、68巻、9771～9778頁(2008年)に記載されている。チオール枯渇薬は、参照により本明細書に援用される、K. D. Heldら、「チオール枯渇薬フマル酸ジメチルによる哺乳動物細胞の放射線照射後増感 (Postirradiation Sensitization of Mammalian Cells by the Thiol-Depleting Agent Dimethyl Fumarate)」、Radiation Res.、127巻、75～80頁(1991年)に記載されている。血管標的化薬は、A. L. Seynhaeveら、「腫瘍壊死因子 α は、より良好な腫瘍の応答の一因であるマウスメラノーマにおけるリポソームの均一な分布を媒介する (Tumor Necrosis Factor α Mediates Homogeneous Distribution of Liposomes in Murine Melanoma that Contributes to a Better Tumor Response)」、Cancer Res.、67巻、9455～9462頁(2007年)に記載されている。上記に記載した通り、放射線治療はNSCLCの処置に使用され、したがって放射線治療の増強はこの悪性腫瘍にとって意義深い。

【0231】

改善が新規な作用機序の使用による場合、新規な作用機序は、それだけには限定されないが、

- (a) ポリADPリボースポリメラーゼのインヒビター、
- (b) 脈管構造又は血管拡張に影響を及ぼす薬剤、
- (c) 発癌性標的化薬、
- (d) シグナル伝達インヒビター、
- (e) EGFR阻害、
- (f) プロテインキナーゼC阻害、
- (g) ホスホリパーゼC下方制御、
- (h) Jun下方制御、
- (i) ヒストン遺伝子、
- (j) VEGF、
- (k) オルニチンデカルボキシラーゼ、
- (l) ユビキチンC、
- (m) Jun D、
- (n) v-Jun、

- (o) GPCR、
- (p) プロテインキナーゼA、
- (q) プロテインキナーゼA以外のプロテインキナーゼ、
- (r) 前立腺特異的遺伝子、
- (s) テロメラーゼ、
- (t) ヒストンデアセチラーゼ、及び
- (u) チロシンキナーゼインヒビター

からなる群から選択される標的又は機序との治療上の相互作用である新規な作用機序であってもよい。

【0232】

EGFR阻害は、参照により本明細書に援用される、G. Giaccone及びJ. A. Rodriguez、「EGFRインヒビター：肺癌の処置から学んだこと (EGFR Inhibitors: What Have We Learned from the Treatment of Lung Cancer)」、Nat. Clin. Pract. Oncol.、11巻、554～561頁(2005年)に記載されている。プロテインキナーゼC阻害は、参照により本明細書に援用される、H. C. Swannick及びS. B. Kaye、「プロテインキナーゼCインヒビター (Protein Kinase C Inhibitors)」、Curr. Oncol. Rep.、4巻、37～46頁(2002年)に記載されている。ホスホリパーゼCの下方制御は、参照により本明細書に援用される、A. M. Martelliら、「フレンド細胞の核におけるホスホイノシチドシグナリング：ホスホリパーゼCβの下方制御は細胞分化に関連する (Phosphoinositide Signaling in Nuclei of Friend Cells: Phospholipase Cβ Downregulation Is Related to Cell Differentiation)」、Cancer Res.、54巻、2536～2540頁(1994年)に記載されている。Jun (特にc-Jun) の下方制御は、参照により本明細書に援用される、A. A. P. Zadaら、「CD44ライゲーション時の急性骨髄性白血病におけるc-Jun発現の下方制御及び細胞周期調節分子 (Downregulation of c-Jun Expression and Cell Cycle Regulatory Molecules in Acute Myeloid Leukemia Cells Upon CD44 Ligation)」、Oncogene、22巻、2296～2308頁(2003年)に記載されている。治療的介入に対する標的としてのヒストン遺伝子の役割は、B. Calabrettaら、「ヒト悪性骨髄細胞におけるG1特異的遺伝子の発現の変更 (Altered Expression of G1-Specific Genes in Human Malignant Myeloid Cells)」、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、83巻、1495～1498頁(1986年)に記載されている。治療的介入に対する標的としてのVEGFの役割は、参照により本明細書に援用される、A. Zielkeら、「ヒトクロム親和細胞腫のVEGF媒介性血管形成は悪性腫瘍に関連し、実験的腫瘍において抗VEGF抗体によって阻害される (VEGF-Mediated Angiogenesis of Human Pheochromocytomas Is Associated to Malignancy and Inhibited by anti-VEGF Antibodies in Experimental Tumors)」、Surgery、132巻、1056～1063頁(2002年)に記載されている。治療的介入に対する標的としてのオルニチンデカルボキシラーゼの役割は、参照により本明細書に援用される、J. A. Nilssonら、「Myc誘発性リンパ腫形成におけるオルニチンデカルボキシラーゼ標的化は腫瘍形成を防ぐ (Targeting Ornithine Decarboxylase in Myc-Induced Lymphomagenesis Prevents Tumor Formation)」、Cancer Cell、7巻、433～444頁(2005年)に記載されている。治療的介入に対する標的

10

20

30

40

50

としてのユビキチンCの役割は、参照により本明細書に援用される、C. Aghajanianら、「進行型固形悪性腫瘍における新規なプロテアソームインヒビターPS341のフェーズI臨床試験 (A Phase I Trial of the Novel Proteasome Inhibitor PS341 in Advanced Solid Tumor Malignancies)」、Clin. Cancer Res.、8巻、2505～2511頁(2002年)に記載されている。治療的介入に対する標的としてのJunDの役割は、参照により本明細書に援用される、M. M. Caffarelら、「JunDは Δ^9 -テトラヒドロカンナビノールのヒト乳癌細胞に対する抗増殖効果に関与する (JunD Is Involved in the Antiproliferative Effect of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Human Breast Cancer Cells)」、Oncogene、27巻、5033～5044頁(2008年)に記載されている。治療的介入に対する標的としてのv-Junの役割は、参照により本明細書に援用される、M. Gaoら、「v-Jun及びc-Junの差動効果及びアンタゴニスト効果 (Differential and Antagonistic Effects of v-Jun and c-Jun)」、Cancer Res.、56巻、4229～4235頁(1996年)に記載されている。治療的介入に対する標的としてのプロテインキナーゼAの役割は、参照により本明細書に援用される、P. C. Gordgeら、「正常乳房組織と比べた悪性におけるプロテインキナーゼA及びプロテインキナーゼCの上昇 (Elevation of Protein Kinase A and Protein Kinase C in Malignant as Compared With Normal Breast Tissue)」、Eur. J. Cancer、12巻、2120～2126頁(1996年)に記載されている。治療的介入に対する標的としてのテロメラーゼの役割は、参照により本明細書に援用される、E. K. Parkinsonら、「癌化学療法のための新規且つ潜在的な選択標的としてのテロメラーゼ (Telomerase as a Novel and Potentially Selective Target for Cancer Chemotherapy)」、Ann. Med.、35巻、466～475頁(2003年)に記載されている。治療的介入に対する標的としてのヒストンデアセチラーゼの役割は、参照により本明細書に援用される、A. Melnick及びJ. D. Licht、「血液悪性腫瘍における治療標的としてのヒストンデアセチラーゼ (Histone Deacetylases as Therapeutic Targets in Hematologic Malignancies)」、Curr. Opin. Hematol.、9巻、322～332頁(2002年)に記載されている。

【0233】

改善が選択的標的細胞集団の治療学の使用によってなされる場合、選択的標的細胞集団の治療学の使用は、それだけには限定されないが、

- (a) 放射線感受性細胞に対する使用、
- (b) 放射線抵抗性細胞に対する使用、及び
- (c) エネルギー枯渇細胞に対する使用

からなる群から選択される使用であってもよい。

【0234】

改善は、電離放射線と組み合わせた置換ヘキシトール誘導体の使用によってもなされてもよい。

【0235】

改善が骨髄抑制に対抗する薬剤の使用によって行われる場合、骨髄抑制に対抗する薬剤は、それだけには限定されないが、ジチオカルバマートとすることができる。

【0236】

参照により本明細書に援用されるBorchらへの米国特許第5,035,878号は、骨髄抑制を処置するためのジチオカルバマートを開示している。このジチオカルバマー

10

20

30

40

50

トは、式 $R^1 R^2 NCS(S)M$ 又は $R^1 R^2 NCSS-SC(S)NR^3 R^4$ の化合物であり、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、同一であるか又は異なっており、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、非置換の、若しくはヒドロキシルにより置換されている、脂肪族基、脂環式基又はヘテロ脂環式基であるか、又は R^1 及び R^2 の一方と R^3 及び R^4 の一方が水素とすることができるか、又は R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、一対の R 基により置換されている窒素原子と一緒にあって、5 員若しくは 6 員の N-複素環式環とすることができ、この複素環式環は脂肪族であるか、又は環酸素若しくは第 2 の環窒素により分断されている脂肪族であり、M は、水素又はこの分子の残りが負に帯電している場合には、1 当量の薬学的に許容される陽イオンである。

【0237】

10

参照により本明細書に援用される、Borchらへの米国特許第 5, 294, 430 号は、骨髄抑制の処置のためのさらなるジチオカルバマートを開示している。一般に、これらは、式 (D-I) の化合物：

【化 4】



(D-I)

20

[式中、

(i) R^1 及び R^2 は、同一であるか又は異なる $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基又は $C_5 \sim C_6$ ヘテロシクロアルキル基であるか、又は

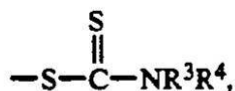
(ii) R^1 及び R^2 は、両方とも H ではないが一方は H とすることができるか、又は

(iii) R^1 及び R^2 は、窒素原子と一緒にあって、5 員又は 6 員の N-複素環式環とすることができる、この複素環式環は脂肪族であるか、又は環酸素若しくは第 2 の環窒素により分断されている脂肪族であり、

(iv) M は水素、又はこの分子の残りが負に帯電している場合には、1 当量の薬学的に許容される陽イオンであるか、又は

(v) M は式 (D-II) の部分：

【化 5】



(D-II)

30

(式中、 R^3 及び R^4 は、 R^1 及び R^2 と同じように定義される) である] である。式 (D-I) により定義される基が陰イオンである場合、陽イオンはアンモニウム陽イオンとすることができるか、或いは Na^+ 、 K^+ 若しくは Zn^{+2} などのアルカリ金属又はアルカリ土類金属などの一価若しくは二価の金属から誘導することができる。ジチオカルバミン酸の場合には、式 (D-I) により定義される基は、イオン化可能な水素原子に連結されている。典型的には、水素原子は約 5.0 超の pH で解離するであろう。使用することができるジチオカルバマートの中には、N-メチルジチオカルバミン酸イオン、N-エチルジチオカルバミン酸イオン、ヘキサメチレンジチオカルバミン酸、ジ (β -ヒドロキシエチル) ジチオカルバミン酸ナトリウム、様々なジプロピル、ジブチル及びジアミルジチオカルバミン酸、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、N-シクロブチルメチルジチオカルバミン酸ナトリウム、N-アリル-N-シクロプロピルメチルジチオカルバミン

40

50

酸ナトリウム、シクロヘキシルアミルジチオカルバミン酸イオン、ジベンジルージチオカルバミン酸イオン、ジメチレンージチオカルバミン酸ナトリウム、様々なペンタメチレンジチオカルバミン酸塩、ピロリジンーNーカルボジチオ酸ナトリウム、ピペリジンーNーカルボジチオ酸ナトリウム、モルホリンーNーカルボジチオ酸ナトリウム、 α -フルフリルジチオカルバミン酸イオン及びイミダゾリンジチオカルバミン酸イオンである。もう1つの選択肢は、式(D-I)の R^1 が、最大6個の炭素原子を有する、ヒドロキシ置換又は、好ましくは(ビスからペンタ)ポリヒドロキシ置換低級アルキル基である化合物である。例えば、 R^1 は、 $HO-CH_2-CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-CH_2-$ とすることができる。こうした化合物において、 R^2 はH又は低級アルキル(非置換であるか、又は1つ若しくは複数のヒドロキシル基により置換されている)とすることができる。 R^2 がH、メチル又はエチルである場合、立体の問題を最小限にすることができる。したがって、このタイプの特に好ましい化合物は、Nーメチルーグルカミンジチオカルバミン酸塩であり、これらの塩の最も好ましい陽イオンはナトリウム又はカリウムである。他の好ましいジチオカルバミン酸イオンには、該陰イオンがジー n ーブチルジチオカルバミン酸イオン、ジー n ープロピルジチオカルバミン酸イオン、ペンタメチレンジチオカルバミン酸イオン又はテトラメチレンジチオカルバミン酸イオンである、アルカリ又はアルカリ土類金属塩が挙げられる。

10

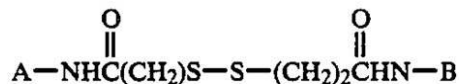
【0238】

NSCLC又は卵巣癌の脳への転移を処置するために、改善が、置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤を使用することによって行われる場合、置換ヘキシトールが血液脳関門を通過するの能力を高める薬剤は、それだけには限定されないが、

20

(a) 式(D-III)の構造であるキメラペプチド：

【化6】



(D-III)

(式中、(A) Aは、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)、バソプレッシン、アルファインターフェロン、エンドルフィン、ムラミルジペプチド若しくはACTH4-9類縁体であり、(B) Bは、インスリン、IGF-I、IGF-II、トランスフェリン、陽イオン化(塩基性)アルブミン若しくはプロラクチンである)、又はAとBとの間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式(D-III(a))：

30

$A-NH(CH_2)_2S-S-B$ (開裂可能な連結)

(式中、架橋は架橋試薬としてシステアミン及びEDACを使用して形成される)により置き換えられている式(D-III)の構造であるキメラペプチド、又はAとBとの間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式(D-III(b))：

$A-NH=CH(CH_2)_3CH=NH-B$ (開裂不可能な連結)

(式中、架橋は架橋試薬としてグルタルアルデヒドを使用して形成される)の架橋により置き換えられている、式(D-III)の構造であるキメラペプチド、

40

(b) アジピン、又はビオチン置換ヘキシトール誘導体に結合されて、アジピンービオチン複合体を形成するアジピン融合タンパク質であって、その中のタンパク質が、インスリン、トランスフェリン、抗受容体モノクローナル抗体、陽イオン化タンパク質、及びレクチンからなる群から選択される、上記アジピン融合タンパク質のどちらかを含む、組成物、

(c) ペグ化されており、置換ヘキシトール誘導体を取り込んでいる中性リポソームであって、ポリエチレングリコール鎖が少なくとも1つの輸送可能なペプチド又は標的化剤にコンジュゲートされている、上記中性リポソーム、

(d) アジピンービオチン連結によって、置換ヘキシトール誘導体に連結されているヒ

50

トインスリン受容体に結合しているヒト化マウス抗体、及び

(e) 第1セグメント及び第2セグメントを含む融合タンパク質であって、該第1セグメントが、抗体の可変領域に結合した後、抗体－受容体媒介性エンドサイトーシスを受ける細胞の表面の抗原を認識する抗体の可変領域を含み、任意選択で、抗体の定常領域の少なくとも1つのドメインをさらに含み、該第2セグメントが、アビジン、アビジンムテイン、化学修飾されているアビジン誘導体、ストレプトアビジン、ストレプトアビジンムテイン、及び化学修飾されているストレプトアビジン誘導体からなる群から選択されるタンパク質ドメインを含み、ビオチンへの共有結合による連結によって、置換ヘキシトールに連結されている、上記融合タンパク質、
からなる群から選択される薬剤とすることができる。

10

【0239】

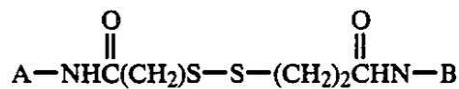
血液脳関門への浸透を改善する薬剤は、参照により本明細書に援用される、W. M. Pardridge、「血液脳関門：脳の医薬品開発における障害（The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development）」、NeuroRx 2巻：3～14頁（2005年）に開示されている。

【0240】

これらの薬剤のクラスの1つは、参照により本明細書に援用される、Pardridgeへの米国特許第4, 801, 575号に開示されており、この特許は、血液脳関門を通過する薬剤を送達するためのキメラペプチドを開示している。これらのキメラペプチドは、式（D-I V）の一般構造：

20

【化7】



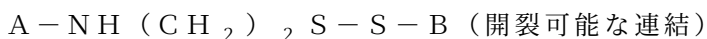
(D-IV)

（式中、

30

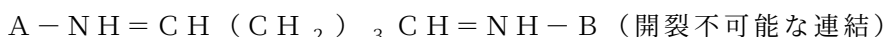
(i) Aはソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）、バソプレシン、アルファインターフェロン、エンドルフィン、ムラミルジペプチド又はACTH 4-9類縁体であり、

(ii) Bはインスリン、IGF-I、IGF-II、トランスフェリン、陽イオン化（塩基性）アルブミン又はプロラクチンである）のペプチドを含む。別の一代替において、AとBの間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式（D-I V（a））：



の架橋により置き換えられており、部分式（D-I I I（a））の架橋は、システアミン及びEDACが架橋剤として使用される場合に形成される。さらに別の一代替において、AとBとの間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式（D-I V（b））：

40



の架橋により置き換えられており、部分式（D-I I I（b））の架橋は、グルタルアルデヒドが架橋試薬として使用される場合に形成される）

【0241】

参照により本明細書に援用される、Pardridgeらへの米国特許第6, 287, 792号は、アビジン、又はビオチン化剤に結合されて、アビジン－ビオチン複合体を形成するアビジン融合タンパク質のいずれかを含む、血液脳関門を通過する薬剤を送達するための方法及び組成物を開示している。アビジン融合タンパク質は、インスリン若しくはトランスフェリン、抗受容体モノクローナル抗体、陽イオン化タンパク質又はレクチンなどのタンパク質のアミノ酸配列を含むことができる。

50

【0242】

参照により本明細書に援用される、Pardridgeへの米国特許第6,372,250号は、血液脳関門を通過する薬剤を送達するため、リポソームを用いる方法及び組成物を開示している。このリポソームは、中性リポソームである。この中性リポソームの表面はペグ化されている。ポリエチレングリコール鎖は、輸送可能なペプチド又は他の標的化剤にコンジュゲートされている。適切な標的化剤としては、インスリン、トランスフェリン、インスリン様成長因子又はレプチンが挙げられる。或いは、リポソームの表面は、2つの異なる輸送可能なペプチドとコンジュゲートすることができ、一方は内因性BBB受容体を標的とするペプチドであり、もう一方は内因性BCM（脳細胞の形質膜）ペプチドを標的とする。後者は、ニューロン、グリア細胞、周皮細胞、平滑筋細胞又はミクログリアなどの脳内の特定の細胞に特異的となり得る。標的化ペプチドは、内因性リガンドの同じ受容体に結合する受容体の内因性ペプチドリガンド、内因性リガンドの類縁体、又はペプチド模倣MAbであってもよい。トランスフェリン受容体特異的ペプチド模倣モノクローナル抗体は、輸送可能なペプチドとして使用することができる。ヒトインスリン受容体に対するモノクローナル抗体は、輸送可能なペプチドとして使用することができる。リポソームの表面への血液関門標的化剤をコンジュゲートするために使用されるコンジュゲート剤は、スフィンゴミエリン、ポリエチレングリコール（PEG）又は他の有機ポリマーなどの周知のポリマーコンジュゲート剤のいずれかとすることができ、PEGが好ましい。リポソームは、200ナノメートル未満の直径を有するのが好ましい。50～150ナノメートルの間の直径を有するリポソームが好ましい。特に、約80ナノメートルの外直径を有するリポソーム又は他のナノ容器が好ましい。リポソームの適切なタイプは、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロール-3-ホスホコリン（POPC）、ジホスファチジルホスホコリン、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン（DSPC）又はコレステロールなどの中性リン脂質により作製される。輸送可能なペプチドは、以下の通りリポソームに連結される：インスリン又はHIRMAbなどの輸送可能なペプチドがチオール化され、PEG鎖のごく一部の先端のマレイミド基にコンジュゲートされる；又はトランスフェリン若しくはTfRMAbなどの輸送可能なペプチド上の表面のカルボキシル基がN-メチル-N'-3-（ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（EDAC）などのカルボキシル活性基を有するPEG鎖の先端のヒドラジド（Hz）部分にコンジュゲートされる；輸送可能なペプチドがチオール化され、ジスルフィドリンカーを介して、N-スクシンイミジル3-（2-ピリジルチオ）プロピオネート（SPDP）と反応させたリポソームにコンジュゲートされる；又は輸送可能なペプチドがアビジン-ビオチン技術によりリポソームの表面にコンジュゲートされる、例えば、輸送可能なペプチドがモノビオチン化され、且つアビジン又はストレプトアビジン（SA）に結合され、それがPEG鎖の表面に結合される。

【0243】

参照により本明細書に援用される、Pardridgeらへの米国特許第7,388,079号は、ヒトインスリン受容体に結合するヒト化マウス抗体の使用を開示している。このヒト化マウス抗体は、アビジン-ビオチン連結を介して送達すべき薬剤に連結することができる。

【0244】

参照により本明細書に援用される、Pardridgeらへの米国特許第8,124,095号は、内因性の血液脳関門受容体媒介性輸送系に結合することが可能であり、こうしてBBBを通過する治療薬を輸送するためのベクターとして働くことができるモノクローナル抗体を開示している。このモノクローナル抗体は、例えば、ヒトBBBのヒトインスリン受容体に特異的に結合する抗体である。

【0245】

参照により本明細書に援用される、Morrisonらによる米国特許出願公開第2005/0085419号は、抗体-受容体媒介性エンドサイトーシスを介して広範囲にわたる薬剤を細胞に送達するための融合タンパク質が、第1セグメントと第2セグメントを

含むことを開示しており、この第1セグメントは、抗体の可変領域に結合した後、抗体－受容体媒介性エンドサイトーシスを受ける細胞の表面の抗原を認識する抗体の可変領域を含み、任意選択で、抗体の定常領域の少なくとも1つのドメインをさらに含む。第2セグメントは、アビジン、アビジンムテイン、化学修飾されているアビジン誘導体、ストレプトアビジン、ストレプトアビジンムテイン、及び化学修飾されているストレプトアビジン誘導体からなる群から選択されるタンパク質ドメインを含む。典型的には、この抗原はタンパク質である。典型的には、細胞の表面上のタンパク質抗原は、トランスフェリン受容体又はインスリン受容体などの受容体である。本発明はまた、相補的な軽鎖又は重鎖を有する重鎖又は軽鎖のいずれかである融合タンパク質を組み込んで、無傷の抗体分子を形成させる、抗体構築体を含むことができる。治療薬は非タンパク質分子とすることができ、

10

【0246】

本発明の別の態様は、

(i) 非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC又は卵巣癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、治療有効量の修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、

(ii) (a) 治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、並びに

20

(b) 少なくとも1つのさらなる治療薬、化学増感に供される治療薬、化学増強作用に供される治療薬、希釈剤、賦形剤、溶媒系、薬物送達系、骨髄抑制に対抗する薬剤、又は置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤

を含む組成物であって、非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC又は卵巣癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、上記組成物、

(iii) 非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC又は卵巣癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、剤形中に組み入れられている治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、

30

(iv) 非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC又は卵巣癌に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、投薬キット及び包装中に組み入れられている治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、並びに

(v) 非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC又は卵巣癌に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、バルク製剤の改善に供される治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ

40

からなる群から選択される一代替を含む、NSCLC又は卵巣癌を処置するための置換ヘキシトール誘導体を用いて、最適ではなく投与された薬物治療の有効性を改善する及び／又は副作用を低減するための組成物である。

【0247】

上記に詳述した通り、非修飾の置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクトール、ジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジプロモズルシトール、及びジプロモズルシトールの誘導体からなる群から選択されるのが典型的である。非修飾の置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールであるのが好ましい。

【0248】

50

一代替において、本発明による組成物は、NSCLCと卵巣癌の両方を処置する場合、向上した治療有効性又は副作用の低減を有する。別の代替において、本発明による組成物は、NSCLCを処置する場合、向上した治療有効性又は副作用の低減を有する。さらに別の代替において、本発明による組成物は、卵巣癌を処置する場合、向上した治療有効性又は副作用の低減を有する。

【0249】

一代替において、組成物は、

(i) 置換ヘキシトール誘導体、並びに

(ii)

(a) トポイソメラーゼインヒビター、

(b) 不正ヌクレオシド、

(c) 不正ヌクレオチド、

(d) チミジル酸シンターゼインヒビター、

(e) シグナル伝達インヒビター、

(f) シスプラチン、オキサリプラチン、又は別の白金類縁体、

(g) 一官能性アルキル化薬、

(h) 二官能性アルキル化薬、

(i) ジアンヒドロガラクトールとは異なる場所でDNAを損傷するアルキル化薬

10

、

(j) 抗チューブリン薬、

(k) 代謝拮抗薬、

(l) ベルベリン、

(m) アピゲニン、

(n) アモナフィド、

(o) コルヒチン又は類縁体、

(p) ゲニステイン、

(q) エトポシド、

(r) シタラビン、

(s) カンプトテシン、

(t) ビンカアルカロイド、

(u) 5-フルオロウラシル、

(v) クルクミン、

(w) NF- κ Bインヒビター、

(x) ロスマリン酸、

(y) ミトグアゾン、

(z) テトランドリン、

(aa) テモゾロミド、

(ab) VEGFインヒビター、

(ac) 癌ワクチン、

(ad) EGFRインヒビター、

(ae) チロシンキナーゼインヒビター、

(af) ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)インヒビター、及び

(ag) ALKインヒビター

20

30

40

からなる群から選択される、さらなる治療薬を含む、薬物の組合せを含んでいる。

【0250】

上記に記載したこれらのさらなる薬剤は、NSCLC又は卵巣癌のいずれかの処置のため、置換ヘキシトール誘導体と一緒に薬物の組合せを含む組成物中で使用することができる。含まれるさらなる薬剤は、処置される癌のタイプ(NSCLC又は卵巣癌)に対して活性を有することが知られているもの、処置される癌のタイプに対して活性を有すること

50

が知られている化合物若しくは化合物のクラスに構造的に関連するもの、又はその変更が処置される癌のタイプに対して有効であることが示された経路を変更することが知られているもののいずれかである。本明細書において用いられる「変更」の語は、関与する経路の活性化又は阻害のいずれかを含むことができるが、典型的には、該経路の阻害を意味する。

【0251】

本発明による組成物が卵巢癌の処置を意図する場合、この組成物中に含まれる薬物の組合せは、卵巢腫瘍に対する抗腫瘍活性を有するさらなる薬剤と一緒にした、上記に記載した置換ヘキシトール誘導体を含むことができる。こうしたさらなる薬剤には、それだけには限定されないが、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、トポテカン、ゲムシタビン、ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン（これは、ペグ化リポソーム形態で使用する事ができる）、タモキシフェン、レトロゾール、オラパリブ、セルメチニブ、mTORインヒビター、PI3キナーゼインヒビター及びトリコスタチンAが含まれる。

10

【0252】

NSCLCに対する抗腫瘍活性を有するさらなる薬剤は、当技術分野で公知である。これらのさらなる薬剤は、治療有効量の上記に記載した置換ヘキシトール誘導体と一緒に治療有効量の本発明による薬物の組合せを含む組成物中に含まれ得る。これらのさらなる薬剤の1つ又は複数が、この薬物の組合せの組成物中に含まれ得る。これらのさらなる薬剤は、ジアンヒドロガラクトール又はジアセチルジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を含めた薬物の組合せにおいて、NSCLCに対する活性のため、上記に記載した薬剤の1つ又は複数と一緒に組成物中に含まれ得る。これらの薬剤は、本明細書において、「NSCLCに対する活性を有する追加の第2の薬剤」と総称される薬剤である。

20

【0253】

卵巢癌に対する抗腫瘍活性を有するさらなる薬剤は、当技術分野で公知である。これらのさらなる薬剤は、治療有効量の上記に記載した置換ヘキシトール誘導体と一緒に治療有効量の本発明による薬物の組合せを含む組成物中に含まれ得る。これらのさらなる薬剤の1つ又は複数が、この薬物の組合せの組成物中に含まれ得る。これらのさらなる薬剤は、ジアンヒドロガラクトール又はジアセチルジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を含めた薬物の組合せにおいて、卵巢癌に対する活性のため、上記に記載した薬剤の1つ又は複数と一緒に組成物中に含まれ得る。これらの薬剤は、本明細書において、「卵巢癌に対する活性を有する第2の追加の薬剤」と総称される薬剤である。

30

【0254】

別の代替において、組成物は、

(i) 置換ヘキシトール誘導体、並びに

(ii)

- (a) トポイソメラーゼインヒビター、
- (b) 不正ヌクレオシド、
- (c) 不正ヌクレオチド、
- (d) チミジル酸シンターゼインヒビター、
- (e) シグナル伝達インヒビター、
- (f) シスプラチン、オキサリプラチン又は別の白金類縁体、
- (g) アルキル化薬、
- (h) 抗チューブリン薬、
- (i) 代謝拮抗薬、
- (j) ベルベリン、
- (k) アピゲニン、
- (l) アモナフィド、

40

50

- (m) コルヒチン又は類縁体、
- (n) ゲニステイン、
- (o) エトポシド、
- (p) シタラビン、
- (q) カンプトテシン、
- (r) ビンカアルカロイド、
- (s) トポイソメラーゼインヒビター
- (t) 5-フルオロウラシル、
- (u) クルクミン、
- (v) NF- κ Bインヒビター、
- (w) ロスマリン酸、
- (x) ミトグアゾン、
- (y) テトランドリン、
- (z) チロシンキナーゼインヒビター、
- (aa) EGFRのインヒビター、及び
- (ab) PARPのインヒビター

10

からなる群から選択される化学増感に供される治療薬
を含んでおり、置換ヘキシトール誘導体は化学増感薬として作用する。

【0255】

さらに別の一代替において、組成物は、

20

(i) 置換ヘキシトール誘導体、並びに

(ii)

- (a) トポイソメラーゼインヒビター、
- (b) 不正ヌクレオシド、
- (c) 不正ヌクレオチド、
- (d) チミジル酸シンターゼインヒビター、
- (e) シグナル伝達インヒビター、
- (f) シスプラチン、オキサリプラチン又は別の白金類縁体、
- (g) アルキル化薬、
- (h) 抗チューブリン薬、
- (i) 代謝拮抗薬、
- (j) ベルベリン、
- (k) アピゲニン、
- (l) アモナフィド、
- (m) コルヒチン又は類縁体、
- (n) ゲニステイン、
- (o) エトポシド、
- (p) シタラビン、
- (q) カンプトテシン、
- (r) ビンカアルカロイド、
- (s) 5-フルオロウラシル、
- (t) クルクミン、
- (u) NF- κ Bインヒビター、
- (v) ロスマリン酸、
- (w) ミトグアゾン、
- (x) テトランドリン、
- (y) チロシンキナーゼインヒビター、
- (z) EGFRのインヒビター、及び
- (aa) PARPのインヒビター

30

40

からなる群から選択される化学増強作用に供される治療薬

50

を含んでおり、置換ヘキシトール誘導体は化学増強作用薬として作用する。

【0256】

また別の一代替において、置換ヘキシトール誘導体はバルク製剤の改善に供され、バルク製剤の改善は、

- (a) 塩の形成、
- (b) 均質な結晶構造としての調製、
- (c) 純粋な異性体としての調製、
- (d) 純度の増大、
- (e) 残留溶媒含量がより低い調製、及び
- (f) 残留重金属含量がより低い調製

10

からなる群から選択される。

【0257】

さらに別の一代替において、組成物は、置換ヘキシトール誘導体及び希釈剤を含んでおり、希釈剤は、

- (a) エマルジョン、
- (b) ジメチルスルホキシド (DMSO)、
- (c) N-メチルホルムアミド (NMF)、
- (d) DMF、
- (e) エタノール、
- (f) ベンジルアルコール、
- (g) デキストロース含有注射用水、
- (h) Cremophor、
- (i) シクロデキストリン、及び
- (j) PEG

20

からなる群から選択される。

【0258】

さらに別の一代替において、組成物は、置換ヘキシトール誘導体及び溶媒系を含んでおり、溶媒系は、

- (a) エマルジョン、
- (b) ジメチルスルホキシド (DMSO)、
- (c) N-メチルホルムアミド (NMF)、
- (d) DMF、
- (e) エタノール、
- (f) ベンジルアルコール、
- (g) デキストロース含有注射用水、
- (h) Cremophor、
- (i) シクロデキストリン、及び
- (j) PEG

30

からなる群から選択される。

【0259】

40

また別の一代替において、組成物は、置換ヘキシトール誘導体及び賦形剤を含んでおり、賦形剤は、

- (a) マンニトール、
- (b) アルブミン、
- (c) EDTA、
- (d) 亜硫酸水素ナトリウム、
- (e) ベンジルアルコール、
- (f) 炭酸バッファー、及び
- (g) リン酸バッファー

からなる群から選択される。

50

【0260】

さらに別の一代替において、置換ヘキシトール誘導体は、

- (a) 錠剤、
- (b) カプセル剤、
- (c) 局所用ゲル剤、
- (d) 局所用クリーム剤、
- (e) パッチ剤、
- (f) 坐剤、及び
- (g) 凍結乾燥した投薬充填物

からなる群から選択される剤形中に組み入れられる。

10

【0261】

また別の一代替において、置換ヘキシトール誘導体は、投薬キットに、並びに光線から保護するための褐色バイアル、及び有効期間の安定性を改善するための特殊化されたコーティングを有するストッパからなる群から選択される包装に組み入れられる。

【0262】

さらに別の一代替において、組成物は、置換ヘキシトール誘導体並びに

- (a) ナノ結晶、
- (b) 生体内分解性ポリマー、
- (c) リポソーム、
- (d) 遅放出性注射用ゲル、及び
- (e) ミクロスフェア

からなる群から選択される薬物送達系を含んでいる。

20

【0263】

さらに別の一代替において、置換ヘキシトール誘導体は、

- (a) ポリマー系、
- (b) ポリラクチド、
- (c) ポリグリコリド、
- (d) アミノ酸、
- (e) ペプチド、及び
- (f) 多価リンカー

からなる群から選択される薬物コンジュゲートにおいて組成物中に存在する。

30

【0264】

なお別の一代替において、治療薬は修飾されている置換ヘキシトール誘導体であり、修飾は、

- (a) 親油性を増大又は低減するための側鎖の変更、
- (b) 反応性、電子親和性、及び結合能力からなる群から選択される性質を変更するためのさらなる化学官能基の追加、並びに
- (c) 塩形態の変更

からなる群から選択される。

40

【0265】

さらに別の一代替において、置換ヘキシトール誘導体はプロドラッグ系の形態であり、プロドラッグ系は、

- (a) 酵素感受性エステルの使用、
- (b) 二量体の使用、
- (c) シッフ塩基の使用、
- (d) ピリドキサル複合体の使用、及び
- (e) カフェイン複合体の使用

からなる群から選択される。

【0266】

なお別の一代替において、組成物は、置換ヘキシトール誘導体及び多剤システムを形成

50

するための少なくとも1つのさらなる治療薬を含んでおり、少なくとも1つのさらなる治療薬は、

- (a) 多剤耐性のインヒビター、
- (b) 特異的な薬物耐性のインヒビター、
- (c) 選択的な酵素の特異的なインヒビター、
- (d) シグナル伝達インヒビター、
- (e) 修復酵素のインヒビター、及び
- (f) 副作用が重複しないトポイソメラーゼインヒビター

からなる群から選択される。

【0267】

10

さらに別の代替において、本組成物は、置換ヘキシトール誘導体、及び上記に記載した骨髄抑制に対抗する薬剤を含む。典型的には、骨髄抑制に対抗する薬剤は、ジチオカルバマートである。

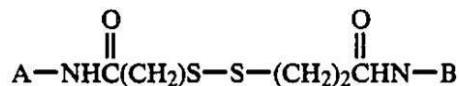
【0268】

さらに別の代替において、本組成物は、置換ヘキシトール誘導体、及び置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める、上記に記載した薬剤を含む。典型的には、置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤は、

- (a) 式(D-I I I)の構造であるキメラペプチド：

【化8】

20



(D-III)

(式中、(A) Aは、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)、バソプレッシン、アルファインターフェロン、エンドルフィン、ムラミルジペプチド若しくはACTH4-9類縁体であり、(B) Bは、インスリン、IGF-I、IGF-II、トランスフェリン、陽イオン化(塩基性)アルブミン若しくはプロラクチンである)、又はAとBとの間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式(D-I I I (a))：

30

$\text{A}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{S}-\text{S}-\text{B}$ (開裂可能な連結)

(式中、架橋は架橋試薬としてシステアミン及びEDACを使用して形成される)により置き換えられている式(D-I I I)の構造であるキメラペプチド、又はAとBとの間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式(D-I I I (b))：

$\text{A}-\text{NH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{NH}-\text{B}$ (開裂不可能な連結)

(式中、架橋は架橋試薬としてグルタルアルデヒドを使用して形成される)の架橋により置き換えられている、式(D-I I I)の構造であるキメラペプチド、

(b) アジピン、又はビオチン化置換ヘキシトール誘導体に結合されて、アジピン-ビオチン剤複合体を形成するアジピン融合タンパク質であって、その中のタンパク質が、インスリン、トランスフェリン、抗受容体モノクローナル抗体、陽イオン化タンパク質、及びレクチンからなる群から選択される、上記アジピン融合タンパク質のどちらかを含む、組成物、

40

(c) ペグ化されており、置換ヘキシトール誘導体を取り込んでいる中性リポソームであって、ポリエチレングリコール鎖が少なくとも1つの輸送可能なペプチド又は標的化剤にコンジュゲートされている、上記中性リポソーム、

(d) アジピン-ビオチン連結によって、置換ヘキシトール誘導体に連結されているヒトインスリン受容体に結合しているヒト化マウス抗体、及び

(e) 第1セグメント及び第2セグメントを含む融合タンパク質であって、該第1セグメントが、抗体の可変領域に結合した後、抗体-受容体媒介性エンドサイトーシスを受け

50

る細胞の表面の抗原を認識する抗体の可変領域を含み、任意選択で、抗体の定常領域の少なくとも1つのドメインをさらに含み、該第2セグメントが、アビジン、アビジンムテイン、化学修飾されているアビジン誘導体、ストレプトアビジン、ストレプトアビジンムテイン、及び化学修飾されているストレプトアビジン誘導体からなる群から選択されるタンパク質ドメインを含み、ビオチンへの共有結合による連結によって、置換ヘキシトールに連結されている、上記融合タンパク質、からなる群から選択される薬剤である。

【0269】

本発明による医薬組成物がプロドラッグを含む場合、プロドラッグ、及び化合物の活性な代謝産物は、当技術分野において知られているルーチンの技術を用いて同定することができる。例えば、Bertoliniら、J. Med. Chem.、40巻、2011～2016頁（1997年）；Shanら、J. Pharm. Sci.、86巻（7）、765～767頁；Bagshawe、Drug Dev. Res.、34巻、220～230頁（1995年）；Bodor、Advances in Drug Res.、13巻、224～331頁（1984年）；Bundgaard、プロドラッグのデザイン（Design of Prodrugs）、（Elsevier Press、1985年）；Larsen、プロドラッグのデザインと応用（Design and Application of Prodrugs）、薬物のデザインと開発（Drug Design and Development）（Krogsgaard-Larsenら編集、Harwood Academic Publishers、1991年）；De 10
arら、J. Chromatogr.、B、748巻、281～293頁（2000年）；Spraulら、J. Pharmaceutical及びBiomedical Analysis、10巻、601～605頁（1992年）；及びProxら、Xenobiol.、3巻、103～112頁（1992年）を参照されたい。 20

【0270】

本発明による医薬組成物中の薬理学的に活性な化合物が、十分に酸性の官能基、十分に塩基性の官能基、又は十分に酸性の官能基及び十分に塩基性の官能基の両方を所有する場合、これらの基（単数又は複数）はしたがって、あらゆる数々の無機塩基又は有機塩基、並びに無機酸及び有機酸と反応して薬学的に許容される塩を形成することができる。例示の薬学的に許容される塩には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩 30
、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1、4-ジオアート、ヘキシン-1、6-ジオアート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、β-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、及びマンデル酸塩を含む塩などの、薬理学的に 40
活性な化合物の、鉱物又は有機酸又は無機塩基との反応によって調製される塩が含まれる。薬理学的に活性な化合物が1つ又は複数の塩基性官能基を有する場合、所望の薬学的に許容される塩は、遊離の塩基を無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）と、又は有機酸（例えば、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、グルクロン酸又はガラクトロン酸などのピラノシジル酸、クエン酸又は酒石酸などのアルファーヒドロキシ酸、アスパラギン酸又はグルタミン酸などのアミノ酸、安息香酸又はケイ皮酸などの芳香族酸、p-トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸などのスルホン酸など）と処理するなど、当技術分野において利用可能なあらゆる適切な方法により調製することができる。薬理的に活性な化合物が1つ又は複数の酸性官能基を有する場合、所望の薬学的に許容される 50

塩は、遊離の酸を無機塩基又は有機塩基、例えば、アミン（１級、２級、若しくは３級）、アルカリ金属水酸化物、又はアルカリ土類金属水酸化物などと処理するなど、当技術分野において利用可能なあらゆる適切な方法により調製することができる。適切な塩の説明的な例には、グリシン及びアルギニンなどのアミノ酸に由来する有機塩、アンモニア、１級、２級、及び３級アミン、並びにピペリジン、モルホリン、及びピペラジンなど環状アミン、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、及びリチウムに由来する無機塩が含まれる。

【０２７１】

固体である薬剤の場合、本発明の化合物及び塩は、様々な結晶又は多型において存在することができ、これらは全て本発明及び特定の処方範囲内であることが企図されることが、当業者には理解される。

10

【０２７２】

本発明による医薬組成物の単位投与量に含まれる、上記に記載したジアンヒドロガラクトール又はジアンヒドロガラクトールの類縁体若しくは誘導体などの置換ヘキシトール誘導体など、所与の薬理学的に活性な薬剤の量は、特定の化合物、疾患状態及び疾患の重症度、処置を必要とする対象のアイデンティティ（例えば、体重）などの因子に応じて変化するが、それでも当業者であれば日常的に決定することができる。このような医薬組成物は、治療有効量の薬理学的に活性な薬剤、及び不活性な薬学的に許容される担体又は希釈剤を含むのが典型的である。これらの組成物は、経口投与又は非経口投与など、選択される投与経路に適切な単位剤形において調製されるのが典型的である。上記に記載した薬理学的に活性な薬剤を、治療有効量のこのような薬理学的に活性な薬剤を有効成分として、従来の手順に従って、適切な製薬上の担体又は希釈剤と組み合わせることにより調製される、従来剤形において投与することができる。これらの手順は、適宜所望の調製物に、成分を混合し、造粒及び圧縮し、又は溶解することを伴うことができる。使用する製薬上の担体は、固体でも、又は液体でもよい。固体の担体の例として、ラクトース、ショ糖、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などがある。液体の担体の例として、シロップ、ラッカセイ油、オリーブ油、水などがある。同様に、担体又は希釈剤は、単独又はロウと一緒にモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリル、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルメタクリレートなど、当技術分野において知られている遅延型（*time-delay*）又は持続放出の（*time-release*）材料を含むことができる。

20

30

【０２７３】

様々な製薬上の形態を用いることができる。ゆえに、固体の担体を用いる場合、調製物は打錠されても、粉末若しくはペレットの形態で硬ゼラチンカプセル中に配置されても、又はトローチ剤若しくは菓子錠剤の形態であってもよい。固体の担体の量は変動することができるが、一般に約 25 mg から約 1 g までである。液体の担体を用いる場合、調製物は、シロップ剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤、アンプル若しくはバイアル中の滅菌注射用液剤若しくは懸濁剤、又は非水性液体懸濁剤の形態である。

【０２７４】

40

安定な水溶性の剤形を得るために、上記に記載した薬理学的に活性な薬剤の薬学的に許容される塩を、コハク酸又はクエン酸の 0.3 M 溶液など、有機酸又は無機酸の水溶液に溶解する。可溶性の塩の形態が利用可能でない場合は、薬剤を、適切な共溶媒、又は共溶媒の組合せに溶解してもよい。適切な共溶媒の例には、それだけには限定されないが、合計体積の 0～60% の範囲の濃度の、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール 300、ポリソルベート 80、グリセリンなどが含まれる。例示的な一実施形態において、式 I の化合物を DMSO 中に溶解し、水で希釈する。組成物は、水又は等張食塩水又はデキストロス溶液などの好適な水性ビヒクル中の、塩の形態の有効成分の溶液の形態であってもよい。

【０２７５】

50

本発明の組成物において用いられる薬剤の実際の投与量は、用いられる特定の複合体、調合される特定の組成物、投与様式及び特定の部位、ホスト及び疾患、並びに／又は処置される状態に応じて変化することが認識されよう。本発明の医薬組成物における有効成分の実際の投与量レベルは、対象に対して毒性であることなく、特定の対象、組成物、及び投与様式に対して所望の治療応答を実現するのに有効である有効成分の量を得るように、変化することができる。選択される投与量レベルは、特定の治療薬の活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排泄速度、状態の重症度、対象に影響を及ぼす他の健康上考慮すべき事項、並びに対象の肝機能及び腎機能の状態を含めた様々な薬物動態学的因子に依存する。これはまた、処置の持続期間、他の薬物、使用する特定の治療薬と組み合わせる化合物及び／又は材料、並びに処置する対象の年齢、体重、状態、全身の健康状態、及び以前の病歴にも依存する。最適の投与量を決定するための方法は、当技術分野において、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、Mack Publishing Co.、第20版、2000年などに記載されている。所与のセットの状態に最適の投与量は、当業者であれば、従来の投与量決定試験を用いて、薬剤に対する実験データに鑑みて確認することができる。経口投与に対して、一般的に用いられる例示的な一日量は、好適な間隔で繰り返される処置の経過で、約0.001mg/kg体重から約3000mg/kg体重である。いくつかの実施形態において、一日量は約1mg/kg体重から3000mg/kg体重である。他の投与量は、上に記載されている通りである。

10

【0276】

20

患者における典型的な一日量は、1日1回又は2回投与して約500mgから約3000mgの間のいずれかであってよく、例えば、6000mgの合計投与量に対して、1日2回3000mgを投与することができる。一実施形態において、投与量は約1000mgから約3000mgである。別の一実施形態において、投与量は約1500mgから約2800mgの間である。他の実施形態において、投与量は約2000mgから約3000mgの間である。投与量が約1mg/m²から約40mg/m²までの間であるのが典型的である。投与量が約5mg/m²から約25mg/m²までであるのが好ましい。投与及び投与量の変更のスケジュールに関しては、投与量の追加的な代替は、上に記載されている通りである。投与量は、治療応答によって変えることができる。

【0277】

30

対象における血漿濃度は、約100µMから約1000µMの間であってよい。いくつかの実施形態において、血漿濃度は約200µMから約800µMの間であってよい。他の実施形態において、濃度は約300µMから約600µMである。さらに他の実施形態において、血漿濃度は約400µMから約800µMの間であってよい。別の代替において、血漿濃度は約0.5µMから約20µMの間、典型的には1µMから約10µMの間であってよい。プロドラッグの投与は、完全に活性な形態の重量レベルに化学的に等価である、重量レベルで投与されるのが典型的である。

【0278】

本発明の組成物は、例えば、混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、空中浮遊（levitating）、乳化、カプセル化、封入、又は凍結乾燥などの従来の技術により、医薬組成物を調製するのに一般的に知られている技術を用いて製造することができる。医薬組成物は、従来の様式で、1つ又は複数の生理学的に許容される担体を用いて調合することができる、生理学的に許容される担体は、有効化合物を調製物に処理加工するのを促進する賦形剤及び補助剤から選択することができ、製薬上用いることができる。

40

【0279】

好適な製剤は、選択される投与経路に依存する。注射剤に対して、本発明の薬剤は、水溶液中に、好ましくは、ハンクス液、リンゲル液、又は生理学的食塩緩衝液などの生理学的に適合性のバッファー中に調合することができる。経粘膜投与に対して、浸透させようとするバリアに好適な浸透剤が製剤において用いられる。このような浸透剤は、当技術分野において一般に知られている。

50

【0280】

経口投与に対して、化合物は、有効化合物を当技術分野において知られている薬学的に許容される担体と組み合わせることにより容易に調合することができる。このような担体により、本発明の化合物が、処置しようとする患者による経口摂取用に、錠剤、丸剤、糖衣錠剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、溶液剤、懸濁剤などとして調合できるようになる。経口使用のための医薬調製物は、有効成分（薬剤）と混合した固体の賦形剤を用いて、任意選択により得られた混合物を粉砕し、所望により、錠剤又は糖衣錠剤のコアを得るために、適切な補助剤を加えた後顆粒の混合物を処理加工して得ることができる。適切な賦形剤には、充填剤、例えば、ラクトース、ショ糖、マンニトール、又はソルビトールを含む、糖；及びセルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、パレイショデンプン、ゼラチン、ゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、又はポリビニルピロリドン（PVP）が含まれる。所望により、崩壊剤、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸若しくはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウムを加えてもよい。

10

【0281】

糖衣錠剤のコアに適切なコーティングを施す。この目的に、濃縮した糖の溶液を用いることができ、濃縮した糖の溶液は任意選択により、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、Carbopolゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液、並びに適切な有機溶媒又は溶媒混合物を含むことができる。識別のために、又は有効薬剤の異なる組合せを特徴付けるために、染料又は色素を、錠剤又は糖衣錠剤のコーティングに加えてもよい。

20

【0282】

経口的に用いることができる医薬調製物には、ゼラチンで作られた押込み式の（push-fit）カプセル剤、並びにゼラチン及びグリセロール又はソルビトールなどの可塑剤で作られた、軟密封カプセル剤が含まれる。押込み式のカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルク若しくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、及び任意選択により安定化剤と混合した有効成分を含むことができる。軟カプセル剤において、有効薬剤は、脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中に溶解又は懸濁されていてもよい。さらに、安定化剤を加えてもよい。経口投与用の製剤は全て、このような投与に適する投与量におけるものでなければならない。頬側投与に対して、組成物は、従来の様式で調合された、錠剤又は菓子錠剤の形態をとることができる。

30

【0283】

非経口投与用の医薬製剤は、水性の溶液剤又は懸濁剤を含むことができる。適切な親油性の溶媒又はビヒクルには、ゴマ油又は合成脂肪酸エステルなどの脂肪油、例えば、オレイン酸エチル又はトリグリセリドが含まれる。水性注射用懸濁剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランなど、懸濁液の粘度を高める物質を含むことができる。任意選択により、懸濁剤は、組成物の溶解性又は分散性を高めて高濃度の溶液剤の調製を可能にする適切な安定化剤又は調節剤を含むことができ、又は懸濁化剤若しくは分散剤を含むことができる。経口使用のための医薬調製物は、薬理学的に活性な薬剤を固体の賦形剤と組み合わせ、得られた混合物を任意選択により粉砕し、所望により適切な補助剤を加えた後、顆粒の混合物を処理加工して、錠剤又は糖衣錠剤のコアを得ることにより得ることができる。適切な賦形剤には、特に、ラクトース、ショ糖、マンニトール、又はソルビトールを含む糖などの充填剤；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、パレイショデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び／又はポリビニルピロリドン（PVP）がある。所望により、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸若しくはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウムなどの、崩壊性の調節剤を加えることができる。

40

50

【0284】

安定化剤などの他の成分、例えば、クエン酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビル、没食子酸プロピル、還元剤、アスコルビン酸、ビタミンE、亜硫酸水素ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、BHA、アセチルシステイン、モノチオグリセロール、フェニルー α -ナフチルアミン、又はレシチンなどの抗酸化剤を用いることができる。EDTAなどのキレート剤も用いることができる。医薬組成物及び製剤の領域において慣例的である他の成分、例えば、錠剤又は丸剤における滑沢剤、着色剤、又は香味剤を用いることができる。従来の製薬上の賦形剤又は担体も用いることができる。製薬上の賦形剤は、それだけには限定されないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖又はデンプンのタイプ、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、ポリエチレングリコール、及び生理学的に適合性の溶媒を含むことができる。他の製薬上の賦形剤は、当技術分野においてよく知られている。例示的な薬学的に許容される担体には、それだけには限定されないが、あらゆる及び／又は全ての溶媒、例えば、水性及び非水性溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び／又は抗真菌剤、等張剤及び／又は吸収遅延剤などが含まれる。薬学上活性な物質に対するこのような媒体及び／又は薬剤の使用は、当技術分野においてよく知られている。あらゆる従来の媒体、担体、又は薬剤が有効成分（単数若しくは複数）と不適合性である場合を除いて、本発明による組成物におけるあらゆる従来の媒体、担体、又は薬剤の使用が企図される。補足的な有効成分も、特に上記に記載した通り、組成物中に組み入れることができる。本発明において用いるあらゆる化合物を投与するために、調製物は、食品医薬品局生物製剤基準（FDA Office of Biologics Standards）又は薬物を規制する他の監督官庁によって求められる、無菌性、発熱原性、全般的な安全性、及び純度の基準を満たしていなければならない。

10

20

【0285】

鼻腔内又は吸入による投与に対して、本発明に従って用いるための化合物を、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適切な気体を用いて、加圧包装又はネブライザーからのエアロゾルスプレーの提示の形態で送達するのが便利である。加圧エアロゾル剤の場合、投与量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することにより決定することができる。吸入器又は気腹装置などにおいて用いるための、ゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物の粉末混合物、及びラクトース又はデンプンなどの適切な粉末ベースを含んで調合することができる。

30

【0286】

化合物は、注射により、例えば、ボーラス注射又は持続的注入により非経口投与するために調合することができる。注射用製剤は、単位剤形において、例えば、アンプル又はマルチドーズ容器において、保存料を添加して提示することができる。組成物は、油性又は水性のビヒクル中の、懸濁剤、溶液剤、又は乳剤などの形態をとることができる。懸濁化剤、安定化剤、及び／又は分散剤などの配合剤を含むことができる。

【0287】

非経口投与用の医薬製剤には、水溶性形態における有効化合物の水溶液剤が含まれる。さらに、有効薬剤の懸濁剤を、適切な油性注射懸濁剤として調製することができる。適切な親油性の溶媒又はビヒクルには、ゴマ油などの脂肪油、又はオレイン酸エチル若しくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、又はリポソームが含まれる。水性注射懸濁剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランなど、懸濁剤の粘度を高める物質を含むことができる。任意選択により、懸濁剤は、化合物の溶解性を高めて高濃度の溶液の調製を可能にする、適切な安定化剤又は薬剤も含むことができる。

40

【0288】

或いは、有効成分は、使用前に、滅菌パイロジェンフリー水などの適切なビヒクルで構成するための粉末形態であってもよい。化合物は、例えば、カカオ脂又は他のグリセリドなど、従来の坐剤基剤を含んでいる、坐剤又は停留浣腸剤などの直腸用組成物において調

50

合することもできる。

【0289】

上記に記載した製剤の他に、化合物はまた、デポー調製物として調合することができる。このような長時間作用性製剤は、埋込みにより（例えば、皮下若しくは筋肉内に）、又は筋肉内注射により投与することができる。このように、例えば、化合物を適切なポリマー材料若しくは疎水性材料と（例えば、許容される油中のエマルジョンとして）、又はイオン交換樹脂と、或いはやや溶けにくい誘導体として、例えば、やや溶けにくい塩として、調合することができる。

【0290】

疎水性化合物に対する例示的な製薬上の担体は、ベンジルアルコール、無極性の界面活性剤、水混和性の有機ポリマー、及び水相を含んでいる共溶媒系である。共溶媒系はVPD共溶媒系であってもよい。VPDは、3%w/vベンジルアルコール、8%w/v無極性界面活性剤であるポリソルベート80、及び6.5%w/vポリエチレングリコール300を、無水エタノールにおける体積に作成した溶液である。VPD共溶媒系（VPD：5W）は、5%デキストロス水溶液で1：1に希釈したVPDを含んでいる。この共溶媒系は疎水性化合物を良好に溶解し、全身投与した時に、それ自体が低毒性を生じる。当然、共溶媒系の比率は、その溶解性及び毒性の特徴を壊さずに、大幅に変動することができる。さらに、共溶媒成分のアイデンティティは変動することができ、例えば、他の低毒性の無極性界面活性剤をポリソルベート80の代わりに用いることができ、ポリエチレングリコールの分画サイズは変動することができ、ポリビニルピロリドンなど、他の生体適合性ポリマーがポリエチレングリコールに置き換わってもよく、他の糖又は多糖がデキストロースの代わりとなってもよい。

【0291】

或いは、疎水性の医薬組成物のための他の送達系を用いることができる。疎水性薬物のための送達ビヒクル又は担体の知られている例は、リポソーム及びエマルジョンである。ジメチルスルホキシドなどのある種の有機溶媒も、通常大きな毒性という犠牲をはらうものの、用いることができる。さらに、化合物は、治療薬を含んでいる固体の疎水性ポリマーの半透性マトリクスなどの徐放系を用いて送達することができる。様々な徐放材料が確立されており、当業者には知られている。徐放カプセル剤は、その化学的性質に応じて、数週間から最高100日間を超えて化合物を放出することができ、他の代替においては、用いる治療薬及び製剤に応じて、放出は数時間、数日、数週間、又は数カ月にわたって起こり得る。治療用試薬の化学的性質及び生物学的安定性に応じて、タンパク質を安定化するためのさらなる戦略を用いることができる。

【0292】

医薬組成物は、適切な固相又はゲル相の担体又は賦形剤も含むことができる。このような担体又は賦形剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及びポリエチレングリコールなどのポリマーが含まれる。

【0293】

医薬組成物は、当技術分野において知られている様々な方法によって投与することができる。投与経路及び／又は投与様式は、所望の結果に応じて変動する。投与経路に応じて、薬理学的に活性な薬剤は、標的の組成物又は他の治療薬を、薬剤を不活性化し得る酸及び他の化合物の作用から保護するための材料中に、コーティングされてもよい。従来の製薬上の実技を用いて、このような医薬組成物を対象に投与するのに適する製剤又は組成物を提供することができる。それだけには限定されないが、静脈内、非経口、腹腔内、静脈内、経皮、皮下、筋肉内、尿道内、又は経口投与など、あらゆる適切な投与経路を用いることができる。悪性腫瘍、又は処置しようとする他の疾患、障害、若しくは状態、並びに処置しようとする対象を冒している他の状態の重症度に応じて、医薬組成物の全身性又は局在性いずれかの送達を、処置の経過において用いることができる。上記に記載した医薬組成物は、特定の疾患又は状態の処置を意図するさらなる治療薬と一緒に投与することができ、特定の疾患又は状態は、医薬組成物が処置を意図する同じ疾患若しくは状態であっ

てもよく、関連の疾患若しくは状態であってもよく、又は無関係の疾患若しくは状態であってもよい。

【0294】

本発明による医薬組成物は、当技術分野においてよく知られており、日常的に実践されている方法に従って調製することができる。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、Mack Publishing Co.、第20版、2000年、及びSustained and Controlled Release Drug Delivery Systems、J. R. Robinson編集、Marcel Dekker, Inc.、New York、1978年を参照されたい。医薬組成物をGMP条件下で製造するのが好ましい。非経口投与用の製剤は、例えば、賦形剤、滅菌水、又は食塩水、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール、植物起源の油、又は水素化ナフタレンを含むことができる。生体適合性の、生物分解性ラクチドポリマー、ラクチド／グリコリド共重合体、又はポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン共重合体を用いて、化合物の放出を制御してもよい。本発明の分子に潜在的に有用な他の非経口送達系には、エチレンー酢酸ビニル共重合体粒子、浸透圧ポンプ、及び埋込み可能な注入系が含まれる。吸入用製剤は、ラクトースなどの賦形剤を含むことができ、例えば、ポリオキシエチレンー9ーラウリルエーテル、グリココール酸及びデオキシコール酸を含む水溶液であってもよく、又は投与用の油性溶液若しくはゲルであってもよい。

【0295】

本発明による医薬組成物は、通常、複数の機会に対象に投与される。単一投与量間の間隔は、毎週、毎月、又は毎年であってもよい。間隔は、治療応答又は当技術分野においてよく知られている他のパラメータによって指摘される通り、不規則であってもよい。或いは、医薬組成物を徐放製剤として投与することができ、その場合は、頻度のより低い投与が必要とされる。投与量及び頻度は、医薬組成物に含まれる薬理学的に活性な薬剤の、対象における半減期に応じて変動する。投与量及び投与の頻度は、処置が予防的であるか又は治療的であるかに応じて変動することができる。予防的適用では、比較的低い投与量を、長期間にわたって比較的まばらな間隔で投与する。対象の中には、残りの人生の間、処置を受け続ける者もあり得る。治療的適用では、疾患の進行が低減し、又は終結するまで、好ましくは対象が疾患の症状の部分的な、又は完全な回復を示すまで、比較的小さい間隔での比較的高い投与量が、時には必要とされる。その後、対象に予防的投与計画を投与することができる。

【0296】

本適用の目的では、処置中の疾患、障害、若しくは状態に関連する1つ若しくは複数の改善性の症状を観察することにより、又は処置中の疾患、障害、若しくは状態に関連する1つ若しくは複数の改善性の臨床パラメータを観察することにより、処置をモニタリングすることができる。NSCLCの場合、臨床パラメータは、それだけには限定されないが、全身腫瘍組織量における低減、疼痛における低減、肺機能における改善、カルノフスキー病態指数における改善、及び腫瘍の拡散若しくは転移の発生における低減を含むことができる。卵巣癌の場合、全身腫瘍組織量における低減、疼痛における低減、腹部症状における低減、尿路症状における低減、カルノフスキー病態指数における改善、及び腫瘍の拡散若しくは転移の発生における低減などの類似の臨床パラメータに適用することができる。本明細書で用いられる「処置」、「処置する」の語、又は同等の用語は、処置中の疾患、障害、又は状態に対する永続的な治療を含意しようとするものではない。本発明による組成物及び方法はヒトの処置に限定されないが、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、及び社会的又は経済的に重要な他の動物種など、社会的又は経済的に重要な動物の処置に適用できる。別段の記載がなければ、本発明による組成物及び方法は、ヒトの処置に制限されない。

【0297】

徐放製剤又は制御放出製剤は、当技術分野においてよく知られている。例えば、徐放製

剤又は制御放出製剤は、(1)経口マトリクスの徐放若しくは制御放出製剤、(2)経口多層の徐放若しくは制御放出錠剤製剤、(3)経口マルチパーティクルの(multiparticulate)徐放若しくは制御放出製剤、(4)経口浸透圧性の徐放若しくは制御放出製剤、(5)経口チュアブルの徐放若しくは制御放出製剤、又は(6)皮膚の徐放若しくは制御放出パッチ製剤であってもよい。

【0298】

制御されている薬物送達の薬物動態学上の原理は、例えば、参照により本明細書に援用される、B. M. Silberら、「制御されている薬物送達の薬物動態学上／薬力学上の基礎(Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Basis of Controlled Drug Delivery)」、Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications、(J. R. Robinson及びV. H. L. Lee編集、第2版、Marcel Dekker、New York、1987年)、第5章、213～251頁に記載されている。

10

【0299】

当業者であれば、参照により本明細書に援用される、V. H. K. Liら、「薬物の性質及び薬物投与経路の徐放系及び制御放出系に対する影響(Influence of Drug Properties and Routes of Drug Administration on the Design of Sustained and Controlled Release Systems)」、Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications、(J. R. Robinson&V. H. L. Lee編集、第2版、Marcel Dekker、New York、1987年)、第1章、3～94頁に開示されている原理に従うなど、上記に記載されている製剤を変更することにより、本発明による薬理学的に活性な薬剤を含んでいる制御放出又は徐放のための製剤を容易に調製することができる。この調製のプロセスは、典型的に、水溶性、分配係数、分子サイズ、安定性、並びにタンパク質及び他の生物学的巨大分子に対する非特異的な結合など、薬理学的に活性な薬剤の物理化学的性質を考慮に入れるものである。この調製のプロセスは、薬理学的に活性な薬剤に対する、吸収、分配、代謝、作用の持続時間、副作用の可能な存在、及び安全域などの生物学的因子も考慮に入れるものである。したがって、当業者であれば、特定の適用に対して上記に記載した所望の性質を有する製剤に、製剤を変更することができる。

20

30

【0300】

Nardellaによる米国特許第6, 573, 292号、Nardellaによる米国特許第6, 921, 722号、Chaoらへの米国特許第7, 314, 886号、及びChaoらによる米国特許第7, 446, 122号は、癌を含めた数々の疾患及び状態の処置において、様々な薬理学的に活性な薬剤及び医薬組成物を使用する方法、並びにこのような薬理学的に活性な薬剤及び医薬組成物の治療有効性を決定する方法を開示するものであり、全て参照により本明細書に援用される。

【0301】

以下の実施例に報告する結果に鑑みて、本発明の別の一態様は、ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療有効量を、悪性腫瘍に罹患している患者に投与するステップを含む、NSCLCを処置する方法である。

40

【0302】

置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである場合、ジアンヒドロガラクトールの治療有効量は、約 1 mg/m^2 から約 40 mg/m^2 までであるのが典型的である。ジアンヒドロガラクトールの治療有効量が、約 5 mg/m^2 から約 25 mg/m^2 までであるのが好ましい。ジアンヒドロガラクトール以外の置換ヘキシトール誘導体の治療有効量は、当業者であれば、特定の置換ヘキシトール誘導体の分子量、及び特定の置換ヘキシトール誘導体の活性、例えば、置換ヘキシトール誘導体の標準の細胞系に対

50

する *in vitro* の活性を用いることにより決定することができる。他の適切な投与量は、投与量の変更及び投与のスケジュールについて上に記載されており、やはりまた、実施例にも記載されている。

【0303】

ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を、静脈内及び経口からなる群から選択される経路によって投与するのが典型的である。ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を静脈内投与するのが好ましい。

【0304】

方法は、治療有効線量の電離放射線を投与するステップをさらに含むことができる。本方法は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ベパシズマブ、パクリタキセル、アブラキサン（送達ビヒクルとしてのアルブミンに結合されているパクリタキセル）、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタビン、ビノレルビン酒石酸塩及びペメトレキセドからなる群から選択される、さらなる化学療法薬を治療有効量で投与するステップを含む。これらの薬剤の適切な投与方法及び適切な投与量は、当技術分野において周知である。

10

【0305】

ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体は、癌幹細胞（CSC）の増殖を実質的に抑制するのが典型的である。癌幹細胞の増殖の抑制が少なくとも50%であるのが典型的である。癌幹細胞の増殖の抑制が少なくとも99%であるのが好ましい。

【0306】

典型的に、ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体は、O⁶-メチルグアニン-DNA-メチルトランスフェラーゼ（MGMT）駆動性薬物耐性を有する癌細胞の増殖を抑制するのに効果的である。典型的に、ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体は、テモゾロミドに抵抗性である癌細胞の増殖を抑制するのにやはり効果的である。

20

【0307】

方法は、上記に記載したチロシンキナーゼインヒビターの治療有効量の投与をさらに含むことができる。

【0308】

方法は、上記に記載した上皮成長因子受容体（EGFR）インヒビターの治療有効量の投与をさらに含むことができる。EGFRインヒビターは、上記に記載した通り、EGFRバリエーションIIIを含めた、野生型の結合部位、又は変異している結合部位のいずれかに影響を及ぼすことができる。

30

【0309】

さらに、NSCLCの脳への転移を処置するために、本方法は、置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤の治療有効量を患者に投与するステップをさらに含むことができる。或いは、本方法は、骨髄抑制に対抗する薬剤の治療有効量を患者に投与するステップをさらに含むことができる。

【0310】

以下の実施例に報告する結果を鑑みると、本発明の別の一態様は、ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体の治療有効量を、悪性腫瘍に罹患している患者に投与するステップを含む、卵巢癌を処置する方法である。

40

【0311】

置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである場合、ジアンヒドロガラクトールの治療有効量は、約1mg/m²から約40mg/m²までであるのが典型的である。ジアンヒドロガラクトールの治療有効量が、約5mg/m²から約25mg/m²までであるのが好ましい。ジアンヒドロガラクトール以外の置換ヘキシトール誘導体の治療有効量は、当業者であれば、特定の置換ヘキシトール誘導体の分子量、及び特定の置換ヘキシトール誘導体の活性、例えば、置換ヘキシトール誘導体の標準の細胞系に対する *in vitro* の活性を用いることにより決定することができる。他の適切な投与

50

量は、投与量の変更及び投与のスケジュールについて上に記載されており、実施例にも記載されている。

【0312】

ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を、静脈内及び経口からなる群から選択される経路によって投与するのが典型的である。ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体を静脈内投与するのが好ましい。

【0313】

方法は、治療有効線量の電離放射線を投与するステップをさらに含むことができる。本方法は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ペバシズマブ、パクリタキセル、アブラキサン（送達ビヒクルとしてのアルブミンに結合されているパクリタキセル）、ドセタキセル、エトポシド、ゲムシタピン、ビノレリビン酒石酸塩及びペメトレキセドからなる群から選択される、さらなる化学療法薬を治療有効量で投与するステップを含む。これらの薬剤の適切な投与方法及び適切な投与量の投与は、当技術分野において周知である。卵巣癌が処置される場合、卵巣癌に有効であるか又は有効となり得るさらなる治療薬も投与することができる。これらの薬剤は、以下でさらに詳細に記載されている。

【0314】

ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体は、癌幹細胞（CSC）の増殖を実質的に抑制するのが典型的である。癌幹細胞の増殖の抑制が少なくとも50%であるのが典型的である。癌幹細胞の増殖の抑制が少なくとも99%であるのが好ましい。

【0315】

典型的に、ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体は、O⁶-メチルグアニン-DNA-メチルトランスフェラーゼ（MGMT）駆動性薬物耐性を有する癌細胞の増殖を抑制するのに効果的である。典型的に、ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体は、テモゾロミドに抵抗性である癌細胞の増殖を抑制するのにやはり効果的である。

【0316】

方法は、上記に記載したチロシンキナーゼインヒビターの治療有効量の投与をさらに含むことができる。

【0317】

典型的には、ジアンヒドロガラクトール、並びにシスプラチン及びオキサリプラチンからなる群から選択される白金含有剤の投与効果は、少なくとも相加的である。一部の場合、これらの薬剤のをどちらも投与した効果は、超相加的である。

【0318】

上で明記した通り、及び実施例において以下に提示する通り、ジアンヒドロガラクトールなどの置換ヘキシトール誘導体はまた、卵巣癌を処置するために使用することができる。

【0319】

卵巣癌のリスクは、排卵の頻度及び期間に伴い増加する。他のリスク要因には、閉経後のホルモン治療法、排卵誘発剤及び肥満が挙げられる。この症例の約10%は遺伝的リスクの増加に関連している。遺伝性変異BRCA1又はBRCA2を有する女性は、卵巣癌を発症するリスクを最大50%有する恐れがある。こうした変異は、なんらかの民族的背景を有する個体において起こり得るが、アシュケナージ系ユダヤ人（ユダヤ人は、ドイツ、オーストリア、ポーランド、ハンガリー、ルーマニア、チェコ共和国、スロバキア、ウクライナ、ベラルーシ、リトアニア、ラトビア又はロシアなどの地域にその祖先をたどることができる）などの、ある種の特定の民族的背景を有する個体において、一層、頻度が高く起こる。

【0320】

症例の95%超を含む、最も一般的なタイプの卵巣癌は、卵巣癌腫である。卵巣癌腫の主な5種のサブタイプが存在しており、これらの中で、高悪性度の漿液性のものが最も一般的である。これらの腫瘍は、卵巣を覆う細胞中で始まると考えられているが、一部は卵

10

20

30

40

50

管で形成することがある。それほど一般的でないタイプのものには、生殖細胞腫瘍及び性索間質性腫瘍が挙げられる。卵巣癌の症状は、疾患の初期段階では、ないことが多く、あったとしても、典型的には一般的なものであり、且つ卵巣癌にはっきりと起因するものではないので、確認には生検が必要である。

【0321】

現在の処置モダリティには、手術、放射線治療及び化学療法のある組合せが含まれる。しかし、米国における総合的な5年生存率は、たった約45%に過ぎない。卵巣癌に使用されている現在の化学療法には、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタビン、トポテカン、エトポシド及びドキソルビシンが含まれる。オキサリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、トリプラチン及びリボプラチンなどの、他の白金含有薬も使用することができる。PARPインヒビターであるオラパリブは、卵巣癌の化学療法のために最近、開発された。しかしながら、この症例のか
10
なりの割合において、腫瘍は白金含有薬に対して抵抗性を生じる。再発性の悪性腫瘍の症例では、カルボプラチンは、ゲムシタビン又はパクリタキセルと組み合わせることもできる。タモキシフェン又はレトロゾールを使用することができるが、一般に、有効ではない。セルメチニブ、mTORインヒビター及びPI3キナーゼインヒビターなどのさらに別の薬物が提案されている。さらに、トリコスタチンAなどのヒストンデアセチラーゼ（HDAC）インヒビターも抗卵巣癌薬剤として提案されている。

【0322】

大部分の卵巣癌の場合、モニタリングは、MUC16によりコードされる、ムチン16
20
としても知られている、CA-125として公知の抗原のレベルを評価することによって行われる。この抗原は、単一膜貫通ドメインを含有する膜関連ムチンであるタンパク質抗原である。

【0323】

したがって、本発明の一態様は、治療有効量の置換ヘキシトール誘導体を卵巣癌に罹患している患者に投与するステップを含む、卵巣癌を処置する方法である。適切な置換ヘキシトール誘導体は上に記載されている通りである。特に好ましい置換ヘキシトール誘導体はジアンヒドロガラクトールである。典型的には、ジアンヒドロガラクトールの治療有効量は、約1mg/m²から約40mg/m²までの投与量となる、ジアンヒドロガラ
30
クトールの量である。ジアンヒドロガラクトールの治療有効量は、約5mg/m²から約25mg/m²までの投与量となる、ジアンヒドロガラクトール量であるのが好ましい。ジアンヒドロガラクトールは、静脈内及び経口からなる群から選択される経路によって投与されるのが典型的である。

【0324】

一代替において、卵巣癌はシスプラチン抵抗性野生型p53癌である。

【0325】

本発明による方法において、上記に記載の置換ヘキシトールは、卵巣癌の処置の場合、治療有効量の1つ又は複数の抗新生物剤と一緒に治療有効量で使用することができる。典型的には、上記に記載した通り、置換ヘキシトールがジアンヒドロガラクトールであるのが好ましい。卵巣腫瘍に対して抗腫瘍活性を有する適切な薬剤には、それだけには限定
40
されないが、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、トポテカン、ゲムシタビン、ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン（これは、ペグ化リボソーム形態で使用することができる）、タモキシフェン、レトロゾール、オラパリブ、セルメチニブ、mTORインヒビター、PI3キナーゼインヒビター及びトリコスタチンAが含まれる。

【0326】

典型的に、置換ヘキシトール誘導体は、癌幹細胞の増殖を抑制する。典型的に、置換ヘキシトール誘導体は、O⁶-メチルグアニン-DNA-メチルトランスフェラーゼ（MGMT）駆動性薬物耐性を有する癌細胞の増殖を抑制する。

【0327】

10

20

30

40

50

別の代替において、本方法は、治療有効量の白金含有化学療法薬を投与するステップをさらに含み、該白金含有化学療法薬は、シスプラチン、カルボプラチン、イプロプラチン、オキサリプラチン、テトラプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン及びトリプラチンからなる群から選択される。

【0328】

卵巣腫瘍に対する抗腫瘍活性を有するさらなる薬剤は、当技術分野で公知である。Bhediraへの米国特許第8,981,131号は、(5aR,9bS)-3a-ヒドロキシ-5a,9-ジメチル-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-オクタヒドロナフト[1,2-b]フラン-2(9bH)-オン塩酸塩；エチル4-((5aR,9bS)-3a-ヒドロキシ-5a,9-ジメチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9b-デカヒドロナフサ[1,2-b]フラン-3-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボキシラート塩酸塩；(5aR,9bS)-3a-ヒドロキシ-5a,9-ジメチル-3-((4-オトリルピペラジン-1-イル)メチル)-3,3a,4,5,5a,6,7,8-オクタヒドロナフト[1,2-b]フラン-2(9bH)-オン塩酸塩；又は(5aR,9bR)-3a-ヒドロキシ-3-(((5aR,9bS)-3a-ヒドロキシ-5a,9-ジメチル-2-オキソ-2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9b-デカヒドロナフト[1,2-b]フラン-3-イル)メチルアミノ)メチル)-5a,9-ジメチル-3,3a,4,5,5a,6,7,8-オクタヒドロナフト[1,2-b]フラン-2(9bH)-オン塩酸塩などの三環式化合物の使用を開示している。Bongartzへの米国特許第8,981,094号は、DGATインヒビター、特にDGAT1インヒビターであるペリジン／ピペラジン誘導体の使用を開示している。LeHueroへの米国特許第8,981,085号は、ピロロピリミジンCHK1又はCHK2インヒビターの使用を開示している。Baloguへの米国特許第8,981,084号は、オキサジアゾールHDACインヒビターの使用を開示している。Turchiへの米国特許第8,980,955号は、ハロエステルイソボルネオール誘導体である複製タンパク質Aのインヒビターの使用を開示している。Paulsへの米国特許第8,980,934号は、TTKプロテインキナーゼのインダゾールインヒビターの使用を開示している。Schobertへの米国特許第8,980,933号は、コンプレタスタチン類縁体の使用を開示している。Chenへの米国特許第8,980,909号は、カンプトテシンの誘導体を阻害するHDACの使用を開示している。Brownへの米国特許第8,980,902号は、ピペラジニルベンズアミドPARPインヒビターの使用を開示している。Liuへの米国特許第8,980,879号は、5-(シクロプロピルメチル)-11-メチル-8-((メチルスルホニル)メチル)-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-1-オン；5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-8-((メチルスルホニル)メチル)-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-1-オン；5-(2,4-ジフルオロフェニル)-11-メチル-8-((メチルスルホニル)メチル)-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-1-オン；5-(シクロプロパンカルボニル)-11-メチル-8-((メチルスルホニル)メチル)-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-1-オン；5-(4-フルオロフェニル)-4-(2-メトキシエチル)-11-メチル-8-((メチルスルホニル)メチル)-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-1-オン；メチル3-(5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-8-((メチルスルホニル)メチル)-1-オキソ-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-4-イル)プロパノアート；N-(5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-1-オキソ-2,4,5,11-テトラヒドロ-1H-2,5,11-トリアザジベンゾ[c,d,h]アズレン-8-イル)エタンスルホンアミド；8-フルオロ-5-(4-フルオロフェニル)

10

20

30

40

50

-11-メチル-2, 4, 5, 11-テトラヒドロ-1H-2, 5, 6, 11-テトラアザジベンゾ [c d, h] アズレン-1-オン; N-(5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-1-オキソ-2, 4, 5, 11-テトラヒドロ-1H-2, 5, 6, 11-テトラアザジベンゾ [c d, h] アズレン-8-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) アセトアミド; 8-アミノ-5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-2, 4, 5, 11-テトラヒドロ-1H-2, 5, 11-トリアザジベンゾ [c d, h] アズレン-1-オン; N-(5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-1-オキソ-2, 4, 5, 11-テトラヒドロ-1H-2, 5, 11-トリアザジベンゾ [c d, h] アズレン-8-イル) ベンゼンスルホンアミド; N-(4-(N-(5-(4-フルオロフェニル)-11-メチル-1-オキソ-2, 4, 5, 11-テトラヒドロ-1H-2, 5, 11-トリアザジベンゾ [c d, h] アズレン-8-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミドを含む、BETプロモドメインインヒビターの使用を開示している。Mailletらへの米国特許第8, 980, 875号は、白金N-複素環式カルベン誘導体の使用を開示している。Smithへの米国特許第8, 980, 850号は、((1S, 2S, 4R)-4-(4-((1S)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファマート又は{(1S, 2S, 4R)-4-[(6-{[(1R, 2S)-5-クロロ-2-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アミノ} ピリミジン-4-イル) オキシ]-2-ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファマートなどのNEDD8活性化酵素インヒビターの使用を開示している。Wangらへの米国特許第8, 980, 838号は、WDR5/MLL1相互作用の環式ペプチド模倣インヒビターの使用を開示している。Lowyらへの米国特許第8, 980, 268号は、抗Ang-2抗体の使用を開示している。Kanedaraへの米国特許第8, 980, 257号は、抗TGF α 抗体の使用を開示している。Hansenらへの米国特許第8, 975, 398号は、N-{4-[1-(2-メチルプロパノイル) ピペリジン-4-イル] フェニル}-1-(ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N-(4-{[1-(2-クロロベンゾイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル)-1-(ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N-[4-(1-[(2S)-2-メチルブタノイル] ピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル]-1-(ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1-(ピリダジン-3-イル)-N-(4-{[1-(1, 3-チアゾール-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1-(ピリダジン-3-イル)-N-(4-{[1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N-[4-(1-[ジフルオロ(フェニル) アセチル] ピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル]-1-(ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N-[4-(1-[(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) カルボニル] ピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル]-1-(ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N-(4-{[1-(2-メチル-2-フェニルプロパノイル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル)-1-(ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1-(ピリダジン-3-イル)-N-(4-{[1-(1, 3-チアゾール-4-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) アゼチジン-3-カルボキサミド; N-[4-(1-[(5-メチルチオフェン-2-イル) カルボニル] ピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル]-1-(ピリダジン-3-イル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1-(ピリダジン-3-イル)-N-{4-[(1-{[4-(トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} ピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル} アゼチジン-3-カルボキサミド; 1-(ピリダジン-3-イル)-N-(4-{[1-(テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イル] オキシ} フェニル) アゼチジン-3-カルボキサミド; 1-(ピリダジン-3-イル)-N-[4-(1-3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル] ピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル] ア

10

20

30

40

50

ゼチジン-3-カルボキサミド；1-(ピリダジン-3-イル)-N-(4-{[1-(チオフェン-3-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド；1-(ピリダジン-3-イル)-N-[4-({1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]ピペリジン-4-イル}オキシ)フェニル]アゼチジン-3-カルボキサミド；N-(4-{[1-(3-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}フェニル)-1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド；1-(ピリダジン-3-イル)-N-(4-{[1-(テトラヒドロフラン-3-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド；N-[4-({1-[(3-フルオロフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イル}オキシ)フェニル]-1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド；N-(4-{[1-(2-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}フェニル)-1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド；N-(4-{[1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}フェニル)-1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド；N-(4-{[1-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}フェニル)-1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド及びN-(4-{[1-(3-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル]オキシ}フェニル)-1-(ピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-カルボキサミドなどの、NAMPTインヒビターの使用を開示している。Bleinsteinらへの米国特許第8,975,376号は、抗 α_2 -インテグリン抗体の使用を開示している。Karpらへの米国特許第8,975,287号は、1,2,4-オキサジアゾール安息香酸化合物の使用を開示している。

Caldarelliらへの米国特許第8,975,267号は、N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-(メトキシメチル)-2-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8-メチル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-h]キナゾリン-7-カルボキサミド、2-[(4-ブromo-2-メトキシフェニル)アミノ]-N-(2,6-ジエチルフェニル)-8,9-ジメチル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-h]キナゾリン-7-カルボキサミド、N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-({2-メトキシ-4-[4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-8,9-ジメチル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-h]キナゾリン-7-カルボキサミド、N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-({4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-8,9-ジメチル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-h]キナゾリン-7-カルボキサミド、N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8,9-ジメチル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-h]キナゾリン-7-カルボキサミド、N-(2,6-ジエチルフェニル)-2-({4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メトキシフェニル}アミノ)-8,9-ジメチル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-h]キナゾリン-7-カルボキサミド、2-{[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-8,9-ジメチル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-h]キナゾリン-7-カルボキサミド、及び2-[(4-ブromo-2-メトキシフェニル)アミノ]-N-(2,6-ジエチルフェニル)-9-メチル-6,9-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,2-h]キナゾリン-7-カルボキサミドなどの三環式ピロール誘導体の使用を開示している。Bauerらへの米国特許第8,974,781号は、抗P-カドヘリン抗体の使用を開示している。Abrahamらへの米国特許第8,969,587号は、1-(3-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ)フェニル)-3-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)ウレアなどの、BRAFKinaseインヒビターの使用を開示している。Maierらへの米国特許第8,969,401号は、HDACインヒビターとしてのスルホニルピロールの使用を開示している。Duらへの米国特許第8,969,396号は、3-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブ

10

20

30

40

50

ロピルーフェニル) - 4 - (1 - メチルーインドール - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - [1, 2, 4] トリアゾールなどのHsp90インヒビターを含めた、BRAFinhibitorの使用を開示している。Ribeiro Salvadorらへの米国特許第8, 969, 395号は、トリテルペノイド誘導体の使用を開示している。Wilsonらへの米国特許第8, 969, 381号は、 $N^1 - ((S) - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロイソキノリン} - 3 - \text{イル}) \text{メチル} - N^1 - ((S) - 5, 6, 7, 8 - \text{テトラヒドロキノリン} - 8 - \text{イル}) \text{ブタン} - 1, 4 - \text{ジアミン}$; $N^1 - ((R) - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロイソキノリン} - 3 - \text{イル}) \text{メチル} - N^1 - ((S) - 5, 6, 7, 8 - \text{テトラヒドロキノリン} - 8 - \text{イル}) \text{ブタン} - 1, 4 - \text{ジアミン}$; $N^1 - ((S) - 4 - \text{ベンジルピペラジン} - 2 - \text{イル}) \text{メチル} - N^1 - ((S) - 5, 6, 7, 8 - \text{テトラヒドロキノリン} - 8 - \text{イル}) \text{ブタン} - 1, 4 - \text{ジアミン}$ 及び $N^1 - ((R) - 4 - \text{ベンジルピペラジン} - 2 - \text{イル}) \text{メチル} - N^1 - ((S) - 5, 6, 7, 8 - \text{テトラヒドロキノリン} - 8 - \text{イル}) \text{ブタン} - 1, 4 - \text{ジアミン}$ などのケモカインCXCR4調節剤の使用を開示している。Furitsuらへの米国特許第8, 969, 379号は、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドの使用を開示している。Laiらへの米国特許第8, 969, 375号は、4 - [1 - (3 - フルオロベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル] - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン; 1 - (3 - フルオロベンジル) - 6 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 1H - ベンゾイミダゾール; 1 - ベンジル - 6 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 1H - インドール - 3 - カルボニトリル; 1 - (3 - フルオロベンジル) - 6 - {2 - [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル} - 1H - ベンゾイミダゾール; 6 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール; 6 - {2 - [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル} - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 1H - ベンゾイミダゾール; 5 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルメチル) - 3H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン; 1 - (3 - フルオロベンジル) - 6 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 1H - インドール - 3 - カルボニトリル; 4 - [5 - フルオロ - 1 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - インドール - 6 - イル] - 2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン; 6 - {2 - [1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) ピペリジン - 4 - イル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル} - 1 - (3 - フルオロベンジル) - 1H - インドール - 3 - カルボニトリル; 1 - (3 - フルオロベンジル) - 6 - {2 - [1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル] - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル} - 1H - インドール - 3 - カルボニトリル及び1 - [(5 - フルオロピリジン - 3 - イル) メチル] - 6 - [2 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 1H - ベンゾイミダゾールなどの、CDK9キナーゼインヒビターの使用を開示している。Marchionniらへの米国特許第8, 969, 366号は、置換ピリミジンピロロピリジノン誘導体の使用を開示している。Carrierらへの米国特許第8, 969, 360号は、ATRキナーゼのインヒビターの使用を開示している。Hoelzemannらへの米国特許第8, 969, 335号は、ベンゾニトリル誘導体を含めた、IKK ϵ 及びTBK1のインヒビターの使用を開示している。Yuへの米国特許第8, 969, 313号は、DACTタンパク質アクチベーターの使用を開示している。Chenらへの米国特許第8, 962, 855号は、ナイトロジェンマスタード誘導体の使用を開示している。Wangらへの米国特許第8, 962, 679号は、アルコキシクロメノン - 4 - オンを含めた、ダイゼイン誘導体の使用を開示している。Mahadevanらへの米

10

20

30

40

50

国特許第 8, 962, 663 号は、プレクストリン相同ドメインインヒビターの使用を開示している。Mortimore らへの米国特許第 8, 962, 642 号は、5-シアノ-4-(ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)ピリミジン誘導体の使用を開示している。McAllister らへの米国特許第 8, 962, 637 号は、c-SRC/JAK インヒビターとしての置換二環式芳香族化合物の使用を開示している。Brain らへの米国特許第 8, 962, 630 号は、CDK プロテインキナーゼインヒビターとしての、7-シクロペンチル-2-(5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミドを含めた、ピロロピリミジン化合物の使用を開示している。Kuntz らへの米国特許第 8, 962, 620 号は、置換 6, 5-縮合二環式アリール化合物の使用を開示している。Ashwell 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1041 1042 1043 1044 1045 1046 1047 1048 1049 1050 1051 1052 1053 1054 1055 1056 1057 1058 1059 1060 1061 1062 1063 1064 1065 1066 1067 1068 1069 1070 1071 1072 1073 1074 1075 1076 1077 1078 1079 1080 1081 1082 1083 1084 1085 1086 1087 1088 1089 1090 1091 1092 1093 1094 1095 1096 1097 1098 1099 1100 1101 1102 1103 1104 1105 1106 1107 1108 1109 1110 1111 1112 1113 1114 1115 1116 1117 1118 1119 1120 1121 1122 1123 1124 1125 1126 1127 1128 1129 1130 1131 1132 1133 1134 1135 1136 1137 1138 1139 1140 1141 1142 1143 1144 1145 1146 1147 1148 1149 1150 1151 1152 1153 1154 1155 1156 1157 1158 1159 1160 1161 1162 1163 1164 1165 1166 1167 1168 1169 1170 1171 1172 1173 1174 1175 1176 1177 1178 1179 1180 1181 1182 1183 1184 1185 1186 1187 1188 1189 1190 1191 1192 1193 1194 1195 1196 1197 1198 1199 1200 1201 1202 1203 1204 1205 1206 1207 1208 1209 1210 1211 1212 1213 1214 1215 1216 1217 1218 1219 1220 1221 1222 1223 1224 1225 1226 1227 1228 1229 1230 1231 1232 1233 1234 1235 1236 1237 1238 1239 1240 1241 1242 1243 1244 1245 1246 1247 1248 1249 1250 1251 1252 1253 1254 1255 1256 1257 1258 1259 1260 1261 1262 1263 1264 1265 1266 1267 1268 1269 1270 1271 1272 1273 1274 1275 1276 1277 1278 1279 1280 1281 1282 1283 1284 1285 1286 1287 1288 1289 1290 1291 1292 1293 1294 1295 1296 1297 1298 1299 1300 1301 1302 1303 1304 1305 1306 1307 1308 1309 1310 1311 1312 1313 1314 1315 1316 1317 1318 1319 1320 1321 1322 1323 1324 1325 1326 1327 1328 1329 1330 1331 1332 1333 1334 1335 1336 1337 1338 1339 1340 1341 1342 1343 1344 1345 1346 1347 1348 1349 1350 1351 1352 1353 1354 1355 1356 1357 1358 1359 1360 1361 1362 1363 1364 1365 1366 1367 1368 1369 1370 1371 1372 1373 1374 1375 1376 1377 1378 1379 1380 1381 1382 1383 1384 1385 1386 1387 1388 1389 1390 1391 1392 1393 1394 1395 1396 1397 1398 1399 1400 1401 1402 1403 1404 1405 1406 1407 1408 1409 1410 1411 1412 1413 1414 1415 1416 1417 1418 1419 1420 1421 1422 1423 1424 1425 1426 1427 1428 1429 1430 1431 1432 1433 1434 1435 1436 1437 1438 1439 1440 1441 1442 1443 1444 1445 1446 1447 1448 1449 1450 1451 1452 1453 1454 1455 1456 1457 1458 1459 1460 1461 1462 1463 1464 1465 1466 1467 1468 1469 1470 1471 1472 1473 1474 1475 1476 1477 1478 1479 1480 1481 1482 1483 1484 1485 1486 1487 1488 1489 1490 1491 1492 1493 1494 1495 1496 1497 1498 1499 1500 1501 1502 1503 1504 1505 1506 1507 1508 1509 1510 1511 1512 1513 1514 1515 1516 1517 1518 1519 1520 1521 1522 1523 1524 1525 1526 1527 1528 1529 1530 1531 1532 1533 1534 1535 1536 1537 1538 1539 1540 1541 1542 1543 1544 1545 1546 1547 1548 1549 1550 1551 1552 1553 1554 1555 1556 1557 1558 1559 1560 1561 1562 1563 1564 1565 1566 1567 1568 1569 1570 1571 1572 1573 1574 1575 1576 1577 1578 1579 1580 1581 1582 1583 1584 1585 1586 1587 1588 1589 1590 1591 1592 1593 1594 1595 1596 1597 1598 1599 1600 1601 1602 1603 1604 1605 1606 1607 1608 1609 1610 1611 1612 1613 1614 1615 1616 1617 1618 1619 1620 1621 1622 1623 1624 1625 1626 1627 1628 1629 1630 1631 1632 1633 1634 1635 1636 1637 1638 1639 1640 1641 1642 1643 1644 1645 1646 1647 1648 1649 1650 1651 1652 1653 1654 1655 1656 1657 1658 1659 1660 1661 1662 1663 1664 1665 1666 1667 1668 1669 1670 1671 1672 1673 1674 1675 1676 1677 1678 1679 1680 1681 1682 1683 1684 1685 1686 1687 1688 1689 1690 1691 1692 1693 1694 1695 1696 1697 1698 1699 1700 1701 1702 1703 1704 1705 1706 1707 1708 1709 1710 1711 1712 1713 1714 1715 1716 1717 1718 1719 1720 1721 1722 1723 1724 1725 1726 1727 1728 1729 1730 1731 1732 1733 1734 1735 1736 1737 1738 1739 1740 1741 1742 1743 1744 1745 1746 1747 1748 1749 1750 1751 1752 1753 1754 1755 1756 1757 1758 1759 1760 1761 1762 1763 1764 1765 1766 1767 1768 1769 1770 1771 1772 1773 1774 1775 1776 1777 1778 1779 1780 1781 1782 1783 1784 1785 1786 1787 1788 1789 1790 1791 1792 1793 1794 1795 1796 1797 1798 1799 1800 1801 1802 1803 1804 1805 1806 1807 1808 1809 1810 1811 1812 1813 1814 1815 1816 1817 1818 1819 1820 1821 1822 1823 1824 1825 1826 1827 1828 1829 1830 1831 1832 1833 1834 1835 1836 1837 1838 1839 1840 1841 1842 1843 1844 1845 1846 1847 1848 1849 1850 1851 1852 1853 1854 1855 1856 1857 1858 1859 1860 1861 1862 1863 1864 1865 1866 1867 1868 1869 1870 1871 1872 1873 1874 1875 1876 1877 1878 1879 1880 1881 1882 1883 1884 1885 1886 1887 1888 1889 1890 1891 1892 1893 1894 1895 1896 1897 1898 1899 1900 1901 1902 1903 1904 1905 1906 1907 1908 1909 1910 1911 1912 1913 1914 1915 1916 1917 1918 1919 1920 1921 1922 1923 1924 1925 1926 1927 1928 1929 1930 1931 1932 1933 1934 1935 1936 1937 1938 1939 1940 1941 1942 1943 1944 1945 1946 1947 1948 1949 1950 1951 1952 1953 1954 1955 1956 1957 1958 1959 1960 1961 1962 1963 1964 1965 1966 1967 1968 1969 1970 1971 1972 1973 1974 1975 1976 1977 1978 1979 1980 1981 1982 1983 1984 1985 1986 1987 1988 1989 1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617

1-イル}メチル}ピペラジン-1-イル)-N-({4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-3-ニトロフェニル}スルホニル)ベンズアミド; 4-(4-[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル}メチル}ピペラジン-1-イル)-2-(2, 5-ジクロロフェノキシ)-N-({4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-3-ニトロフェニル}スルホニル)ベンズアミド; N-(4-((4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)-3-ニトロフェニルスルホニル)-2-(3-クロロフェノキシ)-4-(4-((2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エニル)メチル)ピペラジン-1-イル)ベンズアミド; 4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-2-(3-フルオロフェノキシ)-N-({4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-3-ニトロフェニル}スルホニル)ベンズアミド; 2-(2-クロロフェノキシ)-4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-({4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-3-ニトロフェニル}スルホニル)ベンズアミド; 2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-({4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-3-ニトロフェニル}スルホニル)ベンズアミド; 4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェノキシ)-N-({4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-3-ニトロフェニル}スルホニル)ベンズアミド; 4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-2-(2-フルオロフェノキシ)-N-({4-[(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]-3-ニトロフェニル}スルホニル)ベンズアミド及び2-(3-クロロフェノキシ)-4-(4-{ [2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-({4-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]-3-ニトロフェニル}スルホニル)ベンズアミドなどの抗アポトーシス性Bcl-2タンパク質のインヒビターの使用を開示している。Kuféraへの米国特許第8, 952, 054号は、フラボン誘導体などの、MUC1オリゴマー化の低分子インヒビターの使用を開示している。Blaquiereへの米国特許第8, 952, 043号は、ベンゾキセピンPI3Kインヒビターの使用を開示している。Hamiltonへの米国特許第8, 951, 987号は、テトラヒドロウリジン誘導体の使用を開示している。Combsへの米国特許第8, 951, 536号は、インドールアミン2, 3-ジオキシゲナーゼの調節剤としてN-ヒドロキシアミジノ複素環の使用を開示している。Wangへの米国特許第8, 946, 445号は、(Z)-5-(2-((3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル)メチレン)-3-メトキシ-2H-ピロール-5-イル)-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール(Z)-2-クロロ-5-(2-((3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル)メチレン)-3-メトキシ-2H-ピロール-5-イル)-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール; (Z)-5-(2-((3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル)メチレン)-3-メトキシ-2H-ピロール-5-イル)-2-メチル-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール; (Z)-2-ブromo-5-(2-((3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル)メチレン)-3-メトキシ-2H-ピロール-5-イル)-4H-チエノ[3, 2-b]ピロール; (Z)-5-(2-((3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル)メチレン)-3-メトキシ-2H-ピロール-5-イル)-6H-チエノ[2, 3-b]ピロール及び(Z)-5-(2-((3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル)メチレン)-3-メトキシ-2H-ピロール-5-イル)-2-メチル-6H-チエノ[2, 3-b]ピロールなどの、複素環式アポトーシスインヒビターの使用を開示している。Hughesへの米国特許第8, 946, 413号は、ケモカイン受容体

10

20

30

40

50

アンタゴニストとして 3-アミノシクロペンタンカルボキサミドの使用を開示している。
 Beckerらへの米国特許第 8, 946, 409号は、多環式 β -ラクタム誘導体の使用を開示している。Hongらへの米国特許第 8, 946, 289号は、HIF経路を遮断するマナサチン化合物の使用を開示している。Seefeldらへの米国特許第 8, 946, 278号は、AKTインヒビターとして、N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド；N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミド；N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(4-ブromo-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-クロロ-2-チオフェンカルボキサミド；N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-クロロ-4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；N-{(1S)-2-アミノ-1-[(3-フルオロフェニル)メチル]エチル}-5-クロロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド；N-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-5-エチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-チオフェンカルボキサミド及びN-((1S)-2-アミノ-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}エチル)-4-(1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-チオフェンカルボキサミドなどの複素環式カルボキサミドの使用を開示している。Curdらへの米国特許第 8, 946, 205号はN, N'-ビス(2-ブromoエチル)ホスホロドアミジックアシッド(1-メチル-2-ニトロ-1H-イミダゾール-5-イル)メチルエステルを含めた、低酸素活性化プロドラッグの使用を開示している。Gangjeeへの米国特許第 8, 946, 239号は、置換ピロロ、フラノ及びシクロペンチルピリミジン二環式化合物の使用を開示している。Butterworthらへの米国特許第 8, 946, 235号は、2-(2, 4, 5-置換-アニリノ)ピリミジン化合物の使用を開示している。Craigheadらへの米国特許第 8, 946, 224号は、置換[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジンの使用を開示している。Dengらへの米国特許第 8, 946, 216号は、ERKインヒビターとしてN-[3-[6-(1-メチルエトキシ)-3-ピリジニル]-1H-インダゾール-5-イル]-4-(フェニルメチル)-2-モルホリンカルボキサミド；N-[3-[6-(1-メチルエトキシ)-3-ピリジニル]-1H-インダゾール-5-イル]-2-モルホリンカルボキサミド；N-[3-(4-ピリジニル)-1H-インダゾール-5-イル]-4-(4-チアゾリルメチル)-2-モルホリンカルボキサミド；N-[3-(4-ピリジニル)-1H-インダゾール-5-イル]-4-(3-チエニルメチル)-2-モルホリンカルボキサミド；4-[(2-フルオロフェニル)メチル]-N-[3-(4-ピリジニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-モルホリンカルボキサミド；N-[3-(4-ピリジニル)-1H-インダゾール-5-イル]-4-(2-ピリジニルメチル)-2-モルホリンカルボキサミド；N-[3-(4-ピリジニル)-1H-インダゾール-5-イル]-4-(2-ピリジニルメチル)-2-モ

10

20

30

40

50

ルホリンカルボキサミド及び4-[(2-ブロモフェニル)メチル]-N-[3-(4-ピリジニル)-1H-インダゾール-5-イル]-2-モルホリンカルボキサミドを含むインダゾール誘導体の使用を開示している。Leeらへの米国特許第8,940,936号は、アリールオキシフェノキシアクリル化合物の使用を開示している。Pageらへの米国特許第8,940,760号は、NADPHオキシダーゼインヒビターとしてピラゾロピリジン誘導体の使用を開示している。Flynnらへの米国特許第8,940,756号は、c-Kitインヒビターとしてジヒドロナフチリジンの使用を開示している。

Wangらへの米国特許第8,940,737号は、6-[8-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-3-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボン酸；6-[8-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-3-[1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸；6-[8-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-3-[1-(ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸；6-[8-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-3-[1-(4-ヒドロキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸；6-[8-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-3-[1-(1-フェニルエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸；6-[8-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-3-(1-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ベンジル}-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-カルボン酸；3-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-{8-[5,6-ジフルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)カルバモイル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル}ピリジン-2-カルボン酸；6-[8-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-3-{1-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}ピリジン-2-カルボン酸；6-[8-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルカルバモイル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-3-[1-(3-クロロベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸及び3-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-{8-[6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)カルバモイル]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル}ピリジン-2-カルボン酸などのアポトシス誘発剤の使用を開示している。Howardらへの米国特許第8,940,733号は、非対称ピロロベンゾジアゼピン二量体の使用を開示している。Duncanらへの米国特許第8,940,726号は、PRMT5インヒビターの使用を開示している。Pellecchiaらへの米国特許第8,937,193号は、アポゴシロン誘導体の使用を開示している。

Burrlisonらへの米国特許第8,937,094号は、5-(4-エトキシ-2-ヒドロキシフェニル)-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；5-(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；5-(2-ヒドロキシ-4-プロポキシフェニル)-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；5-(2-ヒドロキシ-4-イソプロポキシフェニル)-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；5-(2,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；5-(2-ヒドロキシ-4-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド；5-(2-ヒドロキシ-4-メチルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-

10

20

30

40

50

4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 5-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド; 5-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-(4-ヒドロキシ-3-プロピルフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドを含むHsp90調節剤の使用を開示している。Seipelらへの米国特許第8,937,068号は、ピリドピラジン化合物の使用を開示している。Fayardらへの米国特許第8,933,212号は、転移を低減するプロテアーゼネキシン1インヒビターの使用を開示している。Wuらへの米国特許第8,933,116号は、 γ -セクレターゼインヒビターの使用を開示している。Ohkiらへの米国特許第8,933,103号は、N-{4-[2-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]フェニル}-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-(2,2,2トリフルオロエチル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド塩酸塩を含めた、ピリドン誘導体であるAx1インヒビターの使用を開示している。Andrewsらへの米国特許第8,933,084号は、Trkインヒビターとして、(6R)-9-フルオロ-2,11,15,19,20,23-ヘキサアザペンタシクロ[15.5.2.1^{7,11}.0^{2,6}.0^{20,24}]ペンタコサ-1(23),7,9,17(24),18,21-ヘキサエン-16,25-ジオンなどのマクロ環式化合物の使用を開示している。Singhらへの米国特許第8,933,080号は、Ax1インヒビターとして架橋二環式ヘテロアリアル置換トリアゾールの使用を開示している。McGuiganらへの米国特許第8,933,053号は、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンのホスホルアミデート誘導体の使用を開示している。Sasakiらへの米国特許第8,927,718号は、Smoinヒビターとして、3,6-ジエチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド; 3-エチル-6-エチル-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド及び6-エチル-3-(エチルアミノ)-N-[1-(ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-4-オキソ-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミドを含む縮合複素環式環誘導体の使用を開示している。Huangらへの米国特許第8,927,717号は、3-((4-クロロフェニル)チオ)-2-ヒドロキシキノリン-4-カルボン酸、6,9-ジクロロ-12H-チオクロメノ[2,3-c]キノリン-12-オン、10-クロロ-6-ヒドロキシ-12H-チオクロメノ[2,3-c]キノリン-12-オン、10-クロロ-6-メトキシ-12H-チオクロメノ[2,3-c]キノリン-12-オン、10-クロロ-6-ジメチルアミノ-12H-チオクロメノ[2,3-c]キノリン-12-オン、10-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)-12H-チオクロメノ[2,3-c]キノリン-12-オン、10-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-12H-チオクロメノ[2,3-c]キノリン-12-オン、10-クロロ-6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-12H-チオクロメノ[2,3-c]キノリン-12-オン、及び6-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)-10-クロロ-12H-チオクロメノ[2,3-c]キノリン-12-オンを含めた、チオクロメノ[2,3-c]キノリン-12-オン誘導体の使用を開示している。Abrahamらへの米国特許第8,927,711号は、(3-フルオロフェニル)(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)キナゾリン-2-イル)メタノン; (4-(1H-ピラゾール-3-イルアミノ)キナゾリン-2-イル)(3-フルオロフェニル)メタノン; (4-フルオロフェニル)(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)キナゾ

10

20

30

40

50

リン-2-イル)メタノン; (4-(1H-ピラゾール-3-イルアミノ)キナゾリン-2-イル)(4-フルオロフェニル)メタノン; (4-(1H-ピラゾール-3-イルアミノ)キナゾリン-2-イル)(2-メトキシフェニル)メタノン; (4-(1H-ピラゾール-3-イルアミノ)キナゾリン-2-イル)(4-フルオロフェニル)メタノール; 2-(フルオロ(4-フルオロフェニル)メチル)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-アミン; 2-(ジフルオロ(4-フルオロフェニル)メチル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-アミン; 2-(ジフルオロ(4-フルオロフェニル)メチル)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-アミン; N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ジフルオロ(4-フルオロフェニル)メチル)キナゾリン-4-アミン; 3-(2-(4-フルオロベンゾイル)キナゾリン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル; (4-フルオロフェニル)(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)キナゾリン-2-イル)メタノール; 2-((4-フルオロフェニル)(メトキシ)メチル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-アミン; 2-(アミノ(4-フルオロフェニル)メチル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キナゾリン-4-アミン; 3-(2-((4-フルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチル)キナゾリン-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル; (5-フルオロ-4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)キナゾリン-2-イル)(4-フルオロフェニル)メタノール; (4-フルオロフェニル)(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)メタノン及び(4-フルオロフェニル)(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)メタノールを含む、キナゾリンJAKインヒビターの使用を開示している。Richardsonらへの米国特許第8,927,580号はジ-2-ピリジルケトン4-エチル-4-メチル-3-チオセミカルバゾンなどのジピリジルチオセミカルバゾンの使用を開示している。Mengらへの米国特許第8,927,562号は、mTORの縮合三環式インヒビターの使用を開示している。Ahmedらへの米国特許第8,927,560号は、4-アザ-2,3-ジデヒドロポドフィロトキシシン化合物の使用を開示している。Yingらへの米国特許第8,927,548号は、Hsp90インヒビターであるトリアゾール化合物の使用を開示している。Kamalらへの米国特許第8,927,538号は、DNAと反応して、N10-C11位の求電子性イミンへの酸に不安定なアミナル結合を介して、二重鎖DNAの副溝内部に収まるN2-グアニン付加物を形成する薬剤としての、カルバゾール連結ピロロ[2,1-c][1,4]ベンゾジアゼピンハイブリッドの使用を開示している。Gianniniらへの米国特許第8,927,533号はラクタム置換チオ誘導体の使用を開示している。Flynnらへの米国特許第8,921,565号は、c-Metキナーゼインヒビターとして、N-(4-((2-アセトアミドピリジン-4-イル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)-4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、N-(2,5-ジフルオロ-4-((2-プロピオンアミドピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、N-(4-(2-(シクロプロパンカルボキサミド)ピリジン-4-イル)オキシ)-2,5-ジフルオロフェニル)-4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、N-(2,5-ジフルオロ-4-((2-ピバルアミドピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド、N-(2,5-ジフルオロ-4-((2-イソブチルアミドピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミドなどのピリドンアミドの使用を開示している。Kamalらへの米国特許第8,921,522号は、2-フェニルベンゾチアゾールに連結されている、オレフィン、カルコン、ピラゾリン

10

20

30

40

50

、ピラゾール、イソキサゾリン及びイソオキサゾールを含めた、ベンゾチアゾール誘導体の使用を開示している。Chaoへの米国特許第8,921,546号は、7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[2,1-b][1,3]ベンゾチアゾール及び4-(7-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾ[d]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-2-イル)アニリンなどのイミダゾチアゾールの使用を開示している。Reddellらへの米国特許第8,921,414号は、スピロケタールの使用を開示している。Yingらへの米国特許第8,921,407号は、Hsp90調節剤としてピラゾール化合物の使用を開示している。Frigbergらへの米国特許第8,921,367号は、オーロラキナーゼインヒビターとしてAMG900(N-(4-(3-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イルオキシ)フェニル)-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン-1-アミン)の使用を開示している。Grahamらへの米国特許第8,920,799号は、Ax1チロシンキナーゼ受容体のAx1リガンド結合部分の使用を開示している。Dupontらへの米国特許第8,778,340号は、抗体を含む抗血管新生剤の使用を開示している。

Lengyelらへの米国特許第8,748,470号(カルバゾールブタン酸、アリールスルホンアミド、スルホニルチオフェン、4-ヒドロキシピリミジン、2,3-ジメチルインドール、ベンゾイルベンゼン、ビフェニル-アルカン酸、2-オキサゾール-アルカン酸、テトラヒドロピリミドン、ピリドン、ピラジノン、アリールカルボン酸、テトラゾール、トリアゾロピリミジノン、インドール、BMS480404((2S)-2-[2,3-ビス[(2-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]-2-ヒドロキシ酢酸)又はBMS309403(2-[2'-(5-エチル-3,4-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル)[1,1'-ビフェニル]-3-イル]オキシ]-酢酸)を含む脂肪酸結合性タンパク質インヒビター)。Clozelらへの米国特許第8,541,433号はマシテンタンの使用を開示している。Jensenらへの米国特許第8,362,072号は、BRCA1産生促進剤の使用を開示している。Kloogらへの米国特許第8,268,889号はファルネシルサリチル酸及び類縁体の使用を開示している。Coelingh Benninkらへの米国特許第7,968,514号は免疫原性ペプチドの使用を開示している。Chandrasekherらへの米国特許第7,323,164号は、インターロイキン24の使用を開示している。Chandrasekherらへの米国特許第7,074,575号は、インターロイキン19の使用を開示している。Millerらへの米国特許第6,237,307号は、2-フェニル-1-[4-(2-アミノエトキシ)-ベンジル]-インドール誘導体の使用を開示している。Howellらへの米国特許第5,597,798号は、タキソールと上皮成長因子との組合せの使用を開示している。Frederickによる米国特許出願公開第2014/0336150号は、カレニテシン(7-[(2'-トリメチルシリル)エチル]-20(S)カンプトテシン)の使用を開示している。Mooreらによる米国特許出願公開第2014/0315959号は、ベンジリデンベンゾヒドラジドの使用を開示している。Rocconiらによる米国特許出願公開第2014/0309184号は、白金含有剤を含む、別の薬物と組み合わせたSmoinヒビターの使用を開示している。Chanらによる米国特許出願公開第2014/0302174号は、ゲムシタビン、シスプラチン又はカルボプラチンと5-[2-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-3-(2,2-ジメチル-プロピル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イルアミンとの併用療法を開示している。Mooreらによる米国特許出願公開第2014/0275174号は、2-アミノ-4H-ナフト[1,2-b]ピラン-3-カルボニトリルの使用を開示している。Kuhnertrらによる米国特許出願公開第2014/0134169号は、D114アンタゴニストの使用を開示している。Chenによる米国特許出願公開第2013/0231286号は、プロラクチン受容体アンタゴニストの使用を開示している。Liuらによる米国特許出願公開第2013/0203861号は、シクロヘキセノン化合物の使用を開示している。Whitemanらによる米国特許出願公開第2012/0269827号は、CD56とのコンジュゲ-

10

20

30

40

50

トの使用を開示している。D a r n o w s k iによる米国特許出願公開第2012/0237502号は、3β-アセトキシ-17-(3-ピリジル)アンドロスター5, 16-ジエン、6-[(7S)-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-7-イル] -N-メチル-2-ナフタレンカルボキサミド、3β-ヒドロキシ-17-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) アンドロスター5, 16-ジエン又は6-[(7S)-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ [1, 2-c] イミダゾール-7-イル] -N-メチル-2-ナフタレンカルボキサミドなどの17, 20-リアーゼインヒビターの使用を開示している。W e i n r e i c hによる米国特許出願公開第2012/0183546号は、アンジオポエチン-2インヒビターの使用を開示している。S h e r m a nらによる米国特許出願公開第2010/0009330号は、4-ヨード-3-ニトロベンズアミドを含めた、P A R Pインヒビターの使用を開示している。U m e d aらによる米国特許出願公開第2009/0118271号は、(9S)-1-ブチル-9-エチル-9-ヒドロキシ-1H, 12H-ピラノ [3', 4': 6', 7'] インドリジノ [1', 2': 6, 5] ピリド [4, 3, 2-de] キナゾリン-2, 10, 13 (3H, 9H, 15H) -トリオン; (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-[2-(4-モルホリノ) エチル] -1H, 12H-ピラノ [3'', 4'': 6', 7'] インドリジノ [1', 2': 6, 5] ピリド [4, 3, 2-de] キナゾリン-2, 10, 13 (3H, 9H, 15H) -トリオン; (9S)-1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] -9-エチル-9-ヒドロキシ-1H, 12H-ピラノ [3'', 4'': 6', 7'] インドリジノ [1', 2': 6, 5] ピリド [4, 3, 2-de] キナゾリン-2, 10, 13 (3H, 9H, 15H) -トリオン; (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-フェネチル-1H, 12H-ピラノ [3'', 4'': 6', 7'] インドリジノ [1', 2': 6, 5] ピリド [4, 3, 2-de] キナゾリン-2, 10, 13 (3H, 9H, 15H) -トリオン; (9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-[2-(ピリジン-2-イル) エチル] -1H, 12H-ピラノ [3'', 4'': 6', 7'] インドリジノ [1', 2': 6, 5] ピリド [4, 3, 2-de] キナゾリン-2, 10, 13 (3H, 9H, 15H) -トリオン及び(9S)-9-エチル-9-ヒドロキシ-1-プロピル-1H, 12H-ピラノ [3'', 4'': 6', 7'] インドリジノ [1', 2': 6, 5] ピリド [4, 3, 2-de] キナゾリン-2, 10, 13 (3H, 9H, 15H) -トリオンなどの水溶性プロドラッグの使用を開示している。Y eらによる米国特許出願公開第2009/0099102号は、ギンコライドA及びBを含めた、ギンコライドの使用を開示している。Z e l d i sによる米国特許出願公開第2007/0299020号は、4-(アミノ)-2(2, 6-ジオキソ(3-ピペリジル)-イソインドリン-1, 3-ジオン)の使用を開示している。W h i t eらによる米国特許出願公開第2006/0058217号は、アンタラルミンの使用を開示している。K o y aらによる米国特許出願第2005/0272766号は、1-グリオキシルアミドインドリジンの使用を開示している。これらの特許及び特許出願公開は、それらの全体が参照により援用されている。

【実施例】

【0329】

本発明を以下の実施例により例示する。これらの実施例は例示目的のためにしか含まれておらず、本発明を限定することを意図するものではない。

(例1)

マウス異種移植片モデルを使用する非小細胞肺癌の処置におけるジアンヒドロガラクトールの *in vivo* 有効性

【0330】

背景

【0331】

ステージⅣの非小細胞肺癌（NSCLC）を有する患者の場合の総合的な生存期間の中央値は4カ月であり、1年及び5年生存率は、それぞれ、16%及び2%未満である。NSCLCは、手術、その後に、チロシンキナーゼインヒビター（TKI）（例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ）又は白金をベースとするレジメン（例えばシスプラチン）による処置によって、通常、処置される。TKIは、EGFR変異を有する患者の場合、転帰はかなりの改善をもたらした。しかしながら、重大な満たされていない医療的要求として、TKI抵抗性が出現し、白金をベースとする治療法による長期予後は不十分である。さらに、脳への転移の発生率は、不十分な予後を伴うNSCLCを有する患者では高い。

【0332】

ジアンヒドロガラクトールは、標的とするグアニンのN⁷においてDNAの鎖間架橋を媒介する、構造的に特有の二官能性アルキル化薬であり、こうして、作用機序がTKI及びシスプラチンとは異なる。ジアンヒドロガラクトールは血液脳関門をさらに通過し、腫瘍組織に蓄積する。ジアンヒドロガラクトールは、前臨床試験及び臨床試験において、単剤として及び他の処置レジメンとの組合せの両方で、NSCLCに対して活性があることを実証し、ジアンヒドロガラクトールは、薬物耐性NSCLC及び脳への転移を有するNSCLC患者にとっての治療選択肢となり得る。

【0333】

この実施例において報告されている検討の目的は、シスプラチンを含めた別の薬物と比較して、薬物耐性NSCLCの*in vivo*モデルにおけるジアンヒドロガラクトールの活性を評価することである。TKI抵抗性（H1975）又はTKI感受性（A549）のどちらかを源とする、皮下ヒト肺腺癌異種移植片腫瘍を有するRag2マウスを処置した。

【0334】

細胞系及び動物

【0335】

雌のRag2マウスにおいて、2種のヒトNSCLC細胞系であるA549（TKI感受性）及びH1975（TKI抵抗性）を異種移植片腫瘍モデルとして使用した。マウスは6～8週齢であり、18～23グラムの体重であった。1群当たり、10匹のマウスを使用した。以下に報告されている結果は、A549 NSCLC細胞系に関するものである。

【0336】

薬物

【0337】

シスプラチンは、5mg/kgの用量で通常の生理食塩水中で使用した。投与は静脈内とした。

【0338】

ジアンヒドロガラクトールは、1.5mg/kgから6mg/kgの注射について、0.9%塩化ナトリウム中で使用した。投与は腹腔内とした。

【0339】

検討の群分けは、以下の表1に示されている（「VAL083」がジアンヒドロガラクトールである）。

10

20

30

40

【表 1】

表 1

検討の群分け

群番号	群の名称	マウス数	TA/CA* 用量 (mg/kg)	投与経路	容量 (μ L/20g)	時間点/ スケジュール
1	未処置対照	10	-			
2	シスプラチン対照	10	5	i.v.	200	Q7D X 3
3	VAL-083 用量 1	10	1.5	i.p.	200	M, W, F X 3
4	VAL-083 用量 2	10	3	i.p.	200	M, W, F X 3
5	VAL-083 用量 3	10	6	i.p.	200	M, W, F X 3

* TA: 試験品(Test Article); CA: 対照品(Control Article)

【0340】

処置は、 $100\text{ mm}^3 \sim 150\text{ mm}^3$ の腫瘍体積で開始した。

【0341】

実験設計

【0342】

細胞調製及び組織培養 A549ヒト肺癌腫細胞系は、米国培養細胞系統保存機関 (American Type Culture Collection) (カタログ番号# CCL-185) から得た。この細胞は、ATCCの元のバイアルから凍結した実験室用保存液の凍結バイアルから始め、液体窒素中に維持した。細胞は3～10の継代数で培養し、80%～90%の集密度を使用した。細胞は、5%CO₂の環境中、37℃で、10%のウシ胎児血清及び2mL L-グルタミンを補給したRPMI 1640中で増殖させた。細胞は1週間に1回、1:3～1:8の分割比で継代して、拡張させた。

【0343】

細胞調製及び皮下 (s. c.) 接種のための収穫に関しては、カルシウム又はマグネシウムを含まないハanks平衡塩溶液を用いて、細胞を手短に1回、洗浄した。新しいトリプシン/EDTA溶液 (EDTA四ナトリウムを含む0.25%トリプシン) を加え、フラスコを水平に寝かせて、細胞がトリプシン/EDTAにより覆われるのを確実にし、余分のトリプシン/EDTAを吸引した。これらの細胞を数分間、37℃で、休ませた。これらの細胞を、細胞層が分散するまで倒立顕微鏡で観察し、新しい培地を加え、50 μ Lの細胞懸濁液を採取し、トリプシンブルーと混合 (1:1) し、これらの細胞を計数して、細胞生存率をCellometer Auto T4を使用することによって評価した。細胞を200 $\times$ gで7分間、遠心分離にかけ、上澄み液を吸引した。細胞を成長培地中で再懸濁し、100 $\times$ 10⁶個細胞/mLの濃度を得た。接種に関しては、5 $\times$ 10⁶個の細胞を、1:1のMatrigel中、マウス当たり50 μ Lの注射容量で使用した。

【0344】

腫瘍細胞の埋込み 0日目に、腫瘍細胞を28ゲージのニードルを使用して、Matrigel中に50 μ Lの容積でマウスの皮下に埋め込んだ。腫瘍細胞の注射はマウスの背中にした。マウスを腫瘍体積に基づいた群に、無作為に割り当てた。無作為化の前の腫瘍体積の平均は、1～5の群について、それぞれ、89.15mm³、86.08mm³、95.49mm³、87.15mm³及び81.76mm³であった。

【0345】

用量投与 ジアンヒドロガラクトール (DAG) は、バイアル当たり40mgのDAGで凍結乾燥した生成物として供給した。投与に関しては、注射用の0.9%塩化ナトリウム5mL、米国薬局方 (生理食塩水) を8mg/mLの濃度を有するDAG溶液となるように加えた。この保存溶液は、室温で4時間、又は4℃で24時間、安定であった。さらなる希釈を行い、0.9mg/mL (0.18mg/マウスを0.2mLで投与する場合; 8mg/mLの再構成溶液から希釈); 0.45mg/mL (0.2mLで0.09

10

20

30

40

50

mg / マウスの投与の場合 ; 0.9 mg / mL 溶液の 1 対 2 希釈) 、及び 0.225 mg / mL (0.2 mL で 0.045 mg / マウスの投与 ; 0.45 mg / mL の溶液の 1 対 2 希釈) の注射溶液を調製した。

【0346】

静脈内注射 28 ゲージのニードルを使用して、個々のマウスの重量に基づいて、動物に処方した用量 (mg / kg) を投与するため、マウスに必要な容積で注射した。注射容量は、20 g のマウスについて 200 μ L とした。静脈内注射中、マウスは短時間 (30 秒未満) 、抑制した。静脈内注射用の静脈の拡張は、1 ~ 2 分の時間、加熱ランプ下で動物を保持することによって達成した。

【0347】

腹腔内注射 マウスを個別に秤量し、指定した注射濃度で体重に従い、腹腔内注射した (表 1 を参照されたい) 。この注射容量は、20 g のマウス当たり 200 μ L に基づいた。腹部の表面を 70 % イソプロピルアルコールで拭き取り、注射部位を清潔にした。

【0348】

データ収集

【0349】

腫瘍のモニタリング 腫瘍成長は、ノギスを用いて腫瘍寸法を測定することによりモニタリングし、処置の 1 日目に開始した。腫瘍の長さ及び幅の測定は毎週、月曜日、水曜日及び金曜日に得た。腫瘍体積は、腫瘍の長い方の軸として定義する長さ (mm) を用いて、式 $L \times W^2 / 2$ により算出した。動物は腫瘍測定時に秤量した。腫瘍は最大 800 mm³ まで成長させた後、終了した。

【0350】

動物は全て、差異を伴う CBC (全血球算定) のために、終了時に心穿刺により血液を採取した。未処置対照と群 4 又は 5 (ジアンヒドロガラクトール処置群) との間の統計的有意性 ($p < 0.05$) は、CBC 分析の場合、ヘモグロビン (g / L) について見出された。層別解析を行った。しかしながら、対照マウスでさえも、白血球 (WBC) 数が低い (株が免疫無防備状態にあるためであり、これは WBC 生成に影響を及ぼすと思われる) ことに留意されたい。WBC の場合、統計的有意性 ($p < 0.05$) は、リンパ球及び好酸球について観察された。CBC / 層別解析の場合、対照の腫瘍を有していない動物 (マウス ID 番号対照 1 及び対照 2) と未処置対照である腫瘍を有する動物 (群 1 ; マウス ID 番号 1 ~ 10) との間に差異はなかった。

【0351】

動物の観察

【0352】

臨床観察 動物は全て、投与後、並びに処置前及び処置期間中、少なくとも 1 日 1 回、必要とみなされる場合、それより頻繁に、罹患率及び死亡率について観察した。特に、健康障害の徴候は、体重減少、食欲の変化、並びに変化のあった足取り、嗜眠及びストレスの著しい現れなどの挙動の徴候に基づいた。重症な毒性又は腫瘍に関連する疾病の徴候が見られた場合、これらの動物にはイソフルランを過剰投与し、次いで CO₂ により窒息させて終了し、検死を行い、別の毒性の徴候を評価した。以下の器官を試験した。肝臓、胆嚢、脾臓、肺、腎臓、心臓、腸、リンパ節及び膀胱。いかなる異常な知見にも着目した。

【0353】

この方法を精査し、University of British Columbia の動物実験委員会 (IACC) によって承認を受けた。動物の収容及び使用は、Canadian Council on Animal Care Guideline に従った。

【0354】

ジアンヒドロガラクトール (「VAL083」) 及びシスプラチンの投与に関するまとめを以下の表 2 ~ 3 に示す。

10

20

30

40

【表 2】

表 2

ジアンヒドロガラクトールの投与

群番号	処置	用量 mg/kg	マウス/群	平均体重 g	濃度 mg/ml	注射量 ml/20g	総量 ml	総量 mg	保存液 ml	生理食塩水 ml
VAL-083 保存液濃度		0.80 * mg/ml								
3	VAL-083	1.5	10	20.0	0.150	0.200	3.00	0.450	0.563	2.438
4	VAL-083	3.0	10	20.0	0.300	0.200	3.00	0.900	1.125	1.875
5	VAL-083	6.0	10	20.0	0.600	0.200	3.00	1.800	2.250	0.750
合計							9.00	3.150	3.938	

10

【表 3】

表 3

シスプラチンの投与

群番号	処置	用量, mg/kg	マウス/群	平均体重, g	濃度, mg/mL	注射量, ml/20 g	総量, mL	総量, mg	保存液 mL	生理食塩水, mL
シスプラチン 対照	シスプラチン	5.0	10	20.0	0.500	0.200	3.00	1.500	1.500	1.500

20

【0355】

結果及び結論

【0356】

結果が図1～2に示されている。

【0357】

図1は、500万個のA549細胞を皮下接種した後の、雌Rag2マウスの体重を示すグラフである。体重は、実施例の結果について、x軸上の接種後日数に対してY軸上に示されている。実施例の図1～2において、黒丸は未処置対照であり、黒四角はシスプラチン対照であり、黒三角は1.5mg/kgのジアンヒドロガラクトールであり、黒三角は3.0mg/kgのジアンヒドロガラクトールであり、黒菱形は6.0mg/kgのジアンヒドロガラクトールである。

30

【0358】

図1の結果によれば、シスプラチン5mg/kg（群2）及びジアンヒドロガラクトール6mg/kg（群5）により処置されたマウスにおいて体重減少が観察された。群5の処置は、相当な体重減少のため、3回の投薬後に停止した。体重は、平均±S.D.として示す。

【0359】

図2は、実施例の結果について、A549腫瘍を有する雌のRag2マウスに関する腫瘍体積（平均±S.E.M.）を示すグラフであり、x軸上の接種後日数に対してY軸上が腫瘍体積である。図2の上部パネルは、検討の全期間のマウス全てを示している。図2の下部パネルは、70日目（未処置対照群の場合、最後の日）までのマウス全てを示している。

40

【0360】

結果をまとめると、マウスに、未処置対照（群1）、シスプラチン5mg/kg、Q7D×3i.v（群2）又はジアンヒドロガラクトール1.5mg/kg i.p.（群3）、3mg/kg（群4）及び6mg/kg（群5）を、3週間、月曜日、水曜日、金曜日に投与し、腫瘍体積を毎週3×、測定し、図2にまとめている。上部のパネルは、全ての動物に関する腫瘍体積を示しており、下部のパネルは、70日目までの動物の結果を

50

示している。70日目の検討時に残っている動物数は、2/10（群1）、6/10（群2）、7/10（群3）、6/10（群4）及び8/10（群5）であったことに留意されたい。群1～5の場合、200mm³の平均腫瘍体積が、それぞれ43、49、45、42及び54日目に観察された。群1～4の場合、それぞれ56、66、67及び81日目に、400mm³の平均腫瘍体積に達した。群1～4の場合の倍加時間は、それぞれ13、17、22及び39であった。ジアンヒドロガラクトール3mg/kgを投与した動物では、未処置対照と比べて、26日の腫瘍成長の遅延が観察された。シスプラチン5mg/kgのポジティブ対照は、比較すると、わずか4日だけの腫瘍成長の遅延しかなかった。

【0361】

投与量の忍容性に関する、6mg/kgのジアンヒドロガラクトールにより、マウスの相当な体重減少及び罹患率がもたらされ、9回の計画された投薬のうちの3回しか行われなかった。投与量5mg/kgのシスプラチンは、1匹のマウスが最後の投薬を受けることができなかったのも、MTDにやはり近いものとして行うことができる。

【0362】

結論として、5mg/kgのシスプラチンと比べると、3mg/kgの投与量のジアンヒドロガラクトールの投与は、相当な腫瘍成長の遅延をもたらした。

（例2）

化学抵抗性非小細胞肺癌に関する新規処置としてのジアンヒドロガラクトールの使用

【0363】

WHOは、肺癌の発生率が2025年までに毎年、100万の症例を超える恐れがあり、非小細胞肺癌（NSCLC）は新規に診断された症例の最大90%となることを予測している。ステージIVのNSCLCを有する患者の場合の総合的な生存期間の中央値は4カ月である一方、1年及び5年生存率は、それぞれ、16%及び2%未満である。転移性NSCLCは、チロシンキナーゼインヒビター（TKI）（例えば、ゲフィチニブ）又は白金をベースとするレジメン（例えばシスプラチン）のどちらかによって、通常、処置される。TKIは、EGFR変異を有する患者の場合、転帰はかなりの改善をもたらした。しかしながら、重大な満たされていない医療的要求として、TKI抵抗性が出現し、白金をベースとする治療法による長期予後は不十分である。さらに、脳への転移の発生率は、不十分な予後を伴うNSCLCを有する患者では高い。特に、NSCLCは、中国では、診断された肺癌症例の約90%に相当する。

【0364】

ジアンヒドロガラクトールは、グアニンのN7を標的とするDNA鎖間架橋を媒介する、構造的に特有の二官能性アルキル化薬であり、こうして、メカニズムがTKI及びシスプラチンとは異なる。ジアンヒドロガラクトールは、中国において肺癌の処置に承認され、米国では、かつてNCIによる支援を受けた臨床試験においてNSCLCに対する活性が立証されている。しかしながら、シスプラチンと比べた、及びTKI抵抗性NSCLCにおけるジアンヒドロガラクトールの有効性に関する具体的な疑問は、本発明者らの知る限り、以前には対処されてこなかった。さらに、ジアンヒドロガラクトールは血液脳関門を通過し、腫瘍組織に蓄積する。ジアンヒドロガラクトールは、前臨床及び臨床試験において、NSCLCに対して活性があることを実証し、ジアンヒドロガラクトールは、薬物耐性NSCLC及び脳転移を有するNSCLC患者にとっての治療選択肢となり得ることを示唆している。標準の同一遺伝子線維肉腫マウスモデル（C3HマウスにおけるRIF-1細胞系）における並行試験の場合、ジアンヒドロガラクトールは、腫瘍成長の遅延の点でシスプラチンより優れていることを実証した。ジアンヒドロガラクトール（10mg/kg）の単回IP注射により処置されたマウスの場合、腫瘍成長は対照と比べて5.6日遅延し、対して、単回投与量のシスプラチン（4mg/kg）により処置されたマウスの場合、1.5日であった。ジアンヒドロガラクトールとシスプラチンとの組合せ処置により、8.7日の成長遅延による相加効果を超えるものが生じた。

【0365】

NSCLCにおける、シスプラチンを用いる相乗効果に関する新規データを組み合わせた、ジアンヒドロガラクトール活性を示す以前の臨床研究により、ジアンヒドロガラクトールは脳への転移を有するNSCLC及び化学抵抗性NSCLCに対する有望な代替となる。

【0366】

シスプラチン又はオキサリプラチンと組み合わせた、*in vitro*でのジアンヒドロガラクトールの細胞毒性作用は、NSCLC細胞系A549及びH1975で試験した。これらの結果により、両方の細胞系において、ジアンヒドロガラクトールとシスプラチン又はオキサリプラチンとの組合せに相加効果及び相加効果を超えるものが示される。

10

【0367】

*in vivo*での2つの別々の研究において、本発明者らは、EGFR-TKI抵抗性NSCLCの*in vivo*モデルにおいて、シスプラチンと比較したジアンヒドロガラクトールの活性を評価した。TKI感受性(A549)又はTKI抵抗性(H1975)のどちらかを源とする、皮下ヒト肺腺癌異種移植片腫瘍を有するRag2マウスを処置した。ジアンヒドロガラクトールは、*i.p.*で、3週間、3回/週で投与し、ジアンヒドロガラクトールの腫瘍成長を制御する*in vivo*効力をシスプラチン(5mg/kg)と比較した。対照処置として生理食塩水を使用した。疾患進行は、腫瘍体積、臨床観察及び体重測定によって評価した。CBC/層別解析のために血液試料を解析して、骨髄抑制又は血液化学における他の変化を評価した。

20

【0368】

A549細胞の場合、ジアンヒドロガラクトール3mg/kgにより処置した動物では、対照に比べて26日の腫瘍成長の遅延が観察され、それに対して、シスプラチンにより処置されたマウスの場合、4日の遅延であった。ジアンヒドロガラクトール3mg/kgで処置された動物では、68日目の平均腫瘍体積は、対照と比べて著しく低下した($p=0.001$)。

【0369】

H1975細胞の場合、4mg/kgの群では、相当な体重減少によりジアンヒドロガラクトールを6回投与した後に処置を停止し、これらのマウスは速やかに回復した。4mg/kgのジアンヒドロガラクトールにより処置されたマウスにおける生存期間の中央値は、他の処置群及び対照群の全ての場合、31日であったことに比べて41日であった。ジアンヒドロガラクトール4mg/kgで処置された動物では、31日目の平均腫瘍体積は、対照と比べて著しく低下した($p=0.004$)。

30

【0370】

方法

【0371】

*in vivo*モデル

【0372】

接種用の細胞数は、A549細胞の場合、動物当たり50µLの注射容量中で、 5×10^6 個の細胞とした。接種用の細胞数は、H1975細胞の場合、動物当たり50µLの注射容量中で、 2×10^6 個の細胞とした。

40

【0373】

100~150mm³の平均腫瘍体積で処置を開始した。

【表 4】

表 4
ジアンヒドロガラクトールの有効性を試験するための処置プロトコル

群名	投与量 (mg/kg), A549	投与量 (mg/kg), H1975	マウス数	投与経路	容量 (μ L/20 g)	時間点 スケジュール
1. 未処置			10	n/a	n/a	n/a
2. シスプラチン	5.0	5.0	10	i.v.	200	Q7D $\times$ 3
3. ジアンヒドロ ガラクトール	1.5	2.0	10	i.p.	200	M, W, F $\times$ 3
4. ジアンヒドロ ガラクトール	3.0	3.0	10	i.p.	200	M, W, F $\times$ 3
5. ジアンヒドロ ガラクトール	6.0	4.0	10	i.p.	200	M, W, F $\times$ 3

【0374】

シスプラチン 5 mg/kg (群 2) 及びジアンヒドロガラクトール 4 mg/kg (群 5) により処置されたマウスにおいて体重減少が観察された。4 mg/kg の群では、相

【0375】

In vitro モデル

【0376】

シスプラチンと組み合わせた、in vitroでのジアンヒドロガラクトールの活性をNSCLC細胞系A549及びH1975で試験した。個々の薬剤のIC₁₀₋₃₀濃度を使用して、細胞をジアンヒドロガラクトール及びシスプラチン又はオキサリプラチンにより同時に処置し、細胞毒性を比色MTTアッセイにより5日目にモニタリングした。P値は、処置組合せについて、実験値対予期される相加値の学生t検定

【0377】

腫瘍成長阻害 (TGI) は、式 (1) によって計算した：

$$TGI = (68 \text{ 日目の対照の } TV - \text{開始時の対照の } TV) - (68 \text{ 日目の } tx \text{ の } TV - \text{開始時の } tx \text{ の } TV) \times 100\% / (68 \text{ 日目の対照の } TV - \text{開始時の対照の } TV)$$

(1)

【0378】

腫瘍成長の遅延 (TGD) は、式 (2) によって計算した：

$$TGD = tx \text{ の } DT - \text{対照の } DT$$

(2)

【0379】

これらの計算に関して、TVは腫瘍体積であり、txは処置であり、intは開始時であり、DTは、平均腫瘍体積が、A549の場合、200 mm³から400 mm³、又はH1975の場合、300 mm³から600 mm³になる倍加時間である。MTVは平均腫瘍体積 (mm³) であり、TCRは腫瘍対照比である。

【0380】

結果

【0381】

TKI感受性細胞であるA549に関する結果を表5及び図3に示す。図3及び表5において示されている通り、3 mg/kgのジアンヒドロガラクトールの場合に、有意な

生存利益が観察された。図 3 は、A 5 4 9 (T K I 感受性) 細胞に関して、5 m g / k g のシスプラチン、並びに 1. 5 m g / k g 及び 3. 0 m g / k g のジアンヒドロガラクトールの効果を比較する、雌の R a g 2 マウスの A 5 4 9 (T K I 感受性) 細胞の i n v i v o モデルにおける、カプラン-マイヤー生存プロットを示している。ログランク統計検定 (マントルーコックス) を行い、p 値が 0. 0 4 4 6 であることが示され、これは、生存曲線間に有意な差異があることを示している。3 m g / k g のジアンヒドロガラクトールで処置した動物では、未処置対照と比べて 2 6 日の腫瘍成長の遅延が観察され、それに対して、5 m g / k g のシスプラチンであるポジティブ対照は、未処置対照に比べて、腫瘍成長の遅延は 4 日であった。ジアンヒドロガラクトール 3 m g / k g で処置された動物 (p = 0. 0 0 1) では、6 8 日目の平均腫瘍体積は、未処置対照と比べて著しく低下した。これらの観察は、シスプラチンが統計的に有意な利益を獲得しない活性をジアンヒドロガラクトールが維持していることを示唆している。

【表 5】

表 5
A549 モデルにおける群 1~4 に関する分析パラメータ

処置	68 日目の MTV*	68 日目の TCR*	TGD (日)	TGI (%)	P 値**	生存の中央値 (日)
対照	638	1	0	0	n/a	69
シスプラチン, 5 mg/kg	460	0.72	4	29%	0.059	72
ジアンヒドロ ガラクトール, 1.5 mg/kg	440	0.69	9	32%	0.069	73.5
ジアンヒドロ ガラクトール, 3 mg/kg	303	0.47	26	55%	0.001	82

【0 3 8 2】

* * は、未処置対照と比べた、処置の 6 8 日目における腫瘍体積の対応のない t 検定に関する結果を示している。

【0 3 8 3】

T K I 抵抗性細胞である H 1 9 7 5 に関する結果を表 6 及び図 4 に示す。図 4 及び表 6 において示されている通り、4 m g / k g のジアンヒドロガラクトールの場合に、有意な生存利益が観察された。図 4 は、H 1 9 7 5 (T K I 抵抗性) 細胞に関して、5 m g / k g のシスプラチン、並びに 2 m g / k g、3 m g / k g 及び 4 m g / k g のジアンヒドロガラクトールの効果を比較する、雌の R a g 2 マウスの H 1 9 7 5 (T K I 抵抗性) 細胞の i n v i v o モデルにおける、カプラン-マイヤー生存プロットである。4 m g / k g のジアンヒドロガラクトールにより処置されたマウスの場合の生存期間の中央値は、他の処置及び対照群の全ての場合、3 1 日であったことに比べて 4 1 日であった。ログランク統計検定 (マントルーコックス) を行い、p 値が 0. 0 0 0 9 であることが示され、これは、生存曲線間に有意な差異があることを示している。ジアンヒドロガラクトール 4 m g / k g で処置された動物では、3 1 日目の平均腫瘍体積は、対照 (p = 0. 0 0 4) と比べて著しく低下した。これらの観察は、T K I 抵抗性設定の場合でさえも、シスプラチンが統計的に有意な利益を獲得しない活性をジアンヒドロガラクトールが維持していることを示唆している。

【表 6】

表 6
H1975 モデルにおける群 1～5 に関する分析パラメータ

処置	31 日目の MTV*	31 日目の TCR*	P 値**	生存の中央値 (日)
対照	459	1	n/a	31
シスプラチン, 5 mg/kg	381	0.83	0.102	31
ジアンヒドロガラクトール, 2 mg/kg	396	0.87	0.490	31
ジアンヒドロガラクトール, 3 mg/kg	383	0.84	0.769	31
ジアンヒドロガラクトール, 4 mg/kg	262	0.57	0.404	41

【0384】

* * は、未処置対照に比べた、処置の 31 日目における腫瘍体積の対応のない t 検定に関する結果を示している。

【0385】

個別の、抗癌活性の標準 *in vivo* モデルにおいて、VAL-083 は腫瘍成長の遅延の点でシスプラチンより優れていた。マウスに、シスプラチン、ジアンヒドロガラクトール又はジアンヒドロガラクトールのいずれかを単回 I. P. 注射し、次いで直後にシスプラチンにより処置した。標準の同一遺伝子線維肉腫マウスモデル (C3Hマウスにおける RIF-1 細胞系) における並行試験の場合、興味深いことに、ジアンヒドロガラクトールとシスプラチンとの組合せ処置により、8.65 日の成長遅延による相加効果を超える作用が生じた。結果を表 7 に示す。

【表 7】

表 7

処置	投与量(mg/kg)	4×の腫瘍サイズの中央値になるまで の日数	腫瘍遅延 (日)
未処置	n/a	6.29	0.00
シスプラチン	4	7.75	1.45
ジアンヒドロガラクトール	10	11.45	5.16
ジアンヒドロガラクトール + シスプラチン	10 + 4	14.94	8.65

【0386】

追加の *in vitro* 研究を行い、単独のジアンヒドロガラクトール、又はシスプラチン (A) 若しくはオキサリプラチン (B) との組合せの細胞毒性作用を調査した。図 5 は、*in vitro* での A549 NSCLC 細胞に対する、単独のジアンヒドロガラクトール、又はシスプラチン (図 5 A) 若しくはオキサリプラチン (図 5 B) と一緒にの細胞毒性作用を示している。データは、平均 ± SE として示されている。図 6 は、*in vitro* での H1975 NSCLC 細胞に対する、単独のジアンヒドロガラクトール、又はシスプラチン (図 6 A) 若しくはオキサリプラチン (図 6 B) と一緒にの細胞毒性作用を示している。データは、平均 ± SE として示されている。

【0387】

シスプラチン又はオキサリプラチンの一方と組み合わせたジアンヒドロガラクトールは、TKI 抵抗性 (H1975) 及び TKI 感受性 (A549) NSCLC 細胞の両方に対して、相加効果を超える細胞毒性作用を有する。これらの結果は、*in vivo* で観察された結果と同様に、ジアンヒドロガラクトールと白金をベースとする治療法との組合せに相乗的利益がある可能性があることを支持している。

【0388】

10

20

30

40

50

総合すると、これらの結果により、TKI感受性とTKI抵抗性腫瘍モデルの両方において、ジアンヒドロガラクトールはシスプラチンより優れており、シスプラチンと組み合わせると相乗効果を有することが示唆され、且つTKI抵抗性NSCLCにおける臨床的可能性を示唆している。特に、白金をベースとするレジメンに少し又は効果がある条件下では、ジアンヒドロガラクトールは活性を維持している。さらに、ジアンヒドロガラクトールは、*in vitro*でのTKI感受性(A549)及びTKI抵抗性(H1975)NSCLC細胞系の両方において、シスプラチン又はオキサリプラチンと組み合わせた場合に超相加効果を有する。さらに、シスプラチンと一緒にしたジアンヒドロガラクトールは、*in vivo*での相加効果よりも優れている。

【0389】

総合すると、これらの結果により、白金をベースとする治療法及びTKIをベースとする治療法に成功しなかったNSCLC患者に対する実現可能な処置選択肢として、ジアンヒドロガラクトールがあることが裏付けられ、新規に診断された患者における白金をベースとする併用療法の一部として、利益をもたらす可能性があることを支持している。

(例3)

細胞系に関するさらなる結果

【0390】

背景

【0391】

ステージIVの非小細胞肺癌(NSCLC)を有する患者の場合の総合的な生存期間の中央値は4カ月であり、1年及び5年生存率は、それぞれ、16%及び2%未満である。NSCLCは、手術、その後、チロシンキナーゼインヒビター(TKI)又は白金をベースとするレジメン(例えばシスプラチン)による処置によって、通常、処置される。TKIは、EGFR変異を有する患者の場合、転帰はかなりの改善をもたらした。しかしながら、重大な満たされていない医療的要求として、TKI抵抗性が出現し、白金をベースとする治療法による長期予後は不十分である。ジアンヒドロガラクトールは、グアニンのN⁷においてDNA鎖間架橋を媒介する、構造的に特有の二官能性アルキル化薬であり、こうして、作用機序がTKI及びシスプラチンとは異なる。ジアンヒドロガラクトールは、前臨床及び臨床試験において、NSCLCに対して活性があることを実証し、ジアンヒドロガラクトールは、薬物耐性NSCLCにとっての治療選択肢となり得る。ジアンヒドロガラクトールは、中国において肺癌の処置に承認されている。しかしながら、シスプラチン、及びシスプラチンとの組合せと比べた、TKI抵抗性NSCLCにおけるジアンヒドロガラクトールの有効性に関する具体的な疑問は、本発明者らの知る限り、依然として検討されていない。この検討の目的は、TKI抵抗性及びTKI感受性NSCLCにおいて、シスプラチン、及びシスプラチンとの組合せと比べたジアンヒドロガラクトール活性を調査することである。

【0392】

方法

【0393】

シスプラチンと組み合わせた、*in vitro*でのジアンヒドロガラクトールの活性は、NSCLC細胞系A460で試験した。Compusynの一定比プロトコルに従い、細胞をある範囲の濃度のジアンヒドロガラクトール及びシスプラチンにより同時に処置し、細胞毒性を比色MTTアッセイにより5日目にモニタリングした。シスプラチンと比べたジアンヒドロガラクトールの*in vivo*活性は、TKI感受性(A549)又はTKI抵抗性(H1975)を源とするものの一方の異種移植片腫瘍を有するRag2マウスで試験した。

【0394】

皮下ヒト肺腺癌腫瘍について、2種のヒトNSCLC細胞系であるA549及びH1975を試験し、ジアンヒドロガラクトールをi.p.で3週間、3回/週で投与した。疾患進行は、腫瘍体積、臨床観察及び体重測定によって評価した。

10

20

30

40

50

【0395】

結果

【0396】

H460の場合、予備結果により、細胞毒性活性が、ジアンヒドロガラクトール+シスプラチンの組合せの場合の相加効果を超えた（組合せ指数<0.7）。

【0397】

A549の場合、ジアンヒドロガラクトール3mg/kgで処置された動物（p=0.001）では、68日目の平均腫瘍体積は、未処置対照と比べて著しく低下した。未処置対照と比べて、ジアンヒドロガラクトール3mg/kgで処置した動物において、26日の腫瘍成長の遅延が観察された。ポジティブ対照である5mg/kgのシスプラチンは、未処置対照と同等の、4日の腫瘍成長の遅延をもたらした。

10

【0398】

H1975の場合、ジアンヒドロガラクトール4mg/kgで処置された動物（p=0.004）では、31日目の平均腫瘍体積は、未処置対照と比べて著しく低下した。4mg/kgのジアンヒドロガラクトールにより処置されたマウスの場合の生存期間の中央値は、5mg/kgのシスプラチンの場合と未処置対照の場合の両方が31日であったことに比べて、41日であった。

【0399】

結論

【0400】

20

結論として、ジアンヒドロガラクトールは、NSCLC異種移植片モデルにおいてかなり有効であり、予備*in vitro*研究により、シスプラチンと組み合わせたジアンヒドロガラクトールは相乗活性を有することを示唆している。

(例4)

卵巣癌系列に対する細胞毒性活性を有するジアンヒドロガラクトール

【0401】

ジアンヒドロガラクトールは卵巣癌の細胞系に対してかなりの細胞毒性活性を有する。

【0402】

図7は、*in vitro*でのジアンヒドロガラクトールにより処置された卵巣腫瘍細胞系パネルにおける用量-応答曲線を示すグラフである。この卵巣腫瘍パネル系は、以下の通りである：黒丸はA2780であり、黒正方形は2780-CP16であり、黒三角はOVCAR-10であり、黒逆三角はHEYであり、黒菱形はOVCAR-433である。用量-応答曲線は、5日間のMTTアッセイを使用して行い、細胞生存率を決定した。A2780はシスプラチン感受性モデルである一方、他の4つの細胞系はシスプラチン抵抗性である。細胞系2780-CP16はA2780に由来するシスプラチン抵抗性が引き出されたものである。これらの細胞系の一部の特性は、どちらも参照により本明細書に援用される、G. S. Hagopianら、「シスプラチン抵抗性卵巣細胞系におけるp53の発現：新規白金類縁体（1R, 2R-ジアミノシクロヘキサン）（trans-ジアセタト）（ジクロロ）-白金（IV）による調節（Expression of p53 in Cisplatin-Resistant Ovarian Cell Lines: Modulation with the Novel Platinum Analog（1R, 2R-Diaminocyclohexane）（trans-diacetato）（dichloro）-platinum（IV））」Clin. Cancer Res. 5巻：655～663頁（1999年）及びZ. H. Siddikら「シスプラチン抵抗性細胞系におけるシスプラチン及びX線によるp53導入の独立経路（Independent Pathways of p53 Induction by Cisplatin and X-Rays in a Cisplatin-Resistant Cell Line）」Cancer Res. 58巻：698～703頁（1998年）に開示されている。

30

40

50

【0403】

図7のデータが、野生型 p 5 3 ヒト卵巣腫瘍パネルにおけるジアンヒドロガラクトール (DAG) の IC_{50} に関して、表8に示されている。

【表8】

表8

野生型 p53 ヒト卵巣腫瘍パネルにおける

ジアンヒドロガラクトールの IC_{50}

卵巣腫瘍のモデル		
wt-p53	DAG IC_{50} (μM)	
細胞系	平均	SE
A2780	0.54	0.046
2780-CP	2.2	0.289
Ovcar-10	3.6	0.173
Hey	2.1	0.289
OVCA-433	2.3	0.058
N = 3		

10

20

【0404】

図8は、野生型 p 5 3 ヒト卵巣腫瘍パネルにおける、ジアンヒドロガラクトール (「DAG」)、シスプラチン (「cis-Pt」) 及びオキサリプラチン (「Oxali-Pt」) の *in vitro* での細胞毒性を示すグラフである。野生型 p 5 3 卵巣腫瘍細胞に対する、ジアンヒドロガラクトール、シスプラチン及びオキサリプラチンの相対活性 (IC_{50}) が示されている。

30

【0405】

図9は、*in vitro* での野生型 p 5 3 ヒト卵巣腫瘍パネルにおける、ジアンヒドロガラクトール、並びに白金薬であるシスプラチン及びオキサリプラチンの抵抗性係数を示すグラフである。抵抗性係数は、A 2 7 8 0 に対して示されている。ジアンヒドロガラクトール及び白金薬の活性は感受性 A 2 7 8 0 モデルに対して正規化した。このグラフにより、抵抗性腫瘍モデルは、シスプラチンに対して10～30倍の抵抗性、オキサリプラチンに対して2～5倍の抵抗性、及びジアンヒドロガラクトールに対して4～7倍の抵抗性であることが示される。したがって、シスプラチン抵抗性野生型 p 5 3 卵巣腫瘍モデルは、オキサリプラチン及びジアンヒドロガラクトールに一部の交差抵抗性しか実証していない。

40

【0406】

したがって、この実施例の結論は、シスプラチンに対して実質的な抵抗性を実証した卵巣腫瘍でさえも、ジアンヒドロガラクトールは有意な細胞毒性作用を示すということである。

(例5)

NSCLC腫瘍モデルに対する細胞毒性検討

【0407】

表9は、ヒトNSCLCのいくつかの細胞系における、ジアンヒドロガラクトール (DAG)、並びに白金薬であるシスプラチン及びオキサリプラチンの細胞毒性を示してい

50

る。この細胞系は、野生型 p 5 3 を有する細胞系、変異体 p 5 3 を有する細胞系、及び p 5 3 がノックアウト（「ヌル」）された細胞系を含む。これらの細胞系の特性は、参照により本明細書に援用される、F. Bunz ら、「DNA 損傷後の G₂ 停止を持続するための p 5 3 及び p 2 1 の必要性（Requirement for p 5 3 and p 2 1 to Sustain G₂ Arrest After DNA Damage）」Science 282 巻：1497～1501 頁（1998 年）において記載されている。

【表 9】

表 9

		NSCLC腫瘍モデル					
細胞系	p53株	IC50 (μM)					
		シスプラチン		オキサリプラチン		DAG	
		平均	SE	平均	SE	平均	SE
H460	wt	0.45	0.052	0.36	0.014	0.49	0.050
A549	wt	0.74	0.106	0.57	0.059	1.76	0.314
H838	wt	1.18	0.092	2.63	0.041	4.62	0.421
H226	wt	1.82	0.156	0.82	0.023	6.11	0.984
H1975	mu	0.45	0.049	0.51	0.031	0.90	0.152
SkLU1	mu	0.89	0.019	2.02	0.473	2.72	0.022
H2122	mu	1.07	0.123	1.42	0.066	2.84	0.304
H157	mu	2.16	0.136	2.04	0.128	4.48	0.415
H1299	null	1.20	0.073	0.64	0.037	2.37	0.120
N = 3							

【0408】

図 10 は、in vitro でヒト NSCLC 腫瘍パネルにおける、シスプラチンの細胞毒性、及び相対抵抗性を示すグラフである。使用した細胞系は、H460、A549、H838 及び H226（これらは野生型 p 5 3 を有する）、H1975、SkLU1、H2122 及び H157（これらは、変異 p 5 3 を有する）、及び H1229（これは、ヌル p 5 3 を有する）である。H460 はシスプラチンに感受性があるとみなされる。他の細胞系は、H1975 を除き、シスプラチンに抵抗性があるとみなされる。一部は、オキサリプラチンに対して比較的より高い感受性がある。

【0409】

図 11 は、in vitro でヒト NSCLC 腫瘍パネルにおける、オキサリプラチンの細胞毒性、及び相対抵抗性を示すグラフである。使用した細胞系は、H460、A549、H838 及び H226（これらは野生型 p 5 3 を有する）、H1975、SkLU1、H2122 及び H157（これらは、変異 p 5 3 を有する）、及び H1229（これは、ヌル p 5 3 を有する）である。

【0410】

図 12 は、in vitro でヒト NSCLC 腫瘍パネルにおける、DAG の細胞毒性、及び相対抵抗性を示すグラフである。使用した細胞系は、H460、A549、H838 及び H226（これらは野生型 p 5 3 を有する）、H1975、SkLU1、H2122 及び H157（これらは、変異 p 5 3 を有する）、及び H1229（これは、ヌル p 5 3 を有する）である。

【0411】

図 13 は、遺伝子操作された HCT-116 腫瘍モデルに対する、ジアンヒドロガラクトクトール（「DAG」）、並びに白金薬であるシスプラチン（「cis-Pt」）及びオキサリプラチン（「Oxali-Pt」）の in vitro で細胞毒性を示すグラフである。p 5 3 状態に対する活性の依存性をよりよく探索するため、分子的に操作された

結腸直腸HCT-116モデルを使用した。これらの同室遺伝子モデルは、ノックアウトp53 (p53^{-/-}) 又はp21 (p21^{-/-}) に分子的に遺伝子操作したものであった。p53^{+/+} 又はp21^{+/+} は対応する対照を表す。p53^{-/-} 細胞系は、参照により本明細書に援用される、J. Boyerら、「5-フルオロウラシル、オキサリプラチン、及びイリノテカンに対する抵抗性を有する、野生型p53及びヌル同室遺伝子直腸結腸細胞系の特徴付け (Characterization of p53 Wild-Type and Null Isogenic Colorectal Cell Lines Resistant to 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, and Irinotecan)」、Clin. Cancer Res. 10巻: 2158~2167頁(2004年)に記載されている。p21^{-/-} 細胞系は、参照により本明細書に援用される、Z. Hanら、「アポトーシスにおけるp21の役割、及びカンプトテシンにより処置されたヒト結腸癌細胞の老化 (Role of p21 in Apoptosis and Senescence of Human Colon Cancer Cells Treated with Camptothecin)」J. Biol. Chem. 277巻: 17154~17160頁(2002年)において記載されている。これらのIC₅₀値は、対応する対照に対するノックアウトモデルの抵抗性を決定するために使用した。

【0412】

図14は、遺伝子操作されたHCT-116腫瘍モデルにおける、ジアンヒドロガラクトクトール (「DAG」)、並びに白金薬であるシスプラチン (「cis-Pt」) 及びオキサリプラチン (「Oxali-Pt」) のin vitroでの抵抗性係数を示すグラフである。遺伝子操作された結腸直腸HCT-116モデルにおける抵抗性係数は、p53及びp21の喪失により、シスプラチン及びオキサリプラチンに対して約2倍以上の抵抗性がもたらされるが、DAGに対する抵抗性は、低いか (p53^{-/-})、又は存在しない (p21^{-/-}) ことを実証している。

【0413】

図15は、in vitroでのヒトA549NSCLCモデルにおける、ジアンヒドロガラクトクトール (「DAG」) とシスプラチン又はオキサリプラチンとの組合せ指数を示す図である。

【0414】

図16は、in vitroでのA549細胞における、細胞毒性に対する、シスプラチン又はオキサリプラチンと組み合わせた、ジアンヒドロガラクトクトール (DAG) の効果を示すグラフである。左のパネルは、シスプラチンと組み合わせたDAGの結果を示している。右パネルは、オキサリプラチンと組み合わせたDAGの結果を示している。

【0415】

図17は、in vitroでのH460細胞における、細胞毒性に対する、シスプラチン又はオキサリプラチンと組み合わせた、ジアンヒドロガラクトクトール (DAG) の効果を示すグラフである。左のパネルは、シスプラチンと組み合わせたDAGの結果を示している。右パネルは、オキサリプラチンと組み合わせたDAGの結果を示している。H460細胞を用いてN=3の独立した検討により、シスプラチン+DAGの組合せは、超相加性に関する有意性にほとんど到達している一方、オキサリプラチン+DAGの組合せは超相加的である。データは、平均+/-SEとして示されている。

【0416】

図18は、in vitroでのH1975細胞における、細胞毒性に対する、シスプラチン又はオキサリプラチンと組み合わせた、ジアンヒドロガラクトクトール (DAG) の効果を示すグラフである。左のパネルは、シスプラチンと組み合わせたDAGの結果を示している。右パネルは、オキサリプラチンと組み合わせたDAGの結果を示している。H1975細胞を用いてN=3の独立した検討により、シスプラチン+DAGの組合せは相加的である一方、オキサリプラチン+DAGの組合せは超相加性に関する有意性に到達している。データは、平均+/-SEとして示されている。

【0417】

この実施例の結果は、変異した細胞系又はp53遺伝子のない細胞系を含めた様々なNSCLC腫瘍モデルの細胞系において、ジアンヒドロガラクトールが有効な細胞毒性薬であるばかりでなく、p21遺伝子のない腫瘍モデルの細胞系にも有効であることを示している。さらに、シスプラチン及びオキサリプラチンによる細胞毒性に関して、ジアンヒドロガラクトールは有意な相加効果を示し、オキサリプラチンでは超相加性が観察された。

【0418】

発明の効果

本発明は、従来の手段による化学療法に抵抗性があることが証明されている肺癌のタイプである、非小細胞肺癌腫（NSCLC）の処置、及び卵巣癌の処置に対する、ジアンヒドロガラクトールを使用する改善された方法及び組成物を提供する。

10

【0419】

NSCLC又は卵巣癌を処置するためのジアンヒドロガラクトールの使用は、良好に認容され、さらなる副作用をもたらさないことが予想される。ジアンヒドロガラクトールは、放射線照射又は他の化学療法薬剤と一緒に用いることができる。さらに、NSCLC及び卵巣癌の脳への転移を処置するためにジアンヒドロガラクトールを使用することができ、シスプラチンなどの白金をベースとする治療薬、チロシンキナーゼインヒビター（inhibitor）（TKI）又はテモゾロミドに対して抵抗性を発現した患者において、NSCLC又は卵巣癌を処置するために使用することができる。

20

【0420】

本発明による方法は、NSCLC又は卵巣癌を処置するための薬物の調製に対して、産業上の利用可能性がある。本発明による組成物は、医薬組成物として産業上の利用可能性がある。

【0421】

本発明の方法クレームは、請求項において列挙又は言及する自然の法則の具体的な適用に加えて、自然の法則の一般的適用を超える特定の方法ステップを提供し、方法ステップを実践するものは当技術分野において従来知られているもの以外のステップを用いることを要求し、ゆえに請求項の範囲をその中に列挙する特定の適用に制限するものである。ある状況では、これらの請求項は、既存の薬物を用いる新たな方法に対するものである。

30

【0422】

本明細書において説明的に記載した本発明は、本明細書に特に開示しない、あらゆるエレメント（単数又は複数）、制限（単数又は複数）の非存在下で適切に実践することができる。したがって、例えば、「含む（comprising）」、「含む（including）」、「含む（containing）」などの語は、広範に、制限なく読まれるべきである。さらに、本明細書において用いる語及び表現は、記述の語として用いており、限定的なものでなく、示され且つ記載される未来、又はそのあらゆる部分のいかなる同等物を排除するこのような語及び表現の使用における意図は存在せず、請求する本発明の範囲内で様々な変更が可能であることが認められる。このように、本発明を、好ましい実施形態及び任意の特徴によって具体的に開示してきたが、本明細書に開示する改変及び変形を当業者は行使することができ、このような改変及び変形は、本明細書に開示する本発明の範囲内であるとみなされることを理解されたい。本発明を、本明細書に広範且つ全般的に記載してきた。総称的な開示の範囲内に入るより狭い種及び垂属のグループ分けの各々も、これら本発明の一部分を形成する。これには、切り取られた材料がその中に明確に存在するか否かにかかわらず、あらゆる対象の問題を属から取り除く条件又は否定的な限定で、各発明の包括的な記載が含まれる。

40

【0423】

さらに、本発明の特徴又は態様をマーカッシュグループに関して記載する場合、当業者であれば、本発明は、マーカッシュグループのあらゆる個々のメンバー又はメンバーのサブグループに関して本明細書に記載されることも認められよう。上記の記載は説明的なも

50

のを意図し、限定的ではないことも理解されたい。当業者には、上記の記載を再び吟味すれば、多くの実施形態が、より明らかであろう。したがって、本発明の範囲は、上記の記載を参考にして決定するものではなく、その代わりにこのような特許請求の範囲が権利を与えられる同等物の全ての範囲と一緒に、添付の特許請求の範囲を参考にして決定しなければならない。特許公報を含めた、全ての論文及び参考文献の開示が、本明細書において参照により援用される。

他の記載と重複するが、本発明を以下に示す。

[発明 1]

非小細胞肺癌腫（NSCLC）及び卵巣癌からなる群から選択される悪性腫瘍を処置するための置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性を改善する及び／又は副作用を低減するための方法であって、

10

（a）NSCLC又は卵巣癌を処置するための置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性及び／又は副作用の発生に関連する少なくとも1つの因子又はパラメータを同定するステップと、

（b）NSCLC又は卵巣癌を処置するための置換ヘキシトール誘導体の投与の有効性を改善する及び／又は副作用を低減するように因子又はパラメータを変更するステップとを含む、上記方法。

[発明 2]

前記置換ヘキシトール誘導体が、ガラクトクトール、置換ガラクトクトール、ズルシトール、及び置換ズルシトールからなる群から選択される、発明 1 に記載の方法。

20

[発明 3]

前記置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクトクトール、ジアンヒドロガラクトクトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクトクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトクトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択される、発明 2 に記載の方法。

[発明 4]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトクトールである、発明 3 に記載の方法。

[発明 5]

悪性腫瘍がNSCLCである、発明 1 に記載の方法。

30

[発明 6]

悪性腫瘍が卵巣癌である、発明 1 に記載の方法。

[発明 7]

前記因子又はパラメータが、

（a）投与量の変更、

（b）投与経路、

（c）投与のスケジュール、

（d）脳組織における優先的な蓄積を促進するための投与、

（e）病期の選択、

（f）患者の選択、

40

（g）患者／疾患の表現型、

（h）患者／疾患の遺伝子型、

（i）前／後処置の調製、

（j）毒性のマネージメント、

（k）薬物動態学的／薬力学的モニタリング、

（l）薬物の組合せ、

（m）化学増感、

（n）化学増強作用、

（o）処置後の患者のマネージメント、

（p）代替医療／治療のサポート、

50

<u>(q) バルク製剤の改善、</u>	
<u>(r) 希釈剤系、</u>	
<u>(s) 溶媒系、</u>	
<u>(t) 賦形剤、</u>	
<u>(u) 剤形、</u>	
<u>(v) 投薬キット及び包装、</u>	
<u>(w) 薬物送達系、</u>	
<u>(x) 薬物コンジュゲート形態、</u>	
<u>(y) 化合物の類縁体、</u>	
<u>(z) プロドラッグ、</u>	10
<u>(a a) 多剤システム、</u>	
<u>(a b) 生物学的治療の増強、</u>	
<u>(a c) 生物学的治療の抵抗性の調節、</u>	
<u>(a d) 放射線治療の増強、</u>	
<u>(a e) 新規な作用機序、並びに</u>	
<u>(a f) 選択的標的細胞集団治療法</u>	
<u>(a g) 電離放射線との使用、</u>	
<u>(a h) 骨髄抑制に対抗する薬剤との使用、及び</u>	
<u>(a j) NSCLCの脳への転移を処置するために、血液脳関門を置換ヘキシトールが</u>	
<u>通過する能力を高める薬剤との使用</u>	20
<u>からなる群から選択される、発明1に記載の方法。</u>	
<u>[発明8]</u>	
<u>前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明7に記載の方</u>	
<u>法。</u>	
<u>[発明9]</u>	
<u>前記改善が投与量の変更によって行われ、該投与量の変更が、</u>	
<u>(i) 数時間から数日間の持続的 i. v. 注入、</u>	
<u>(i i) 週2回投与、</u>	
<u>(i i i) 5 mg/m²/日を超える投与量、</u>	
<u>(i v) 患者の忍容性に基づく 1 mg/m²/日からの投薬の累進的な増加、</u>	30
<u>(v) 代謝を調節するためのカフェインの使用、</u>	
<u>(v i) 代謝を調節するためのイソニアジドの使用、</u>	
<u>(v i i) 投薬量の投与の選択された及び間欠的なブースティング、</u>	
<u>(v i i i) ボーラスによる 5 mg/m²/日から増大する単回投与量及び複数回投与</u>	
<u>量の投与、</u>	
<u>(i x) 30 mg/m²未満の経口投与量、</u>	
<u>(x) 130 mg/m²を超える経口投与量、</u>	
<u>(x i) 3日間最高 40 mg/m²の経口投与量、次いで 18～21日の最下点/回復</u>	
<u>期間、</u>	
<u>(x i i) 長期間、低レベルの投薬、</u>	40
<u>(x i i i) 高レベルの投薬、</u>	
<u>(x i v) 21日を超える最下点/回復期間の投薬、</u>	
<u>(x v) 30 mg/m²/日×5日間で毎月繰り返す、単一の細胞毒性薬としての置換</u>	
<u>ヘキシトール誘導体の使用、</u>	
<u>(x v i) 3 mg/kgの投薬、</u>	
<u>(x v i i) 30 mg/m²/日×5日間での併用療法における、置換ヘキシトール誘</u>	
<u>導体の使用、</u>	
<u>(x v i i i) 成人患者における、2週間毎に繰り返す、40 mg/日×5日間の投薬</u>	
<u>からなる群から選択される少なくとも1つの投与量の変更である、発明7に記載の方法。</u>	
<u>[発明10]</u>	50

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 9 に記載の方法。

[発明 1 1]

前記改善が投与経路によってなされ、該投与経路が、

(i) 局所投与、

(i i) 経口投与、

(i i i) 遅放出性の経口送達、

(i v) くも膜下腔内投与、

(v) 動脈内投与、

(v i) 持続的注入、

(v i i) 間欠的注入、

(v i i i) 30 分間の静脈内投与などの静脈内投与、

(i x) 長期の注入による投与、及び

(x) I V プッシュによる投与

からなる群から選択される少なくとも 1 つの投与経路である、発明 7 に記載の方法。

[発明 1 2]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 0 に記載の方法。

[発明 1 3]

前記改善が投与のスケジュールによってなされ、該投与のスケジュールが、

(i) 毎日投与、

(i i) 毎週投与、

(i i i) 3 週間毎週投与、

(i v) 週 2 回投与、

(v) 1 ~ 2 週の休薬期間で 3 週間、週 2 回投与

(v i) 間欠的なブースト投与量の投与、及び

(v i i) 複数の週の間、1 週間毎日投与

からなる群から選択される少なくとも 1 つの投与のスケジュールである、発明 7 に記載の方法。

[発明 1 4]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 3 に記載の方法。

[発明 1 5]

前記改善が病期の選択によってなされ、該病期の選択が、

(i) N S C L C に適切な病期における使用、

(i i) 転移拡散を防ぎ又は制限する血管新生インヒビターとの使用、

(i i i) 新たに診断された疾患に対する使用、

(i v) 再発疾患に対する使用、及び

(v) 抵抗性又は不応性の疾患に対する使用

からなる群から選択される病期の少なくとも 1 つの選択である、発明 7 に記載の方法。

[発明 1 6]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 5 に記載の方法。

[発明 1 7]

前記改善が患者の選択によってなされ、該患者の選択が、

(i) ヒストンデアセチラーゼ及びオルニチンデカルボキシラーゼからなる群から選択される代謝酵素の高レベルによって特徴付けられる疾患状態を有する患者を選択すること

、
(i i) 血小板減少症及び好中球減少症からなる群から選択される状態に対する感受性が低い又は高い患者を選択すること、

10

20

30

40

50

- (i i i) G I 毒性に忍容性ではない患者を選択すること、
- (i v) c - J u n 、 G P C R 、 シグナル伝達タンパク質、 V E G F 、 前立腺特異的遺伝子、及びプロテインキナーゼからなる群から選択される遺伝子の過剰発現又は過少発現によって特徴付けられる患者を選択すること、
- (v) N S C L C に対して E G F R 遺伝子の余分なコピーを保有することによって特徴付けられる患者を選択すること、
- (v i) M G M T 遺伝子のプロモーターのメチル化又はメチル化の欠如によって特徴付けられる患者を選択すること、
- (v i i) M G M T (O ⁶ -メチルグアニンメチルトランスフェラーゼ) の非メチル化プロモーター領域によって特徴付けられる患者を選択すること、
- (v i i i) M G M T のメチル化プロモーター領域によって特徴付けられる患者を選択すること、
- (i x) M G M T の高発現によって特徴付けられる患者を選択すること、
- (x) M G M T の低発現によって特徴付けられる患者を選択すること、
- (x i) E G F R における変異によって特徴付けられる患者を選択すること
- (x i i) 併用療法として白金をベースとする薬物を投与されている患者を選択すること、
- (x i i i) E G F R 変異を有しておらず、したがって、チロシンキナーゼインヒビター (T K I) に応答する可能性が低い患者を選択すること、
- (x i v) T K I 処置に抵抗性となった患者を選択すること、
- (x v) B I M 同時欠失変異を有しており、したがって、 T K I 処置に応答する可能性が低い患者を選択すること、
- (x v i) 白金をベースとする薬物処置に抵抗性となった患者を選択すること、
- (x v i i) 脳への転移を有する患者を選択すること
- からなる群から選択される基準によって行われる少なくとも 1 人の患者の選択である、発明 7 に記載の方法。
- [発明 1 8]
- 前記置換ヘキストール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 7 に記載の方法。
- [発明 1 9]
- 前記基準が、 E G F R における変異によって特徴付けられる患者を選択することであり、該 E G F R における変異が E G F R バリエーション I I I である、発明 1 7 に記載の方法。
- [発明 2 0]
- 悪性腫瘍が N S C L C であり、患者の選択が
- (i) E G F R 遺伝子のコピー数、
- (i i) エクソン 1 8 G 7 1 9 A 、 エクソン 1 9 欠失、エクソン 1 9 A 7 4 3 S 、 及びエクソン 2 1 L 8 5 8 R / L 8 6 1 Q からなる群から選択される E G F R 変異の存在、
- (i i i) E G F R タンパク質の発現、
- (i v) p - A k t タンパク質の発現、
- (v) K R A S 変異の存在、
- (v i) B R A F 変異の存在、
- (v i i) E R C C 1 の m R N A レベル、
- (v i i i) D N A メチル化、
- (i x) 低い H E R 3 、
- (x) m i R N A の発現、
- (x i) r s 1 0 5 1 7 3 0 アレル T 、 r s 1 6 9 6 9 9 6 8 アレル A 、 s s 1 0 7 7 9 4 6 4 5 アレル C 及び r s 8 0 3 4 1 9 1 アレル C からなる群から選択されるアレルの存在、
- (x i i) T O P 1 、 T Y M S 、 M G M T 、 P T E N 、 E R B B 2 、 S P A R C 、 E S R 1 、 P G R 、 K I T 、 E G F R 、 P T G S 2 及び A R からなる群から選択されるマーカ

10

20

30

40

50

二、

(x i i i) 転移型初期腫瘍内アルギニンリッチタンパク質 (A R M E T)、
 (x i v) C T A P-I I I 関連バイオマーカー、
 (x v) p E r b B 3
 (x v i) 遺伝子発現プロファイル、
 (x v i i) 14-3-3シグマをコードする核酸のメチル化状態、
 (x v i i i) 多重遺伝子シグネチャ、
 (x i x) リン酸化 S t a t、
 (x x) サバイビンの発現、及び
 (x x i) リン酸化 A K T タンパク質及び／又はリン酸化 M A P K タンパク質の過剰発現

10

からなる群から選択されるバイオマーカーの検出又は定量により行われる、発明 17 に記載の方法。

[発明 21]

悪性腫瘍が卵巣癌であり、患者の選択が、

(i) B R C A 1 又は B R C A 2 における変異、
 (i i) B R C A 1、R A S S F 1 A、A P C、p 14 A R F、p 16 I N K 4 a 又は D A P キナーゼの過剰メチル化、
 (i i i) 卵巣癌に特異的な遺伝子発現プロファイル、
 (i v) C L D N 3、H E 4、F O L R 1、C O L 18 A 1、C C N D 1 又は F L J 1
 2988 に関する遺伝子発現の連鎖解析 (S A G E) に由来するプロファイル、
 (v) インター-α-トリプシンインヒビター重鎖 H 4 の開裂断片、
 (v i) トランスフェリン、
 (v i i) アファミン、
 (v i i i) アポリポタンパク質 A-I V、
 (i x) m i R N A 発現プロファイル、
 (x) 血清中の C A 125、
 (x i) 血清中の D F 3、
 (x i i) 染色体領域 2 q 14. 2、3 p 24. 1、3 q 26. 2、3 q 29、4 q 3
 4. 2、6 q 23、9 p 21 3、11 q 13. 3、13 q 22. 1、13 q 33. 1、
 13 q 33. 3、15 q 12、15 q 15. 1、17 p 12、17 p 13. 1、17 p 1
 3. 3、18 q 21. 1、18 q 21. 2、18 q 21. 31、18 q 21. 32、18
 q 21. 33、18 q 23、20 q 13. 13、20 q 13. 2、20 q 13. 31、2
 0 q 13. 33、X p 11. 23、X p 13. 1、X p 13. 3、X p 26. 2、X p 2
 6. 3 又は X q 28 に存在している遺伝子の変異、

20

30

(x i i i) 修飾 A p o A 1、
 (x i v) システイニル化トランスサイチレン、スルホン化トランスサイチレン、C y
 s G l y 修飾トランスサイチレン及びグルタチオニル化トランスサイチレンからなる群か
 ら選択される、修飾トランスサイチレン、

(x v) C R P、E G F-R、C A-19-9、A p o-A I、A p o-C I I I、I
 L-6、I L-18、M I P-1 a、テネイシン C 及びミオグロビン、並びにそれらの断
 片からなる群から選択される、マーカー、

40

(x v i) C p G ジヌクレオチドのメチル化状態、
 (x v i i) 尿中に存在している C A 125 の分解に由来するペプチド、
 (x v i i i) カゼインキナーゼ 1 に対する抗体、
 (x i x) カルサイクリン、カルグラニューリン C、ヘプシジン、A p o C 1、A p o A
 I I、A p o C I I、カルグラニューリン A 及びトランスサイチレンからなる群から選択さ
 れるマーカー、

(x x) P V T 1 の発現の向上、

(x x i) L I V-1、

50

(x x i i) M e t A P 2 の発現レベル、
(x x i i i) 1 5 遺伝子シグネチャ、2 3 遺伝子シグネチャ及び2 8 遺伝子シグネチャからなる群から選択される遺伝子シグネチャ、
(x x i v) p 6 6 - S h c 及びリン酸化 S h c からなる群から選択されるマーカー、
(x x v) シスプラチン抵抗性の指標としての S 1 0 0 A 1 0 及び S 1 0 0 A 1 1 の発現レベル、
(x x v i) B R C A 1 の生殖細胞系の欠失、
(x x v i i) プラスモリピン、T N F R S F 1 0 B 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー (メンバー 1 0 b)、R U N X 3 r u n t 関連転写因子 3、A C T N 1 アクチニン (アルファ 1) 及び F A N C G ファンコーニ貧血 (補群 G) からなる群から選択される遺伝子のエピジェネティックなサイレンシング、
(x x v i i i) 遺伝子が、B 3 G A L T 1、B 3 G A L T 2、B 3 G A L T 4、B 3 G A L T 5、B 3 G N T 6、B 4 G A L T 1、B 4 G A L T 2、B 4 G A L T 3、C 1 G A L T 1、G A L N T 1、G A L N T 1 0、G A L N T 1 1、G A L N T 1 2、G A L N T 1 3、G A L N T 1 4、G A L N T 2、G A L N T 3、G A L N T 4、G A L N T 5、G A L N T 6、G A L N T 7、G A L N T 8、G A L N T 9、G A L N T L 1、G A L N T L 2、G A L N T L 4、G A L N T L 5、G C N T 1、G C N T 2、G C N T 3、S T 3 G A L 1、S T 3 G A L 2、S T 6 G A L N 及び W B S C R 1 7 からなる群から選択される、
オーグリカン経路に関与する、上記の遺伝子の発現レベルの向上、
(x x i x) H E 4、I L - 2 R α 、 α - 1 - 抗トリプシン、Y K L - 4 0、細胞外フィブロネクチン、プロスタシン、T I M P - 1、I L - 8、V E G F - B、M M P - 7、カルプロテクチン、I G F B P - 2、L O X - 1、ニューロピリン - 1、T N F R 2、M P I F - 1 及び C A - 7 2 - 4 からなる群から選択されるマーカー、
(x x x) C A 1 5 - 3 (M U C - 1)、H e r 2 / N e u (e r b B - 2)、カリクレイン - 5、マクロファージ阻止因子 (M I F)、オステオポンチン、T A G - 7 2、I G F - I I、H E 4、I L 6 - R、I L 1 8 - R、I L - 1 8 B P、V C A M - 1、I P - 1 0 (インターフェロン - ガンマ誘起性 1 0 k D タンパク質)、S M R P、T g l 1 (組織トランスグルタミナーゼ)、エキソタキシン - 1、C y f r a 2 1 - 1 (サイトケラチン 1 9 断片)、I G F 2 B P 3、T I M P - 1、アルファ - 1 抗トリプシン、M M P 7、I L - 8、I L - 6、ソルチリン、C D 4 0、アルファ 1 - アンチキモトリプシン、V E G F 及びハプトグロビンからなる群から選択されるマーカー、及び
(x x x i) 細胞死経路タンパク質の B C L 2 アンタゴニストが、B A D、B a x、B c L - X L、P P 2 C / P P M 1 A、A K T、E G F R、I R S - 1、S h c、H - R a s、C D K 1、G - タンパク質アルファ - s、G - タンパク質ベータ / ガンマ、P I 3 K c a t クラス 1 A、c - R a f - 1、p 9 0 R s k、M E K 2 (M A P 2 K 2)、P K A - c a t 又は P K A - r e g である、細胞死経路のタンパク質の B C L 2 アンタゴニストのリン酸化レベル
からなる群から選択されるバイオマーカーの検出又は定量により行われる、発明 1 7 に記載の方法。
[発明 2 2]
前記改善が患者又は疾患の表現型の分析によってなされ、該患者又は疾患の表現型の分析が、
(a) 患者の特定の表現型を確認するための、診断ツール、診断技術、診断キット、又は診断アッセイの使用、
(b) ヒストンデアセチラーゼ、オルニチンデカルボキシラーゼ、V E G F、j u n の遺伝子生成物であるタンパク質、及びプロテインキナーゼからなる群から選択されるマーカーを測定するための方法の使用、
(c) サロゲート化合物の投薬、並びに
(d) 酵素の状態に対する低投与量の予備試験
からなる群から選択される方法によって行われる、患者又は疾患の表現型の分析の方法で

10

20

30

40

50

ある、発明 5 に記載の方法。

[発明 2 3]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 2 2 に記載の方法。

[発明 2 4]

改善が患者又は疾患の遺伝子型の分析によってなされ、患者又は疾患の遺伝子型の分析の方法が、

(i) 患者の特定の遺伝子型を確認するための、診断ツール、診断技術、診断キット又は診断アッセイの使用、

(i i) 遺伝子チップの使用、

(i i i) 遺伝子発現分析の使用、

(i v) 一塩基多型 (S N P) 分析の使用、

(v) 代謝産物又は代謝酵素のレベルの測定、

(v i) E G F R 遺伝子のコピー数の測定、

(v i i) M G M T 遺伝子のプロモーターのメチル化の状態の測定、

(v i i i) M G M T 遺伝子の非メチル化プロモーター領域の存在の測定、

(i x) M G M T 遺伝子のメチル化プロモーター領域の存在の測定、

(x) M G M T の高発現の存在の測定、

(x i) M G M T の低発現の存在の測定、及び

(x i i) 卵巣癌の場合、 p 5 3 遺伝子型状態の測定

からなる群から選択される方法によって行われる、患者又は疾患の遺伝子型の分析の方法である、発明 5 に記載の方法。

[発明 2 5]

前記方法が、一塩基多型 (S N P) の分析の使用であり、 S N P 分析が、ヒストンデアセチラーゼ、オルニチンデカルボキシラーゼ、 V E G F 、前立腺特異的遺伝子、 c - J u n 及びプロテインキナーゼからなる群から選択される遺伝子に対して行われる、発明 2 4 に記載の方法。

[発明 2 6]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 2 4 に記載の方法。

[発明 2 7]

前記改善が前／後処置の調製によってなされ、該前／後処置の調製が、

(i) コルヒチン又はその類縁体の使用、

(i i) 利尿薬の使用、

(i i i) 尿酸排泄性の使用、

(i v) ウリカーゼの使用、

(v) ニコチンアミドの非経口使用、

(v i) 徐放形態のニコチンアミドの使用、

(v i i) ポリ - A D P リボースポリメラーゼのインヒビターの使用、

(v i i i) カフェインの使用、

(i x) ロイコボリンレスキューの使用、

(x) 感染の制御、及び

(x i) 降圧薬の使用

からなる群から選択される、前／後処置の調製の方法である、発明 5 に記載の方法。

[発明 2 8]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 2 7 に記載の方法。

[発明 2 9]

前記改善が毒性のマネージメントによってなされ、該毒性のマネージメントが、

(i) コルヒチン又はその類縁体の使用、

<u>(i i) 利尿薬の使用、</u>	
<u>(i i i) 尿酸排泄性の使用、</u>	
<u>(i v) ウリカーゼの使用、</u>	
<u>(v) ニコチンアミドの非経口使用、</u>	
<u>(v i) 徐放形態のニコチンアミドの使用、</u>	
<u>(v i i) ポリ－A D P リボースポリメラーゼのインヒビターの使用、</u>	
<u>(v i i i) カフェインの使用、</u>	
<u>(i x) ロイコボリンレスキューの使用、</u>	
<u>(x) 徐放アロプリノールの使用、</u>	
<u>(x i) アロプリノールの非経口使用</u>	10
<u>(x i i) 骨髄移植の使用、</u>	
<u>(x i i i) 血液細胞刺激薬の使用、</u>	
<u>(x i v) 血液又は血小板注入の使用、</u>	
<u>(x v) フィルグラスチム、G－C S F、及びG M－C S F からなる群から選択される薬剤の投与、</u>	
<u>(x v i) 疼痛マネジメント技術の適用、</u>	
<u>(x v i i) 抗炎症剤の投与、</u>	
<u>(x v i i i) 輸液の投与、</u>	
<u>(x i x) コルチコステロイドの投与、</u>	
<u>(x x) インスリンコントロール薬物の投与、</u>	20
<u>(x x i) 解熱薬の投与、</u>	
<u>(x x i i) 抗嘔吐処置の投与、</u>	
<u>(x x i i i) 止瀉処置の投与、</u>	
<u>(x x i v) N－アセチルシステインの投与、及び</u>	
<u>(x x v) 抗ヒスタミン薬の投与</u>	
<u>からなる群から選択される、毒性マネジメントの方法である、発明 5 に記載の方法。</u>	
<u>[発明 3 0]</u>	
<u>前記置換ヘキストール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 2 9 に記載の方法。</u>	
<u>[発明 3 1]</u>	
<u>前記改善が薬物動態学的／薬力学的モニタリングによってなされ、該薬物動態学的／薬力学的モニタリングが、</u>	
<u>(i) 血漿レベルの複数回の測定、及び</u>	
<u>(i i) 血中又は尿中の少なくとも 1 つの代謝産物の複数回の測定</u>	
<u>からなる群から選択される方法である、発明 5 に記載の方法。</u>	
<u>[発明 3 2]</u>	
<u>前記置換ヘキストール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 3 1 に記載の方法。</u>	
<u>[発明 3 3]</u>	
<u>前記改善が薬物の組合せによってなされ、該薬物の組合せが、</u>	
<u>(i) トポイソメラーゼインヒビターとの使用、</u>	40
<u>(i i) 不正ヌクレオシドとの使用、</u>	
<u>(i i i) 不正ヌクレオチドとの使用、</u>	
<u>(i v) チミジル酸シンターゼインヒビターとの使用、</u>	
<u>(v) シグナル伝達インヒビターとの使用、</u>	
<u>(v i) シスプラチン、オキサリプラチン、及び別の化学療法用の白金類縁体からなる群から選択される白金類縁体との使用、</u>	
<u>(v i i) 一官能性アルキル化薬との使用、</u>	
<u>(v i i i) 二官能性アルキル化薬との使用、</u>	
<u>(i x) ジアンヒドロガラクトールとは異なる場所で D N A を損傷するアルキル化薬</u>	50

との使用、

(x) 抗チューブリン薬との使用、

(x i) 代謝拮抗薬との使用、

(x i i) ベルベリンとの使用、

(x i i i) アピゲニンとの使用、

(x i v) アモナフィドとの使用、

(x v) コルヒチン又は類縁体との使用、

(x v i) ゲニステインとの使用、

(x v i i) エトポシドとの使用、

(x v i i i) シタラビンとの使用、

(x i x) カンプトテシンとの使用、

(x x) ビンカアルカロイドとの使用、

(x x i) 5-フルオロウラシルとの使用、

(x x i i) クルクミンとの使用、

(x x i i i) NF-κB インヒビターとの使用、

(x x i v) ロスマリン酸との使用、

(x x v) ミトグアゾンとの使用、

(x x v i) テトランドリンとの使用、

(x x v i i) テモゾロミドとの使用、

(x x v i i i) VEGF インヒビターとの使用、

(x x i x) 癌ワクチンとの使用、

(x x x) EGFR インヒビターとの使用、

(x x x i) チロシンキナーゼインヒビターとの使用、

(x x x i i) ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP) インヒビターとの使用

及び、

(x x x i i i) ALK インヒビターとの使用

からなる群から選択される薬物の組合せである、発明 5 に記載の方法。

[発明 3 4]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 3 3 に記載の方法。

[発明 3 5]

薬物の組合せが、

(i) 5-アザシチジンとの使用、

(i i) γ-セクレターゼインヒビターとの使用、

(i i i) EGFR インヒビターと組み合わせたピロロキノリニル-ピロール-2, 5-ジオン化合物との使用、

(i V) ニューロテンシン受容体 1 (NTSR1) のニューロテンシンの活性化のインヒビターとの使用、

(v) 14 又は 15 員環マクロライド化合物との使用、

(v i) 水溶性カンプトテシン類縁体との使用、

(v i i) 5-メチル-6-[[(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) アミノ]-メチル]-2, 4-キナゾリンジアミン(トリメトレキサート)との使用、

(v i i i) 置換ピラゾリルピリジン、ピラゾリルピリダジン又はピラゾリルピリミジン誘導体との使用、

(i x) 水素結合サロゲートマクロサイクルペプチドとの使用、

(x) 葉酸-ビンカコンジュゲートとの使用、

(x i) ピラゾロピリミジン PIK3 インヒビターとの使用、

(x i i) 2-置換-8-アルキル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボニトリルとの使用、

10

20

30

40

50

(x i i i) 2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ [3, 2-d] ピリミジンビスメシラートとの使用、

(x i v) モルホリニルプリン誘導体との使用、

(x v) 置換ハロエステルイソボルネオールである、複製タンパク質Aの低分子インヒビターとの使用、

(x v i) 抗有糸分裂剤としてのツブリシンとの使用、

(x v i i) 亜鉛結合部分を含有するキナゾリンをベースとするEGFRインヒビターとの使用、

(x v i i i) 置換イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン又は置換イミダゾ [1, 2-a] ピリジンとの使用、

10

(x i x) パクリタキセル、エボチロンB、シスプラチン、カルボプラチン、{6-[4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル}-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン、エベロリムス、イマチニブ又はボルテゾミブと組み合わせた、7-tert-ブトキシイミノメチルカンプトテシンとの使用、

(x x) HDACインヒビターとしてのスルホニルピロールとの使用、

(x x i) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとの使用、

(x x i i) ピリミジン及びピリジン部分を有する、デュアルcSRC/JAKインヒビターである芳香族二環式化合物との使用、

20

(x x i i i) 異常なH3-K27ヒストンメチル化を予防するための、置換6, 5-縮合二環式ヘテロアリール化合物との使用、

(x x i v) 置換イミダゾピリジニル-アミノピリジン化合物との使用、

(x x v) プロテインキナーゼIKKε及び/又はTBK-1のインヒビターとしてのピリミジン化合物との使用、

(x x v i) ブファジエノリドに関連する不飽和ステロイド系ラクトン誘導体との使用、

(x x x v i i) MEKインヒビターである6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドとIGFR1インヒビターである抗体との使用、

30

(x x v i i i) ヒストンデメチラーゼインヒビターである置換アミドピリジン又はアミドピリダジン誘導体との使用、

(x x i x) ALK又はc-Metキナーゼインヒビターとしてのリン置換アリール化合物との使用、

(x x x) VEGF合成インヒビターとしてのテトラヒドロカルバゾールとの使用、

(x x x i) リシン特異的デメチラーゼ1インヒビターとしての置換ヘテロアリール又はアリール-シクロプロピルアミンアセトアミドとの使用、

(x x x i i) リギジン類縁体との使用、

(x x x i i i) 変異EGFRのインヒビターとしての2-(2, 4, 5-置換-アニリノ)ピリミジン化合物との使用、

40

(x x x i v) Btkインヒビターとしてのアルキル化ピペラジンとの使用、

(x x x v) 3-[3-[4-(ジメチルオキシドアミノメチ)アニリノ]-フェニルメチリデン]-2-オキソ-1H-インドール-6-イル]-N-エチルプロパ-2-インアミドとの使用、

(x x x v i) セリン/トレオニンキナーゼインヒビターとしてのキナゾリンとの使用、

(x x x v i i) ジアザカルバゾールとの使用、

(x x x v i i i) スイッチ-2結合ポケット部分、及びK-Rasシステイン残基又はK-Rasアスパラギン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性化学部分を

50

含む、K-Ras 活性の調節剤との使用、

(x x x i x) イソクエン酸デヒドロゲナーゼ 1 又はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ 2 の変異体のインヒビターとの使用、

(x l) HDAC 経路を阻害するヒドロキサム酸誘導体との使用、

(x l i) EGFR、VEGFR-2、c-erbB-2、c-erbB-4、c-met、tie-2、PDGFR、c-src、lck、Zap70 及び fyn キナーゼの 1 つ又は複数を含めた、キナーゼインヒビターとしてのキナゾリン誘導体との使用、

(x l i i) 三環式 PI3K インヒビターとの使用、

(x l i i i) フーリンインヒビターとの使用、

(x l i v) スフィンゴ脂質類縁体との使用、

(x l v) ニクロサミドとの使用、

(x l v i) c-Met 調節剤としての 3, 5-二置換-3h-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン又は 3, 5-二置換-3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン化合物との使用、

(x l v i i) SMAC 模倣薬としての 6-アルキニルピリジン誘導体との使用、

(x l v i i) ナフチリジン誘導体との使用、

(x l v i i i) SMAC 模倣薬としてのビス-アミドピリジンとの使用、

(x l i x) イミダゾキノロン又はイミダゾキノリン部分を有する MEK インヒビターとの使用、

(l) 縮合ピリミジン誘導体との使用、

(l i) イミダゾピラジン、イミダゾピリジン、イミダゾピリダジン及びイミダゾピリミジン化合物、又は MNK 1 若しくは MNK 2 インヒビターとの使用、

(l i i) MCL-1 に結合するペプチド模倣マクロサイクルとの使用、

(l i i i) FGFR キナーゼのインヒビターとしてのベンゾピラジンとの使用、

(l i v) デュアル ALK 及び FAK インヒビターとしての縮合二環式 2, 4-ジアミノピリジン誘導体との使用、

(l v) ホウ素含有プロテアソームインヒビターとの使用、

(l v i) Btk インヒビターとしてのヘテロアリアルピリドン又はアザーピリドンアミド化合物との使用、

(l v i i) PI3K/Akt インヒビターとしての置換イミダゾピラジンとの使用、

(l v i i i) MEK インヒビターとしての N- (アリアルアミノ) スルホンアミドの誘導体との使用、

(l i x) サンギナリンとの使用、

(l x) Hsp90 シャペロン経路インヒビターとしてのベアウベリシン、又はその類縁体及び誘導体との使用、

(l x i) Notch 受容体インヒビターとしてのビス- (フルオロアルキル) -1, 4-ベンゾジアザピノン化合物との使用、

(l x i i) DNA メチルトランスフェラーゼを阻害するプリニル含有ヘテロアリアル化合物との使用、及び

(l x i i i) アントロシンとの使用

からなる群から選択される薬物の組合せである、NSCLC の処置のための、発明 5 に記載の方法。

[発明 36]

薬物の組合せが、

(i) バクリタキセルとの使用、

(i i) ドセタキセルとの使用、

(i i i) シスプラチンとの使用、

(i v) カルボプラチンとの使用、

(v) トポテカンとの使用、

(v i) ゲムシタビンとの使用、

10

20

30

40

50

<u>(v i i)</u> ブレオマイシンとの使用、	
<u>(v i i i)</u> エトポシドとの使用、	
<u>(i x)</u> ドキソルビシンとの使用、	
<u>(x)</u> タモキシフェンとの使用、	
<u>(x i)</u> レトロゾールとの使用、	
<u>(x i i)</u> オラパリブとの使用、	
<u>(x i i i)</u> セルメチニブとの使用、	
<u>(x i v)</u> mT O R インヒビターとの使用、	
<u>(x v)</u> P I 3 キナーゼインヒビターとの使用、	
<u>(x v i)</u> トリコスタチンAとの使用、	10
<u>(x v i i)</u> 三環式化合物との使用、	
<u>(x v i i i)</u> D G A T インヒビターであるピペリジン／ピペラジン誘導体との使用、	
<u>(x i x)</u> ピロロピリミジンC H K 1 又はC H K 2 インヒビターとの使用、	
<u>(x x)</u> オキサジアゾールH D A C インヒビターとの使用、	
<u>(x x i)</u> ハロエステルイソボルネオール誘導体である複製タンパク質Aのインヒビターとの使用、	
<u>(x x i i)</u> T T K プロテインキナーゼのインダゾールインヒビターとの使用、	
<u>(x x i i i)</u> コンプレタスタチン類縁体との使用、	
<u>(x x i v)</u> カンプトテシンの誘導体を阻害するH D A C との使用、	
<u>(x x v)</u> ピペラジニルベンズアミドP A R P インヒビターとの使用、	20
<u>(x x v i)</u> B E T プロモドメインインヒビターとの使用、	
<u>(x x v i i)</u> 白金N－複素環式カルベン誘導体との使用、	
<u>(x x v i i i)</u> N E D D 8 活性化酵素インヒビターとの使用、	
<u>(x x i x)</u> W D R 5 / M L L 1 相互作用の環式ペプチド模倣インヒビターとの使用、	
<u>(x x x)</u> 抗A n g 2 抗体との使用、	
<u>(x x x i)</u> 抗T G F α 抗体との使用、	
<u>(x x x i i)</u> N A M P T インヒビターとの使用、	
<u>(x x x i i i)</u> 抗 α_2 －インテグリン抗体との使用、	
<u>(x x x i v)</u> 1, 2, 4－オキサジアゾール安息香酸化合物との使用、	
<u>(x x x v)</u> 三環式ピロール誘導体との使用、	30
<u>(x x x v i)</u> 抗P－カドヘリン抗体との使用、	
<u>(x x x v i i)</u> B R A F キナーゼインヒビターとの使用、	
<u>(x x x v i i i)</u> H D A C インヒビターとしてのスルホニルピロールとの使用、	
<u>(x x x i x)</u> 3－(2, 4－ジヒドロキシ－5－イソプロピル－フェニル)－4－(1－メチル－インドール－5－イル)－5－ヒドロキシ－[1, 2, 4] トリアゾールとの使用、	
<u>(x l)</u> トリテルペノイド誘導体との使用、	
<u>(x l i)</u> ケモカインC X C R 4 調節剤との使用、	
<u>(x l i i)</u> 4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミドとの使用、	40
<u>(x l i i i)</u> C D K 9 キナーゼインヒビターとの使用、	
<u>(x l i v)</u> 置換ピリミジニルピロロピリジノン誘導体との使用、	
<u>(x l v)</u> A T R キナーゼのインヒビターとの使用、	
<u>(x l v i)</u> I K K ϵ 及びT B K 1 のインヒビターであるベンゾニトリル誘導体との使用、	
<u>(x l v i i)</u> D A C T タンパク質アクチベーターとの使用、	
<u>(x l v i i i)</u> ナイトロジェンマスタード誘導体との使用、	
<u>(x l i x)</u> アルコキシクロメノン－4－オンとの使用、	
<u>(l)</u> プレクストリン相同ドメインインヒビターとの使用、	
<u>(l i)</u> 5－シアノ－4－(ピロロ[2, 3－b]ピリジン－3－イル)ピリミジン誘	50

導体との使用、

(l i i) c-SRC/JAKインヒビターとしての置換二環式芳香族化合物との使用

、

(l i i i) 7-シクロペンチル-2-(5-ピペラジン-1-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミドとの使用、

(l i v) 置換6, 5-縮合二環式アリール化合物との使用、

(l v) 置換イミダゾピリジニル-アミノピリジン化合物との使用、

(l v i) HDM2インヒビターとしての置換イミダゾピリジンとの使用、

(l v i i) ヤヌスキナーゼインヒビターとしてのシクロアルキルニトリルピラゾールカルボキサミドとの使用、

(l v i i i) 抗ERBB3抗体との使用、

(l v i x) クロマン誘導体との使用、

(l x) 3-(インドリル)-及び3-(アザインドリル)-4-アリールマレイミド化合物との使用、

(l x i) c-Metインヒビターとの使用、

(l x i i) ATRキナーゼインヒビターとしてのピラゾロピリミジンとの使用、

(l x i i i) 変異体IDHのインヒビターとしての3-ピリミジン-4-イル-オキサゾリジン-2-オンとの使用、

(l x i v) ミグラストチン類縁体との使用、

(l x v) ゲムシタピンブドドラッグとの使用、

(l x v i) HDAC6インヒビターとしての置換ヒドロキサム酸との使用、

(l x v i i) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体アンタゴニストとの使用、

(l x v i i i) 抗アポトーシス性Bcl-2タンパク質のインヒビターとの使用、

(l x i x) MUC1オリゴマー化のインヒビターであるフラボン誘導体との使用、

(l x x) ベンゾキセピンPI3Kインヒビターとの使用、

(l x x i) テトラヒドロウリジン誘導体との使用、

(l x x i i) インドールアミン2, 3-ジオキシゲナーゼの調節剤としてのN-ヒドロキシアミジノ複素環との使用、

(l x x i i i) 複素環式アポトーシスインヒビターとの使用、

(l x x i v) ケモカイン受容体アンタゴニストとしての3-アミノシクロペンタンカルボキサミドとの使用、

(l x x v) 多環式β-ラクタム誘導体との使用、

(l x x v i) HIF経路を遮断するマナサチン化合物との使用、

(l x x v i i) AKTインヒビターとしての複素環式カルボキサミドとの使用、

(l x x v i i i) N, N'-ビス(2-ブロモエチル)ホスホロドアミジックアシッド

(1-メチル-2-ニトロ-1H-イミダゾール-5-イル)メチルエステルとの使用、

(l x x v i i i i) 置換ピロロ、フラノ、及びシクロペンチルピリミジン二環式化合物との使用、

(l x x i x) 2-(2, 4, 5-置換-アニリノ)ピリミジン化合物との使用、

(l x x x) 置換[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジンとの使用、

(l x x x i) ERKインヒビターとしてのインダゾール誘導体との使用、

(l x x x i i) アリールオキシフェノキシアクリル化合物との使用、

(l x x x i i i) NADPHオキシダーゼインヒビターとしてのピラゾロピリジン誘導体との使用、

(l x x x i v) c-Kitインヒビターとしてのジヒドロナフチリジンとの使用、

(l x x x v) アポトーシス誘発剤との使用、

(l x x x v i) 非対称ピロロベンゾジアゼピン二量体との使用、

(l x x x v i i) PRMT5インヒビターとの使用、

(l x x x v i i i) アポゴシポロン誘導体との使用、

10

20

30

40

50

- (l x x x i x) H s p 9 0 調節剤との使用、
 (x c) ピリドピラジン化合物との使用、
 (x c i) 転移低減性プロテアーゼネキシン1インヒビターとの使用、
 (x c i i) γ-セクレターゼインヒビターとの使用、
 (x c i i i) ピリドン誘導体であるA x l インヒビターとの使用、
 (x c i v) (6 R) - 9 - フルオロ - 2, 11, 15, 19, 20, 23 - ヘキサ
 ザペンタシクロ [15. 5. 2. 1⁷, 1¹. 0², 6. 0²⁰, 2⁴] ペンタコサ - 1
 (23), 7, 9, 17 (24), 18, 21 - ヘキサエン - 16, 25 - ジオンとの使
 用、
 (x c v) A x l インヒビターとしての架橋二環式ヘテロアリアル置換トリアゾールと
 の使用、
 (x c v i) 5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジンのホスホルアミデート誘導体との
 使用、
 (x c v i i) S m o インヒビターとしての縮合複素環式環誘導体との使用、
 (x c v i i i) チオクロメノ [2, 3 - c] キノリン - 12 - オン誘導体との使用、
 (x c i x) キナゾリンJ A K インヒビターとの使用、
 (c) ジ - 2 - ピリジルケトン4 - エチル - 4 - メチル - 3 - チオセミカルバゾンとの使
 用、
 (c i) m T O R の縮合三環式インヒビターとの使用、
 (c i i) 4 - アザ - 2, 3 - ジデヒドロポドフィロトキシン化合物との使用、
 (c i i i) H s p 9 0 インヒビターであるトリアゾール化合物との使用、
 (c i v) DNA と反応して、N10 - C11位の求電子性イミンへの酸に不安定なア
 ミナル結合を介して、二重鎖DNAの副溝内部に収まるN2 - グアニン付加物を形成す
 る薬剤としての、カルバゾール連結ピロロ [2, 1 - c] [1, 4] ベンゾジアゼピンハ
 イブリッドとの使用、
 (c v) ラクタム置換チオ誘導体との使用、
 (c v i) c - M e t キナーゼインヒビターとしてのピリドンアミドとの使用、
 (c v i i) 2 - フェニルベンゾチアゾールに連結されている、オレフィン、カルコン
 、ピラゾリン、ピラゾール、イソキサゾリン及びイソオキサゾールからなる群から選択さ
 れる、ベンゾチアゾール誘導体との使用、
 (c v i i i) 7 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - 2 - (4 - ニトロフ
 ェニル) イミダゾ [2, 1 - b] [1, 3] ベンゾチアゾール又は4 - (7 - (2 - モル
 ホリノエトキシ) ベンゾ [d] イミダゾ [2, 1 - b] チアゾール - 2 - イル) アニリン
 との使用、
 (c i x) スピロケタールとの使用、
 (c x) H s p 9 0 調節剤としてのピラゾール化合物との使用、
 (c x i) オーロラキナーゼインヒビターとしてのN - (4 - (3 - (2 - アミノピリ
 ミジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イルオキシ) フェニル) - 4 - (4 - メチルチオフェ
 ン - 2 - イル) フタラジン - 1 - アミンとの使用、
 (c x i i) A x l チロシンキナーゼ受容体のA x l リガンド - 結合部分との使用、
 (c x i i i) 抗血管新生剤としての抗生物質との使用、
 (c x i v) カルバゾールブタン酸、アリアルスルホンアミド、スルホニルチオフェン
 、4 - ヒドロキシピリミジン、2, 3 - ジメチルインドール、ベンゾイルベンゼン、ビフ
 ェニル - アルカン酸、2 - オキサゾール - アルカン酸、テトラヒドロピリミドン、ピリド
 ン、ピラジノン、アリアルカルボン酸、テトラゾール、トリアゾロピリミジノン、インド
 ール、BMS 480404 ((2S) - 2 - [2, 3 - ビス [(2 - クロロフェニル) メ
 トキシ] フェニル] - 2 - ヒドロキシ酢酸) 及びBMS 309403 (2 - [[2' - (5
 - エチル - 3, 4 - ジフェニル - 1H - ピラゾール - 1 - イル) [1, 1' - ビフェニ
 ル] - 3 - イル] オキシ] - 酢酸) からなる群から選択される脂肪酸結合性タンパク質イ
 ンヒビターとの使用、

10

20

30

40

50

<u>(c x v)</u> マシテンタンとの使用、	
<u>(c x v i)</u> B R C A 1 産生促進剤との使用、	
<u>(c x v i i)</u> ファルネシルサリチル酸又は類縁体との使用、	
<u>(c x v i i i)</u> 免疫原性ペプチドとの使用、	
<u>(c x i x)</u> インターロイキン 2 4 又はインターロイキン 1 9 との使用、	
<u>(c x x)</u> 2-フェニル-1-[4-(2-アミノエトキシ)-ベンジル]-インドール誘導体との使用、	
<u>(c x x i)</u> カレニテシンとの使用、	
<u>(c x x i i)</u> ベンジリデンベンゾヒドラジドとの使用、	
<u>(c x x i i i)</u> 5-[2-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1 H-イミダゾール-4-イル]-3-(2, 2-ジメチルプロピル)-3 H-イミダゾ	10
<u>[4, 5-b] ピリジン-2-イルアミンとの使用、</u>	
<u>(c x x i v)</u> 2-アミノ-4 H-ナフト [1, 2-b] ピラン-3-カルボニトリル	
<u>との使用、</u>	
<u>(c x x v)</u> D l l 4 アнтаゴニストとの使用、	
<u>(c x x v i)</u> プロラクチン受容体アンタゴニストとの使用、	
<u>(c x x v i i)</u> シクロヘキセノン化合物との使用、	
<u>(c x x v i i i)</u> C D 5 6 を有するコンジュゲートとの使用、	
<u>(c x x i x)</u> 1 7, 2 0-リアーゼインヒビターとの使用、	
<u>(c x x x)</u> アンジオポエチン-2 インヒビターとの使用、	20
<u>(c x x x i)</u> P A R P インヒビターとの使用、	
<u>(c x x x i i)</u> 水溶性プロドラッグとの使用、	
<u>(c x x x i i i)</u> ギンコライド A 及び B からなる群から選択されるギンコライドとの	
<u>使用、</u>	
<u>(c x x x i v)</u> 4-(アミノ)-2 (2, 6-ジオキソ (3-ペペリジル)-イソイ	
<u>ンドリン-1, 3-ジオンとの使用、</u>	
<u>(c x x x v)</u> アンタラルミンとの使用、及び	
<u>(c x x x v i)</u> 1-グリオキシルアミドインドリジンとの使用	
からなる群から選択される薬物の組合せである、卵巣癌の処置のための、発明 5 に記載の	
方法。	30
<u>[発明 3 7]</u>	
<u>前記改善が化学増感によってなされ、該化学増感が、</u>	
<u>(i) トポイソメラーゼインヒビター、</u>	
<u>(i i) 不正ヌクレオシド、</u>	
<u>(i i i) 不正ヌクレオチド、</u>	
<u>(i v) チミジル酸シンターゼインヒビター、</u>	
<u>(v) シグナル伝達インヒビター、</u>	
<u>(v i) シスプラチン、オキサリプラチン及び別の白金類縁体からなる群から選択され</u>	
<u>る白金類縁体、</u>	
<u>(v i i) アルキル化薬、</u>	40
<u>(v i i i) 抗チューブリン薬、</u>	
<u>(i x) 代謝拮抗薬、</u>	
<u>(x) ベルベリン、</u>	
<u>(x i) アピジェニン、</u>	
<u>(x i i) アモナフィド、</u>	
<u>(x i i i) コルヒチン又は類縁体、</u>	
<u>(x i v) ゲニステイン、</u>	
<u>(x v) エトポシド、</u>	
<u>(x v i) シタラビン、</u>	
<u>(x v i i) カンプトテシン、</u>	50

(x v i i i) ビンカアルカロイド、
(x i x) トポイソメラーゼインヒビター、
(x x) 5-フルオロウラシル、
(x x i) クルクミン、
(x x i i) NF-κB インヒビター、
(x x i i i) ロスマリン酸、
(x x i v) ミトグアゾン、
(x x v) テトランドリン、
(x x v i) チロシンキナーゼインヒビター、
(x x v i i) EGFR のインヒビター、及び
(x x v i i i) PARP のインヒビター

10

からなる群から選択される薬剤と組み合わせた化学増感薬としての置換ヘキシトール誘導体の使用である、発明 5 に記載の方法。

[発明 38]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 37 に記載の方法。

[発明 39]

前記改善が化学増強作用によってなされ、化学増感が、

(i) トポイソメラーゼインヒビター、
(i i) 不正ヌクレオシド、
(i i i) 不正ヌクレオチド、
(i v) チミジル酸シンターゼインヒビター、
(v) シグナル伝達インヒビター、

20

(v i) シスプラチン、オキサリプラチン及び別の白金類縁体からなる群から選択される白金類縁体、

(v i i) アルキル化薬、
(v i i i) 抗チューブリン薬、
(i x) 代謝拮抗薬、
(x) ベルベリン、
(x i) アピジェニン、
(x i i) アモナフィド、
(x i i i) コルヒチン又は類縁体、
(x i v) ゲニステイン、
(x v) エトポシド、

30

(x v i) シタラビン、
(x v i i) カンプトテシン、
(x v i i i) ビンカアルカロイド、
(x i x) 5-フルオロウラシル、
(x x) クルクミン、

40

(x x i) NF-κB インヒビター、
(x x i i) ロスマリン酸、
(x x i i i) ミトグアゾン、
(x x i v) テトランドリン、
(x x v) チロシンキナーゼインヒビター、
(x x v i) EGFR のインヒビター、及び
(x x v i i) PARP のインヒビター

からなる群から選択される薬剤と組み合わせた化学増強作用薬としての置換ヘキシトール誘導体の使用である、発明 5 に記載の方法。

[発明 40]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 39 に記載の

50

方法。

[発明 4 1]

前記改善が処置後マネージメントによってなされ、該処置後マネージメントが、

(i) 疼痛マネージメントに関連する治療、

(i i) 制吐薬の投与、

(i i i) 抗嘔吐治療、

(i v) 抗炎症剤の投与、

(v) 解熱薬の投与、及び

(v i) 免疫刺激薬の投与

からなる群から選択される方法である、発明 5 に記載の方法。

10

[発明 4 2]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 4 1 に記載の方法。

[発明 4 3]

前記改善が代替医療／処置後サポートによってなされ、該代替医療／処置後サポートが、

(i) 催眠術、

(i i) 鍼治療、

(i i i) 瞑想、

(i v) 合成的に又は抽出により作り出された植物薬、及び

(v) 応用運動学

からなる群から選択される方法である、発明 5 に記載の方法。

20

[発明 4 4]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 4 3 に記載の方法。

[発明 4 5]

前記改善がバルク製剤の改善によってなされ、該バルク製剤の改善が、

(i) 塩の形成、

(i i) 均質な結晶構造としての調製、

(i i i) 純粋な異性体としての調製、

(i v) 純度の増大、

(v) 残留溶媒含量がより低い調製、及び

(v i) 残留重金属含量がより低い調製

からなる群から選択されるバルク製剤の改善である、発明 5 に記載の方法。

30

[発明 4 6]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 4 5 に記載の方法。

[発明 4 7]

前記改善が希釈剤の使用によってなされ、該希釈剤が、

(i) エマルジョン、

(i i) ジメチルスルホキシド (DMSO)、

(i i i) N-メチルホルムアミド (NMF)、

(i v) DMF、

(v) エタノール、

(v i) ベンジルアルコール、

(v i i) デキストロース含有注射用水、

(v i i i) Cremophor、

(i x) シクロデキストリン、及び

(x) PEG

からなる群から選択される希釈剤である、発明 5 に記載の方法。

40

50

[発明 48]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 47 に記載の方法。

[発明 49]

前記改善が溶媒系の使用によってなされ、該溶媒系が、

(i) エマルジョン、

(ii) ジメチルスルホキシド (DMSO)、

(iii) N-メチルホルムアミド (NMF)、

(iv) DMF、

(v) エタノール、

(vi) ベンジルアルコール、

(vii) デキストロース含有注射用水、

(viii) Cremophor、

(ix) シクロデキストリン、及び

(x) PEG

からなる群から選択される溶媒系である、発明 5 に記載の方法。

[発明 50]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 49 に記載の方法。

[発明 51]

前記改善が賦形剤の使用によってなされ、該賦形剤が、

(i) マンニトール、

(ii) アルブミン、

(iii) EDTA、

(iv) 亜硫酸水素ナトリウム、

(v) ベンジルアルコール、

(vi) 炭酸バッファー、及び

(vii) リン酸バッファー

からなる群から選択される賦形剤である、発明 5 に記載の方法。

[発明 52]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 51 に記載の方法。

[発明 53]

前記改善が剤形の使用によってなされ、該剤形が、

(i) 錠剤、

(ii) カプセル剤、

(iii) 局所用ゲル剤、

(iv) 局所用クリーム剤、

(v) パッチ剤、

(vi) 坐剤、及び

(vii) 凍結乾燥した投薬充填物

からなる群から選択される剤形である、発明 5 に記載の方法。

[発明 54]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 53 に記載の方法。

[発明 55]

前記改善が投薬キット及び包装の使用によってなされ、該投薬キット及び包装が、光線から保護する褐色バイアルの使用、及び有効期間の安定性を改善するための特殊化されたコーティングを有するストッパの使用からなる群から選択される、発明 5 に記載の方法。

[発明 56]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 5 5 に記載の方法。

[発明 5 7]

前記改善が薬物送達系の使用によってなされ、該薬物送達系が、

(i) ナノ結晶、

(ii) 生体内分解性ポリマー、

(iii) リポソーム、

(iv) 遅放出性注射用ゲル、及び

(v) ミクロスフェア

からなる群から選択される薬物送達系である、発明 5 に記載の方法。

10

[発明 5 8]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 5 7 に記載の方法。

[発明 5 9]

前記改善が薬物コンジュゲート形態の使用によってなされ、該薬物コンジュゲート形態が、

(i) ポリマー系、

(ii) ポリラクトド、

(iii) ポリグリコリド、

(iv) アミノ酸、

(v) ペプチド、及び

(vi) 多価リンカー

からなる群から選択される、発明 5 に記載の方法。

20

[発明 6 0]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 5 3 に記載の方法。

[発明 6 1]

治療薬が化合物類縁体である修飾されている置換ヘキシトール誘導体であり、該修飾が、

(i) 親油性を増大又は低減するための側鎖の変更、

(ii) 反応性、電子親和性、及び結合能力からなる群から選択される性質を変更するためのさらなる化学官能基の追加、及び

(iii) 塩形態の変更

からなる群から選択される、発明 5 に記載の方法。

30

[発明 6 2]

前記修飾されている置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールの化合物類縁体である、発明 5 5 に記載の方法。

[発明 6 3]

置換ヘキシトール誘導体がプロドラッグ系の形態にあり、該プロドラッグ系が、

(i) 酵素感受性エステルの使用、

(ii) 二量体の使用、

(iii) シッフ塩基の使用、

(iv) ピリドキサル複合体の使用、及び

(v) カフェイン複合体の使用

からなる群から選択される、発明 5 に記載の方法。

40

[発明 6 4]

プロドラッグ系がジアンヒドロガラクトールのプロドラッグを含むプロドラッグ系である、発明 6 3 に記載の方法。

[発明 6 5]

前記改善が多剤システムの使用によってなされ、該多剤システムが、

50

(i) 多剤耐性インヒビターの使用、
(i i) 特異的な薬物耐性インヒビターの使用、
(i i i) 選択的酵素の特異的なインヒビターの使用、
(i v) シグナル伝達インヒビターの使用、
(v) 修復阻害の使用、及び
(v i) 副作用が重複しないトポイソメラーゼインヒビターの使用
からなる群から選択される、多剤システムである、発明 5 に記載の方法。

[発明 6 6]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 6 5 に記載の方法。

10

[発明 6 7]

前記改善が生物学的治療の増強によってなされ、該生物学的治療の増強が、
(i) サイトカイン、
(i i) リンホカイン、
(i i i) 治療用抗体、
(i v) アンチセンス治療、
(v) 遺伝子治療、
(v i) リボザイム、
(v i i) RNA 干渉、及び
(v i i i) ワクチン

20

からなる群から選択される治療薬又は治療技術との、増感薬／強化作用薬としての組合せの使用によって行われる、発明 5 に記載の方法。

[発明 6 8]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 6 7 に記載の方法。

[発明 6 9]

前記改善が生物学的治療の抵抗性の調節によってなされ、該生物学的治療の抵抗性の調節が、

(i) 生体応答調節物質、
(i i) サイトカイン、
(i i i) リンホカイン、
(i v) 治療用抗体、
(v) アンチセンス治療、
(v i) 遺伝子治療、
(v i i) リボザイム、
(v i i i) RNA 干渉、及び
(i x) ワクチン

30

からなる群から選択される治療薬又は治療技術に抵抗性である NSCLC に対する使用である、発明 5 に記載の方法。

[発明 7 0]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 6 9 に記載の方法。

40

[発明 7 1]

前記改善が放射線治療の増強によってなされ、該放射線治療の増強が、
(i) 低酸素細胞増感薬、
(i i) 放射線増感薬／保護薬、
(i i i) 光増感薬、
(i v) 放射線修復インヒビター、
(e) チオール枯渴薬、
(f) 血管標的化薬、

50

- (g) DNA修復インヒビター、
- (h) 放射性シード、
- (i) 放射性核種、
- (j) 放射標識した抗体、及び
- (k) 近接照射療法

からなる群から選択される放射線治療増強薬又は技術である、発明 5 に記載の方法。

[発明 7 2]

前記置換ヘキシトールがジアンヒドロガラクトールである、発明 7 1 に記載の方法。

[発明 7 3]

前記改善が新規な作用機序の使用によってなされ、該新規な作用機序が、

- (i) ポリADPリボースポリメラーゼのインヒビター、
- (i i) 脈管構造又は血管拡張に影響を及ぼす薬剤、
- (i i i) 発癌性標的化薬、
- (i v) シグナル伝達インヒビター、
- (v) EGFR阻害、
- (v i) プロテインキナーゼC阻害、
- (v i i) ホスホリパーゼC下方制御、
- (v i i i) Jun下方制御、
- (i x) ヒストン遺伝子、

10

- (x) VEGF、
- (x i) オルニチンデカルボキシラーゼ、
- (x i i) ユビキチンC、
- (x i i i) Jun D、
- (x i v) v-Jun、
- (x v) GPCR、
- (x v i) プロテインキナーゼA、
- (x v i i) プロテインキナーゼA以外のプロテインキナーゼ、
- (x v i i i) 前立腺特異的遺伝子、
- (x i x) テロメラーゼ、
- (x x) ヒストンデアセチラーゼ、及び
- (x x i) チロシンキナーゼインヒビター

20

からなる群から選択される標的又は作用機序との治療上の相互作用である、発明 5 に記載の方法。

[発明 7 4]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 7 3 に記載の方法。

[発明 7 5]

前記改善が選択的標的細胞集団治療法の使用によってなされ、該選択的標的細胞集団治療法の使用が、

- (i) 放射線感受性細胞に対する使用、
- (i i) 放射線抵抗性細胞に対する使用、及び
- (i i i) エネルギー枯渇細胞に対する使用

40

からなる群から選択される使用である、発明 5 に記載の方法。

[発明 7 6]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 7 5 に記載の方法。

[発明 7 7]

前記改善が、置換ヘキシトール誘導体を電離放射線との組合せで使用することによってなされる、発明 5 に記載の方法。

[発明 7 8]

50

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 77 に記載の方法。

[発明 79]

前記改善が骨髄抑制に対抗する薬剤の使用によってなされ、該骨髄抑制に対抗する薬剤がジチオカルバマートである、発明 5 に記載の方法。

[発明 80]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 79 に記載の方法。

[発明 81]

前記改善が、NSCLC の脳への転移を処置するため、前記置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤と使用することによってなされ、該置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤が、

(i) 式 (D-I-I-I) の構造であるキメラペプチド：

[化 1]

(式中、(A) A は、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)、バソプレッシン、アルファインターフェロン、エンドルフィン、ムラミルジペプチド若しくは A C T H 4-9 類縁体であり、(B) B は、インスリン、I G F-I、I G F-I I、トランスフェリン、陽イオン化 (塩基性) アルブミン若しくはプロラクチンである)、又は A と B との間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式 (D-I-I-I (a))：

$A-NH(CH_2)_2S-S-B$ (開裂可能な連結) (D-I-I-I (a))

(式中、架橋は架橋試薬としてシステアミン及び E D A C を使用して形成される) により置き換えられている式 (D-I-I-I) の構造であるキメラペプチド、又は A と B との間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式 (D-I-I-I (b))：

$A-NH=CH(CH_2)_3CH=NH-B$ (開裂不可能な連結) (D-I-I-I (b))

(式中、架橋は架橋試薬としてグルタルアルデヒドを使用して形成される) の架橋により置き換えられている、式 (D-I-I-I) の構造であるキメラペプチド、

(i i) アジピン、又はビオチン化置換ヘキシトール誘導体に結合されて、アジピン-ビオチン複合体を形成するアジピン融合タンパク質であって、その中のタンパク質が、インスリン、トランスフェリン、抗受容体モノクローナル抗体、陽イオン化タンパク質、及びレクチンからなる群から選択される、上記アジピン融合タンパク質のどちらかを含む、組成物、

(i i i) ペグ化されており、置換ヘキシトール誘導体を取り込んでいる中性リポソームであって、ポリエチレングリコール鎖が少なくとも 1 つの輸送可能なペプチド又は標的化剤にコンジュゲートされている、上記中性リポソーム、

(i v) アジピン-ビオチン連結によって、置換ヘキシトール誘導体に連結されているヒトインスリン受容体に結合しているヒト化マウス抗体、及び

(v) 第 1 セグメント及び第 2 セグメントを含む融合タンパク質であって、該第 1 セグメントが、抗体の可変領域に結合した後、抗体-受容体媒介性エンドサイトーシスを受ける細胞の表面の抗原を認識する抗体の可変領域を含み、任意選択で、抗体の定常領域の少なくとも 1 つのドメインをさらに含み、該第 2 セグメントが、アビジン、アビジンムテイン、化学修飾されているアビジン誘導体、ストレプトアビジン、ストレプトアビジンムテイン、及び化学修飾されているストレプトアビジン誘導体からなる群から選択されるタンパク質ドメインを含み、ビオチンへの共有結合による連結によって、置換ヘキシトールに連結されている、上記融合タンパク質からなる群から選択される薬剤である、発明 5 に記載の方法。

[発明 82]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 8 1 に記載の方法。

[発明 8 3]

(a) 非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC 又は卵巢癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、治療有効量の修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、

(b)

(i) 治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、及び

(ii) 少なくとも 1 つのさらなる治療薬、化学増感に供される治療薬、化学増強作用に供される治療薬、希釈剤、賦形剤、溶媒系、薬物送達系、骨髄抑制に対抗する薬剤、又は置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤を含む組成物であって、非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC 又は卵巢癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、上記組成物、

(c) 非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC 又は卵巢癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、剤形中に組み入れられている治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、

(d) 非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC 又は卵巢癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、投薬キット及び包装中に組み入れられている治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ、及び

(e) 非修飾の置換ヘキシトール誘導体に比べて、NSCLC 又は卵巢癌の処置に対して治療有効性の増大又は副作用の低減を有する、バルク製剤の改善に供される治療有効量の置換ヘキシトール誘導体、修飾されている置換ヘキシトール誘導体、又は置換ヘキシトール誘導体若しくは修飾されている置換ヘキシトール誘導体の誘導体、類縁体、若しくはプロドラッグ

からなる群から選択される代替を含む、NSCLC 及び卵巢癌からなる群から選択される悪性腫瘍を処置するための置換ヘキシトール誘導体を用いて、最適ではなく投与された薬物治療の有効性を改善する及び／又は副作用を低減するための組成物。

[発明 8 4]

NSCLC を処置するための置換ヘキシトール誘導体を用いて、最適ではなく投与された薬物治療の有効性を改善する及び／又は副作用を低減する、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 8 5]

卵巢癌を処置するための置換ヘキシトール誘導体を用いて、最適ではなく投与された薬物治療の有効性を改善する及び／又は副作用を低減する、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 8 6]

前記非修飾の置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクトール、ジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 8 7]

前記非修飾の置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 8 6 に記載の組成物。

[発明 8 8]

前記組成物が、

10

20

30

40

50

<u>(a) 置換ヘキシトール誘導体、並びに</u>	
<u>(b)</u>	
<u>(i) トポイソメラーゼインヒビター、</u>	
<u>(i i) 不正ヌクレオシド、</u>	
<u>(i i i) 不正ヌクレオチド、</u>	
<u>(i v) チミジル酸シンターゼインヒビター、</u>	
<u>(v) シグナル伝達インヒビター、</u>	
<u>(v i) シスプラチン、オキサリプラチン、及び別の白金類縁体からなる群から選択される白金類縁体、</u>	
<u>(v i i) 一官能性アルキル化薬、</u>	10
<u>(v i i i) 二官能性アルキル化薬、</u>	
<u>(i x) ジアンヒドロガラクトールとは異なる場所でDNAを損傷するアルキル化薬</u>	
<u>(x) 抗チューブリン薬、</u>	
<u>(x i) 代謝拮抗薬、</u>	
<u>(x i i) ベルベリン、</u>	
<u>(x i i i) アピゲニン、</u>	
<u>(x i v) アモナフィド、</u>	
<u>(x v) コルヒチン又は類縁体、</u>	
<u>(x v i) ゲニステイン、</u>	20
<u>(x v i i) エトポシド、</u>	
<u>(x v i i i) シタラビン、</u>	
<u>(x i x) カンプトテシン、</u>	
<u>(x x) ビンカアルカロイド、</u>	
<u>(x x i) 5-フルオロウラシル、</u>	
<u>(x x i i) クルクミン、</u>	
<u>(x x i i i) NF-κBインヒビター、</u>	
<u>(x x i v) ロスマリン酸、</u>	
<u>(x x v) ミトグアゾン、</u>	
<u>(x x v i) テトランドリン、</u>	30
<u>(x x v i i) テモゾロミド、</u>	
<u>(x x v i i i) VEGFインヒビター、</u>	
<u>(x x i x) 癌ワクチン、</u>	
<u>(x x x) EGFRインヒビター、</u>	
<u>(x x x i) チロシンキナーゼインヒビター、及び</u>	
<u>(x x x i i) ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)インヒビター</u>	
<u>からなる群から選択される</u>	
<u>さらなる治療薬</u>	
<u>を含む薬物の組合せを含む、発明83に記載の組成物。</u>	
<u>[発明89]</u>	40
<u>前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明88に記載の組成物。</u>	
<u>[発明90]</u>	
<u>NSCLCを処置するために調合されており、</u>	
<u>(a) 置換ヘキシトール誘導体、及び</u>	
<u>(b)</u>	
<u>(i) 5-アザシチジン、</u>	
<u>(i i) γ-セクレターゼインヒビター、</u>	
<u>(i i i) EGFRインヒビターと組み合わせたピロロキノリニル-ピロール-2, 5-ジオン化合物、</u>	50

(i V) ニューロテンシン受容体 1 (N T S R 1) のニューロテンシンの活性化のインヒビター、

(v) 1 4 又は 1 5 員環マクロライド化合物、

(v i) 水溶性カンプトテシン類縁体、

(v i i) 5-メチル-6- [[(3 , 4 , 5-トリメトキシフェニル) アミノ] -メチル] -2 , 4-キナゾリンジアミン (トリメトレキサート) 、

(v i i i) 置換ピラゾリルピリジン、ピラゾリルピリダジン又はピラゾリルピリミジン誘導体、

(i x) 水素結合サロゲートマクロサイクルペプチド、

(x) 葉酸-ビンカコンジュゲート、

(x i) ピラゾロピリミジン P I K 3 インヒビター、

(x i i) 2-置換-8-アルキル-7-オキソ-7 , 8-ジヒドロピリド [2 , 3-d] ピリミジン-6-カルボニトリル、

(x i i i) 2- (1 H-インダゾール-4-イル) -6- (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル) -4-モルホリン-4-イル-チエノ [3 , 2-d] ピリミジンビスメシラート、

(x i v) モルホリニルプリン誘導体、

(x v) 置換ハロエステルイソボルネオールである、複製タンパク質 A の低分子インヒビター、

(x v i) 抗有糸分裂剤としてのツブリシン、

(x v i i) 亜鉛結合部分を含有するキナゾリンをベースとする E G F R インヒビター、

(x v i i i) 置換イミダゾ [1 , 2-a] ピリミジン又は置換イミダゾ [1 , 2-a] ピリジン、

(x i x) パクリタキセル、エポチロン B、シスプラチン、カルボプラチン、 { 6- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) -フェニル] -7 H-ピロロ [2 , 3-d] ピリミジン-4-イル } - ((R) -1-フェニル-エチル) -アミン、エベロリムス、イマチニブ又はボルテゾミブと組み合わせた、7-t-ブトキシイミノメチルカンプトテシン、

(x x) H D A C インヒビターとしてのスルホニルピロール、

(x x i) 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

(x x i i) ピリミジン及びピリジン部分を有する、デュアル c S R C / J A K インヒビターである芳香族二環式化合物、

(x x i i i) 異常な H 3 - K 2 7 ヒストンメチル化を予防するための、置換 6 , 5-縮合二環式ヘテロアリール化合物、

(x x i v) 置換イミダゾピリジニル-アミノピリジン化合物、

(x x v) プロテインキナーゼ I K K ε 及び / 又は T B K - 1 のインヒビターとしてのピリミジン化合物、

(x x v i) ブファジエノリドに関連する不飽和ステロイド系ラクトン誘導体、

(x x x v i i) M E K インヒビターである 6- (4-ブromo-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3 H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドと I G F R 1 インヒビターである抗体、

(x x v i i i) ヒストンデメチラーゼインヒビターである置換アミドピリジン又はアミドピリダジン誘導体、

(x x i x) A L K 又は c - M e t キナーゼインヒビターとしてのリン置換アリール化合物、

(x x x) V E G F 合成インヒビターとしてのテトラヒドロカルバゾール、

(x x x i) リシン特異的デメチラーゼ 1 インヒビターとしての置換ヘテロアリール-又はアリール-シクロプロピルアミンアセトアミド、

10

20

30

40

50

- (x x x i i) リギジン類縁体、
 (x x x i i i) 変異 E G F R のインヒビターとしての 2- (2, 4, 5-置換-アニリノ) ピリミジン化合物、
 (x x x i v) B t k インヒビターとしてのアルキル化ピペラジン、
 (x x x v) 3- [3- [4- (ジメチルオキシドアミノメチ) アニリノ] -フェニルメチリデン] -2-オキソ-1H-インドール-6-イル] -N-エチルプロパー 2-インアミド、
 (x x x v i) セリン/トレオニンキナーゼインヒビターとしてのキナゾリン、
 (x x x v i i) ジアザカルバゾール、
 (x x x v i i i) スイッチ-2 結合ポケット部分、及び K-R a s システイン残基又は K-R a s アスパラギン酸残基と共有結合を形成することが可能な求電子性化学部分を含む、K-R a s 活性の調節剤、
 (x x x i x) イソクエン酸デヒドロゲナーゼ 1 又はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ 2 の変異体のインヒビター、
 (x l) H D A C 経路を阻害するヒドロキサム酸誘導体、
 (x l i) E G F R、V E G F R-2、c-e r b B-2、c-e r b B-4、c-m e t、t i e-2、P D G F R、c-s r c、l c k、Z a p 7 0 及び f y n キナーゼの 1 つ又は複数を含めた、キナーゼインヒビターとしてのキナゾリン誘導体、
 (x l i i) 三環式 P I 3 K インヒビター、
 (x l i i i) フーリンインヒビター、
 (x l i v) スフィンゴ脂質類縁体、
 (x l v) ニクロサミド、
 (x l v i) c-M e t 調節剤としての 3, 5-二置換-3h-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン又は 3, 5-二置換-3H- [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン化合物、
 (x l v i i) S M A C 模倣薬としての 6-アルキニルピリジン誘導体、
 (x l v i i i) ナフチリジン誘導体、
 (x l v i i i i) S M A C 模倣薬としてのビス-アミドピリジン、
 (x l i x) イミダゾキノロン又はイミダゾキノリン部分を有する M E K インヒビター、
 (1) 縮合ピリミジン誘導体、
 (1 i) イミダゾピラジン、イミダゾピリジン、イミダゾピリダジン及びイミダゾピリミジン化合物、又は M N K 1 若しくは M N K 2 インヒビター、
 (1 i i) M C L-1 に結合するペプチド模倣マクロサイクル、
 (1 i i i) F G F R キナーゼのインヒビターとしてのベンゾピラジン、
 (1 i v) デュアル A L K 及び F A K インヒビターとしての縮合二環式 2, 4-ジアミノピリジン誘導体、
 (1 v) ホウ素含有プロテアソームインヒビター、
 (1 v i) B t k インヒビターとしてのヘテロアリアルピリドン又はアザーピリドンアミド化合物、
 (1 v i i) P I 3 K / A k t インヒビターとしての置換イミダゾピラジン、
 (1 v i i i) M E K インヒビターとしての N- (アリアルアミノ) スルホンアミドの誘導体、
 (1 i x) サンギナリン、
 (1 x) H s p 9 0 シャペロン経路インヒビターとしてのベアウベリシン、又はその類縁体及び誘導体、
 (1 x i) N o t c h 受容体インヒビターとしてのビス- (フルオロアルキル) -1, 4-ベンゾジアザピノン化合物、
 (1 x i i) D N A メチルトランスフェラーゼを阻害するプリニル含有ヘテロアリアル化合物、及び

10

20

30

40

50

(l x i i i) アントロシン
からなる群から選択されるさらなる治療薬
を含む薬物の組合せを含む、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 9 1]

卵巣癌を処置するために調合されており、

(a) 置換ヘキストール誘導体、及び

(b)

(i) パクリタキセル、

(i i) ドセタキセル、

(i i i) シスプラチン、

(i v) カルボプラチン、

(v) トポテカン、

(v i) ゲムシタビン、

(v i i) プレオマイシン、

(v i i i) エトポシド、

(i x) ドキソルビシン、

(x) タモキシフェン、

(x i) レトロゾール、

(x i i) オラパリブ、

(x i i i) セルメチニブ、

(x i v) m T O R インヒビター、

(x v) P I 3 キナーゼインヒビター、

(x v i) トリコスタチン A、

(x v i i) 三環式化合物、

(x v i i i) D G A T インヒビターであるピペリジン／ピペラジン誘導体、

(x i x) ピロロピリミジン C H K 1 又は C H K 2 インヒビター、

(x x) オキサジアゾール H D A C インヒビター、

(x x i) ハロエステルイソボルネオール誘導体である複製タンパク質 A のインヒビター、

(x x i i) T T K プロテインキナーゼのインダゾールインヒビター、

(x x i i i) コンプレタスタチン類縁体、

(x x i v) カンプトテシンの誘導体を阻害する H D A C、

(x x v) ピペラジニルベンズアミド P A R P インヒビター、

(x x v i) B E T プロモドメインインヒビター、

(x x v i i) 白金 N－複素環式カルベン誘導体、

(x x v i i i) N E D D 8 活性化酵素インヒビター、

(x x i x) W D R 5 / M L L 1 相互作用の環式ペプチド模倣インヒビター、

(x x x) 抗 A n g 2 抗体、

(x x x i) 抗 T G F α 抗体、

(x x x i i) N A M P T インヒビター、

(x x x i i i) 抗 α_2 －インテグリン抗体、

(x x x i v) 1, 2, 4－オキサジアゾール安息香酸化合物、

(x x x v) 三環式ピロール誘導体、

(x x x v i) 抗 P－カドヘリン抗体、

(x x x v i i) B R A F キナーゼインヒビター、

(x x x v i i i) H D A C インヒビターとしてのスルホニルピロール、

(x x x i x) 3－(2, 4－ジヒドロキシ－5－イソプロピル－フェニル)－4－(1－メチル－インドール－5－イル)－5－ヒドロキシ－[1, 2, 4] トリアゾール、

(x l) トリテルペノイド誘導体、

10

20

30

40

50

- (x l i) ケモカイン C X C R 4 調節剤、
 (x l i i) 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフ
 ェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
 (x l i i i) C D K 9 キナーゼインヒビター、
 (x l i v) 置換ピリミジニルピロロピリジノン誘導体、
 (x l v) A T R キナーゼのインヒビター、
 (x l v i) I K K ϵ 及び T B K 1 のインヒビターであるベンゾニトリル誘導体、
 (x l v i i) D A C T タンパク質アクチベーター、
 (x l v i i i) ナイトロジェンマスタード誘導体、
 (x l i x) アルコキシクロメノン-4-オン、
 (l) プレクストリン相同ドメインインヒビター、
 (l i) 5-シアノ-4- (ピロロ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) ピリミジン
 誘導体、
 (l i i) c-S R C / J A K インヒビターとしての置換二環式芳香族化合物、
 (l i i i) 7-シクロペンチル-2- (5-ペラジン-1-イル-ピリジン-2
 -イルアミノ) -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミ
 ド、
 (l i v) 置換 6, 5-縮合二環式アリール化合物、
 (l v) 置換イミダゾピリジニル-アミノピリジン化合物、
 (l v i) H D M 2 インヒビターとしての置換イミダゾピリジン、
 (l v i i) ヤヌスキナーゼインヒビターとしてのシクロアルキルニトリルピラゾ
 ルカルボキサミド、
 (l v i i i) 抗 E R B B 3 抗体、
 (l v i x) クロマン誘導体、
 (l x) 3- (インドリル) -及び 3- (アザインドリル) -4-アリールマレイミ
 ド化合物、
 (l x i) c-M e t インヒビター、
 (l x i i) A T R キナーゼインヒビターとしてのピラゾロピリミジン、
 (l x i i i) 変異体 I D H のインヒビターとしての 3-ピリミジン-4-イル-オ
 キサゾリジン-2-オン、
 (l x i v) ミグラストチン類縁体、
 (l x v) ゲムシタビンプロドラッグ、
 (l x v i) H D A C 6 インヒビターとしての置換ヒドロキサム酸、
 (l x v i i) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体アンタゴニスト、
 (l x v i i i) 抗アポトーシス性 B c l -2 タンパク質のインヒビター、
 (l x i x) M U C 1 オリゴマー化のインヒビターであるフラボン誘導体、
 (l x x) ベンゾキセピン P I 3 K インヒビター、
 (l x x i) テトラヒドロウリジン誘導体、
 (l x x i i) インドールアミン 2, 3-ジオキシゲナーゼの調節剤としての N-ヒ
 ドロキシアミジノ複素環、
 (l x x i i i) 複素環式アポトーシスインヒビター、
 (l x x i v) ケモカイン受容体アンタゴニストとしての 3-アミノシクロペンタン
 カルボキサミド、
 (l x x v) 多環式 β -ラクタム誘導体、
 (l x x v i) H I F 経路を遮断するマナサチン化合物、
 (l x x v i i) A K T インヒビターとしての複素環式カルボキサミド、
 (l x x v i i i) N, N'-ビス (2-プロモエチル) ホスホロドアミジックアシッ
 ド (1-メチル-2-ニトロ-1H-イミダゾール-5-イル) メチルエステル、
 (l x x v i i i i) 置換ピロロ、フラノ、及びシクロペンチルピリミジン二環式化合
 物、

10

20

30

40

50

- (l x x i x) 2- (2, 4, 5-置換-アニリノ) ピリミジン化合物、
(l x x x) 置換 [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン、
(l x x x i) ERK インヒビターとしてのインダゾール誘導体、
(l x x x i i) アリールオキシフェノキシアクリル化合物、
(l x x x i i i) NADPH オキシダーゼインヒビターとしてのピラゾロピリジン
誘導体、
(l x x x i v) c-K i t インヒビターとしてのジヒドロナフチリジン、
(l x x x v) アポトーシス誘発剤、
(l x x x v i) 非対称ピロロベンゾジアゼピン二量体、
(l x x x v i i) PRMT5 インヒビター、
(l x x x v i i i) アポゴシポロン誘導体、
(l x x x i x) H s p 9 0 調節剤、
(x c) ピリドピラジン化合物、
(x c i) 転移低減性プロテアーゼネキシン1 インヒビター、
(x c i i) γ-セクレターゼインヒビター、
(x c i i i) ピリドン誘導体である A x l インヒビター、
(x c i v) (6 R) -9-フルオロ-2, 11, 15, 19, 20, 23-ヘキサ
アザペンタシクロ [15. 5. 2. 1⁷, 1¹. 0², 6. 0²⁰, 2⁴] ペンタコサー
1 (23), 7, 9, 17 (24), 18, 21-ヘキサエン-16, 25-ジオン、
(x c v) A x l インヒビターとしての架橋二環式ヘテロアリール置換トリアゾール
、
(x c v i) 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンのホスホルアミデート誘導体、
(x c v i i) S m o インヒビターとしての縮合複素環式環誘導体、
(x c v i i i) チオクロメノ [2, 3-c] キノリン-12-オン誘導体、
(x c i x) キナゾリン J A K インヒビター、
(c) ジ-2-ピリジルケトン4-エチル-4-メチル-3-チオセミカルバゾン、
(c i) m T O R の縮合三環式インヒビター、
(c i i) 4-アザ-2, 3-ジデヒドロポドフィロトキシン化合物、
(c i i i) H s p 9 0 インヒビターであるトリアゾール化合物、
(c i v) DNA と反応して、N10-C11位の求電子性イミンへの酸に不安定な
アミナール結合を介して、二重鎖DNAの副溝内部に収まるN2-グアニン付加物を形成
する薬剤としての、カルバゾール連結ピロロ [2, 1-c] [1, 4] ベンゾジアゼピン
ハイブリッド、
(c v) ラクタム置換チオ誘導体、
(c v i) c-M e t キナーゼインヒビターとしてのピリドンアミド、
(c v i i) 2-フェニルベンゾチアゾールに連結されている、オレフィン、カルコ
ン、ピラゾリン、ピラゾール、イソキサゾリン及びイソオキサゾールからなる群から選択
される、ベンゾチアゾール誘導体、
(c v i i i) 7- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -2- (4-ニトロ-
フェニル) イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] ベンゾチアゾール又は4- (7- (2-モ
ルホリノエトキシ) ベンゾ [d] イミダゾ [2, 1-b] チアゾール-2-イル) アニリ
ン、
(c i x) スピロケタール、
(c x) H s p 9 0 調節剤としてのピラゾール化合物、
(c x i) オーロラキナーゼインヒビターとしてのN- (4- (3- (2-アミノピ
リミジン-4-イル) ピリジン-2-イルオキシ) フェニル) -4- (4-メチルチオフ
エン-2-イル) フトラジン-1-アミン、
(c x i i) A x l チロシンキナーゼ受容体の A x l リガンド-結合部分、
(c x i i i) 抗血管新生剤としての抗生物質、
(c x i v) カルバゾールブタン酸、アリールスルホンアミド、スルホニルチオフェ

10

20

30

40

50

ン、4-ヒドロキシピリミジン、2, 3-ジメチルインドール、ベンゾイルベンゼン、ピフェニル-アルカン酸、2-オキサゾール-アルカン酸、テトラヒドロピリミドン、ピリドン、ピラジノン、アリールカルボン酸、テトラゾール、トリアゾロピリミジノン、インドール、BMS 480404 ((2S)-2-[2, 3-ビス[(2-クロロフェニル)メトキシ]フェニル]-2-ヒドロキシ酢酸)及びBMS 309403 (2-[[2'-(5-エチル-3, 4-ジフェニル-1H-ピラゾール-1-イル) [1, 1'-ビフェニル]-3-イル] オキシ]-酢酸) からなる群から選択される脂肪酸結合性タンパク質インヒビター、

(cxv) マシテンタン、
(cxvi) BRCA1 産生促進剤、
(cxvii) ファルネシルサリチル酸又は類縁体、
(cxviii) 免疫原性ペプチド、
(cxi) インターロイキン24又はインターロイキン19、
(cxx) 2-フェニル-1-[4-(2-アミノエトキシ)-ベンジル]-インドール誘導体、

(cxxi) カレニテシン、
(cxxii) ベンジリデンベンゾヒドラジド、
(cxxiii) 5-[2-tert-ブチル-5-(4-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-3-(2, 2-ジメチルプロピル)-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-イルアミン、
(cxxiv) 2-アミノ-4H-ナフト [1, 2-b] ピラン-3-カルボニトリル、

(cxxv) D114 アンタゴニスト、
(cxxvi) プロラクチン受容体アンタゴニスト、
(cxxvii) シクロヘキセノン化合物、
(cxxviii) CD56を有するコンジュゲート、
(cxxix) 17, 20-リアーゼインヒビター、
(cxxx) アンジオポエチン-2インヒビター、
(cxxxii) PARPインヒビター、
(cxxxiii) 水溶性プロドラッグ、
(cxxxiiii) ギンコライドA及びBからなる群から選択されるギンコライド、
(cxxxv) 4-(アミノ)-2(2, 6-ジオキソ(3-ピペリジル)-イソインドリン-1, 3-ジオン、
(cxxxv) アンチラミン、及び

(cxxxvi) 1-グリオキシルアミドインドリジンからなる群から選択されるさらなる追加の治療薬を含む薬物の組合せを含む、発明83に記載の組成物。

[発明92]

(a) 置換ヘキシトール誘導体、並びに
(b) 該置換ヘキシトール誘導体が化学増感薬として作用する、
(i) トポイソメラーゼインヒビター、
(ii) 不正ヌクレオシド、
(iii) 不正ヌクレオチド、
(iv) チミジル酸シンターゼインヒビター、
(v) シグナル伝達インヒビター、
(vi) シスプラチン、オキサリプラチン及び別の白金類縁体からなる群から選択される白金類縁体、

(vii) アルキル化薬、
(viii) 抗チューブリン薬、
(ix) 代謝拮抗薬、

10

20

30

40

50

<u>(x) ベルベリン、</u>	
<u>(x i) アピジェニン、</u>	
<u>(x i i) アモナフィド、</u>	
<u>(x i i i) コルヒチン又は類縁体、</u>	
<u>(x i v) ゲニステイン、</u>	
<u>(x v) エトポシド、</u>	
<u>(x v i) シタラビン、</u>	
<u>(x v i i) カンプトテシン、</u>	
<u>(x v i i i) ビンカアルカロイド、</u>	
<u>(x i x) トポイソメラーゼインヒビター、</u>	10
<u>(x x) 5-フルオロウラシル、</u>	
<u>(x x i) クルクミン、</u>	
<u>(x x i i) NF-κBインヒビター、</u>	
<u>(x x i i i) ロスマリン酸、</u>	
<u>(x x i v) ミトグアゾン、</u>	
<u>(x x v) テトランドリン、</u>	
<u>(x x v i) チロシンキナーゼインヒビター、</u>	
<u>(x x v i i) EGFRのインヒビター、及び</u>	
<u>(x x v i i i) PARPのインヒビター</u>	
からなる群から選択される、化学増感に供される治療薬	20
を含む、発明83に記載の組成物。	
[発明93]	
前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明92に記載の	
組成物。	
[発明94]	
(a) 置換ヘキシトール誘導体、並びに	
(b)	
<u>(i) トポイソメラーゼインヒビター、</u>	
<u>(i i) 不正ヌクレオシド、</u>	
<u>(i i i) 不正ヌクレオチド、</u>	30
<u>(i v) チミジル酸シンターゼインヒビター、</u>	
<u>(v) シグナル伝達インヒビター、</u>	
<u>(v i) シスプラチン、オキサリプラチン及び別の白金類縁体からなる群から選択さ</u>	
<u>れる白金類縁体、</u>	
<u>(v i i) アルキル化薬、</u>	
<u>(v i i i) 抗チューブリン薬、</u>	
<u>(i x) 代謝拮抗薬、</u>	
<u>(x) ベルベリン、</u>	
<u>(x i) アピジェニン、</u>	
<u>(x i i) アモナフィド、</u>	40
<u>(x i i i) コルヒチン又は類縁体、</u>	
<u>(x i v) ゲニステイン、</u>	
<u>(x v) エトポシド、</u>	
<u>(x v i) シタラビン、</u>	
<u>(x v i i) カンプトテシン、</u>	
<u>(x v i i i) ビンカアルカロイド、</u>	
<u>(x i x) 5-フルオロウラシル、</u>	
<u>(x x) クルクミン、</u>	
<u>(x x i) NF-κBインヒビター、</u>	
<u>(x x i i) ロスマリン酸、</u>	50

(x x i i i) ミトグアゾン、
(x x v i) テトランドリン、
(x x v) チロシンキナーゼインヒビター、
(x x v i) E G F R のインヒビター、及び
(x x v i i) P A R P のインヒビター
 からなる群から選択される、化学増強作用に供される治療薬
 を含む、発明 8 3 に記載の組成物であって、該置換ヘキシトール誘導体が化学増強作用薬
 として作用する、上記組成物。

[発明 9 5]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 9 4 に記載の組成物。

10

[発明 9 6]

前記置換ヘキシトール誘導体がバルク製剤の改善に供され、該バルク製剤の改善が、
(a) 塩の形成、
(b) 均質な結晶構造としての調製、
(c) 純粋な異性体としての調製、
(d) 純度の増大、
(e) 残留溶媒含量がより低い調製、及び
(f) 残留重金属含量がより低い調製
 からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

20

[発明 9 7]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 9 6 に記載の組成物。

[発明 9 8]

前記組成物が置換ヘキシトール誘導体及び希釈剤を含み、該希釈剤が、
(a) エマルジョン、
(b) ジメチルスルホキシド (D M S O) 、
(c) N - メチルホルムアミド (N M F) 、
(d) D M F 、
(e) エタノール、
(f) ベンジルアルコール、
(g) デキストロース含有注射用水、
(h) C r e m o p h o r 、
(i) シクロデキストリン、及び
(j) P E G
 からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

30

[発明 9 9]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 9 8 に記載の組成物。

[発明 1 0 0]

前記組成物が置換ヘキシトール誘導体及び溶媒系を含み、該溶媒系が、
(a) エマルジョン、
(b) ジメチルスルホキシド (D M S O) 、
(c) N - メチルホルムアミド (N M F) 、
(d) D M F 、
(e) エタノール、
(f) ベンジルアルコール、
(g) デキストロース含有注射用水、
(h) C r e m o p h o r 、
(i) シクロデキストリン、及び

40

50

(j) PEG
からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 1 0 1]
前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 0 0 に記載の組成物。

[発明 1 0 2]
前記組成物が置換ヘキシトール誘導体及び賦形剤を含み、該賦形剤が
(a) マンニトール、
(b) アルブミン、
(c) EDTA、
(d) 亜硫酸水素ナトリウム、
(e) ベンジルアルコール、
(f) 炭酸バッファー、及び
(g) リン酸バッファー
からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

10

[発明 1 0 3]
前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 0 2 に記載の組成物。

[発明 1 0 4]
前記置換ヘキシトール誘導体が、
(a) 錠剤、
(b) カプセル剤、
(c) 局所用ゲル剤、
(d) 局所用クリーム剤、
(e) パッチ剤、
(f) 坐剤、及び
(g) 凍結乾燥した投薬充填物

20

からなる群から選択される剤形中に組み入れられる、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 1 0 5]
前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 0 4 に記載の組成物。

30

[発明 1 0 6]
前記置換ヘキシトール誘導体が、光線から保護するための褐色バイアル、及び有効期間の安定性を改善するための特殊化されたコーティングを有するストッパからなる群から選択される投与キット及び容器中に組み入れられている、発明 1 0 5 に記載の組成物。

[発明 1 0 7]
前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 0 6 に記載の組成物。

[発明 1 0 8]
前記組成物が、置換ヘキシトール誘導体及び
(a) ナノ結晶、
(b) 生体内分解性ポリマー、
(c) リポソーム、
(d) 遅放出性注射用ゲル、及び
(e) ミクロスフェア

40

からなる群から選択される薬物送達系を含む、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 1 0 9]
前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 0 8 に記載の組成物。

[発明 1 1 0]

50

前記置換ヘキシトール誘導体が、

(a) ポリマー系、

(b) ポリラクチド、

(c) ポリグリコリド、

(d) アミノ酸、

(e) ペプチド、及び

(f) 多価リンカー

からなる群から選択される薬物コンジュゲート形態の前記組成物中に存在する、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 1 1 1]

10

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 1 0 に記載の組成物。

[発明 1 1 2]

前記治療薬が修飾されている置換ヘキシトール誘導体であり、該修飾が、

(a) 親油性を増大又は低減するための側鎖の変更、

(b) 反応性、電子親和性、及び結合能力からなる群から選択される性質を変更するためのさらなる化学官能基の追加、並びに

(c) 塩形態の変更

からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 1 1 3]

20

前記修飾されている置換ヘキシトール誘導体が改変されているジアンヒドロガラクトールである、発明 1 1 2 に記載の組成物。

[発明 1 1 4]

置換ヘキシトール誘導体がプロドラッグ系の形態にあり、プロドラッグ系が、

(a) 酵素感受性エステル、

(b) 二量体、

(c) シッフ塩基、

(d) ビリドキサル複合体、及び

(e) カフェイン複合体

からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

30

[発明 1 1 5]

置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 1 4 に記載の組成物。

[発明 1 1 6]

前記組成物が、置換ヘキシトール誘導体、及び多剤システムを形成するためのさらなる治療薬を少なくとも 1 つ含んでおり、該少なくとも 1 つのさらなる治療薬が、

(a) 多剤耐性のインヒビター、

(b) 特異的な薬物耐性のインヒビター、

(c) 選択的な酵素の特異的なインヒビター、

(d) シグナル伝達インヒビター、

(e) 修復酵素のインヒビター、及び

(f) 副作用が重複しないトポイソメラーゼインヒビター

からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

40

[発明 1 1 7]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 1 6 に記載の組成物。

[発明 1 1 8]

前記組成物が、置換ヘキシトール誘導体、及び骨髄抑制に対抗するための薬剤を含み、該骨髄抑制に対抗する薬剤がジチオカルバマートである、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 1 1 9]

50

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 1 8 に記載の組成物。

[発明 1 2 0]

前記組成物が、置換ヘキシトール誘導体、及び該置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤を含み、該置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤が、

(a) 式 (D-I I I) の構造であるキメラペプチド：

[化 2]

10

(式中、(A) Aは、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (T R H)、バソプレッシン、アルファインターフェロン、エンドルフィン、ムラミルジペプチド若しくは A C T H 4-9 類縁体であり、(B) Bは、インスリン、I G F-I、I G F-I I、トランスフェリン、陽イオン化 (塩基性) アルブミン若しくはプロラクチンである)、又は A と B との間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式 (D-I I I (a))：

$A-NH(CH_2)_2S-S-B$ (開裂可能な連結) (D-I I I (a))

(式中、架橋は架橋試薬としてシステアミン及び E D A C を使用して形成される) により置き換えられている式 (D-I I I) の構造であるキメラペプチド、又は A と B との間の架橋を結合するジスルフィドが、部分式 (D-I I I (b))：

$A-NH=CH(CH_2)_3CH=NH-B$ (開裂不可能な連結) (D-I I I (b))

20

(式中、架橋は架橋試薬としてグルタルアルデヒドを使用して形成される) の架橋により置き換えられている、式 (D-I I I) の構造であるキメラペプチド、

(b) アジピン、又はビオチン化置換ヘキシトール誘導体に結合されて、アジピン-ビオチン複合体を形成するアジピン融合タンパク質であって、その中のタンパク質が、インスリン、トランスフェリン、抗受容体モノクローナル抗体、陽イオン化タンパク質、及びレクチンからなる群から選択される、上記アジピン融合タンパク質のどちらかを含む、組成物、

30

(c) ペグ化されており、置換ヘキシトール誘導体を取り込んでいる中性リポソームであって、ポリエチレングリコール鎖が少なくとも 1 つの輸送可能なペプチド又は標的化剤にコンジュゲートされている、上記中性リポソーム、

(d) アジピン-ビオチン連結によって、置換ヘキシトール誘導体に連結されているヒトインスリン受容体に結合しているヒト化マウス抗体、及び

(e) 第 1 セグメント及び第 2 セグメントを含む融合タンパク質であって、該第 1 セグメントが、抗体の可変領域に結合した後、抗体-受容体媒介性エンドサイトーシスを受ける細胞の表面の抗原を認識する抗体の可変領域を含み、任意選択で、抗体の定常領域の少なくとも 1 つのドメインをさらに含み、該第 2 セグメントが、アビジン、アビジンムテイン、化学修飾されているアビジン誘導体、ストレプトアビジン、ストレプトアビジンムテイン、及び化学修飾されているストレプトアビジン誘導体からなる群から選択されるタンパク質ドメインを含み、ビオチンへの共有結合による連結によって、置換ヘキシトールに連結されている、上記融合タンパク質、

40

からなる群から選択される、発明 8 3 に記載の組成物。

[発明 1 2 1]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトールである、発明 1 2 0 に記載の組成物。

[発明 1 2 2]

治療有効量の置換ヘキシトール誘導体を非小細胞肺癌腫 (N S C L C) に罹患している患者に投与するステップを含む、N S C L C を処置する方法。

[発明 1 2 3]

50

前記置換ヘキシトール誘導体が、ガラクトクトール、置換ガラクトクトール、ズルシトール、及び置換ズルシトールからなる群から選択される、発明 1 2 2 に記載の方法。

[発明 1 2 4]

前記置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクトクトール、ジアンヒドロガラクトクトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクトクトール、ジアセチルジアンヒドロガラクトクトールの誘導体、ジブロモズルシトール、及びジブロモズルシトールの誘導体からなる群から選択される、発明 1 2 3 に記載の方法。

[発明 1 2 5]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクトクトールである、発明 1 2 4 に記載の方法。

[発明 1 2 6]

ジアンヒドロガラクトクトールの前記治療有効量が、約 1 mg/m^2 から約 40 mg/m^2 までの投与量をもたらすジアンヒドロガラクトクトールの量である、発明 1 2 5 に記載の方法。

[発明 1 2 7]

ジアンヒドロガラクトクトールの前記治療有効量が、約 5 mg/m^2 から約 25 mg/m^2 までの投与量をもたらすジアンヒドロガラクトクトールの量である、発明 1 2 6 に記載の方法。

[発明 1 2 8]

ジアンヒドロガラクトクトールが、静脈内及び経口からなる群から選択される経路によって投与される、発明 1 2 5 に記載の方法。

[発明 1 2 9]

(a) 治療有効線量の電離放射線を投与するステップ、
(b) 治療有効量のテモゾロミドを投与するステップ、
(c) 治療有効量のベパシズマブを投与するステップ、
(d) 治療有効量のコルチコステロイドを投与するステップ、
(e) ロムスチン、白金含有化学療法薬、ビンクリスチン及びシクロホスファミドからなる群から選択される、少なくとも 1 つの化学療法薬の治療有効量を投与するステップ、
(f) 治療有効量のチロシンキナーゼインヒビターを投与するステップ、及び
(g) 治療有効量の EGFR インヒビターを投与するステップ、
からなる群から選択されるステップをさらに含む、発明 1 2 2 に記載の方法。

[発明 1 3 0]

前記方法が、治療有効量の白金含有化学療法薬を投与するステップをさらに含み、該白金含有化学療法薬が、シスプラチン、カルボプラチン、イプロプラチン、オキサリプラチン、テトラプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、及びトリプラチンからなる群から選択される、発明 1 2 2 に記載の方法。

[発明 1 3 1]

前記白金含有化学療法薬と一緒に前記置換ヘキシトール誘導体の投与が、標準的な白金二剤併用療法の構成成分である、発明 1 3 0 に記載の方法。

[発明 1 3 2]

前記ジアンヒドロガラクトクトールが、癌幹細胞 (CSC) の増殖を実質的に抑制する、発明 1 2 5 に記載の方法。

[発明 1 3 3]

前記ジアンヒドロガラクトクトールが、 O^6 -メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ (MGMT) 駆動性薬物耐性を有する癌細胞の増殖を抑制するのに有効である、発明 1 2 5 に記載の方法。

[発明 1 3 4]

前記ジアンヒドロガラクトクトールが、テモゾロミドに抵抗性の癌細胞の増殖を抑制するのに有効である、発明 1 2 5 に記載の方法。

[発明 1 3 5]

10

20

30

40

50

前記方法が、治療有効量のEGFRインヒビターを投与するステップを含み、EGFRインヒビターが野生型結合部位に影響を及ぼす、発明129に記載の方法。

[発明136]

前記方法が、治療有効量のEGFRインヒビターを投与するステップを含み、EGFRインヒビターが変異結合部位に影響を及ぼす、発明129に記載の方法。

[発明137]

前記EGFRインヒビターがEGFRバリエントIIIに影響を及ぼす、発明136に記載の方法。

[発明138]

置換ヘキシトールが血液脳関門を通過する能力を高める薬剤の治療有効量を患者に投与するステップをさらに含む、発明122に記載の方法。

[発明139]

治療有効量の骨髄抑制に対抗する薬剤を患者に投与するステップをさらに含む、発明122に記載の方法。

[発明140]

ジアンヒドロガラクチトール、並びにシスプラチン及びオキサリプラチンからなる群から選択される白金含有剤の投与効果が、少なくとも相加的である、発明125に記載の方法。

[発明141]

ジアンヒドロガラクチトールが、p53又はp25の少なくとも1つが機能喪失型変異によって影響を受ける対象に投与される、発明125に記載の方法。

[発明142]

治療有効量の置換ヘキシトール誘導体を卵巣癌に罹患している患者に投与するステップを含む、卵巣癌を処置する方法。

[発明143]

置換ヘキシトール誘導体が、ガラクシトール、置換ガラクチトール、ズルシトール及び置換ズルシトールからなる群から選択される、発明142に記載の方法。

[発明144]

前記置換ヘキシトール誘導体が、ジアンヒドロガラクチトール、ジアンヒドロガラクチトールの誘導体、ジアセチルジアンヒドロガラクチトール、ジアセチルジアンヒドロガラクチトールの誘導体、ジプロモズルシトール、及びジプロモズルシトールの誘導体からなる群から選択される、発明143に記載の方法。

[発明145]

前記置換ヘキシトール誘導体がジアンヒドロガラクチトールである、発明144に記載の方法。

[発明146]

ジアンヒドロガラクチトールの治療有効量が、約1mg/m²から約40mg/m²までの投与量をもたらすジアンヒドロガラクチトール量である、発明145に記載の方法。

[発明147]

ジアンヒドロガラクチトールの治療有効量が、約5mg/m²から約25mg/m²までの投与量をもたらすジアンヒドロガラクチトール量である、発明146に記載の方法。

[発明148]

ジアンヒドロガラクチトールが、静脈内及び経口からなる群から選択される経路によって投与される、発明145に記載の方法。

[発明149]

卵巣癌がシスプラチン抵抗性野生型p53癌である、発明146に記載の方法。

[発明150]

前記方法が、治療有効量の白金含有化学療法薬を投与するステップをさらに含み、該白金含有化学療法薬が、シスプラチン、カルボプラチン、イプロプラチン、オキサリプラチン、テトラプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、及びトリプラチン

10

20

30

40

50

からなる群から選択される、発明 1 4 2 に記載の方法。

[発明 1 5 1]

パクリタキセル、ドセタキセル、トポテカン、ゲムシタビン、ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、タモキシフェン、レトロゾール、オラパリブ、セルメチニブ、mTOR インヒビター、PI3 キナーゼインヒビター及びトリコスタチン A から選択される抗新生物剤の治療有効量を投与するステップをさらに含む、発明 1 4 2 に記載の方法。

[発明 1 5 2]

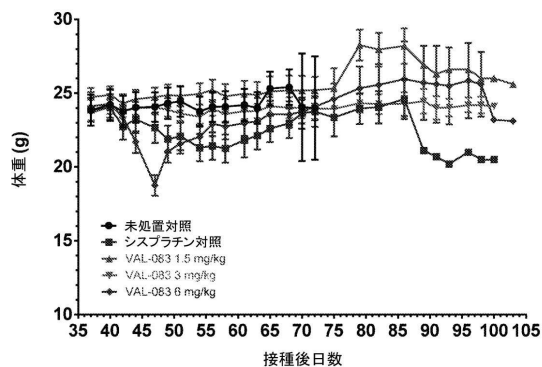
前記置換ヘキシトール誘導体が癌幹細胞の増殖を抑制する、発明 1 4 2 に記載の方法。

[発明 1 5 3]

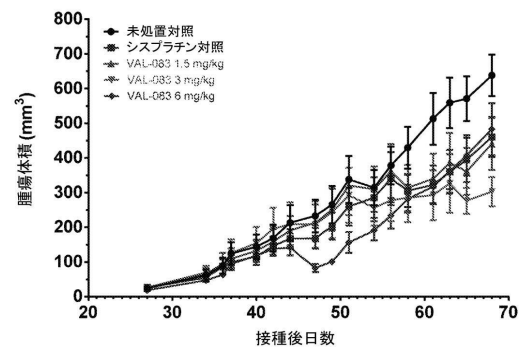
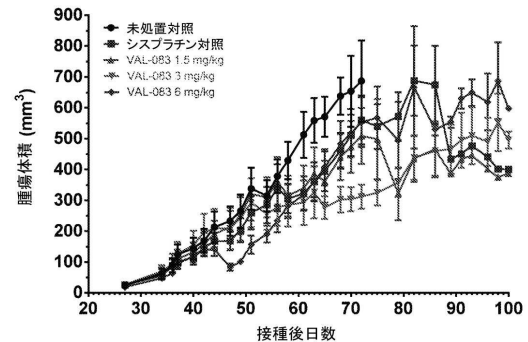
前記置換ヘキシトール誘導体が、O⁶ -メチルグアニン-DNA-メチルトランスフェラーゼ (MGMT) 駆動性薬物耐性を有する癌細胞の増殖を抑制する、発明 1 4 2 に記載の方法。

10

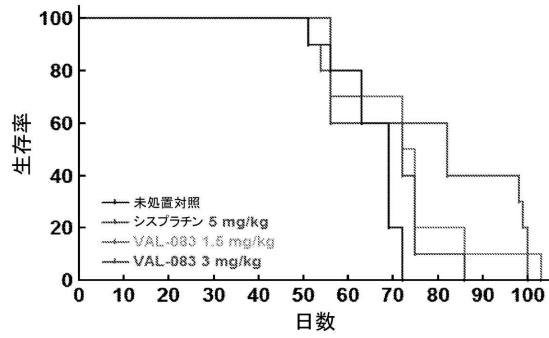
【図 1】



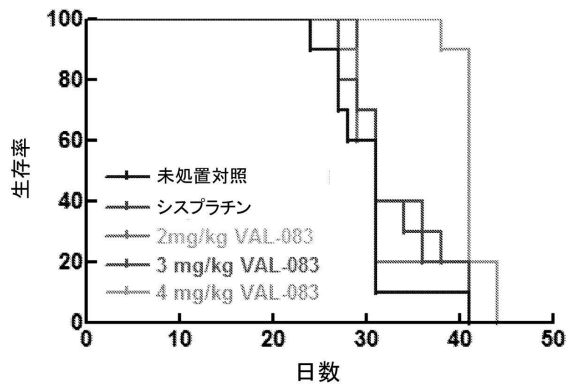
【図 2】



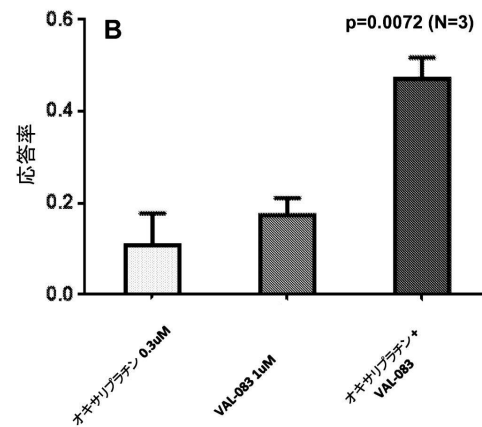
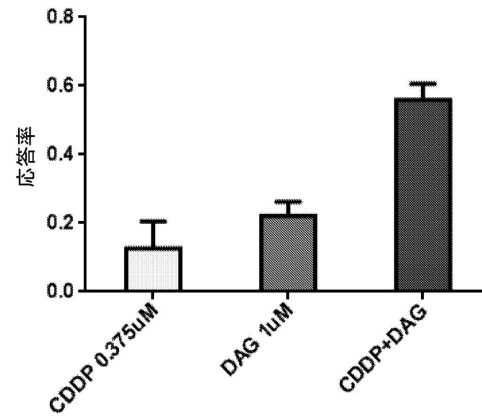
【図 3】



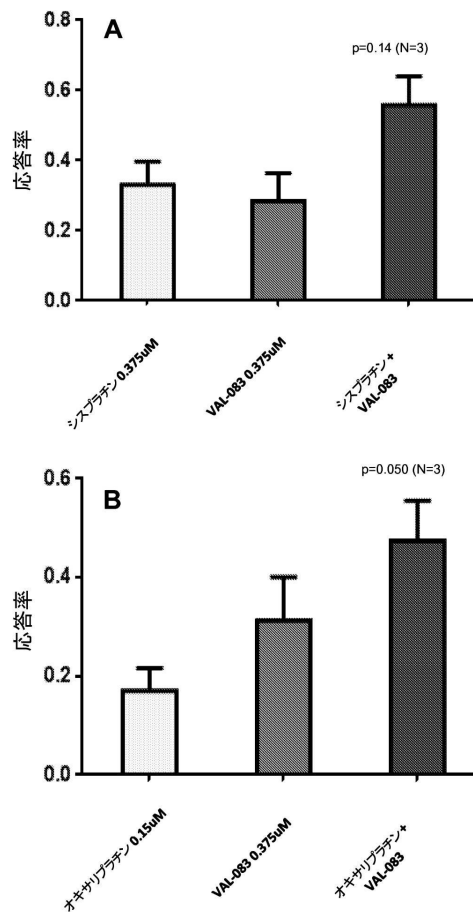
【図 4】



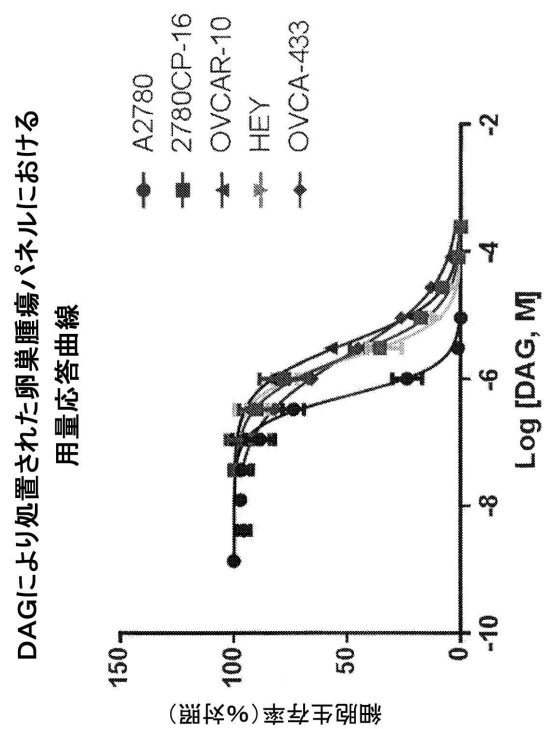
【図 5】



【図 6】



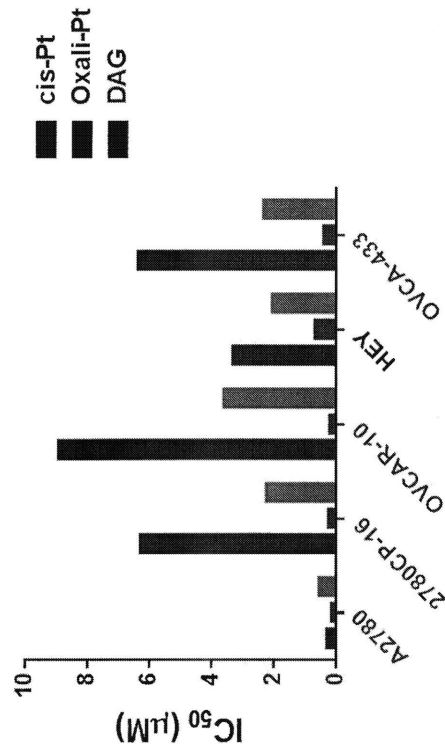
【図 7】



DAGにより処置された卵巣腫瘍パネルにおける
用量応答曲線

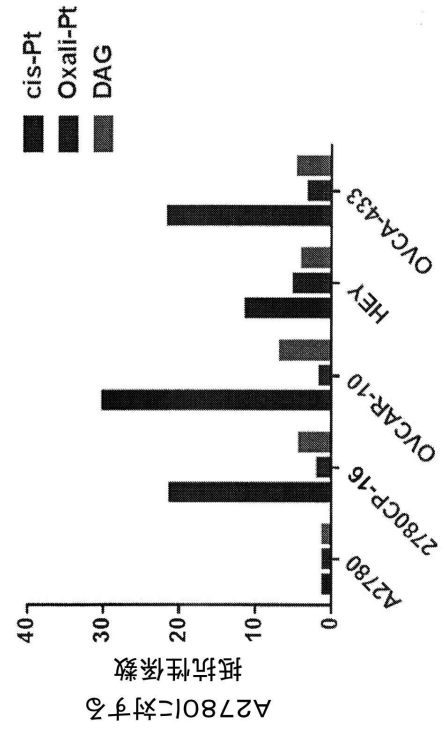
【図 8】

野生型p53ヒト卵巣腫瘍パネルにおける
DAG及びPt薬の細胞毒性



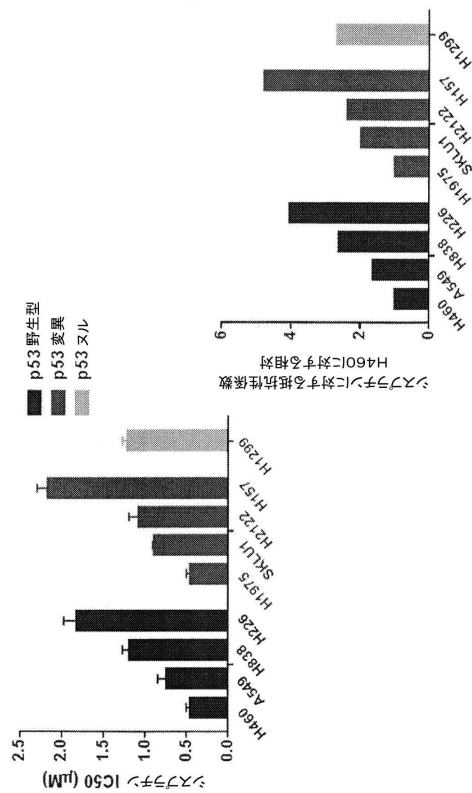
【図 9】

野生型p53ヒト卵巣腫瘍パネルにおける
DAG及びPt薬の抵抗性係数



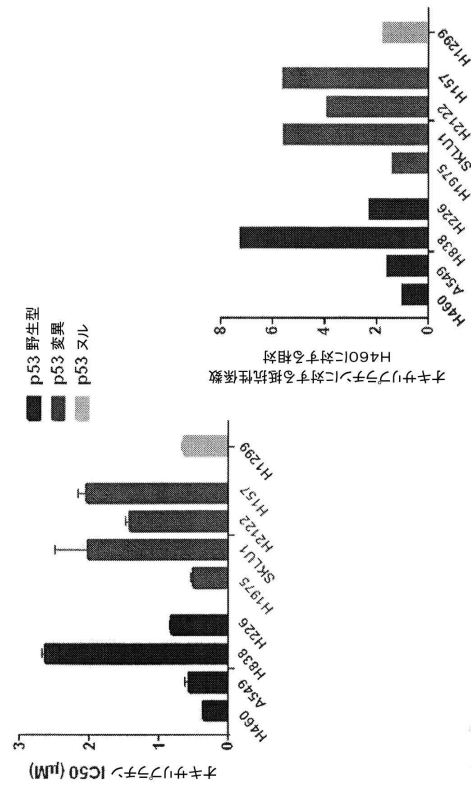
【図 10】

ヒトNSCLC腫瘍パネルにおけるシスプラチンの
細胞毒性及び相対抵抗性



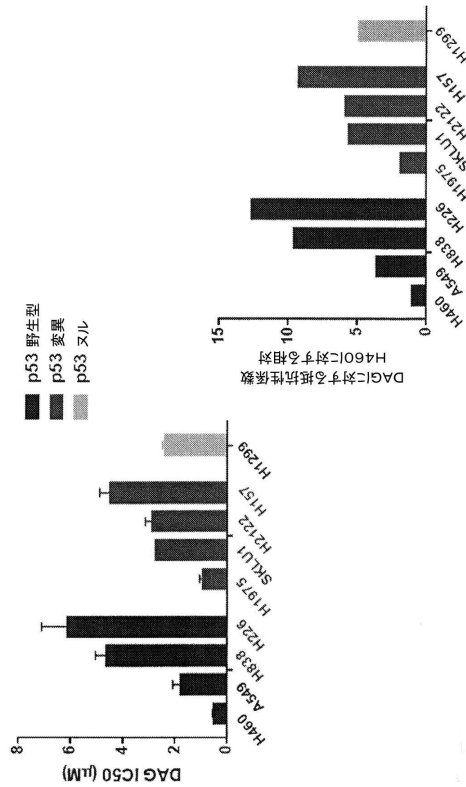
【図 11】

ヒトNSCLC腫瘍パネルにおけるオキサリプラチンの
細胞毒性及び相対抵抗性



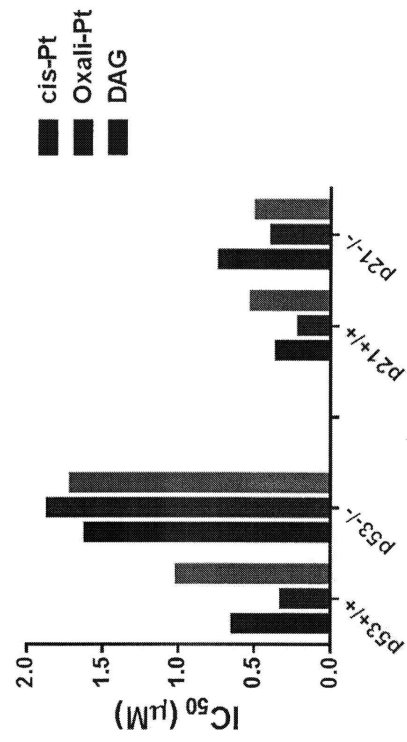
【図 1 2】

ヒトNSCLC腫瘍パネルにおけるDAGの細胞毒性及び
相対抵抗性



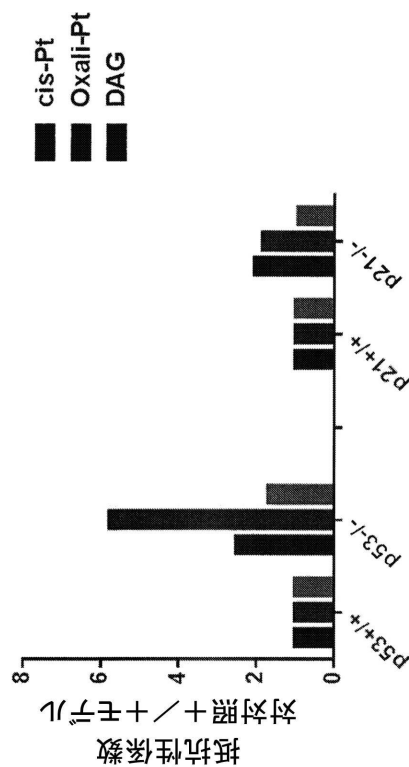
【図 1 3】

遺伝子操作されたHCT-116腫瘍モデル
に対するDAG及びPt薬の細胞毒性



【図 1 4】

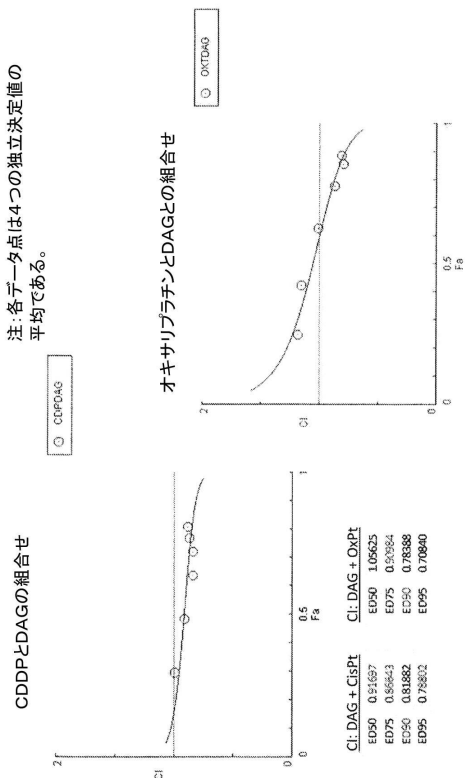
遺伝子操作されたHCT-116腫瘍モデルにおける
DAG及びPt薬の抵抗性係数



【図 1 5】

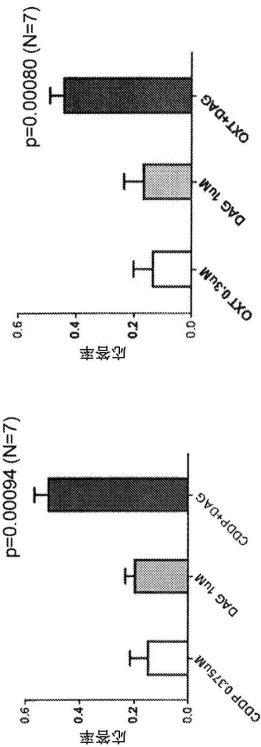
ヒトA549NSCLCモデルにおけるDAGとシスプラチン
又はオキサリプラチンとの組合せ指数

注: 各データ点は4つの独立決定値の
平均である。



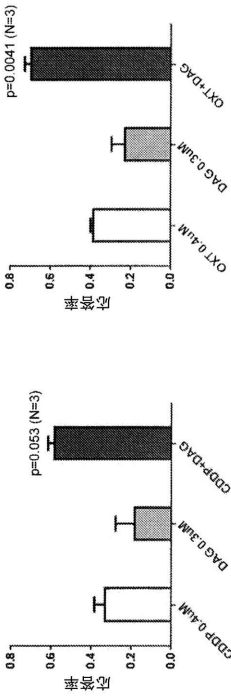
【図 1 6】

シスプラチン又はオキサリプラチンとの組合せでの、A549細胞における細胞毒性に対するDAGの効果



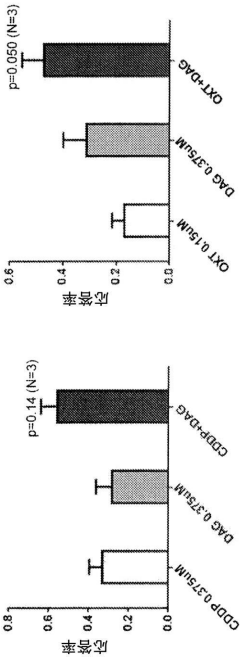
【図 1 7】

シスプラチン又はオキサリプラチンとの組合せでの、H460細胞における細胞毒性に対するDAGの効果



【図 1 8】

シスプラチン又はオキサリプラチンとの組合せでの、H1975細胞における細胞毒性に対するDAGの効果



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
G 0 1 N 33/50	(2006.01)	G 0 1 N 33/50	Z
G 0 1 N 33/68	(2006.01)	G 0 1 N 33/68	

(73)特許権者 515279016

ブラウン デニス エム

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94025 メンロ パーク スイート アール エジソン
ウェイ 3475

(73)特許権者 516298489

ステイノ、アンネ

カナダ国 ヴィ5ティー 4ティー5 ブリティッシュ コロンビア、ヴァンクーヴァー、グレイ
ト ノーザン ウェイ スウィート 115-887

(74)代理人 11000855

特許業務法人浅村特許事務所

(72)発明者 バカ、ジェフリー、エイ.

カナダ国 ヴィ5ティー 4ティー5 ブリティッシュ コロンビア、ヴァンクーヴァー、グレイ
ト ノーザン ウェイ スウィート 115-887

(72)発明者 ブラウン、デニス、エム.

アメリカ合衆国 94025 カリフォルニア、メンロ パーク、エディソン ウェイ 3475
、スウィート アール

(72)発明者 ステイノ、アンネ

カナダ国 ヴィ5ティー 4ティー5 ブリティッシュ コロンビア、ヴァンクーヴァー、グレイ
ト ノーザン ウェイ スウィート 115-887

審査官 井上 能宏

(56)参考文献 国際公開第2014/004376 (WO, A1)

国際公開第2013/110058 (WO, A1)

Eur J Cancer Clin Oncol, 1984年, Vol.20, No.11, pp.1329-1333

Gynecologic Oncology, 1983年, Vol.15, No.3, pp.381-390

Molecular Cancer Therapeutics, 2013年, Vol.12, No.11, Suppl.1, Abstract No.B252

Ai zheng, 2004年, Vol.23, No.10, pp.1139-1143

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00-31/80

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)