

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6768078号  
(P6768078)

(45) 発行日 令和2年10月14日(2020.10.14)

(24) 登録日 令和2年9月24日(2020.9.24)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 235/30	(2006.01)	C07D 235/30	C S P B
C07D 405/06	(2006.01)	C07D 405/06	
A61K 31/4184	(2006.01)	A61K 31/4184	
A61K 31/454	(2006.01)	A61K 31/454	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	1 2 1

請求項の数 12 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-546039 (P2018-546039)  
 (86) (22) 出願日 平成28年5月23日 (2016.5.23)  
 (65) 公表番号 特表2019-511485 (P2019-511485A)  
 (43) 公表日 平成31年4月25日 (2019.4.25)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/033841  
 (87) 國際公開番号 WO2017/151165  
 (87) 國際公開日 平成29年9月8日 (2017.9.8)  
 審査請求日 令和1年5月23日 (2019.5.23)  
 (31) 優先権主張番号 62/302,781  
 (32) 優先日 平成28年3月2日 (2016.3.2)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(73) 特許権者 517405149  
 トランスレイショナル・ドラッグ・ディベ  
 ロップメント・エルエルシー  
 アメリカ合衆国アリゾナ州85259, ス  
 コットデイル, イースト・シー・ブルバ  
 ード 13208, スイート 100  
 (74) 代理人 100140109  
 弁理士 小野 新次郎  
 (74) 代理人 100118902  
 弁理士 山本 修  
 (74) 代理人 100106208  
 弁理士 宮前 徹  
 (74) 代理人 100120112  
 弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

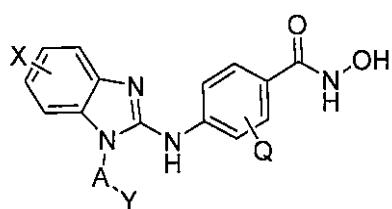
(54) 【発明の名称】アミノベンゾイミダゾール誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I)の化合物：

## 【化1】



## [式中]

Xは-Hまたは-ハロであり、Qは-Hである；

Aは置換されていない-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、Yは-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、-アリール、または-3~10員複素環；それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち1以上で置換されている：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、-NHR'、-N(R')<sub>2</sub>、-NHCO(O)R'、および-C(O)NHR'；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである；。

## 【請求項 2】

Aが置換されていない-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキルであり、そして、

10

20

Y が - C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、 - アリールまたは - 3 ~ 10 員複素環であり、それらはいずれも置換されていないか、あるいは 1 以上の - ハロで置換されている  
請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

A が置換されていない - C<sub>1</sub> アルキルであり、そして、

Y が - C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル、 - アリールまたは - 3 ~ 10 員複素環であり、それらはいずれも置換されていないか、あるいは 1 以上の - ハロで置換されている  
請求項 2 に記載の化合物。

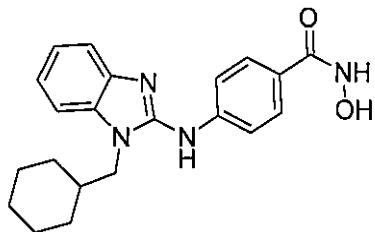
## 【請求項 4】

化合物が下記のものからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

10

4 - ( ( 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド ( I D # 1 )

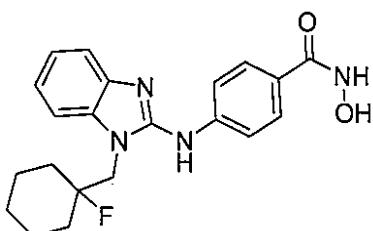
## 【化 2】



20

4 - ( ( 1 - ( ( 1 - フルオロシクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド ( I D # 4 )

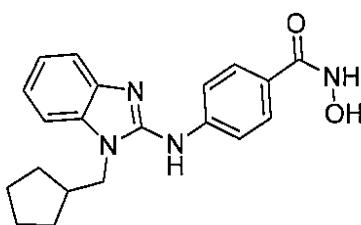
## 【化 3】



30

4 - ( ( 1 - ( シクロペンチルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド ( I D # 5 )

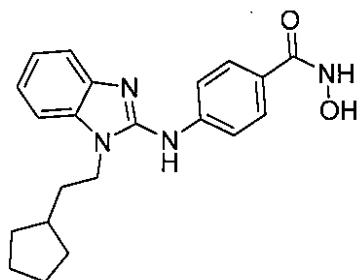
## 【化 4】



40

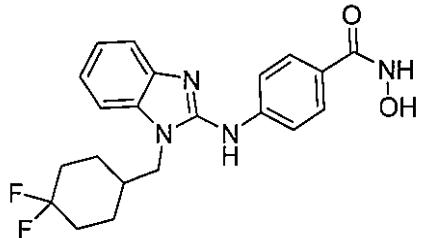
4 - ( ( 1 - ( 2 - シクロペンチルエチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド ( I D # 6 )

【化5】



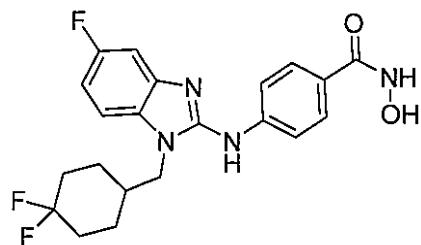
4 - ( ( 1 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド ( I D # 7 ) 10

【化6】



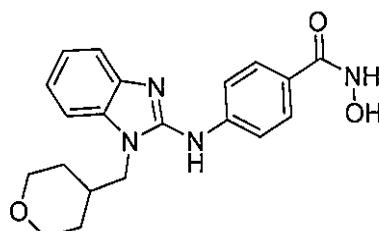
4 - ( ( 1 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) メチル ) - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド ( I D # 8 ) 20

【化7】



N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド ( I D # 9 ) 30

【化8】



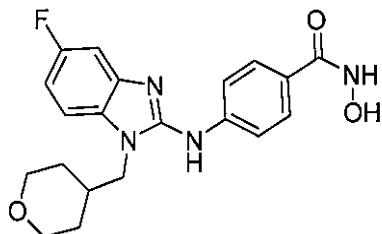
および

40

および

4 - ( ( 5 - フルオロ - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド ( I D # 10 )

## 【化9】



## 【請求項5】

10

4 - ( ( 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミドである、請求項 4 に記載の化合物。

## 【請求項6】

請求項 1 - 5 のいずれか 1 項に記載の化合物および医薬的に許容できるキャリヤーを含む、医薬組成物。

## 【請求項7】

さらにポマリドミド、デキサメタゾン、または両方を含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項8】

20

対象において癌を処置するために用いられる請求項 6 または 7 に記載の医薬組成物。

## 【請求項9】

対象が、悪性疾患と関連する染色体トランスロケーション、ポリポーシス、良性単クローン性ガンマグロブリン血症、癌または前癌疾患を伴ったもしくは伴っている者との血縁、および発癌性物質への曝露、からなる群から選択される悪性疾患に対する素因を示す、請求項 8 に記載の医薬組成物。

## 【請求項10】

染色体トランスロケーションが、フィラデルフィア染色体および t ( 14 ; 18 ) からなる群から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

## 【請求項11】

30

癌細胞の拡張を遅延させるための、請求項 1 - 5 のいずれか 1 項に記載の化合物および医薬的に許容できるキャリヤーを含む、医薬組成物。

## 【請求項12】

癌細胞が、過形成、化生、または異形成を特徴とする異常な細胞増殖を伴なう、請求項 11 に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の引照

本出願はU.S. Provisional Patent Application No. 62/302,781, 2016年3月2日出願に基づく優先権を主張し、その内容全体を本明細書に援用する。

40

## 【背景技術】

## 【0002】

癌は米国で第 2 の主な死因であり、死亡率の低下をもたらした新たな突破口にもかかわらず多くの癌が依然として治療抵抗性である。さらに、多くの癌が現在の化学療法薬に対して経時的に耐性を発現することが多い。化学療法、放射線療法および外科処置などの代表的な処置は広域の望ましくない副作用を引き起こす。明らかにこの分野では、癌細胞の拡張を遅延させ、癌を処置するのに有用である、新たな化合物および方法が著しく必要とされている。

## 【発明の概要】

## 【0003】

50

本発明は、特に癌の処置に有効な化合物を提供する。

本発明の目的は、癌細胞の拡張を遅延させる医薬組成物を提供することである。

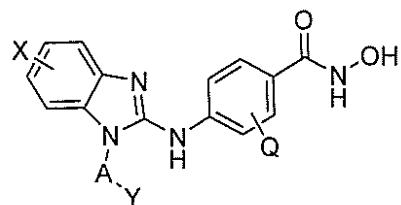
本発明の目的は、種々の形態の癌を処置することである。

【0004】

前記および他の目的は、式(I)の化合物を伴なうデバイスを用いて達成できる：

【0005】

【化1】



10

【0006】

式中：

Xにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される：H、ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、および-3~10員複素環；それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち1以上で置換されていてもよい：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHCO(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい；

Aにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される：結合、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル；それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち1以上で置換されていてもよい：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHCO(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい；

Yにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される：H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリールまたは-3~10員複素環；それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち1以上で置換されていてもよい：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHCO(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい；ならびに

Qにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHCO(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい。

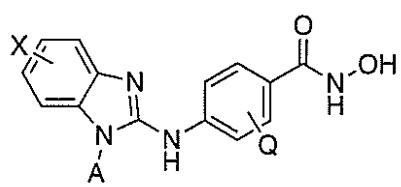
【0007】

20

他の態様において、本発明は、式(II)の化合物に関する：

【0008】

【化2】



40

【0009】

50

式中：

Xにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される：H、ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、および-3~10員複素環；それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち1以上で置換されていてもよい：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい；

Aにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される：結合、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル；それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち1以上で置換されていてもよい：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3~10員複素環、アリール、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい；ならびに

Qにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい。

【0010】

前記および他の目的は、開示する化合物、および本発明のある側面においては1種類以上の医薬的に許容できるキャリヤーを含有する、有効量の医薬組成物で腫瘍の増殖を遅延させることを伴なう方法を用いて達成できる。

【0011】

前記および他の目的は、開示する化合物、および本発明のある側面においては1種類以上の医薬的に許容できるキャリヤーを含有する、有効量の医薬組成物で哺乳類を処置することを伴なう方法を用いて達成できる。

【0012】

本明細書に提示する本発明の側面および適用を、本発明の図面および詳細な記載に記載する。具体的に明記しない限り、本明細書および特許請求の範囲中の語句は、当業者にとってそれらの普通の一般的な慣用される意味をもつものとする。本発明者らは、望むならば彼らが彼ら自身の辞書編集者となりうることを十分に承知している。

【0013】

本発明者らは、英文法の普通の指示も承知している。よって、名詞、用語または句を何らかの方法でさらに特徴づけ、特定し、または制限しようとするならば、そのような名詞、用語または句は、英文法の普通の指示に従って特別に追加の形容詞、叙述語、または他の修飾語を含むであろう。そのような形容詞、叙述語、または他の修飾語が用いられない場合、その名詞、用語または句はそれの可能な最も広い意味をもつものとする。

【0014】

さらに本発明者らは、35 U.S.C. § 112, ¶ 6の特別な条項の基準および適用についての十分な情報をもっている。よって、詳細な記載または図面の記載または特許請求の範囲で“機能(function)”、“手段(means)”または“工程(step)”という語を用いるのは、本発明を規定するために35 U.S.C. § 112, ¶ 6の特別な条項を発動するという要望を何らかの形で示すことを意図したものではない。そうではなく、本発明を規定するために35 U.S.C. § 112, ¶ 6の条項を発動したいのであれば、“のための手段(means for)”または“のための工程(step for)”という句そのものを特許請求の範囲に具体的かつ明確に述べ、“機能(function)”という語も挙げるであろう（すなわち、“の機能 [機能を挿入] を実施するための手段”を述べるであろう）；そのような句中にその機能を支持する何らかの構造、材料または行動をも挙げることもない。よって、特許請求の範囲に“の機能を実施するための手段(means for performing the function of . . . )”または“の機

10

20

30

40

50

能を実施するための工程(step for performing the function of . . . )”と記載された場合でも、その請求項にその手段または工程を支持するかまたは挙げられた機能を実施する何らかの構造、材料または行動も挙げられていれば、35 U.S.C. § 112, ¶ 6の条項を発動したいのではないという本発明者らの明らかな意図である。さらに、特許請求の範囲を規定するために35 U.S.C. § 112, ¶ 6の条項を発動するとしても、本発明は好ましい態様に記載された特定の構造、材料または行動にのみ限定されるべきではなく、さらに本発明の別の態様または形態に記載された主張する機能を実施するすべての構造、材料または行動、あるいは主張する機能を実施するための周知の現在のまたは今後開発される同等な構造、材料または行動を含むものとする。

【図面の簡単な説明】

10

【0015】

【図1】図1は、化合物ID # 1、化合物ID # 2または化合物ID # 3による処置がヒト骨髄腫異種移植モデルの腫瘍体積に及ぼす効果を示す。

【図2】図2は、デキサメタゾン(dexamethasone)およびボマリドミド(pomalidomide)と組み合わせた化合物ID # 1、化合物ID # 2または化合物ID # 3による処置がヒト骨髄腫異種移植モデルの腫瘍体積に及ぼす効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下の記載において、説明の目的で、本発明の種々の側面を十分に理解するために多数の具体的詳細事項を述べる。しかし、これらの具体的詳細事項なしに本発明を実施できることは当業者には理解されるであろう。他の例では、本発明があいまいになるのを避けるために既知の構造体およびデバイスを提示し、またはより全般的に考察する。多くの場合、操作の記載は本発明の種々の形態を実行できるために十分である。開示した発明を適用できる多数の異なる別の構成、デバイス、組成、および技術があることを留意すべきである。本発明の全範囲は以下に記載する例に限定されない。

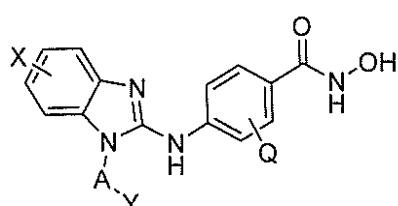
20

【0017】

本明細書に式(I I)の化合物:

【0018】

【化3】



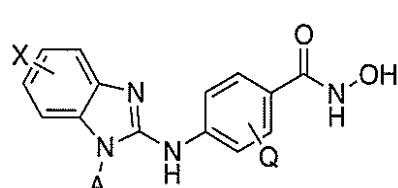
30

【0019】

および式(I I)の化合物:

【0020】

【化4】



40

【0021】

を開示する。

Xにより表示される基は、H、ハロ、-C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリール、-C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル、または-3~10員複素環のいずれかであってよく、それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち1以上で置換されていてもよい: -ハロ、-C

50

$C_1 - C_6$  アルキル、 $-O - (C_1 - C_6$  アルキル)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $NHR'$ 、 $N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$  または  $-C(O)NHR'$  基；これらにおいて  $R'$  は  $-H$  または  $-C_1 - C_6$  アルキルであってよい。

#### 【0022】

Aにより表示される基は、結合、 $-C_1 - C_6$  アルキルまたは  $-C_3 - C_7$  シクロアルキルのいずれかであってよく、それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち 1 以上で置換されていてもよい： $-H$ 、 $-C_1 - C_6$  アルキル、 $-O - (C_1 - C_6$  アルキル)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $NHR'$ 、 $N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$  または  $-C(O)NHR'$  基；これらにおいて  $R'$  は  $-H$  または  $-C_1 - C_6$  アルキルであってよい。

10

#### 【0023】

Yにより表示される基は、 $H$ 、 $-C_1 - C_6$  アルキル、 $-C_3 - C_7$  シクロアルキル、アリールまたは  $-3 \sim 10$  員複素環のいずれかであってよく、それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち 1 以上で置換されていてもよい： $-H$ 、 $-C_1 - C_6$  アルキル、 $-O - (C_1 - C_6$  アルキル)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $NHR'$ 、 $N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$  または  $-C(O)NHR'$  基；これらにおいて  $R'$  は  $-H$  または  $-C_1 - C_6$  アルキルであってよい。

#### 【0024】

Qにより表示される基は、 $H$ 、 $-H$ 、 $-C_1 - C_6$  アルキル、 $-O - (C_1 - C_6$  アルキル)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $NHR'$ 、 $N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$  または  $-C(O)NHR'$  基であってよく、これらにおいて  $R'$  は  $-H$  または  $-C_1 - C_6$  アルキルであってよい。

20

#### 【0025】

$-C_1 - C_6$  アルキル基には、1 ~ 6 個の炭素原子を含むいずれかの直鎖または分枝鎖、飽和または不飽和、置換または非置換炭化水素が含まれる。 $-C_1 - C_6$  アルキル基の例には下記のものが含まれるが、それらに限定されない：メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシル、エチレニル、プロピレニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、アセチレニル、ペンチニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニルおよび 3-ヘキシニル基。置換された  $-C_1 - C_6$  アルキル基は、いずれか適用可能な化合物部分を含むことができる。前記に挙げたいずれかの  $-C_1 - C_6$  アルキル基上に置換できる基の例には下記の例が含まれるが、それらに限定されない： $H$ 、 $-C_1 - C_6$  アルキル、 $-O - (C_1 - C_6$  アルキル)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $NHR'$ 、 $N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$  または  $-C(O)NHR'$  基。前記の  $R'$  と表記する基は  $-H$  またはいずれかの  $-C_1 - C_6$  アルキルであってよい。

30

#### 【0026】

アリール基には、いずれかの置換されていないかまたは置換されたフェニルまたはナフチル基が含まれる。アリール基上に置換できる基の例には下記の例が含まれるが、それらに限定されない： $H$ 、 $-C_1 - C_6$  アルキル、 $-O - (C_1 - C_6$  アルキル)、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $NHR'$ 、 $N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、または  $-C(O)NHR'$ 。 $R'$  と表記する基は  $-H$  またはいずれかの  $-C_1 - C_6$  アルキルであってよい。

40

#### 【0027】

$C_3 - C_7$  シクロアルキル基には、いずれかの 3-、4-、5-、6-、または 7 員の置換または非置換、非芳香族炭素環が含まれる。 $C_3 - C_7$  シクロアルキル基の例には下記の例が含まれるが、それらに限定されない：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニチル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプタニル、1,3-シクロヘキサジエニル、-1,4-シクロヘキサジエニル、

50

- 1 , 3 - シクロヘプタジエニル、および - 1 , 3 , 5 - シクロヘプタトリエニル基。C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> シクロアルキル基上に置換できる基の例には下記の例が含まれるが、それらに限定されない： - ハロ、 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、 - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、 - OH、 - CN、 - COOR'、 - OC(O)R'、 NHR'、 N(R')<sub>2</sub>、 - NHCO(O)R' または - C(O)NHR' 基。前記の R' と表記する基には - H またはいずれかの非置換 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルが含まれ、その例は前記に挙げられている。

#### 【0028】

ハロ基には、いずれかのハロゲンが含まれる。例には - F、 - Cl、 - Br、 または - I が含まれるが、それらに限定されない。

複素環は、いずれかの置換されていてもよい飽和、不飽和または芳香族の環式部分であってよく、それらにおいて環式部分は酸素(O)、硫黄(S)または窒素(N)から選択される少なくとも1個のヘテロ原子により中断されている。複素環は、単環式または多環式であってよい。たとえば、適切な置換基には下記のものが含まれる：ハロゲン、ハロゲン化 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ハロゲン化 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、アミノ、アミジノ、アミド、アジド、シアノ、グアニジノ、ヒドロキシル、ニトロ、ニトロソ、ウレア、OS(O)<sub>2</sub>R; OS(O)<sub>2</sub>OR、S(O)<sub>2</sub>OR、S(O)<sub>0-2</sub>R、C(O)OR (これらにおいて、RはH、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、アリール、または3~10員複素環であってもよい)、OP(O)OR<sub>1</sub>OR<sub>2</sub>、P(O)OR<sub>1</sub>OR<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、NR<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、C(R<sub>1</sub>)NR<sub>2</sub>、C(R<sub>1</sub>)NOR<sub>2</sub> (R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、独立してH、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、アリールまたは3~10員複素環であってもよい)、NR<sub>1</sub>C(O)R<sub>2</sub>、NR<sub>1</sub>C(O)OR<sub>2</sub>、NR<sub>3</sub>C(O)NR<sub>2</sub>R<sub>1</sub>、C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、OC(O)NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>。これらの基について、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> はそれぞれ独立してH、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、アリールまたは3~10員複素環から選択され、あるいはR<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> はそれらが結合している原子と一緒にになって3~10員複素環を形成している。

#### 【0029】

複素環式基の可能な置換基には、下記のものが含まれる：ハロゲン (Br、Cl、I または F)、シアノ、ニトロ、オキソ、アミノ、C<sub>1</sub> - 4 アルキル (たとえば、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、イソプロピル)、C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ (たとえば、OCH<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)、ハロゲン化 C<sub>1</sub> - 4 アルキル (たとえば、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>)、ハロゲン化 C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ (たとえば、OCF<sub>3</sub>、OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>)、COOH、COO - C<sub>1</sub> - 4 アルキル、CO - C<sub>1</sub> - 4 アルキル、C<sub>1</sub> - 4 アルキル - S - (たとえば、CH<sub>3</sub>S、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>S)、ハロゲン化 C<sub>1</sub> - 4 アルキル - S - (たとえば、CF<sub>3</sub>S、C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>S)、ベンジルオキシ、およびピラゾリル。

#### 【0030】

複素環の例には下記のものが含まれるが、それらに限定されない：アゼビニル、アジリジニル、アゼチル(azetyl)、アゼチジニル、ジアゼビニル、ジチアジアジニル、ジオキサゼビニル、ジオキソラニル、ジチアゾリル、フラニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、モルホリニル、モルホリノ、オキセタニル、オキサジアゾリル、オキシラニル、オキサジニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピベリジル、ピベリジノ、ピリジル、ピラニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、チアトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラジニル、チアジアジニル、トリアジニル、チアジニル、チオピラニル、フロイソオキサゾリル、イミダゾチアゾリル、チエノイソチアゾリル、チエノチアゾリル、イミダゾピラゾリル、シクロペンタピラゾリル、ピロロピロリル、チエノチエニル、チアジアゾロピリミジニル、チアゾロチアジニル、チアゾロピリミジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリミジニル、オキサゾロピリジル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピラジニル、ブリニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾオキサチオリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジチオリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、フロピリミジニル、フロピリジル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チ

10

20

30

40

50

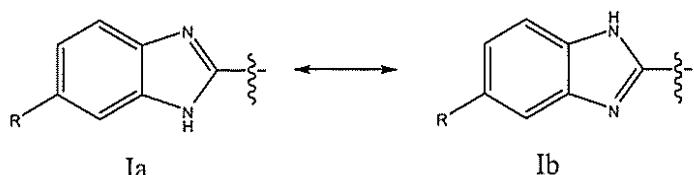
エノピリミジニル、チエノピリジル、ベンゾチエニル、シクロペニタオキサジニル、シクロペニタフラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチアジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾピラニル、ピリドピリダジニル、およびピリドピリミジニル基。

( 0 0 3 1 )

開示した化合物およびそれの中間体は種々の互変異性体形態で存在することができる。互変異性体には、低い相互変換エネルギー・バリヤーをもつ異なるエネルギーのいずれかの構造異性体が含まれる。一例はプロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体）である。この例において、相互変換はプロトンの移動により起きる。プロトトロピック互変異性体の例にはケト-エノールおよびイミン-エナミン異性化が含まれるが、これらに限定されない。下記に描く他の例において、ベンゾイミダゾール環の1-位と3-位の窒素原子間でのプロトン移動が起きる可能性がある。式IaとIbは互いに互変異性体形態である：

〔 0 0 3 2 〕

【化 5】



( 0 0 3 3 )

本発明はさらに、開示した化合物がとりうる他のいずれかの物理化学的または立体化学的形態を包含する。そのような形態には、ジアステレオマー、ラセミ体、単離された鏡像異性体、水和形態、溶媒和形態、または既知もしくは未開示である他のいずれかの結晶質、多型結晶もしくは非晶質形態が含まれる。非晶質形態は識別可能な結晶格子を欠如し、したがって構造単位の秩序配列を欠如する。多くの医薬化合物が非晶質形態をもつ。そのような化合物形態は当業者に周知であろう。

【 0 0 3 4 】

本発明のある側面において、開示した化合物は医薬的に許容できる塩の形態である。医薬的に許容できる塩類には、有機酸または無機酸から誘導されるいすれかの塩が含まれる。そのような塩類の例には臭化水素酸、塩酸、硝酸、リン酸および硫酸の塩が含まれるが、これらに限定されない。有機酸付加塩には、たとえば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸、1,2-エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、N-グリコリルアルサニル酸、4-ヘキシルレゾルシノール、馬尿酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、1-ヒドロキシ-2-ナフト酸、3-ヒドロキシ-2-ナフト酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ラクトビオ酸、n-ドデシル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硫酸(methyl sulphuric acid)、ムチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、パモ酸、パントテン酸、ホスファニル酸((4-アミノフェニル)ホスホン酸)、ピクリン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、テレフタル酸、p-トルエンスルホン酸、10-ウンデカン酸、または現在既知もしくは未開示である他のいすれかのそのような酸の塩が含まれるが、これらに限定されない。そのような医薬的に許容できる塩類を薬理学的組成物の配合に使用できることは当業者により認識されるであろう。そのような塩類は、開示した化合物を当業者に既知の様式で適切な酸と反応させることにより製造できる。

〔 0 0 3 5 〕

本発明はさらに、保護基を化合物に付加する側面を包含する。複雑な化合物の合成に際して、開示した化合物上のある基がその化合物上の第2基を含む目的反応を妨害する場合

10

20

30

10

50

がありうることは、当業者には認識されるであろう。第1基を一時的にマスキングまたは保護することによって目的反応を促進する。保護は、保護すべき基に保護基を導入し、目的反応を実施し、そして保護基を除去することを伴なう。保護基の除去は脱保護と呼ぶことができる。ある合成中に保護すべき化合物の例には、ヒドロキシ基、アミン基、カルボニル基、カルボキシル基およびチオールが含まれる。

#### 【0036】

多数の保護基およびそれらを合成プロセスに導入できる試薬が開発されており、今日も開発され続けている。保護基は、特定の試薬に対して抵抗性である基をその分子中の他のいづれかの化学基に有意の作用を及ぼすことなく保護すべき化学基に選択的に結合させるいづれかの化学合成から得ることができ、合成全体を通して安定な状態を維持し、そしてその分子中の保護された基および他のいづれかの化学基と有害反応しない条件により除去することができる。合成全体を通して多数の保護基を付加することができ、当業者は保護すべき基に保護基を特異的に付加しそしてそれから除去するための戦略を開発することができるであろう。

10

#### 【0037】

保護基、これらの基を付加する試薬、それらの試薬の調製、互いに相補的に保護基による複雑な合成を含む多様な条件下での保護および脱保護の戦略は、すべて当技術分野で周知である。これらのすべての限定ではない例は、Green et al, Protective Groups in Organic Chemistry 2<sup>nd</sup>Ed., (Wiley 1991)、およびHarrison et al, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (Wiley, 1971-1996)中に見出すことができ、それらの両方を全体として本明細書に援用する。

20

#### 【0038】

開示した化合物のラセミ体、個々の鏡像異性体、またはジアステレオマーは、現在既知または未開示であるいづれかの方法による個別合成または分割により製造できる。たとえば、光学活性酸を用いる塩形成によってジアステレオマー対を形成することにより、開示した化合物を分割してその鏡像異性体にすることができる。鏡像異性体を分別結晶化し、遊離塩基を再生する。他の例において、鏡像異性体をクロマトグラフィーにより分離することができる。そのようなクロマトグラフィーは、鏡像異性体を分離するのに適した現在既知または未開示であるいづれか適切な方法、たとえばキラルカラム上でのHPLCであってよい。

30

#### 【0039】

本発明はさらに、開示した化合物の1つを成分として含有する医薬組成物を包含する。そのような医薬組成物は、希望する投与方法、ならびに開示した化合物またはその化合物の医薬的に許容できる塩類がとる物理化学的および立体化学的形態を含めた多数の要因に応じて、必要ないかなる物理的形態をとることもできる。そのような物理的形態には、固体、液体、ガス、ゾル、ゲル、エアロゾル、または現在既知または未開示である他のいづれかの物理的形態が含まれる。開示した化合物を含有する医薬組成物の概念には、他のいづれかの添加剤を含まない、開示した化合物またはその医薬的に許容できる塩も包含される。本発明の物理的形態は投与経路に影響を及ぼす可能性があり、その化合物の物理的形態および処置すべき障害の両方を考慮した投与経路の選択は当業者に知られているであろう。開示した化合物の1つを含有する医薬組成物は、当技術分野で周知の方法を用いて調製できる。開示した化合物の1つを含有する医薬組成物は、開示した化合物とは異なる化学式をもつ第2の有効化合物を含有することができる。この第2の有効化合物はターゲットと同一または類似の分子ターゲットをもつことができ、あるいはそれは1以上の生化学的経路に関して、開示した化合物の分子ターゲットの上流または下流で作用してもよい。

40

#### 【0040】

開示した化合物の1つを含有する医薬組成物は、投与単位の物理的形態を改変できる物質を含有する。限定ではない一例において、組成物は化合物を保持するコーティングを形成する物質を含有する。そのようなコーティングに使用できる物質には、たとえば糖、セラック、ゼラチン、または他のいづれかの不活性コーティング剤が含まれる。

50

## 【0041】

開示した化合物の1つを含有する医薬組成物は、ガスまたはエアロゾルとして製造できる。エアロゾルには、コロイドおよび加圧パッケージを含めた多様な系が含まれる。この形態での組成物の送達は、開示した化合物を含有する医薬組成物を、液化ガスまたは他の圧縮ガスの使用により、あるいは適切なポンプシステムにより、推進することを含むことができる。エアロゾルは単相、二相または三相の系で送達することができる。

## 【0042】

本発明のある側面において、医薬組成物中の開示した化合物の1つは溶媒和物の形態である。そのような溶媒和物は、開示した化合物を医薬的に許容できる溶媒に溶解することにより製造される。医薬的に許容できる溶媒には、1種類より多い溶媒のいずれかの混合物が含まれる。そのような溶媒には、ピリジン、クロロホルム、プロパン-1-オール、オレイン酸エチル、乳酸エチル、エチレンオキシド、水、エタノール、および大部分の患者においてその溶媒の使用から生じる重大な合併症なしに疾病を処置するのに十分な量の開示化合物を送達する他のいずれかの溶媒が含まれる。

10

## 【0043】

開示した化合物の1つを含有する医薬組成物は、医薬的に許容できるキャリヤーを含有してもよい。キャリヤーには、化合物の投与または他の送達を促進、支援または補助するという所期の目的で、開示した化合物と共に投与できるいずれかの物質が含まれる。キャリヤーには、開示した化合物と組み合わせてその投与を補助することができるいずれかの液体、固体、半固体、ゲル、エアロゾル、または他のいずれかが含まれる。例には、希釈剤、佐剤、賦形剤、水、油（石油、動物油、植物油、または合成油を含む）が含まれる。そのようなキャリヤーには、粒状物、たとえばタブレットまたは粉末、液体、たとえば経口シロップまたは注射用液体、および吸入用エアロゾルが含まれる。さらなる例には、塩類溶液、アラビアゴム、ゼラチン、デンブンペースト、タルク、ケラチン、コロイドシリカ、および尿素が含まれる。そのようなキャリヤーはさらに下記のものを含むことができる：結合剤、たとえばエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、微結晶性セルロース、またはゼラチン；賦形剤、たとえばデンブン、乳糖またはデキストリン；崩壊剤、たとえばアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、Primogel、およびコーンスターチ；滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウムまたはSterotex；流動化剤、たとえばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、たとえばショ糖またはサッカリン；矯味矯臭剤、たとえばペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジフレーバリング；あるいは着色剤。キャリヤーのさらなる例には、ポリエチレングリコール、シクロデキストリン、油、またはこれらに類する他の液体キャリヤーであってカプセル内へ配合できるものが含まれる。キャリヤーのさらに他の例には、下記のものが含まれる：無菌希釈剤、たとえば注射用水、塩類溶液、生理食塩水、リングル液、等張塩化ナトリウム、固定油、たとえば合成モノまたはジグリセリド、ポリエチレングリコール、グリセリン、シクロデキストリン、プロピレングリコール、または他の溶媒；抗細菌薬、たとえばベンゾイルアルコールまたはメチルパラベン；抗酸化剤、たとえばアスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート化剤、たとえばエチレンジアミン四テトラ酢酸；緩衝剤、たとえば酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩；および張度を調整するための作用剤、たとえば塩化ナトリウムまたはデキストロース；増粘剤、滑沢剤、および着色剤。

20

## 【0044】

開示した化合物の1つを含有する医薬組成物は、組成物の物理化学的形態および投与タイプに応じて多数の配合物のいずれかの形態をとることができる。そのような形態には、液剤、懸濁液剤、乳剤、助剤、ピル、ペレット、カプセル剤、液体を収容したカプセル剤、粉末剤、持続放出配合物、指向性放出(directed release)配合物、凍結乾燥製剤、坐剤、乳剤、エアゾール剤、スプレー剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、または現在既知または未開示である他の配合物が含まれる。適切な医薬用キャリヤーのさらに他の例は、“Remington's Pharmaceutical Sciences” by E. W. Martinに記載されており、その全体を本明細書に援用する。

30

40

50

## 【0045】

投与方法には経口投与および非経口投与が含まれるが、これらに限定されない。非経口投与には皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、舌下、粘膜内、脳内、心室内、クモ膜下、腔内、経皮、直腸、吸入によるもの、または耳、鼻、眼もしくは皮膚への局所投与が含まれるが、これらに限定されない。他の投与方法には、注入またはボーラス注射を含めた注入法、上皮または粘膜皮膚裏層、たとえば口腔粘膜、直腸および腸粘膜を通した吸收が含まれるが、これらに限定されない。非経口投与のための組成物は、アンプル、ディスポーザブル注射器、またはガラス、プラスチックもしくは他の材料で作製した多数回投与用バイアルに収容することができる。

## 【0046】

投与は全身または局所であってよい。局所投与は処置を必要とする領域への開示した化合物の投与である。例には、外科処置中の局所注入、局所適用、局所注射、またはカテーテルによる、坐剤による、もしくはインプラントによる投与が含まれる。投与は、脳室内およびクモ膜下注射を含めたいずれか適切な経路による、癌、腫瘍、前癌組織の部位（または前部位）における、または中枢神経系中への直接注射であってもよい。脳室内注射は、たとえばOmmaやaレザバーなどのレザバーに取り付けた脳室内カテーテルによって促進できる。肺投与は当技術分野で知られている多数の方法のいずれかにより達成できる。例には、インヘラーまたはネブライザーの使用、エアロゾル化剤の配合、またはフルオロカーボンもしくは合成の肺サーファクタント中における灌流が含まれる。開示した化合物はベシクル、たとえばリポソームまたは他のいずれかの天然もしくは合成ベシクルと関連づけて送達できる。

10

## 【0047】

注射による投与のために配合された医薬組成物は、開示した化合物を水で溶解して溶液を形成することにより調製できる。さらに、界面活性剤を添加して均一な溶液または懸濁液の形成を促進することができる。界面活性剤には、開示した化合物と非共有結合相互作用して化合物の溶解または均一な懸濁を促進することができるいずれかの複合体が含まれる。

20

## 【0048】

開示した化合物の1つを含有する医薬組成物は、局所または経皮投与を容易にする形態で調製できる。そのような製剤は、液剤、乳剤、軟膏剤、ゲル基剤、経皮パッチまたはイオントフォレーゼデバイスの形態であってもよい。そのような組成物に用いられる基剤の例には、ワセリン、ラノリン、ポリエチレンゴリコール、密ろう、鉱油、希釀剤、たとえば水およびアルコール、ならびに乳化剤、および安定剤、増粘剤、または現在既知または未開示である他のいずれかの適切な基剤が含まれる。

30

## 【0049】

癌細胞には、腫瘍、新生物、癌、前癌、または最終的には潜在的に無制限な拡張および増殖をする可能性のある細胞株もしくは他の何らかの細胞源に由来する、いずれかの細胞が含まれる。癌細胞は自然発生源に由来する可能性があり、あるいは人為的に作成できる。癌細胞は動物宿主内に置かれた場合に他の組織に侵襲し、転移する可能性もある。癌細胞にはさらに、他の組織に侵襲および/または転移したいずれかの悪性細胞が含まれる。生物という状況での1以上の癌細胞は、癌、腫瘍、新生物、増殖、悪性疾患、または癌性状態の細胞を記述するために当技術分野で用いられている他のいずれかの用語でも呼ばれる。

40

## 【0050】

癌細胞の拡張には、癌細胞に由来する個々の細胞の数が増加するいずれかのプロセスが含まれる。癌細胞の拡張は、インビトロまたはインビボのいずれであっても、有糸分裂、増殖、または他の形での癌細胞の拡張から生じる可能性がある。癌細胞の拡張には、さらに侵襲および転移が含まれる。癌細胞は身体的に、同一クローニング由来または異なるクローニング（それと遺伝的に同一であってもよく、同一でなくてもよい）由来の癌細胞の近くにある可能性がある。そのような凝集体はコロニー、腫瘍または転移の形態をとる可能性が

50

あり、それらはいずれもインビボまたはインビトロで起きる可能性がある。癌細胞の拡張の遅延は、拡張を促進する細胞プロセスを阻害することにより、または拡張を阻害する細胞プロセスを生じさせることにより、生じさせることができる。拡張を阻害するプロセスには、有糸分裂を遅延させるプロセスおよび細胞老化または細胞死を促進するプロセスが含まれる。拡張を阻害する具体的なプロセスの例には、カスパーゼ依存性および非依存性の経路、オートファジー壞死、アポトーシス、ならびにミトコンドリア依存性および非依存性のプロセスが含まれ、さらにまだ開示されていないそのようなプロセスが含まれる。

#### 【 0 0 5 1 】

癌細胞への医薬組成物の添加には、癌細胞に対する医薬組成物の効果が実現されるすべての動作が含まれる。選択する添加のタイプは、癌細胞がインビボ、エクスビボまたはインビトロのいずれであるか、医薬組成物の物理的または化学的特性、およびその組成物が癌細胞に対してもつはずの効果に依存するであろう。限定ではない添加の例には、下記のものが含まれる：インビトロで癌細胞が増殖している組織培養培地に医薬組成物を含有する溶液を添加すること；静脈内、経口、非経口、または他のいずれかの投与方法を含めた、医薬組成物を動物に投与できるいのいずれかの方法；あるいは癌細胞に対する作用をもつ細胞、たとえば免疫細胞（たとえば、マクロファージおよびCD8<sup>+</sup> T細胞）または血管形成もしくは脈管形成のプロセスにおいて血管構造体に分化する可能性がある内皮細胞の活性化または阻害。

#### 【 0 0 5 2 】

開示した化合物の有効量の決定は、特に本明細書に提示する詳細な開示を考慮して、当業者がなしうる範囲のものである。特定の目的を達成するために用いる医薬組成物の有効量、ならびにその毒性、排出、および全体的な耐容性は、細胞培養または実験動物において、現在当業者に知られている医学的および毒物学的方法、またはまだ開示されていない同様ないのいずれかの方法により決定できる。一例は、インビトロで細胞株またはターゲット分子において医薬組成物のIC<sub>50</sub>（半数阻害濃度）を決定するものである。もうひとつの例は、実験動物において医薬組成物のLD<sub>50</sub>（被験動物の50%を死亡させる致死量）を決定するものである。有効量の決定に用いる厳密な手法は、医薬組成物のタイプおよび物理/化学的特性、試験する特性などの要因、ならびにその試験をインビトロまたはインビボのいずれで実施する予定であるかに依存するであろう。医薬組成物の有効量の決定は、その決定を行なう際にいずれかの試験から得られたデータを使用する当業者に周知であろう。癌細胞に添加するための開示した化合物の有効量の決定は、有効療法量の決定をも含み、それにはヒトを含めてインビボで使用するための配合物の有効投与量範囲が含まれる。

#### 【 0 0 5 3 】

処置は生体におけるものを考慮し、それには哺乳類（特にヒト）、および絶滅が危惧されているものを含めた経済的または社会的に重要な他の哺乳類が含まれるが、これらに限定されない。さらなる例には、一般的にヒトが消費するために飼育される家畜または他の動物および飼い慣らされた愛玩動物が含まれる。

#### 【 0 0 5 4 】

医薬組成物の毒性および療法有効性は、細胞培養または動物における標準的な医薬的方法により判定できる。例には、対象化合物についてのIC<sub>50</sub>（半数阻害濃度）およびLD<sub>50</sub>（被験動物の50%を死亡させる致死量）の決定が含まれる。これらの細胞培養アッセイおよび動物試験から得られたデータを、ヒトに使用するための投与量範囲を処方するのに使用できる。投与量は採用する剤形および使用する投与経路に応じて変動する可能性がある。

#### 【 0 0 5 5 】

癌細胞の拡張の遅延をもたらす開示化合物の1つの有効量は、好ましくは、細胞拡張を遅延させるのに有効であるけれども非新生細胞（放射線または承認済み化学療法薬に曝露された非新生細胞を含む）に対しては最少の作用をもつ濃度を、ターゲット組織またはその付近にもたらすであろう。これらの作用を生じる濃度は、たとえばインビトロまたはイ

10

20

30

40

50

ンビボのいずれかにおけるアポトシスマーカー、たとえばアポトシス指数および／またはカスパーゼ活性を用いて決定できる。

#### 【0056】

状態の処置は、疾患、障害または状態を停止、阻害、遅延、または進行反転すること、疾患、障害または状態の臨床症状を改善すること、疾患、障害または状態の臨床症状の発現を実質的に阻止すること、疾患単位(diseased entity)をその疾患発症の前の状態にまで戻すことを意図した、いずれかの方法、プロセスまたは措置の実施である。

#### 【0057】

開示した化合物の1つの療法有効量の添加には、化合物を投与するいずれかの方法が含まれる。開示した化合物の投与には、開示した化合物を有効成分として含有する多数の医薬組成物のいずれかの単回または多數回投与を含めることができる。例には、徐放性組成物の単回投与、規則的もしくは不規則な数回の処置を伴なう処置コース、疾患状態の減退が達成されるまでの期間の多數回投与、症状の誘因前に適用する予防処置、または当技術分野で知られているかもしくはまだ開示されていない他のいずれかの投薬計画であって当業者が有効なレジメとして認めるであろうものが含まれる。投与の規則性および様式を含めた最終的な投与計画は、下記を含めた(ただし、それらに限定されない)多数の要因のいずれかに依存するであろう: 処置される対象; 疾病の重症度; 投与様式; 疾患発現の病期; 1以上の他の条件(たとえば妊娠、乳児)の存在; または1以上の追加の疾患の存在; あるいは投与様式、投与すべき用量、およびその用量を投与する期間に影響を及ぼす、現在既知または未開示である他のいずれかの要因。

10

#### 【0058】

開示した化合物の1つを含有する医薬組成物は、本化合物を含有するかまたは含有しなくてよい第2医薬組成物の投与の前、それと同時、または後に投与することができる。それらの組成物を同時に投与する場合、それらを互いに1分以内に投与する。同時には投与しない場合、本化合物を含有する医薬組成物の1分以上、1時間以上、1日以上、1週間以上または1か月以上前または後に第2医薬組成物を投与することができる。あるいは、医薬組成物の組合わせを周期的に投与することができる。周期的療法は、1以上の組成物に対する耐性の発現を低減するために、または1以上の組成物の副作用を回避もしくは低減するために、および／または処置の効果を改善するために、1以上の医薬組成物をある期間投与し、続いて1以上の異なる医薬組成物をある期間投与し、そしてこの連続投与を繰り返すことを伴なう。

20

#### 【0059】

本発明はさらに、開示した化合物の1つを疾患単位に投与するのを容易にするキットを含む。そのようなキットの例は、1以上の単位剤形の本化合物を収容している。単位剤形は好ましくは無菌の容器に封入され、開示した化合物および医薬的に許容できるキャリヤーからなるであろう。他の側面において、単位剤形は本化合物の1以上の凍結乾燥品を含むであろう。本発明のこの側面において、キットは凍結乾燥品を溶解することができる溶液を収容した、好ましくは無菌である他の容器を含むことができる。しかし、そのような溶液をキットに収容する必要はなく、凍結乾燥品とは別に入手してもよい。他の側面において、キットは、本化合物と組み合わせて使用するため、単位剤形または医薬組成物の投与に使用する1以上のデバイスを含むことができる。そのようなデバイスの例には注射器、点滴バッグ、パッチまたは浣腸器が含まれるが、これらに限定されない。本発明のある側面において、デバイスは単位剤形を収容する容器を含む。

30

#### 【0060】

開示した化合物の1つを含有する医薬組成物は癌の処置に使用できる。そのような方法は、開示した化合物および／またはその医薬的に許容できる塩を含有する療法量の医薬組成物を、哺乳類、好ましくは癌が診断された哺乳類に投与することを伴なう。

40

#### 【0061】

療法量はさらに、その癌が新生、悪性または転移性状態へ進行するのを阻止する量を含む。そのような予防的使用は、新生物または癌への進行に先立つことが分かっているかあ

50

るいは疑われる状態、特に過形成(hyperplasia)、化生(metaplasia)、または最も特別には異形成(dysplasia)からなる非新生生物性の細胞増殖が起きている場合に適用される(そのような異常な増殖状態の総説については、Robbins and Angell, 1976, Basic Pathology, 2d Ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 68-79を参照)。過形成は、組織または臓器における細胞数の増加を伴なう制御された細胞増殖の形態であり、構造または活性に有意の変化はない。たとえば、子宮内膜増殖はしばしば子宮内膜癌に先立ち、前癌性大腸ポリープはしばしば癌性病変に移行する。化生は制御された細胞増殖の形態であり、その場合、1タイプの成体細胞または完全分化した細胞が他のタイプの成体細胞に置き換わる。化生は組織細胞の上皮または結合組織細胞に起きる可能性がある。代表的な化生は、若干の障害がある化生性上皮を伴なう。異形成は癌の前兆である頻度が高く、主に上皮にみられる; それは最も大きな障害形態の非新生生物性細胞増殖であり、個々の細胞均一性および細胞配向の喪失を伴なう。異形成細胞はしばしば異常に大きな濃く染色される核をもち、多形性(pleomorphism)を示す。異形成は、慢性的な刺激または炎症がある箇所に特徴的に起き、しばしば頸部、気道、口腔、および胆嚢にみられる。

#### 【0062】

過形成、化生または異形成を特徴とする異常な細胞増殖の存在の代わりに、またはそれに加えて、患者に由来する細胞試料がインビボで示すかまたはインビトロで示すトランスフォームした表現型または悪性表現型の1以上の特徴の存在は、本化合物を含有する医薬組成物の予防/治療投与が望ましいことの指標となる可能性がある。トランスフォームした表現型のそのような特徴には、形態変化、より緩い基層付着、接触阻害の喪失、足場依存性の喪失、プロテアーゼ放出、糖輸送増大、血清要求の低減、胎児性抗原の発現、250,000ダルトン細胞表面タンパク質の消失などが含まれる(トランスフォームした表現型または悪性表現型と関連する特徴については、前掲 pp. 84-90を参照)。さらなる例には、白斑症(leukoplakia)(良性外観をもつ、上皮の過形成性または異形成性の病変)またはボーエン病(Bowen's disease)(上皮内癌(carcinoma in situ))が含まれ、それらは予防介入が望ましいことの指標となる前新生生物性病変である。他の例において、囊胞性過形成を含む線維囊胞症、乳房異形成、腺腫症、または良性上皮過形成は、予防介入が望ましいことの指標となる

本発明のある側面において、開示した化合物の使用は、1以上の物理的因素、たとえば腫瘍サイズおよびグレード、あるいは予後およびその化合物による処置に対する応答の可能性の指標となる1以上の分子マーカーおよび/または発現シグネチャーにより決定できる。たとえば、エストロゲン(E R)およびプロゲステロン(P R)ステロイドホルモン受容体状態の決定は乳癌患者の査定におけるルーティンな方法になった。たとえば、Fitz gibbons et al, Arch. Pathol. Lab. Med. 124:966-78, 2000を参照。ホルモン受容体陽性である腫瘍はホルモン療法に応答する可能性がより大きく、かつ一般的にはより攻撃性の低い状態で増殖し、その結果、E R<sup>+</sup> / P R<sup>+</sup>腫瘍を伴なう患者については予後がより良好である。さらなる例において、膜貫通型チロシンキナーゼ受容体タンパク質であるヒト増殖因子受容体2(human epidermal growth factor receptor 2)(H E R - 2 / neu)の過剰発現は乳癌の予後不良と関連し(たとえば、Ross et al, The Oncologist 8:307-25, 2003を参照)、乳腺腫におけるH e r - 2発現レベルは抗-H e r - 2モノクローナル抗体療法薬トラスツヅマブ(trastuzumab)(H e r c e p t i n(登録商標)、Genentech, カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ)に対する応答を予測するために用いられる。

#### 【0063】

本発明の他の側面において、疾患単位は本化合物を含有する医薬組成物の投与により処置できる悪性疾患の1以上の素因を示す。そのような素因には下記のものが含まれるが、それらに限定されない: 悪性疾患に関連する染色体トランスロケーション、たとえば慢性骨髄性白血病についてのフィラデルフィア染色体(Philadelphia chromosome)および濾胞性リンパ腫についてのt(14;18); 大腸癌の指標となるポリポーシスまたはガードナー症候群(Gardner's syndrome)の発症; 多発性骨髄腫の指標となる良性単クローナル性ガ

10

20

30

40

50

ンマグロブリン血症(monoclonal gammopathy)；過去または現時点で癌または前癌疾患を伴なう者との血縁；発癌性物質への曝露；または癌の発病率の増大の指標となる現在既知または未開示である他のいづれかの素因。

【0064】

本発明はさらに、併用療法を含む癌の処置方法を包含し、その際、併用療法は開示した化合物の1つを含有する医薬組成物および他の処置様式の投与を含む。そのような処置様式には放射線療法、化学療法、外科処置、免疫療法、癌ワクチン、放射免疫療法、開示した化合物を含有するもの以外の医薬組成物による処置、または現在既知または未開示である他のいづれかの方法であって開示した化合物との組合せで癌を効果的に処置するものが含まれるが、これらに限定されない。併用療法は相乗的に作用する可能性がある。すなわち、2つの両方の組合せは単独投与するいづれかの療法より効果的である。その結果、より低い投与量の両方の処置様式を効果的に使用できるという状況になる。これにより、いづれかの様式に関連する毒性および副作用があるとすれば、有効性を低減することなくそれらが低減する。

【0065】

本発明の他の側面において、開示した化合物の1つを含有する医薬組成物を療法有効量の放射線療法と組み合わせて投与する。放射線療法は本化合物を含有する医薬組成物の投与と同時に、その前、またはその後に施すことができる。放射線療法は、本化合物を含有する医薬組成物と相加的または相乗的に作用する可能性がある。本発明のこの特定の側面は、放射線療法に応答性であることが知られている癌に最も有効であろう。放射線療法に応答性であることが知られている癌には下記のものが含まれるが、それらに限定されない：非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、ユーリング肉腫、精巣癌、前立腺癌、卵巣癌、膀胱癌、喉頭癌、子宮頸癌、鼻咽頭癌、大腸癌、脾臓癌、頭頸部癌、食道癌、直腸癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、脳腫瘍、他のCNS新生物、または現在既知もしくは未開示である他のいづれかのそのような腫瘍。

【0066】

開示した化合物の1つと併用できる医薬組成物の例には下記のものが含まれる：核酸結合組成物、たとえばcis-ジアミンジクロロ白金(II)(シスプラチニン)、ドキソルビシン、5-フルオロウラシル、タキソール、およびトポイソメラーゼ阻害薬、たとえばエトポシド、テニポシド、イリノテカン、およびトポテカン。さらに他の医薬組成物には、制吐組成物、たとえば下記のものが含まれる：メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンズアミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザブリド、アザセトロン、ベンゾキナミド、ビエタナウチン(bietanautine)、プロモブリド、ブクリジン、クレボブリド、シクリジン、ジメンヒドリネート(dimhydrinate)、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール(methallatal)、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル(oxyperndyl)、ピマジン、スコポラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール類、チエチルペラジン(thiethylperazine)、チオプロペラジン、およびトロピセトロン。

【0067】

開示した化合物の1つを含有する医薬組成物と併用できる医薬組成物のさらに他の例は造血コロニー刺激因子(hematopoietic colony stimulating factor)である。造血コロニー刺激因子の例にはフィルグラストム(filgrastim)、サルグラモスチム(sargramostim)、モルグラモスチム(molgramostim)、およびエポイエチンアルファ(epoietin alfa)が含まれるが、これらに限定されない。あるいは、開示した化合物の1つを含有する医薬組成物を抗不安薬と併用できる。抗不安薬の例には、ブスピロン、ならびにベンゾジアゼピン類、たとえばジアゼパム、ロラゼパム、オキサザパム、クロラゼペート、クロナゼパム、クロルジアゼポキシドおよびアルプラゾラムが含まれるが、これらに限定されない。

【0068】

開示した化合物の1つを含有する医薬組成物と併用できる医薬組成物は、鎮痛薬を含有

10

20

30

40

50

することができる。そのような薬剤は、オピオイドまたは非オピオイド鎮痛薬であってもよい。オピオイド鎮痛薬の限定ではない例には、下記のものが含まれる：モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシモルホン、オキシコドン、メトポン、アポモルフィン、ノルモルフィン、エトルフィン、ブブレノルフィン、メペリジン、ロペルミド(loperamide)、アニレリジン、エトヘプタジン、ピミニジン(piminidine)、ベタプロジン、ジフェノキシレート、フェンタニル、スフェンタニル、アルフェンタニル、レミフェンタニル、レボルファノール、デキストロメトルファン、フェナゾシン、ペントゾシン、シクラゾシン、メサドン、イソメサドン、およびプロポキシフェン。適切な非オピオイド鎮痛薬には下記のものが含まれるが、それらに限定されない：アスピリン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、ジクロフィナク、ドフルシナール、エトドラク、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、インドメタシン、ケトロラク、メクロフェナメート、メファナム酸、ナブメトン、ナプロキセン、ピロキシカム、スリングダク、または現在既知もしくは未開示である他のいずれかの鎮痛薬。

#### 【0069】

本発明の他の側面において、開示した化合物の1つを含有する医薬組成物を、癌のエクスピボ処置を伴なう方法と組み合わせて使用できる。そのような処置の一例は、自家幹細胞移植である。この方法においては、疾患単位の自家造血幹細胞を採取し、すべての癌細胞をバージする。療法量の開示した化合物の1つを含有する医薬組成物を次いで患者に投与した後、患者自身またはドナーの幹細胞のいずれかの添加により疾患単位の骨髄を修復する。

10

#### 【0070】

開示した化合物の1つを含有する医薬組成物単独で、または他の処置様式と組み合わせて処置できる癌には下記のものが含まれる： 固形腫瘍、たとえば線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーディング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、大腸癌、結腸直腸癌、腎癌、脾臓癌、骨癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻腔癌、咽頭癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、囊胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛上皮癌、精上皮腫、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、小細胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、神経膠腫、多形性神経膠芽腫、神経膠星状細胞腫、神経髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、脳室上衣細胞腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、皮膚癌、黒色腫、神経芽細胞腫、および網膜芽細胞腫。

20

#### 【0071】

開示した化合物を含有する医薬組成物により処置できるさらに他の癌には下記のものが含まれる： 血液起源の癌、たとえば急性リンパ芽球性白血病(acute lymphoblastic leukemia) (“ALL”)、急性リンパ芽球性B細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞白血病、急性骨髄芽球性白血病(acute myeloblastic leukemia) (“AML”)、急性前骨髄細胞白血病(acute promyelocytic leukemia) (“APL”)、急性单芽球性白血病、急性赤白血病、急性骨髄巨核芽細胞白血病、急性骨髓单球性白血病、急性非リンパ性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髓性白血病(chronic myelocytic leukemia) (“CML”)、慢性リンパ球性白血病(chronic lymphocytic leukemia) (“CLL”)、有毛細胞白血病、多発性骨髄腫、リンパ芽球性白血病、骨髓性白血病、リンパ球性白血病、骨髓球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、重鎖病、および真性多血症。

30

#### 【0072】

本発明の種々の側面を表わす実施例を以下に示す。そのような例が本開示の範囲を限定すると解釈すべきではない。本発明の範囲内の別の機構経路および類似の構造が当業者に明らかであろう。

40

#### 【実施例】

#### 【0073】

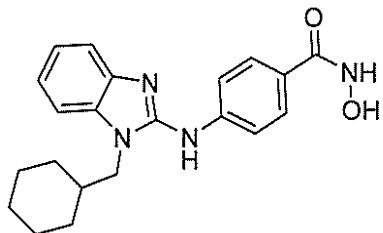
50

実施例 1 . 式 ( I ) または式 ( II ) の実施例化合物

4 - ( ( 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド . ID # 1

【0074】

【化6】



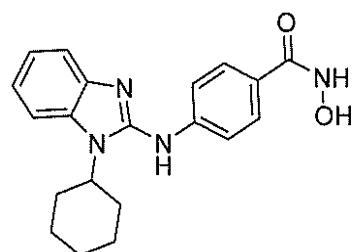
10

【0075】

4 - ( ( 1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド . ID # 2

【0076】

【化7】



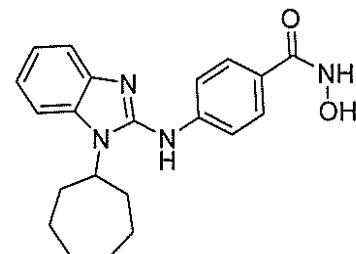
20

【0077】

4 - ( ( 1 - シクロヘプチル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド . ID # 3

【0078】

【化8】



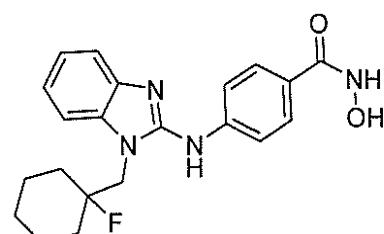
30

【0079】

4 - ( ( 1 - ( ( 1 - フルオロシクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド . ID # 4

【0080】

【化9】



40

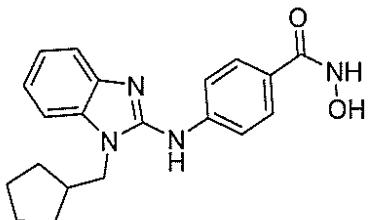
50

【0081】

4 - ( ( 1 - ( シクロペンチルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド . ID # 5

【0082】

【化10】



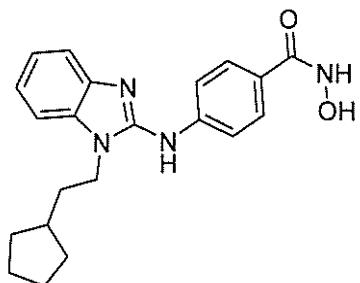
10

【0083】

4 - ( ( 1 - ( 2 - シクロペンチルエチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド . ID # 6

【0084】

【化11】



20

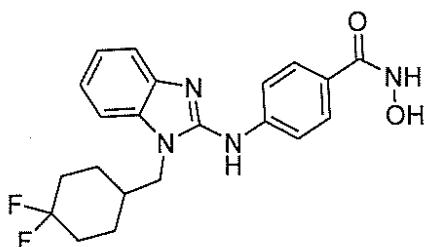
【0085】

4 - ( ( 1 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド ID # 7

【0086】

【化12】

30



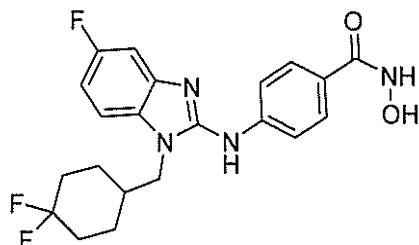
【0087】

4 - ( ( 1 - ( ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) メチル ) - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド . ID # 8

【0088】

40

【化13】

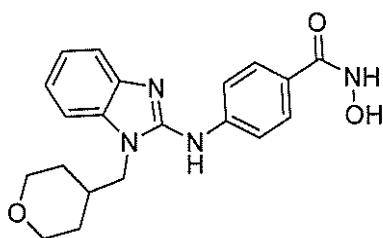


【0089】

N - ヒドロキシ - 4 - ( ( 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) ベンズアミド . ID # 9

【0090】

【化14】



10

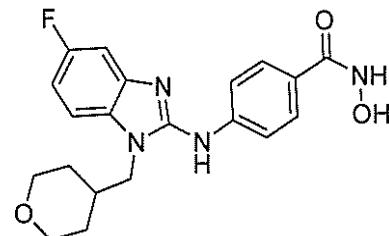
【0091】

4 - ( ( 5 - フルオロ - 1 - ( ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミド .

ID # 10

【0092】

【化15】



20

【0093】

#### 実施例 2 . MM1 . S 細胞を用いた細胞生存率アッセイ

種々の濃度の前記に挙げた化合物の存在下での種々の時点における細胞生存率を用いて、細胞毒性および細胞増殖に対する化合物の効果を査定した。MM1 . S 細胞における開示した化合物についての IC<sub>50</sub> ( または活性パーセント ) データを表 1 にまとめた。

【0094】

30

細胞生存率アッセイ - Promega ( ワイオミング州マディソン ) からの CellTiter - GLO ( 登録商標 ) 細胞生存率アッセイにより細胞生存率を測定した。 CellTiter - GLO ( 登録商標 ) 蛍光細胞生存率アッセイは、代謝活性細胞の存在の信号となる ATP 存在の定量に基づいて培養における生存細胞数を決定するための均一法である。処理後、 CellTiter - GLO ( 登録商標 ) を処理ウェルに添加し、 37 °C でインキュベートした。 Molecular Devices Spectramax マイクロプレートリーダーを用いて蛍光値を測定した。

【0095】

単剤試験 - 細胞を 70 % コンフルエンシーになるまで増殖させ、トリプシン処理し、計数し、 96 ウェル平底プレートに最終濃度 2 . 5 × 10<sup>3</sup> ~ 5 × 10<sup>3</sup> 個 / ウェルで

40

50

播種した(0日目)。細胞を増殖培地中で24時間インキュベートした。被験薬または標準薬による処理を1日目 начать, 72時間継続した。72時間目の時点で、処理薬を含有する培地を除去した。生存細胞数を前記のCellTiter-GLO(登録商標)細胞生存率アッセイにより定量する。これらの試験からの結果を用いて、それぞれの化合物についてのIC<sub>50</sub>値(細胞増殖を対照の50パーセント阻害する薬物濃度)を計算する。

【0096】

データ収集 - 単剤および併用試験について、各実験からのデータを収集し、下記の計算式を用いて細胞増殖%として表わした:

$$\text{細胞増殖\%} = (f_{\text{被験}} / f_{\text{ビヒクル}}) \times 100$$

式中のf<sub>被験</sub>は被験試料の蛍光であり、f<sub>ビヒクル</sub>は薬物を溶解するビヒクルの蛍光である。Prism 6ソフトウェア(GraphPad)を用い、下記の方程式を用いて、用量応答グラフおよびIC<sub>50</sub>値を作成した:

【0097】

【数1】

$$Y = \frac{Top}{Bottom}$$

$$(1 + 10(\log IC50 - X) \cdot HillSlope)$$

【0098】

式中のXは濃度の対数であり、Yは応答である。Yはボトム(Bottom)から始まってS字状にトップ(Top)へ向かう。HillSlope : Hill勾配。

【0099】

【表1】

表 1. MM1.S 細胞における実施例化合物の IC<sub>50</sub>

化合物 ID#	MM1.S における IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.5
2	2.0
3	2.1
4	2.6
5	2.2
6	1.1
7	0.7
8	1.2
9	2.9
10	2.9

【0100】

実施例3. 種々の細胞株を用いる細胞生存率アッセイ

化合物ID#1(式(I)の化合物)および化合物ID#3(式(II)の化合物)を癌細胞増殖について試験した。種々の濃度の化合物ID#1および化合物ID#3の存在下での種々の時点における細胞生存率を用いて、細胞毒性およびこれらの化合物が細胞増殖に及ぼす影響を査定した。これらの化合物についての50%阻害濃度(IC50)データを表2にまとめる。これらのデータは、化合物ID#3と比較して化合物ID#1に付随する意外な予想外に高い抗癌活性を明らかに示す。

10

20

30

40

50

## 【0101】

細胞生存率アッセイ - Promega (ワイオミング州マディソン) CellTiter-Glo (登録商標) 細胞生存率アッセイにより細胞生存率を測定した。CellTiter-Glo (登録商標) 蛍光細胞生存率アッセイは、代謝活性細胞の存在の信号となるATPの存在の定量に基づいて培養における生存細胞数を決定するための均一法である。処理後、CellTiter-Glo (登録商標) を処理ウェルに添加し、37度インキュベートした。Molecular Devices Spectramaxマイクロプレートリーダーを用いて蛍光値を測定した。

## 【0102】

単剤試験 - 細胞を70%コンフルエンシーになるまで増殖させ、トリプシン処理し、計数し、96ウェル平底プレートに最終濃度 $2.5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^3$ 個/ウェルで播種した(0日目)。細胞を増殖培地中で24時間インキュベートした。被験薬による処理を1日目に開始し、72時間継続した。72時間目の時点で、処理薬を含有する培地を除去した。生存細胞数を前記のCellTiter-Glo (登録商標) 細胞生存率アッセイにより定量する。増殖阻害活性を決定するために実験を3種類の濃度で実施した。これらの試験からの結果を用いて、それぞれの化合物についてのIC<sub>50</sub>値(細胞増殖を対照の50パーセント阻害する薬物濃度)を計算する。

## 【0103】

データ収集 - 単剤および併用試験について、各実験からのデータを収集し、下記の計算式を用いて細胞増殖%として表わした:

$$\text{細胞増殖\%} = (f_{\text{被験}} / f_{\text{ビヒクル}}) \times 100$$

式中のf<sub>被験</sub>は被験試料の蛍光であり、f<sub>ビヒクル</sub>は薬物を溶解するビヒクルの蛍光である。Prism 6ソフトウェア(Graph Pad)を用いて、用量応答グラフおよびIC<sub>50</sub>値を作成した:

## 【0104】

10

20

【表 2 - 1】

腫瘍タイプ	細胞株	ID#1 IC <sub>50</sub> (uM)	ID#3 IC <sub>50</sub> (uM)	ID#3に対するID#1の改善率
GBM	U251	1.58	4.07	2.58 61.18%
乳癌	MDA-157	2.75	7.59	2.76 63.77%
乳癌	MDA468	3.86	9.33	2.42 58.63%
乳癌	MCF7	1.96	3.55	1.81 44.79%
GIST	GIST48	1.32	4.24	3.21 68.87%
GIST	GIST882	5.75	17.78	3.09 67.66%
子宮癌	AN3CA	1.60	4.57	2.86 64.99%
子宮癌	MFE280	5.01	9.71	1.94 48.40%
子宮癌	SKUT-1	3.80	9.55	2.51 60.21%
子宮癌	SKUT-1B	2.51	6.92	2.76 63.73%
子宮癌	MFE296	4.37	12.59	2.88 65.29%
子宮癌	Ishikawa	1.70	4.37	2.57 61.10%
子宮癌	SNG-M	1.70	8.07	4.75 78.93%
骨肉瘤	H929	0.83	1.38	1.66 39.86%
骨肉瘤	MM1.S	0.50	2.09	4.18 76.08%
骨肉瘤	KMS-11	1.42	3.02	2.13 52.98%
骨肉瘤	KMS-34	0.61	1.36	2.23 55.15%
骨肉瘤	RPMI-8226	0.66	1.51	2.29 56.29%
骨肉瘤	U266	1.17	4.1	3.50 71.46%

表 2

【0105】

【表 2 - 2】

腫瘍タイプ	細胞株	ID#1 IC <sub>50</sub> (uM)	ID#3 IC <sub>50</sub> (uM)	ID#3に対するID#1の改善倍率	ID#3に対するID#1の改善率
ALL	RS4-11	1.10	2.44	2.22	54.92%
AML	MY411	0.63	2.75	4.37	77.09%
CML	K562	1.58	5.25	3.32	69.90%
リンパ腫	SUDHL-4	0.24	4.17	17.38	94.24%
リンパ腫	SUDHL-10	0.55	1.51	2.75	63.58%
リンパ腫	OCI-LY3	1.05	2.29	2.18	54.15%
リンパ腫	RAMOS	1.38	2.88	2.09	52.08%
リンパ腫	Raji	1.83	4.83	2.64	62.11%
リンパ腫	Mino	1.20	4.17	3.48	71.22%
リンパ腫	BC-1	1.79	4.93	2.75	63.69%
リンパ腫	JEKO	0.97	2.22	2.29	56.31%
リンパ腫	Toledo	0.81	3.21	3.96	74.77%
NSCLC	A549	2.29	10	4.37	77.10%
NSCLC	H1650	6.61	18.2	2.75	63.68%
NSCLC	H460	3.47	10.47	3.02	66.86%
NSCLC	H1437	2.19	4.79	2.19	54.28%
卵巣癌	ES2	3.98	13.18	3.31	69.80%
卵巣癌	A2780	2.03	5.58	2.75	63.62%

【0106】

実施例4. ヒト骨髓腫のモデルにおけるインビボスクリーニング

1. 単剤スクリーニング

図1に示すように、化合物ID #1、化合物ID #2、および化合物ID #3のインビボ有効性試験をヒトMM1.S異種移植モデルにおいて行なった。雌無胸腺ヌードマウスに、総体積100μLの50% Matrigelおよび50%組織培養培地に懸濁した5.0×10<sup>6</sup> MM1.Sヒト骨髄腫細胞を接種した。接種後18日目にマウスをグループ当たりの平均腫瘍体積171mm<sup>3</sup>で、グループ当たり5匹のマウスの4グループにペアマッチした。グループ1(G1)をビヒクルのみで1日1回、19日間処理した。グループ2(G2)を100mg/kgの化合物ID #1で1日1回、19日間処理した。グループ3(G3)を100mg/kgの化合物ID #2で1日1回、19日間処理した。グループ4(G4)を100mg/kgの化合物ID #3で1日1回、19日間処理した。ビヒクル、ならびに化合物ID #1、化合物ID #2および化合物ID #3を強制経口投与により投与した。体重および腫瘍の測定値を週2回収集した。腫瘍の幅(width)および長さ(length)をミリメートルで測定し、次式を用いて腫瘍体積(tumor volume)（立方ミリメートルで）に換算した：

【0107】

【数2】

$$\text{tumor volume (mm}^3\text{)} = \frac{\text{width}^2 \times \text{length}}{2}$$

【0108】

化合物ID #1は、化合物ID #2または化合物ID #3と比較して有意に優れた抗癌活性を示した（図1）。

20

## 2. 併用スクリーニング

化合物ID #1、化合物ID #2および化合物ID #3を、FDA承認済み抗癌薬Pomalyst（ポマリドミド）との併用で試験した（図2）。雌無胸腺ヌードマウスに総体積100μLの50% Matrigelおよび50%組織培養培地に懸濁した5.0×10<sup>6</sup> MM1.Sヒト骨髄腫細胞を接種した。接種後18日目にマウスをグループ当たりの平均腫瘍体積171mm<sup>3</sup>で、グループ当たり5匹のマウスの4グループにペアマッチした。グループ1(G1)をビヒクルのみで1日1回、19日間処理した。グループ2(G2)を10mg/kgのポマリドミドで経口処理し、0.3mg/kgのデキサメタゾンで腹腔内処理した；1日1回、週4日、19日目まで。グループ3(G3)を100mg/kgの化合物ID #1で1日1回、19日間処理した。グループ4(G4)を100mg/kgの化合物ID #2で1日1回、19日間処理した。グループ5(G5)を100mg/kgの化合物ID #3で1日1回、19日間処理した。グループ6(G6)を100mg/kgの化合物ID #1で1日1回、19日間、プラスポマリドミド/デキサメタゾンで処理した。グループ7(G7)を100mg/kgの化合物ID #2で1日1回、19日間、プラスポマリドミド/デキサメタゾンで処理した。グループ8(G8)を100mg/kgの化合物ID #3で1日1回、19日間、プラスポマリドミド/デキサメタゾンで処理した。ビヒクル、ならびに化合物ID #1、化合物ID #2および化合物ID #3を強制経口投与により投与した。体重および腫瘍の測定値を週2回収集した。腫瘍の幅(width)および長さ(length)をミリメートルで測定し、次式を用いて腫瘍体積(tumor volume)（立方ミリメートルで）に換算した：

30

【0109】

【数3】

$$\text{tumor volume (mm}^3\text{)} = \frac{\text{width}^2 \times \text{length}}{2}$$

【0110】

ポマリドミド/デキサメタゾンと併用した化合物ID #1は、ポマリドミド/デキサメタゾンと併用した化合物ID #2または化合物ID #3と比較して有意に優れた抗癌活性を示した（図2）。

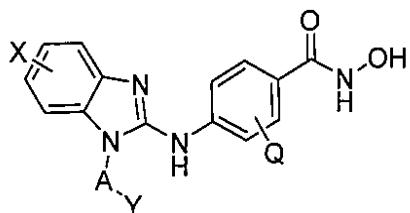
非限定的に、本発明は以下の態様を含む。

【態様1】

50

式(I)の化合物：

【化1】



[式中：

10

Xにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される：H、ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、および-3~10員複素環；それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち1以上で置換されていてもよい：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい；

Aにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される：結合、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル；それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち1以上で置換されていてもよい：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい；

20

Yにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される：H、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリールまたは-3~10員複素環；それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち1以上で置換されていてもよい：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい；ならびに

30

Qにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい]。

【態様2】

Aが-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである、態様1に記載の化合物。

【態様3】

Yが-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリールまたは-3~10員複素環である、態様2に記載の化合物。

【態様4】

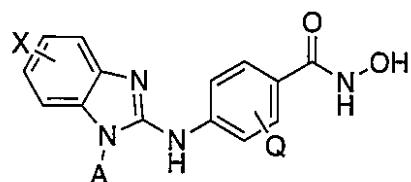
40

化合物が-((1-(シクロヘキシルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アミノ)-N-ヒドロキシベンズアミドである、態様3に記載の化合物。

【態様5】

式(II)の化合物：

【化 2】



[式中：

X により表示される基は、下記のものからなる群から選択される：H、ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、および-3~10員複素環；それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち1以上で置換されていてよい：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-NHC(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい：

Aにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される：結合、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル；それらはいずれも置換されていないか、あるいは下記のうち1以上で置換されていてもよい：-ハロ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3~10員複素環、アリール、-OH、-CN、-COOR'、-OC(O)R'、NHR'、N(R')<sub>2</sub>、-HC(O)R'または-C(O)NHR'基；これらにおいてR'は-Hまたは-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであってよい；ならびに

Qにより表示される基は、下記のものからなる群から選択される： - ハロ、 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、 - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、 - OH、 - CN、 - COOR'、 - OC(O)R'、 NHR'、 N(R')<sub>2</sub>、 - NHCO(O)R' または - C(O)NHR' 基；これらにおいて R' は - H または - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであつてよい]。

「熊様 6 」

A が  $-C_1-C_6$  アルキルである、態様 5 に記載の化合物。

### [ 態樣 7 ]

A が -C<sub>3</sub>-C<sub>1,2</sub> シクロアルキル、3~10員複素環、またはアリールで置換されている、態様6に記載の化合物。

### [ 態樣 8 ]

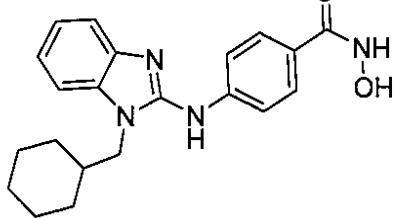
化合物が - ( ( 1 - ( シクロヘキシルメチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ ) - N - ヒドロキシベンズアミドである、態様 7 に記載の化合物。

[ 態樣 9 ]

化合物が下記のものからなる群から選択される、態様 1 または 5 に記載の化合物：

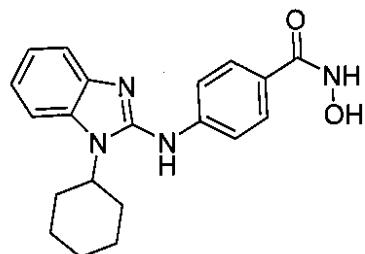
4 - ((1

）アミノ）-N-ヒドロキシベンズアミド ID# 1  
【化3】



4 - (( 1 - シクロヘキシル - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル ) アミノ )  
- N - ヒドロキシベンズアミド ID # 2

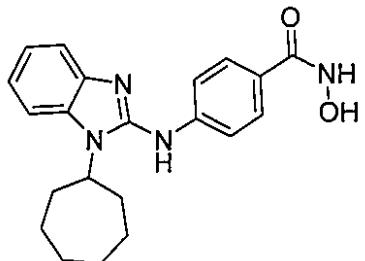
## 【化4】



4 - ((1 - シクロヘプチル - 1H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル) アミノ)  
- N - ヒドロキシベンズアミド ID # 3

10

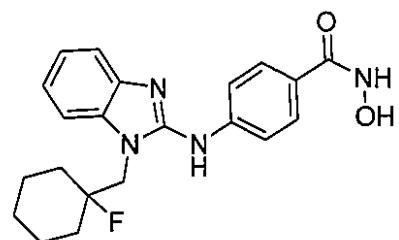
## 【化5】



4 - ((1 - ((1 - フルオロシクロヘキシル) メチル) - 1H - ベンゾ [ d ] イミダ  
ゾール - 2 - イル) アミノ) - N - ヒドロキシベンズアミド ID # 4

20

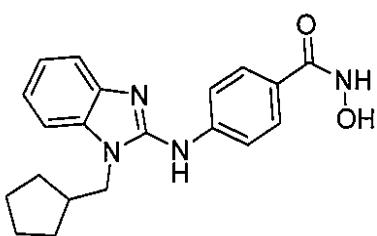
## 【化6】



4 - ((1 - (シクロ pentylメチル) - 1H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル  
) アミノ) - N - ヒドロキシベンズアミド ID # 5

30

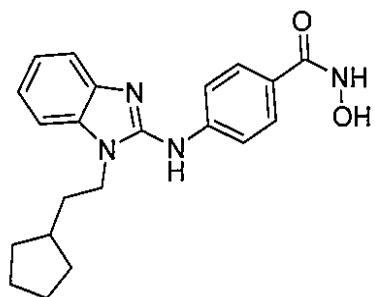
## 【化7】



4 - ((1 - (2 - シクロ pentylエチル) - 1H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 -  
イル) アミノ) - N - ヒドロキシベンズアミド ID # 6

40

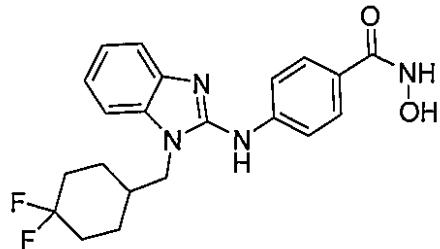
【化 8】



10

4 - ((1 - ((4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - N - ヒドロキシベンズアミド ID # 7

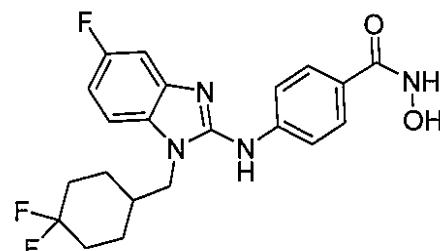
【化 9】



20

4 - ((1 - ((4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル) メチル) - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - N - ヒドロキシベンズアミド ID # 8

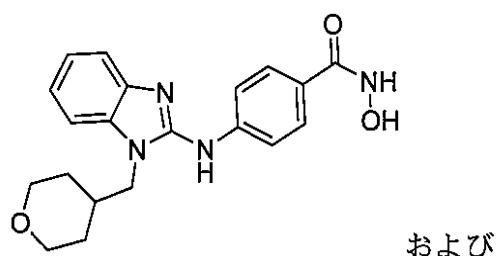
【化 10】



30

N - ヒドロキシ - 4 - ((1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) ベンズアミド ID # 9

【化 11】

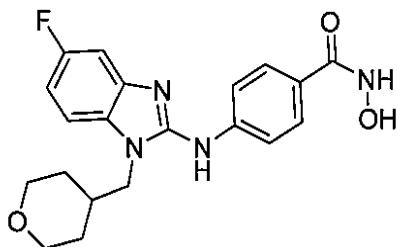


40

および

4 - ((5 - フルオロ - 1 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) - N - ヒドロキシベンズアミド ID # 10

## 【化12】



## [ 態様 10 ]

10

態様 1 または 5 に記載の化合物および医薬的に許容できるキャリヤーを含む、医薬組成物。

## [ 態様 11 ]

さらにボマリドミドを含む、態様 10 に記載の医薬組成物。

## [ 態様 12 ]

さらにデキサメタゾンを含む、態様 10 に記載の医薬組成物。

## [ 態様 13 ]

対象において癌を処置する方法であって、態様 1 または 5 に記載の化合物を投与することを含む方法。

## [ 態様 14 ]

20

対象が哺乳類である、態様 13 に記載の方法。

## [ 態様 15 ]

対象が、悪性疾患と関連する染色体トランスロケーションの存在、ポリポーシスまたはガードナー症候群の発症、良性単クローニ性ガンマグロブリン血症、過去または現時点で癌または前癌疾患を伴なう者との血縁、および発癌性物質への曝露からなる群から選択される悪性疾患に対する素因を示す、態様 13 に記載の方法。

## [ 態様 16 ]

悪性疾患と関連する染色体トランスロケーションが、フィラデルフィア染色体および t (14 ; 18) からなる群から選択される、態様 15 に記載の方法。

## [ 態様 17 ]

30

細胞が新生、悪性または転移性の状態に進行するのを阻止する方法であって、態様 1 または 5 に記載の化合物を投与することを含む方法。

## [ 態様 18 ]

細胞が、過形成、化生、または異形成を特徴とする異常な細胞増殖を伴なう、態様 17 に記載の方法。

## [ 態様 19 ]

化合物を全身投与する、態様 13 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 態様 20 ]

化合物を局所投与する、態様 13 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 態様 21 ]

40

方法がさらに、少なくとも第 2 の処置様式での投与を含む、態様 13 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

## [ 態様 22 ]

第 2 の処置様式が、放射線療法、化学療法、外科処置、免疫療法、癌ワクチン、放射免疫療法、および有効薬剤を含む医薬組成物であってただしその有効薬剤が態様 1 または 5 に記載の化合物ではないものからなる群から選択される、態様 21 に記載の方法。

## [ 態様 23 ]

第 2 の処置様式が、ボマリドミドおよびデキサメタゾンからなる群からの少なくとも 1 つのメンバーから選択される化学療法を含む、態様 22 に記載の方法。

## [ 態様 24 ]

50

第2の処置様式が、核酸結合組成物、制吐組成物、造血コロニー刺激因子、抗不安薬、および鎮痛薬からなる群から選択される、態様21に記載の方法。

[態様25]

第2の処置様式を本化合物の前に施す、態様21～23のいずれか1項に記載の方法。

[態様26]

第2の処置様式を、本化合物を投与する1分以上、1時間以上、1日以上、1週間以上、または1か月以上、前の期間に施す、態様25に記載の方法。

[態様27]

第2の処置様式を本化合物の投与後に施す、態様21～23のいずれか1項に記載の方法。

10

[態様28]

第2の処置様式を、本化合物を投与する1分以上、1時間以上、1日以上、1週間以上、または1か月以上、後の期間に施す、態様27に記載の方法。

[態様29]

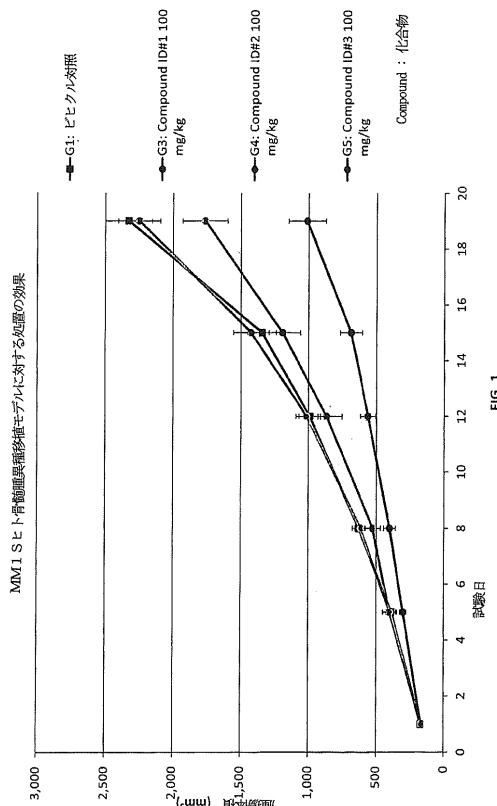
第2の処置様式を本化合物と同時に施す、態様21～23のいずれか1項に記載の方法。

。

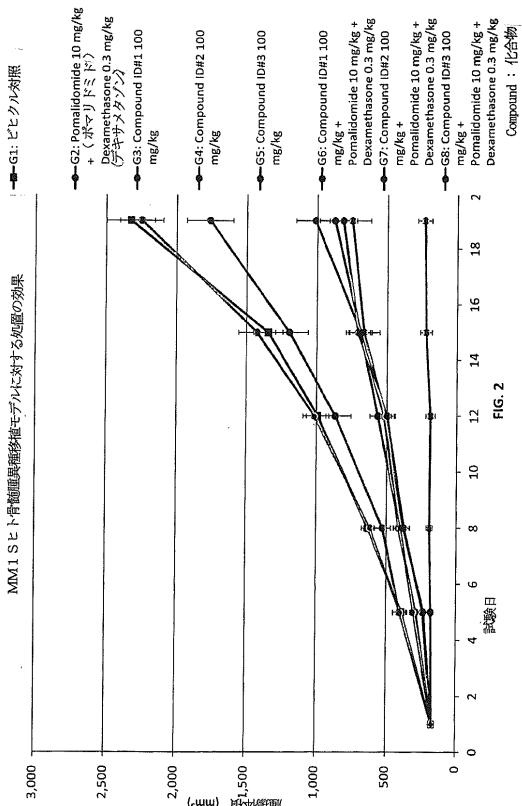
[態様30]

本化合物および第2の処置様式を周期的に施す、態様21～23のいずれか1項に記載の方法。

【図1】



【図2】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00

(74)代理人 100107386

弁理士 泉谷 玲子

(72)発明者 ワン, トン

アメリカ合衆国アリゾナ州85259, スコットデイル, イースト・シー・ブルバード 132  
08, スイート 100

(72)発明者 ゲイトリー, スティーヴン

アメリカ合衆国アリゾナ州85259, スコットデイル, イースト・シー・ブルバード 132  
08, スイート 100

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2012-531416 (JP, A)

特表2015-535291 (JP, A)

国際公開第2017/009325 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )