

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-542608

(P2009-542608A)

(43) 公表日 平成21年12月3日 (2009. 12. 3)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)	A 6 1 K 31/5377 Z N A	4 B 0 6 3
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 6 3
C 0 7 D 405/14 (2006. 01)	C 0 7 D 405/14	4 C 0 8 4
C 0 7 D 403/14 (2006. 01)	C 0 7 D 403/14	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4184 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4184	4 H 0 4 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 330 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-517403 (P2009-517403)
 (86) (22) 出願日 平成19年6月29日 (2007. 6. 29)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年2月25日 (2009. 2. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2007/002428
 (87) 国際公開番号 W02008/001101
 (87) 国際公開日 平成20年1月3日 (2008. 1. 3)
 (31) 優先権主張番号 60/806, 213
 (32) 優先日 平成18年6月29日 (2006. 6. 29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506025512
 アステックス・セラピューティクス・リミ
 テッド
 A S T E X T H E R A P E U T I C S
 L I M I T E D
 英国シービー4・Oキューエイ、ケンブリ
 ッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・
 サイエンス・パーク436番
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆

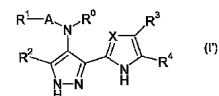
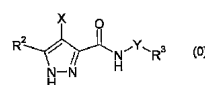
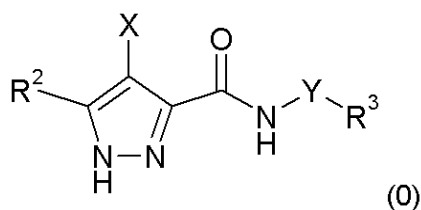
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組合せ剤

(57) 【要約】

本発明は、式(0)：

【化1】



の副化合物と式(I')：

【化2】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

副化合物および 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩およびクエン酸塩およびそれらの混合物から選択される塩である式(I')の化合物を含む(またはそれらから本質的になる)組合せ剤。

【請求項 2】

該塩が L-乳酸塩である、請求項 1 に記載の組合せ剤。

【請求項 3】

該塩がクエン酸塩である、請求項 1 に記載の組合せ剤。

10

【請求項 4】

該塩が L-乳酸塩およびクエン酸塩の混合物である、請求項 1 に記載の組合せ剤。

【請求項 5】

該乳酸塩(特に L-乳酸塩)またはクエン酸塩が実質的に結晶性である、すなわちそれらが 50%~100%結晶性、およびより具体的に少なくとも 50%結晶性、または少なくとも 60%結晶性、または少なくとも 70%結晶性、または少なくとも 80%結晶性、または少なくとも 90%結晶性、または少なくとも 95%結晶性、または少なくとも 98%結晶性、または少なくとも 99%結晶性、または少なくとも 99.5%結晶性、または少なくとも 99.9%結晶性、例えば 100%結晶性である、請求項 1~4 のいずれかに記載の組合せ剤。

20

【請求項 6】

該乳酸塩(特に L-乳酸塩)またはクエン酸塩が、95%~100%結晶性、例えば少なくとも 98%結晶性、または少なくとも 99%結晶性、または少なくとも 99.5%結晶性、または少なくとも 99.6%結晶性または少なくとも 99.7%結晶性または少なくとも 99.8%結晶性または少なくとも 99.9%結晶性、例えば 100%結晶性である、請求項 5 に記載の組合せ剤。

【請求項 7】

該塩が無水である、請求項 1~6 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 8】

該塩が 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの L-乳酸塩であり、該塩が結晶性および WO 2006/070195 (その内容は引用により本明細書に包含させる)の実施例 71 における表 4 の座標により定義される結晶構造を有する、請求項 6 に記載の組合せ剤。

30

【請求項 9】

該塩が 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの L-乳酸塩であり、該塩が結晶性およびここでの図 4 および 5 に明示の結晶構造を有する、請求項 6 または請求項 8 に記載の組合せ剤。

【請求項 10】

該塩が 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの L-乳酸塩であり、該塩が結晶性であり、斜方晶系空間群 $P2_12_12_1$ (# 19) に属する結晶構造を有し、97(2)K で結晶格子パラメータ $a = 9.94(10)$ 、 $b = 15.03(10)$ 、 $c = 16.18(10)$ Å、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する、請求項 6、8 または 9 のいずれかに記載の組合せ剤。

40

【請求項 11】

該塩が 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの L-乳酸塩であり、該塩が結晶性であり、室温で結晶格子パラメータ $a = 10.08(10)$ 、 $b = 15.2$

50

2(10)、 $c = 16.22(10) \text{ \AA}$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する、請求項6、8、9または10のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項12】

該塩が1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩であり、該塩が結晶性を有し、そして：

- (a) 図4および5に明示の結晶構造を有する；および／または
- (b) WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の実施例71における表4の座標により定義される結晶構造を有する；および／または
- (c) 97(2)Kで結晶格子パラメータ $a = 9.94(10)$ 、 $b = 15.03(10)$ 、 $c = 16.18(10) \text{ \AA}$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または
- (d) 室温で結晶格子パラメータ $a = 10.08(10)$ 、 $b = 15.22(10)$ 、 $c = 16.22(10) \text{ \AA}$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または
- (e) $h a s a$ 斜方晶系空間群 $P 2_1 2_1 2_1$ (# 19)に属する結晶構造を有する

10

請求項6、8、9、10または11のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項13】

本質的に図6に示すX線粉末回折パターンを有する1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアL-乳酸塩の結晶の形態の、請求項6、8、9、10、11または12のいずれかに記載の組合せ剤。

20

【請求項14】

該塩が、図6のX線粉末回折パターンに示すものと同じ回折角にピークを示し、そして、好ましくは、該ピークが図6におけるピークと同じ相対強度を有する、実質的に結晶性の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩である、請求項6、8、9、10、11、12または13のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項15】

該塩が1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩であり、ここで、該塩が以下のパラメータの1個以上(任意の組合せで)または全てにより特徴付けられる、すなわち：

30

- (a) 図4および5に明示の結晶構造を有する；および／または
- (b) WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の205～209頁の実施例71の表4における配位により定義される結晶構造を有する；および／または
- (c) 97(2)Kで結晶格子パラメータ $a = 9.94(10)$ 、 $b = 15.03(10)$ 、 $c = 16.18(10) \text{ \AA}$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または
- (d) 室温で結晶格子パラメータ $a = 10.08(10)$ 、 $b = 15.22(10)$ 、 $c = 16.22(10) \text{ \AA}$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または
- (e) 斜方晶系空間群 $P 2_1 2_1 2_1$ (# 19)に属する結晶構造を有する；および／または
- (f) 17.50、18.30、19.30、19.60、および21.85度、およびより具体的にさらに12.40、15.20、15.60、17.50、18.30、18.50、19.30、19.60、21.85、および27.30度の回折角(2θ)および／または5.06、4.85、4.60、4.53、および4.07、およびより具体的にさらに7.13、5.83、5.68、5.06、4.85、4.79、4.60、4.53、4.07、および3.26オングストロームの格子面間隔(d)での主ピークの存在により特徴付けられるX線粉末回折パターンを有する；および／または
- (g) WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の図6

40

50

または 209～211 頁の実施例 72 の表 5 に示す X 線粉末回折パターンと同じ回折角にピークを示し、そして所望により、ここで、該ピークが同じ図 6 または表 5 におけるものと同じ相対的強度を示す；および／または

(h) 実質的に図 6 に示す X 線粉末回折パターンを有する；および／または

(i) 無水であり、DSC に付したときに 190℃ 開始および／または 194－197℃ で吸熱ピークを示す；および／または

(j) KBr ディスク法を使用して分析したとき、3229、2972 および 1660 cm^{-1} に特徴的のピークを含む赤外スペクトルを示す

塩である、請求項 6、8、9、10、11、12、13 または 14 のいずれかに記載の組合せ剤。

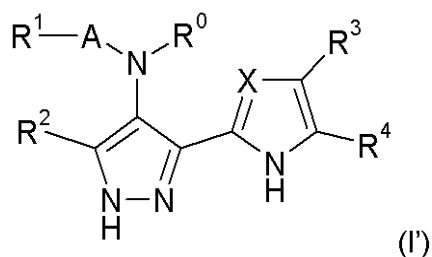
10

【請求項 16】

副化合物および

(I) PCT/GB2004/002824(WO2005/002552)における式(I)、およびWO2005/002552に定義の通りのそのサブグループ、態様および実施例に対応し；そしてここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A および X は、PCT/GB2004/002824(WO2005/002552)で定義の通りである式(I')：

【化 1】

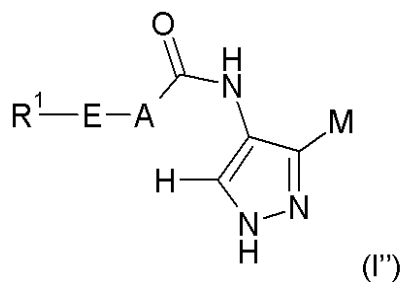


20

の化合物；または

(II) 式(I'')

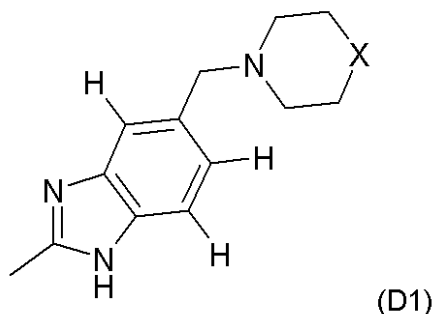
【化 2】



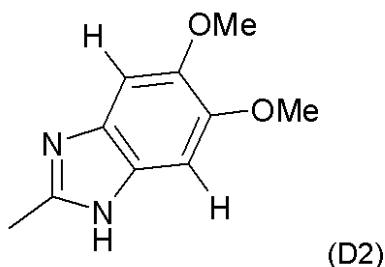
30

〔式中、M は基 D1 および基 D2 〕

【化 3】



10



から選択され、ここで、：

(A) Mが基 D 1 であるとき：

XはO、NHおよびNCH₃から選択され；

Aは結合および基NR²から選択され、ここで、R²は水素またはメチルであり；

Eは結合、CH₂、CH(CN)およびC(CH₃)₂から選択され；

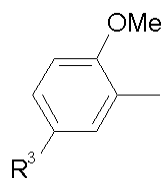
R¹は：

(i) 所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい3～5環員のシクロアルキル基；

(ii) O、N、SおよびSO₂から選択される1個または2個のヘテロ原子環員を含む4～6環員の飽和ヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は所望によりC₁～4アルキル、アミノまたはヒドロキシで置換されていてよい；但し非置換4-モルホリニル、非置換テトラヒドロピラン-4-イル、非置換2-ピロリジニル、および非置換および1-置換ピペリジン-4-イルを除く；

(iii) 式：

【化 4】



(式中、(a) XがNHまたはN-CH₃であるとき、R³は塩素およびシアノから選択され；そして(b) XがOであるとき、R³はCNである)

の2,5-置換フェニル基；

(iv) 基CR⁶R⁷R⁸(式中、R⁶およびR⁷は、各々水素およびメチルから選択され、そしてR⁸は水素、メチル、C₁～4アルキルスルホニルメチル、ヒドロキシメチルおよびシアノから選択される)；

(v) 所望によりメチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選択される1個または2個の置換基で置換されていてよいピリダジン-4-イル基；

(vi) 置換イミダゾチアゾール基(ここで、該置換基はメチル、エチル、アミノ、フッ素、塩素、アミノおよびメチルアミノから選択される)；および

(vii) 所望により置換されていてよい1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルまたは所望により置換されていてよい2,3-ジヒドロインドール-1-イル基(ここで、所

40

50

望による置換基は、各々の場合、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 $CONH_2$ または $CONH-C_{1-4}$ アルキル C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択され、ここで、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい)；

(viii) 所望によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 $CONH_2$ または $CONH-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよい 3-ピリジル(ここで、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい。但し化合物 2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミドおよび 2,6-ジメトキシ-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ニコチンアミドを除く)；

(ix) 所望によりハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 $CONH_2$ または $CONH-C_{1-4}$ アルキル C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよいチオモルホリンまたはその S-オキシドまたは S,S-ジオキシド(ここで、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい)；
および

E-A が NR^2 であるとき、 R^1 はさらに以下から選択される：

(x) 2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2-メトキシフェニル、5-クロロ-2-メトキシフェニル、シクロヘキシル、非置換 4-テトラヒドロピラニルおよび tert-ブチル；

(xi) 基 $NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{10} および R^{11} は、各々 C_{1-4} アルキルであるかまたは R^{10} および R^{11} は、 $NR^{10}R^{11}$ が所望により O、N、S および SO_2 から選択される第二のヘテロ原子環員を含んでよい 4~6 環員の飽和ヘテロ環式基を形成するように連結しており、ここで、該ヘテロ環式基は所望により C_{1-4} アルキル、アミノまたはヒドロキシで置換されていてよい)；

(xii) 所望によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 $CONH_2$ 、 $CONH-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよいピリドン(ここで、該 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい)；

E-A が $C(CH_3)_2NR^2$ または CH_2-NR^2 であるとき、 R^1 はさらに以下から選択される：

(xiii) 非置換 2-フリルおよび 2,6-ジフルオロフェニル；および

E-A が $C(CH_3)_2NR^2$ であるとき、 R^1 はさらに以下から選択される：

(xiv) 非置換フェニル；および

E が CH_2 であるとき、 R^1 はさらに以下から選択される：

(xv) 非置換テトラヒドロピラン-4-イル；および

(B)M が基 D2 であるとき：

A は結合および基 NR^2 から選択され、ここで、 R^2 は水素またはメチルであり；

E は結合、 CH_2 、 $CH(CN)$ および $C(CH_3)_2$ から選択され；

R^1 は以下から選択され：

(xvi) 式：

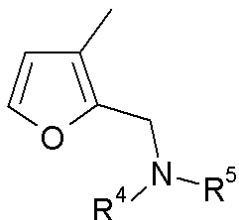
10

20

30

40

【化 5】

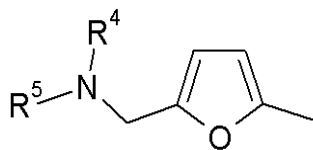


(式中、 R^4 および R^5 は同一または異なり、水素および C_{1-4} アルキルから選択されるか、または R^4 および R^5 は、 NR^4R^5 が所望により O、NH、NMe、S または SO_2 から選択される第二のヘテロ原子または基を含んでよい 5 または 6 員飽和ヘテロ環式基を形成するように連結し (該 5 または 6 員飽和環は、所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい)

の 2-置換 3-フリル基；

(xvii) 式：

【化 6】

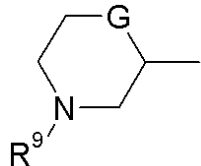


(式中、 R^4 および R^5 は同一または異なり、水素および C_{1-4} アルキルから選択されるか、または R^4 および R^5 は、 NR^4R^5 が所望により O、NH、NMe、S または SO_2 から選択される第二のヘテロ原子または基を含んでよい 5 または 6 員飽和ヘテロ環式基を形成するように連結し (該 5 または 6 員飽和ヘテロ環式基は、所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい；但し本化合物は 5-ピペリジン-1-イルメチル-フラン-2-カルボン酸[3-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミドではない)

の 5-置換 2-フリル基；

(xviii) 式：

【化 7】



(式中、 R^9 は水素、メチル、エチルまたはイソプロピルであり；G は CH、O、S、SO、 SO_2 または NH であり、本基は所望により C_{1-4} ヒドロカルビル、ヒドロキシ、 C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ、フッ素、アミノ、モノーおよびジ- C_{1-4} アルキルアミノから選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されていてよく、ここで、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ基は、各々所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノで置換されていてよい)

の基；および

(xix) 式：

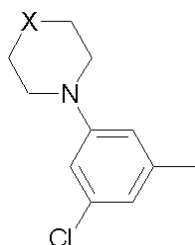
10

20

30

40

【化 8】



(式中、XはO、NHおよびNCH₃から選択される)

の3,5-二置換フェニル基；および

(C)Mが基D1であり：

そしてXはOであり；Aは基NR²であり、ここで、R²は水素であり；Eは結合であり；そしてR¹は2,6-ジフルオロフェニルであるとき；式(I)の化合物は、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン(例えばL-アスコルビン)酸、アスパラギン(例えばL-アスパラギン)酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳(例えば(+)-樟脳)酸、カプリン酸、カプリル酸、炭酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、ガラクトアル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン(例えばD-グルクロン)酸、グルタミン(例えばL-グルタミン)酸、α-オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、塩酸、イセチオン酸、イソ酪酸、乳(例えば(+)-L-乳および(±)-DL-乳)酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン(例えばナフタレン-2-スルホン)酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石(例えば(+)-L-酒石)酸、チオシアン酸、トルエンスルホン(例えばp-トルエンスルホン)酸、吉草酸およびキシナホ酸からなる群から選択される酸と形成される塩から選択される酸付加塩を形成する。]

の化合物である化合物を含む(またはそれらから本質的になる)組合せ剤。

【請求項17】

該化合物が式(I')の化合物である、請求項16に記載の組合せ剤。

【請求項18】

該化合物が1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアまたはその塩である、請求項17に記載の組合せ剤。

【請求項19】

該化合物が請求項16のセクション(A)およびセクション(B)に定義の式(I'')の化合物である、請求項16に記載の組合せ剤。

【請求項20】

Mが基D1である、請求項19に記載の組合せ剤。

【請求項21】

XがO、NHおよびNCH₃から選択される、請求項19または請求項20に記載の組合せ剤。

【請求項22】

XがOである、請求項21に記載の組合せ剤。

【請求項23】

Aが基NR²であり、ここで、R²が水素またはメチルである、請求項19～22のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項24】

Aが結合である、請求項19～22のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項25】

10

20

30

40

50

E が結合である、請求項 19～24 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 26】

E が CH_2 である、請求項 19～24 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 27】

E が $\text{CH}(\text{CN})$ である、請求項 19～24 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 28】

E が $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ である、請求項 19～24 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 29】

R^1 が所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい 3～5 環員のシクロアルキル基である、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

10

【請求項 30】

シクロアルキル基が所望により置換されていてよいシクロプロピルおよびシクロブチル基、より典型的に所望により置換されていてよいシクロプロピル基から選択される、請求項 29 に記載の組合せ剤。

【請求項 31】

R^1 が非置換シクロプロピル基である、請求項 30 に記載の組合せ剤。

【請求項 32】

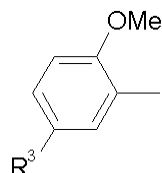
R^1 が O、N、S および SO_2 から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子環員を含む 4～6 環員の飽和ヘテロ環式基、該ヘテロ環式基は所望により C_{1-4} アルキル、アミノまたはヒドロキシで置換されていてよい；但し非置換 4-モルホリニル、非置換テトラヒドロピラン-4-イル、非置換 2-ピロリジニル、および非置換および 1-置換ピペリジン-4-イルを除く、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

20

【請求項 33】

R^1 が式：

【化 9】



30

〔式中、(a) X が NH または N-CH_3 であるとき、 R^3 は塩素およびシアノから選択され；そして (b) X が O であるとき、 R^3 は CN である。〕

の 2, 5-置換フェニル基である、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 34】

R^1 が基 $\text{C R}^6 \text{R}^7 \text{R}^8$ であり、ここで、 R^6 および R^7 が、各々水素およびメチルから選択され、そして R^8 が水素、メチル、 C_{1-4} アルキルスルホニルメチル、ヒドロキシメチルおよびシアノから選択される、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 35】

R^1 が所望によりメチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよいピリダジン-4-イル基である、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

40

【請求項 36】

R^1 が置換イミダゾチアゾール基であり、該置換基がメチル、エチル、アミノ、フッ素、塩素、アミノおよびメチルアミノから選択される、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 37】

R^1 が所望により置換されていてよい 1, 3-ジヒドロインドール-2-イルまたは所望により置換されていてよい 2, 3-ジヒドロインドール-1-イル基であり、該所望による置換基が、何れの場合もハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノ-および

50

ジアルキルアミノ、 CONH_2 または $\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ アルキル C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択され、該 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基が、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 38】

R^1 が所望によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 CONH_2 または $\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよい 3-ピリジルであり、該 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基が、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

10

【請求項 39】

R^1 が、所望によりハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 CONH_2 または $\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ アルキル C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよいチオモルホリンまたはその S-オキシドまたは S,S-ジオキシドであり、該 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基が所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 40】

$\text{E}-\text{A}$ が NR^2 であり、そして R^1 が：2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2-メトキシフェニル、5-クロロ-2-メトキシフェニル、シクロヘキシル、非置換 4-テトラヒドロピラニルおよび tert-ブチルから選択される、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

20

【請求項 41】

$\text{E}-\text{A}$ が NR^2 であり、そして R^1 が基 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であり、ここで、 R^{10} および R^{11} が、各々 C_{1-4} アルキルまたは R^{10} および R^{11} が、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ が所望により O、N、S および SO_2 から選択される第二のヘテロ原子環員を含んでよい 4～6 環員の飽和ヘテロ環式基を形成するように連結しており、該ヘテロ環式基は所望により C_{1-4} アルキル、アミノまたはヒドロキシで置換されていてよい、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

30

【請求項 42】

$\text{E}-\text{A}$ が NR^2 であり、そして R^1 が、所望によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 CONH_2 、 $\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよいピリドン基であり、該 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基が、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 43】

$\text{E}-\text{A}$ が $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NR}^2$ または CH_2-NR^2 であり、そして R^1 が非置換 2-フリルおよび 2,6-ジフルオロフェニルから選択される、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

40

【請求項 44】

$\text{E}-\text{A}$ が $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NR}^2$ であり、そして R^1 が非置換フェニルである、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 45】

E が CH_2 であり、そして R^1 が非置換テトラヒドロピラン-4-イルである、請求項 19～28 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 46】

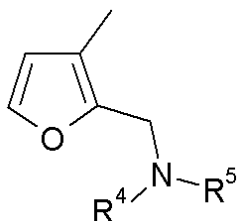
50

Mが基D2である、請求項19および21～28のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項47】

R¹が式：

【化10】



10

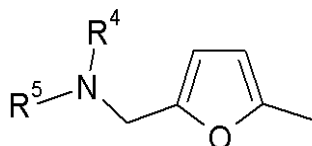
〔式中、R⁴およびR⁵は同一または異なり、水素およびC₁～4アルキルから選択されるか、またはR⁴およびR⁵は、NR⁴R⁵が所望によりO、NH、NMe、SまたはSO₂から選択される第二のヘテロ原子または基を含んでよい5または6員飽和ヘテロ環式基を形成するように連結し、本5または6員飽和環は、所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい。〕

の2-置換3-フリル基である、請求項46に記載の組合せ剤。

【請求項48】

R¹が式：

【化11】



20

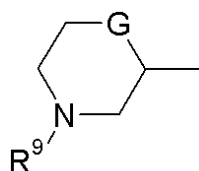
〔式中、R⁴およびR⁵は同一または異なり、水素およびC₁～4アルキルから選択されるか、またはR⁴およびR⁵は、NR⁴R⁵が所望によりO、NH、NMe、SまたはSO₂から選択される第二のヘテロ原子または基を含んでよい5または6員飽和ヘテロ環式基を形成するように連結し、本5または6員飽和ヘテロ環式基は、所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい、請求項46に記載の組合せ剤。〕

30

【請求項49】

R¹が式：

【化12】



40

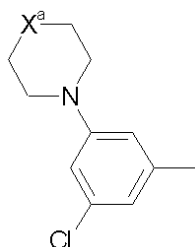
〔式中、R⁹は水素、メチル、エチルまたはイソプロピルであり；GはCH、O、S、SO、SO₂またはNHである。〕

の基であり、本基は所望によりC₁～4ヒドロカルビル、ヒドロキシ、C₁～4ヒドロカルビルオキシ、フッ素、アミノ、モノーおよびジ- C₁～4アルキルアミノから選択される1個、2個または3個の置換基で置換されていてよく、ここで、C₁～4ヒドロカルビルおよびC₁～4ヒドロカルビルオキシ基は、各々所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、モノーまたはジ- C₁～4アルキルアミノで置換されていてよい、請求項46に記載の組合せ剤。

【請求項50】

R¹が式：

【化 1 3】



〔式中、 X^a は X と同等であり、 O 、 NH および NCH_3 から選択される。〕

の 3, 5-二置換フェニル基である、請求項 46 に記載の組合せ剤。

10

【請求項 5 1】

該部分 R¹ - E - A - がこの表 1 に示す基から選択される、請求項 19 に記載の組合せ剤。

【請求項 5 2】

該基 R¹ - E - A - が A 1、A 4、A 1 0、A 1 1、A 1 3、A 2 0、A 2 2、A 2 3、A 2 4、A 2 9、A 3 0、A 3 1、A 3 2、A 3 8、A 4 2、A 4 3、A 4 4、A 4 6、A 4 7、A 4 9、A 5 4 および A 5 6 から選択される、請求項 5 1 に記載の組合せ剤。

【請求項 53】

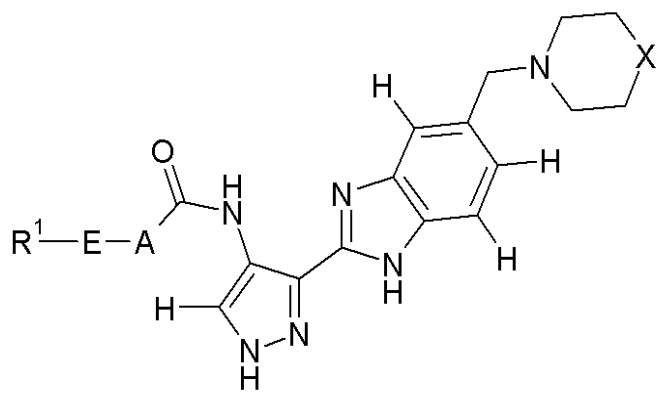
該基 R¹ - E - A - が A 1、A 4、A 2 0、A 2 4、A 3 0、A 4 4、A 4 6 および A 5 4 から選択され、好ましくは基 A 2 4 である、請求項 5 2 に記載の組合せ剤。

20

【請求項 54】

該式(I'')の化合物が式(II)：

【化 1 4】



(II)

30

〔式中、R¹、E、AおよびXは、上記の請求項のいずれかに定義の通りである。〕
を有する、請求項19に記載の組合せ剤。

【請求項 55】

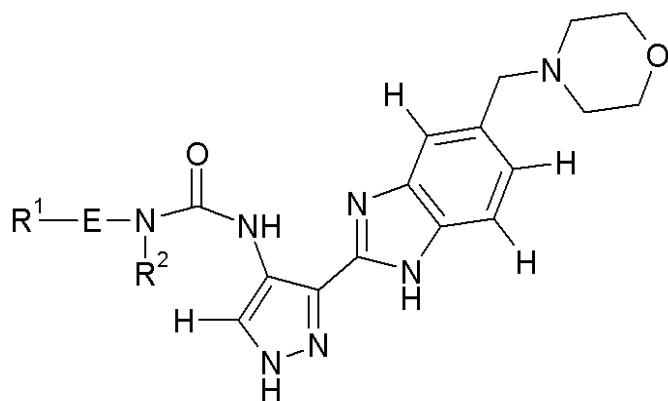
Xが0である、請求項54に記載の組合せ剤。

【請求項 56】

該式(I'')の化合物が式(III)：

40

【化 1 5】



(III)

10

〔式中、 R^1 、 R^2 および E は、上記の請求項のいずれかに定義の通りである。〕
を有する、請求項 19 に記載の組合せ剤。

【請求項 57】

E が結合である、請求項 56 に記載の組合せ剤。

【請求項 58】

E が CH_2 または $C(CH_3)_2$ である、請求項 56 に記載の組合せ剤。

【請求項 59】

20

E が結合であり、 R^2 が H であり、そして R^1 がシクロアルキル基である、請求項 57 に記載の組合せ剤。

【請求項 60】

R^1 がシクロプロピル基であり、該化合物が化合物 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアまたはその塩である、請求項 59 に記載の組合せ剤。

【請求項 61】

該式 (I'') の化合物が塩、溶媒和物または N-オキシドの形である、請求項 19 ~ 60 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 62】

30

該化合物が請求項 16 のセクション (C) に定義した式 (I'') の化合物であり、ここで M が基 D1 であり；X が O であり；A が基 NR^2 であり、ここで、 R^2 が水素であり；E が結合であり；そして R^1 が 2,6-ジフルオロフェニルであり；該化合物は、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン(例えば L-アスコルビン)酸、アスパラギン(例えば L-アスパラギン)酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳(例えば (+) 樟脳)酸、カプリン酸、カプリル、炭酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン(例えば D-グルクロン)、グルタミン(例えば L-グルタミン)酸、 α -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、塩酸、イセチオン酸、イソ酪酸、乳(例えば (+)-L-乳および (±)-DL-乳)酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン(例えば ナフタレン-2-スルホン)酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石(例えば (+)-L-酒石)酸、チオシアン酸、トルエンスルホン(例えば p-トルエンスルホン)酸、吉草酸およびキシナホ酸からなる群から選択される酸と形成された塩から選択される酸付加塩の形である、請求項 16 に記載の組合せ剤。

40

【請求項 63】

該酸付加塩がアジピン酸、アルギン酸、アスコルビン(例えば L-アスコルビン)酸、アスパラギン(例えば L-アスパラギン)酸、安息香酸、樟脳(例えば (+) 樟脳)酸、カプリン

50

酸、カプリル、炭酸、シクラミン酸、ドデカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ガラクトアル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルタミン(例えばL-グルタミン)酸、 α -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、ラウリルスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、セバシン酸、ステアリン酸、酒石(例えば(+)-L-酒石)酸、チオシアン酸およびキシナホ酸からなる群から選択される酸と形成されている、請求項62に記載の組合せ剤。

【請求項64】

該酸付加塩が酢酸、アジピン酸、アスコルビン、アスパラギン、クエン酸、DL-乳、ギ酸、グルコン酸、グルクロン酸、馬尿酸、塩酸、グルタミン、DL-リンゴ酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン(メシル)酸、エタンスルホン(エシル)酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハクおよび酒石酸からなる群から選択される酸と形成されている、請求項62に記載の組合せ剤。

10

【請求項65】

該酸付加塩が酢酸、アジピン酸、アスコルビン、アスパラギン、グルコン酸、馬尿酸、グルタミン、セバシン酸、ステアリンおよび酒石酸からなる群から選択される酸と形成されている、請求項62に記載の組合せ剤。

【請求項66】

該酸付加塩が塩酸と形成されている、請求項62に記載の組合せ剤。

【請求項67】

該酸付加塩が25mg/mlより大きい、より典型的に50mg/mlより大きい、好ましくは100mg/mlより大きい溶解性を有する、請求項62に記載の組合せ剤。

20

【請求項68】

該塩がD-グルクロン酸塩、メシル酸塩、エシル酸塩およびDL-乳酸塩から選択される、請求項67に記載の組合せ剤。

【請求項69】

該塩が1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのメシル酸塩である、請求項68に記載の組合せ剤。

【請求項70】

該塩が1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのエシル酸(エタンスルホン酸)塩である、請求項68に記載の組合せ剤。

30

【請求項71】

該塩が1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのDL-乳酸塩である、請求項68に記載の組合せ剤。

【請求項72】

副化合物および1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩またはクエン酸塩またはそれらの混合物を1mg/液体担体(例えば水または緩衝系)mlを超える、典型的に5mg/mlを超える、より典型的に15mg/mlを超える、より典型的に20mg/mlを超えるおよび好ましくは25mg/mlを超える濃度で含む水溶液(例えば医薬組成物の形)を含む(またはそれらから本質的になる)組合せ剤。

40

【請求項73】

(i)L-乳酸塩または(ii)L-乳酸塩およびクエン酸塩の混合物を含む、請求項72に記載の組合せ剤。

【請求項74】

2~6、例えば2~5、およびより具体的に4~6、例えば4~5の範囲のpHを有する、請求項72または請求項73に記載の組合せ剤。

50

【請求項 75】

緩衝化されている、請求項 74 に記載の組合せ剤。

【請求項 76】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩およびクエン酸緩衝液、例えば約 4.5 の溶液 pH を有する溶液を含む、請求項 75 に記載の組合せ剤。

【請求項 77】

副化合物およびプロトン化形態の 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアを、L-ラクテートおよびシトレートから選択される 1 個以上のカウンターイオンおよびそれらの混合物；および所望により (i) 1 個以上のクロライドイオンのようなさらなるカウンターイオンおよび／または (ii) 張性調節剤のような 1 種以上の静脈内投与賦形剤 (例えばグルコース、好ましくは D-グルコースのようなヘキソース糖) と共に含む (またはそれらから本質的になる) 組合せ剤。

【請求項 78】

ラクテートおよびシトレートイオンが、溶液中、10:1 未満、例えば 10:1 から 1:10、より好ましくは 8:1 未満、または 7:1 未満、または 6:1 未満、または 5:1 未満または 4:1 未満または 3:1 未満または 2:1 未満または 1:1 未満、より具体的に 1:1 ~ 1:10 のラクテート:シトレート比で存在する、請求項 77 に記載の組合せ剤。

【請求項 79】

ラクテートおよびシトレートイオンが、溶液中、1:1 ~ 1:10、例えば 1:1 ~ 1:8、または 1:1 ~ 1:7 または 1:1 ~ 1:6 または 1:1 ~ 1:5、例えば約 1:4.4 のラクテート:シトレート比で存在する、請求項 78 に記載の組合せ剤。

【請求項 80】

請求項 72 ~ 79 のいずれかに記載の組合せ剤の凍結乾燥により形成した凍結乾燥製剤である、組合せ剤。

【請求項 81】

副化合物および凍結乾燥製剤 (例えば医薬組成物の形) プロトン化形態の 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアを、L-ラクテートおよびシトレートおよびそれらの混合物から選択される 1 個以上のカウンターイオンと共に含む；および所望により (i) 1 個以上のクロライドイオンのようなさらなるカウンターイオンおよび／または (ii) 張性調節剤のような 1 種以上の静脈内投与賦形剤 (例えばグルコース、好ましくは D-グルコースのようなヘキソース糖) を含む (またはそれらから本質的になる) 組合せ剤。

【請求項 82】

該副化合物および式 (I') の化合物が物理的に結合している、請求項 1 ~ 81 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 83】

該副化合物および式 (I') の化合物が：(a) 混合されている (例えば同じ単位用量中に)；(b) 化学的／物理化学的に結合している (例えば架橋、分子凝集または共通媒体部分への結合により化学的／物理化学的に結合している)；(c) 化学的／物理化学的に共封入されている (例えば、脂質小胞、粒子 (例えばマイクロまたはナノ粒子) またはエマルジョン液滴上または内に配置されている)；または (d) 混合していないが、共包装されているかまたは共存する (例えば多数の単位用量の一部として)、請求項 82 に記載の組合せ剤。

【請求項 84】

該副化合物および式 (I') の化合物が非物理的に結合している、請求項 1 ~ 81 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 85】

該組合せ剤が (a) 2 種以上の化合物の少なくとも 1 種を、2 種以上の化合物の物理的結

10

20

30

40

50

合を形成するために少なくとも 1 種の化合物との即席の結合のための指示書と共に含む；または (b) 2 種以上の化合物の少なくとも 1 種を、2 種以上の化合物／医薬での組合せ治療のための指示書と共に含む物質；または (c) 2 種以上の化合物の少なくとも 1 種を、2 種以上の化合物 (複数もある) が投与されている (または投与する) 患者集団への投与のための指示書と共に含む；または (d) 2 種以上の化合物の少なくとも 1 種を、2 種以上の化合物 (複数もある) との組合せ剤で使用するのに特に適した量または形態で含む、請求項 8 4 に記載の組合せ剤。

【請求項 8 6】

医薬パック、キットまたは患者パックの形である、請求項 1 ～ 8 5 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 8 7】

サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 が仲介する疾患状態または状態の予防または処置用医薬の製造のための、請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤の使用。

【請求項 8 8】

請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤を必要とする太守に投与することを含む、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 が仲介する疾患状態または状態の予防または処置豊富尾。

【請求項 8 9】

請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤を必要とする太守に投与することを含む、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 が仲介する疾患状態または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法。

【請求項 9 0】

哺乳動物に請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤を異常細胞増殖阻害に有効な量で投与することを含む、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態の処置方法。

【請求項 9 1】

哺乳動物に請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤を異常細胞増殖阻害に有効な量で投与することを含む、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法。

【請求項 9 2】

哺乳動物に請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤を c d k キナーゼ (例えば c d k 1 または c d k 2) またはグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 活性阻害に有効な量で投与することを含む、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態を処置する方法。

【請求項 9 3】

哺乳動物に請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤を c d k キナーゼ (例えば c d k 1 または c d k 2) またはグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 活性阻害に有効な量で投与することを含む、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法。

【請求項 9 4】

キナーゼとキナーゼを阻害する請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤を接触させることを含む、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 の阻害方法。

【請求項 9 5】

請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤を使用してサイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 の活性を阻害することにより細胞過程 (例えば細胞分裂) を調節する方法。

【請求項 9 6】

オーロラキナーゼ (例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ) の上

10

20

30

40

50

方制御により特徴付けられる疾患または状態の予防または処置用医薬の製造のための、請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤の使用。

【請求項 97】

オーロラキナーゼ(例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ)の上方制御により特徴付けられる癌の予防または処置用医薬の製造における、請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤の使用。

【請求項 98】

オーロラ A 遺伝子の I l e 3 1 変異体を有する亜集団から選択された患者の癌の予防または処置用医薬の製造における、請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤の使用。

【請求項 99】

オーロラ A 遺伝子の I l e 3 1 変異体を有する亜集団を形成すると診断されている患者の癌の予防または処置用医薬の製造における、請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤の使用。

【請求項 100】

請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤を投与することを含む、オーロラキナーゼ(例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ)の上方制御により特徴付けられる疾患または状態の予防または処置方法。

【請求項 101】

請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤を投与することを含む、オーロラキナーゼ(例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ)の上方制御により特徴付けられる疾患または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法。

【請求項 102】

癌を有するかまたは有する疑いのある患者における癌の予防または処置(または軽減するかその発生率を低下させる)方法であって；(i)患者がオーロラ A 遺伝子の I l e 3 1 変異を有するか否かを決定するための診断試験に患者を付し；および(ii)ここで、該患者が該変異体を含むならば、その後に該患者にオーロラキナーゼ阻害活性を有する請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤を投与することを含む、方法。

【請求項 103】

オーロラキナーゼ(例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ)の上方制御により特徴付けられる疾患状態または状態の予防または処置(または軽減するかその発生率を低下させる)の方法であって；(i)オーロラキナーゼの上方制御に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に患者を付しおよび(ii)ここで、診断試験がオーロラキナーゼの上方制御を示すならば、その後に、該患者にオーロラキナーゼ阻害活性を有する請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤を投与することを含む、方法。

【請求項 104】

(a) C D K キナーゼの過活性化；および／または(b)正常 C D K 活性に対する経路の感作；および／または(c)サイクリン E の上方制御により特徴付けられる疾患状態または状態の予防または処置(または軽減するかその発生率を低下させる)の方法であって；(i)(a)および／または(b)および／または(c)に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に患者を付し；および(ii)ここで、該診断試験が(a)および／または(b)および／または(c)を示すならば、その後に該患者に C D K キナーゼ阻害活性を有する請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤を投与することを含む、方法。

【請求項 105】

請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤を、(例えば治療的有効量で)該化合物での処置に感受性であるはずである疾患または状態を有するとしてここに記載の 1 種以上の診断試験により同定された患者の亜集団に投与する、処置方法、医学的使用またはその使用のための化合物。

【請求項 106】

ここに記載の疾患状態の予防または処置用医薬の製造のための、請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 107】

ここに記載の疾患状態の、例えば予防または処置のための医薬に使用するための、請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤。

【請求項 108】

哺乳動物に治療的有効量の請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤を投与することを含む、ここに記載の疾患状態または状態の予防または処置(または軽減するかその発生率を低下させる)の方法。

【請求項 109】

請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

10

【請求項 110】

請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤を含み、ここで、該式(I')の化合物が 1 mg/ml を超える、典型的に 5 mg/ml を超える、より典型的に 15 mg/ml を超える、より典型的に 20 mg/ml を超えるおよび好ましくは 25 mg/ml を超える水への溶解性を有する塩の形である、水溶液形態で投与するための医薬組成物。

【請求項 111】

請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤を含み、ここで、該式(I')の化合物が 25 mg/ml を超える、典型的に 50 mg/ml を超えるおよび好ましくは 100 mg/ml を超える水への溶解性を有する塩の形である、水溶液形態で投与するための医薬組成物。

【請求項 112】

請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤を含み、ここで、該式(I')の化合物が 25 mg/ml を超える、典型的に 50 mg/ml を超えるおよび好ましくは 100 mg/ml を超える水への溶解性を有する塩の形である水溶液を含む、医薬組成物。

20

【請求項 113】

請求項 1～86 のいずれかに記載の組合せ剤を含み、ここで、該式(I')の化合物が塩の形で 1 mg/液体担体(例えば水)ml を超える、典型的に 5 mg/ml を超える、より典型的に 15 mg/ml を超える、より典型的に 20 mg/ml を超えるおよび好ましくは 25 mg/ml を超える濃度で存在する水溶液を含む、医薬組成物。

【請求項 114】

該塩が酢酸塩、メシル酸塩、エタンスルホン酸塩、DL-乳酸塩、アジピン酸塩、D-グルクロン酸塩、D-グルコン酸塩および塩酸塩からなる群から選択される、請求項 109～113 のいずれかに記載の医薬組成物。

30

【請求項 115】

該塩が L-乳酸塩である、請求項 109～113 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 116】

液体組成物である、請求項 109～115 およびそれに従属する請求項のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 117】

水に溶解するための乾燥した(例えば凍結乾燥した)形態である、請求項 109～115 およびそれに従属する請求項のいずれかに記載の医薬組成物。

40

【請求項 118】

例えば注射(例えば静脈内または皮下)注射または輸液による非経腸投与に適した、請求項 109～117 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 119】

副化合物での処置を受けている対象におけるサイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 が仲介する疾患状態または状態の予防または処置用医薬の製造のための、請求項 1～86 のいずれかに記載の式(I')の化合物の使用。

【請求項 120】

処置を必要とする対象に請求項 1～86 のいずれかに記載の式(I')の化合物を投与することを含み、ここで、該対象が副化合物を受けている、サイクリン依存性キナーゼまた

50

はグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 が仲介する疾患状態または状態の予防または処置方法。

【請求項 1 2 1】

処置を必要とする対象に請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物を投与することを含み、ここで、該対象が副化合物を受けている、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 が仲介する疾患状態または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法。

【請求項 1 2 2】

哺乳動物に請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物を異常細胞増殖の阻害に有効な量で投与することを含み、ここで、該哺乳動物が副化合物を受けている、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態の処置方法。

10

【請求項 1 2 3】

哺乳動物に請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物を異常細胞増殖の阻害に有効な量で投与することを含み、ここで、該哺乳動物が副化合物を受けている、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法。

【請求項 1 2 4】

哺乳動物に請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物を c d k キナーゼ (例えば c d k 1 または c d k 2) またはグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 活性の阻害に有効な量で投与することを含み、ここで、該哺乳動物が副化合物を受けている、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態の処置方法。

20

【請求項 1 2 5】

哺乳動物に請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物を c d k キナーゼ (例えば c d k 1 または c d k 2) またはグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 活性の阻害に有効な量で投与することを含み、ここで、該哺乳動物が副化合物を受けている、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法。

【請求項 1 2 6】

キナーゼとキナーゼを阻害する請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物を接触させることを含む、副化合物での処置を受けている対象におけるサイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 を阻害する方法。

30

【請求項 1 2 7】

請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物を使用して、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼー 3 の活性を阻害することを含む、副化合物での処置を受けている対象における細胞過程 (例えば細胞分裂) を調節する方法。

【請求項 1 2 8】

副化合物での処置を受けている対象におけるオーロラキナーゼ (例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ) の上方制御により特徴付けられる疾患または状態の予防または処置用医薬の製造における、請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物の使用。

40

【請求項 1 2 9】

副化合物での処置を受けている対象における、オーロラキナーゼ (例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ) の上方制御により特徴付けられる癌の予防または処置用医薬の製造における、請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物の使用。

【請求項 1 3 0】

オーロラ A 遺伝子の I l e 3 1 変異体を有する亜集団を形成し、副化合物の処置を受けている患者から選択された患者の癌の予防または処置用医薬の製造における、請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物の使用。

【請求項 1 3 1】

50

オーロラA遺伝子の I l e 3 1 変異体を有する亜集団の一部を形成し、副化合物での処理を受けている患者の予防または処置用医薬の製造における、請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の式 (I ') の化合物の使用。

【請求項 1 3 2】

副化合物での処置を受けている対象に請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の式 (I ') の化合物を投与することを含む、オーロラキナーゼ (例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ) の上方制御により特徴付けられる疾患または状態の予防または処置方法。

【請求項 1 3 3】

副化合物での処置を受けている対象に請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の式 (I ') の化合物を投与することを含む、オーロラキナーゼ (例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ) の上方制御により特徴付けられる疾患または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法。

【請求項 1 3 4】

癌を有するかまたは有する疑いのある患者における癌の予防または処置 (または軽減するかその発生率を低下させる) 方法であって： (i) 患者がオーロラ A 遺伝子の I l e 3 1 変異を有するか否かを決定するための診断試験に患者を付し；および (ii) ここで、該患者が該変異体を有するならば、その後オーロラキナーゼ阻害活性を有する請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の式 (I ') の化合物を該患者に投与することを含み、ここで、該患者が副化合物での処置を受けている方法。

【請求項 1 3 5】

オーロラキナーゼ (例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ) の上方制御により特徴付けられる疾患状態または状態の予防または処置 (または軽減するかその発生率を低下させる) 方法であって； (i) オーロラキナーゼの上方制御に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に患者を付しおよび (ii) ここで、診断試験がオーロラキナーゼの上方制御を示すならば、その後オーロラキナーゼ阻害活性を有する請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の式 (I ') の化合物を該患者に投与することを含み、ここで、該患者が副化合物での処置を受けている、方法。

【請求項 1 3 6】

(a) C D K キナーゼの過活性化；および／または (b) 正常 C D K 活性に対する経路の感作；および／または (c) サイクリン E の上方制御により特徴付けられる疾患状態または状態の予防または処置 (または軽減するかその発生率を低下させる) 方法であって； (i) (a) および／または (b) および／または (c) に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に患者を付し；および (ii) ここで、該診断試験が (a) および／または (b) および／または (c) を示すならば、その後 C D K キナーゼ阻害活性を有する請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の式 (I ') の化合物を該患者に投与することを含み、ここで、該患者が副化合物での処置を受けている、方法。

【請求項 1 3 7】

該化合物での処置に感受性であるはずである疾患または状態を有するとしてここに記載の 1 種以上の診断試験により同定され、そして副化合物での処置を受けている患者の亜集団に請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の式 (I ') の化合物を (例えば治療的有效量で) 投与する、処置方法、医学的使用またはそれに使用するための化合物。

【請求項 1 3 8】

副化合物での処置を受けている対象における、ここに記載の疾患状態の予防または処置用医薬の製造のための、請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の式 (I ') の化合物の使用。

【請求項 1 3 9】

副化合物での処置を受けている対象における、例えばここに記載の疾患状態の予防または処置用医薬に使用するのための、請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の式 (I ') の化合物。

【請求項 1 4 0】

哺乳動物に治療的有效量の請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の式 (I ') の化合物を投与

することを含み、ここで該哺乳動物が副化合物を受けている、ここに記載の疾患状態または状態の防または処置の(または軽減するかその発生率を低下させる)方法。

【請求項 1 4 1】

請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物との組合せ治療に使用するための副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)。

【請求項 1 4 2】

副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)との組合せ治療に使用するための請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物。

【請求項 1 4 3】

該組合せ治療が請求項 1～1 4 2 のいずれかに記載の予防、処置または方法を含む、請求項 1 4 1 または請求項 1 4 2 の化合物。

【請求項 1 4 4】

請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物での処置を受けている患者における処置または予防用医薬の製造のための、副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)の使用。

【請求項 1 4 5】

副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)での処置を受けている患者における処置または予防用医薬の製造のための、請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物の使用。

【請求項 1 4 6】

ヒトのような温血動物における癌の処置方法であって、該動物に有効量の副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)と、連続的に、例えばその前に、後にまたは同時に有効量の請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 1 4 7】

治療的有效量の副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)および治療的有效量の請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物の投与を含む、哺乳動物における組合せ癌治療の方法。

【請求項 1 4 8】

哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態を軽減または発生率を低下させるための、副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)との組合せ治療において使用するための請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物。

【請求項 1 4 9】

哺乳動物における腫瘍増殖阻害のための、副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)との組合せ治療において使用するための、請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物。

【請求項 1 5 0】

処置を必要とする患者における癌を予防、処置または管理するための副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)との組合せ治療において使用するための、請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物。

【請求項 1 5 1】

副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)で処置されている癌を有する患者における応答率を増加または促進するための、請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物。

【請求項 1 5 2】

副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)で処置されている患者における応答率を増加または促進するための方法であって、該患者に、副化合物を、請求項 1～8 6 のいずれかに記載の式 (I') の化合物と組み合わせて投与することを含む、方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 5 3】

該組合せ剤が 2 種以上の副化合物を含む、請求項 1 ～ 1 5 2 のいずれかに記載の発明。

【請求項 1 5 4】

2 種以上の副化合物の各々がここに記載の任意の副化合物から選択される、請求項 1 5 3 に記載の発明。

【請求項 1 5 5】

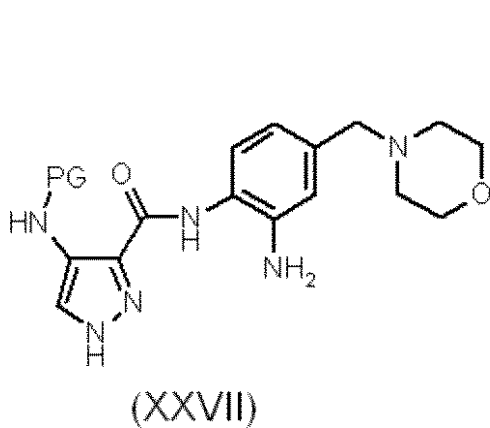
式 (I') の化合物と副化合物を組み合わせることを含む、請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤の製造方法。

【請求項 1 5 6】

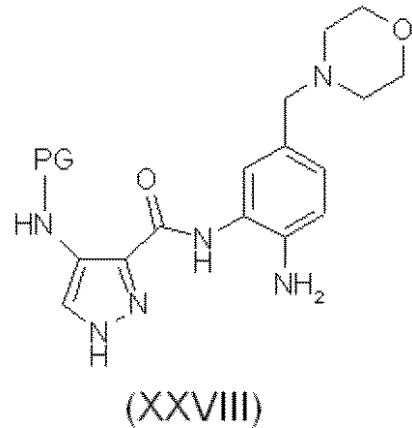
請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤であって、式 (XXVII) または (XXVIII) :

【化 1 6】

10



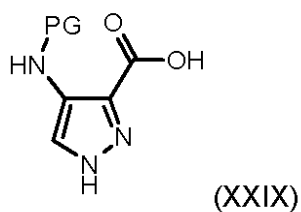
または



20

の化合物、またはその塩を含む組合せ剤の製造方法であって、式 (XXIX) :

【化 1 7】

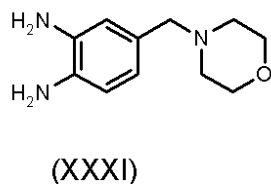


30

〔式中、PG はアミン－保護基である。〕

の化合物と、式 (XXXI) :

【化 1 8】



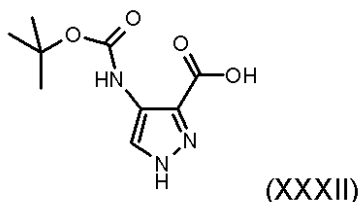
40

の化合物を、有機溶媒中、EDC および HOBt のようなカップリング剤の存在下で反応させることを含む、方法。

【請求項 1 5 7】

該式 (XXIX) の化合物が、以下の式 (XXXII) :

【化 1 9】



の化合物である、請求項 1 5 6 に記載の方法。

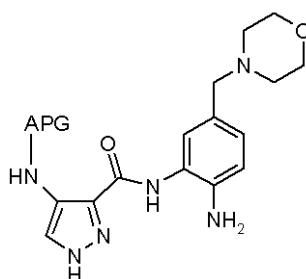
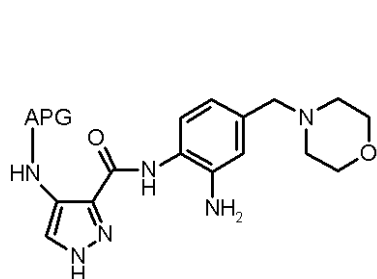
【請求項 1 5 8】

10

請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤であって、3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミンまたはその塩を含む組合せ剤の製造方法であって：

(i) 式(XXVII a)または(XXVIII a)：

【化 2 0】



20

の化合物を、溶媒中、所望により加熱しながら酸で処理し；そして

(ii) 反応物を中和する

ことを含む、方法。

【請求項 1 5 9】

30

請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤であって、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアまたはその塩を含むくみわ組合せ剤の製造方法であって：

(i) 請求項 1 5 8 に記載の式(XXVII a)を、溶媒中、所望により加熱しながら酸で処理し；

(ii) 反応物を中和し用；

(iii) 工程(ii)の生成物とカルボニル化剤を反応させ；そして

(iv) 工程(iii)の生成物とシクロプロピルアミンを反応させる

ことを含む、方法。

【請求項 1 6 0】

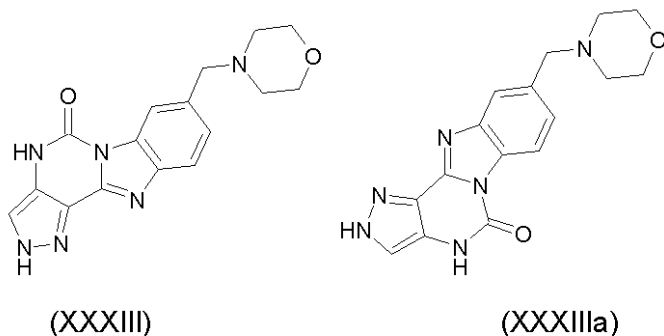
40

該カルボニル化剤が 1, 1'-カルボニルジイミダゾール(C D I)またはトリホスゲンまたはホスゲンのようなホスゲン均等物、および好ましくは 1, 1'-カルボニルジイミダゾール(C D I)である、請求項 1 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

請求項 1 ～ 8 6 のいずれかに記載の組合せ剤であって、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアを含む組合せ剤の製造方法であって；式(XXXIII)または(XXXIII a)：

【化 2 1】



10

の化合物とシクロプロピルアミンを反応させ、その後所望により酸付加塩を形成させる、方法。

【請求項 1 6 2】

請求項 1～86 のいずれかに記載の式 (I') の化合物が 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの L-乳酸塩であり、ここで、該塩が以下のパラメータの 1 個以上(任意の組合せで)または全てにより特徴付けられる、すなわち

- (a) 図 4 および 5 に明示の結晶構造を有する；および／または
- (b) WO 2 0 0 6 / 0 7 0 1 9 5 (その内容は引用により本明細書に包含させる) の 2 0 5～2 0 9 頁の実施例 7 1 の表 4 における配位により定義される結晶構造を有する；および／または
- (c) 9 7 (2) K で結晶格子パラメータ $a = 9.94(10)$ 、 $b = 15.03(10)$ 、 $c = 16.18(10)$ Å、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または
- (d) 室温で結晶格子パラメータ $a = 10.08(10)$ 、 $b = 15.22(10)$ 、 $c = 16.22(10)$ Å、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または
- (e) 斜方晶系空間群 $P 2_1 2_1 2_1$ (# 1 9) に属する結晶構造を有する；および／または
- (f) 1 7.5 0、1 8.3 0、1 9.3 0、1 9.6 0、および 2 1.8 5 度、およびより具体的にさらに 1 2.4 0、1 5.2 0、1 5.6 0、1 7.5 0、1 8.3 0、1 8.5 0、1 9.3 0、1 9.6 0、2 1.8 5、および 2 7.3 0 度の回折角 (2θ) および／または 5.0 6、4.8 5、4.6 0、4.5 3、および 4.0 7、およびより具体的にさらに 7.1 3、5.8 3、5.6 8、5.0 6、4.8 5、4.7 9、4.6 0、4.5 3、4.0 7、および 3.2 6 オングストロームの格子面間隔 (d) での主ピークの存在により特徴付けられる X 線粉末回折パターンを有する；および／または
- (g) WO 2 0 0 6 / 0 7 0 1 9 5 (その内容は引用により本明細書に包含させる) の図 6 または 2 0 9～2 1 1 頁の実施例 7 2 の表 5 に示す X 線粉末回折パターンと同じ回折角にピークを示し、そして所望により、ここで、該ピークが同じ図 6 または表 5 におけるものと同じ相対的強度を示す；および／または
- (h) 実質的に図 6 に示す X 線粉末回折パターンを有する；および／または
- (i) 無水であり、DSC に付したときに 1 9 0 °C 開始および／または 1 9 4～1 9 7 °C で吸熱ピークを示す；および／または
- (j) KBr ディスク法を使用して分析したとき、3 2 2 9、2 9 7 2 および 1 6 6 0 cm^{-1} に特徴的のピークを含む赤外スペクトルを示す

塩である、請求項 1～1 6 1 のいずれかに記載の発明。

【請求項 1 6 3】

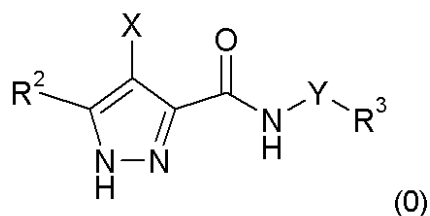
該副化合物が式 (0)：

20

30

40

【化 2 2】



〔式中、

Xは基 $R^1 - A - NR^4$ - または 5 または 6 員炭素環式またはヘテロ環式環であり；
 Aは結合、 SO_2 、 $C=O$ 、 NR^g ($C=O$) または $O(C=O)$ であり、ここで、 R^g は水素または所望によりヒドロキシまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビルであり；

Yは結合または 1、2、または 3 炭素原子長のアルキレン鎖であり；

R^1 は水素；3～12 環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシ、 C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノおよび 3～12 環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい C_{1-8} ヒドロカルビル基であり、ここで、該ヒドロカルビル基の炭素原子の 1 個または 2 個は所望により O、S、NH、 SO 、 SO_2 から選択される原子または基で置換されていてよく；

R^2 は水素；ハロゲン； C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基であり；

R^3 は、水素および 3～12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択され；そして

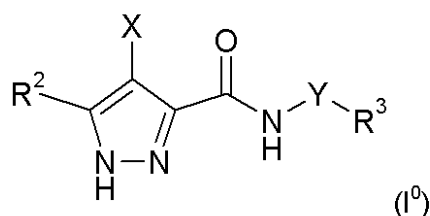
R^4 は水素または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基である。〕

を有するか、またはその塩または互変異性体または N-オキシドまたは溶媒和物である、請求項 1 から 162 のいずれかに記載の発明。

【請求項 164】

該副化合物が式 (I⁰)：

【化 2 3】



〔式中、

Xは基 $R^1 - A - NR^4$ - または 5 または 6 員炭素環式またはヘテロ環式環であり；
 Aは結合、 $C=O$ 、 NR^g ($C=O$) または $O(C=O)$ であり、ここで、 R^g は水素または所望によりヒドロキシまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビルであり；

Yは結合または 1、2、または 3 炭素原子長のアルキレン鎖であり；

R^1 は水素；3～12 環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシ、 C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノおよび 3～12 環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい C_{1-8} ヒドロカルビル基であり、該ヒドロカルビル基の炭素原子の 1 個または 2 個は所望により O、S、NH、S

O、SO₂から選択される原子または基で置換されていてよく；

R²は水素；ハロゲン；C₁ - 4 アルコキシ(例えばメトキシ)；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたはC₁ - 4 アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよいC₁ - 4 ヒドロカルビル基；

R³は水素および3～12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択され；そして

R⁴は水素または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたはC₁ - 4 アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよいC₁ - 4 ヒドロカルビル基である。]

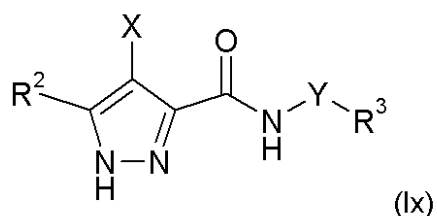
を有するか、またはその塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物である、請求項163に記載の発明。

10

【請求項165】

該副化合物が式(Ix)：

【化24】



20

〔式中、

Xは基R¹ - A - NR⁴ - であり；

Aは結合、C=O、NR^g(C=O)またはO(C=O)であり、ここで、R^gは水素または所望によりヒドロキシルまたはC₁ - 4 アルコキシで置換されていてよいC₁ - 4 ヒドロカルビルであり；

Yは結合または1、2、または3炭素原子長のアルキレン鎖であり；

R¹は水素；3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシル、C₁ - 4 ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノ-またはジ-C₁ - 4 ヒドロカルビルアミノおよび3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基から選択される1個以上の置換基で置換されていてよいC₁ - 8 ヒドロカルビル基であり、該ヒドロカルビル基の炭素原子の1個または2個は所望によりO、S、NH、SO、SO₂から選択される原子または基で置換されていてよく；

30

R²は水素；ハロゲン；C₁ - 4 アルコキシ(例えばメトキシ)；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたはC₁ - 4 アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよいC₁ - 4 ヒドロカルビル基であり；

R³は水素および3～12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択され；そして

R⁴は水素または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたはC₁ - 4 アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよいC₁ - 4 ヒドロカルビル基である。]

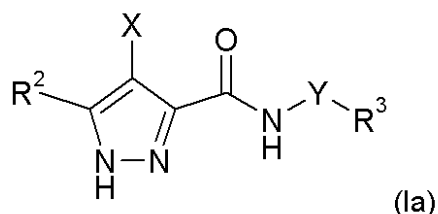
を有するか、またはその塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物である、請求項163に記載の発明。

40

【請求項166】

該副化合物が式(Ia)：

【化 2 5】



〔式中、

Xは基 $R^1 - A - NR^4 -$ であり；

Aは結合、 $C=O$ 、 NR^g ($C=O$) または $O(C=O)$ であり、ここで、 R^g は水素または所望によりヒドロキシまたは $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてよい $C_1 - 4$ ヒドロカルビルであり；

Yは結合または1、2、または3炭素原子長のアルキレン鎖であり；

R^1 は3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基；または所望によりフッ素、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノーまたはジ- $C_1 - 4$ ヒドロカルビルアミノ、および3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基から選択される1個以上の置換基で置換されていてよい $C_1 - 8$ ヒドロカルビル基であり、該ヒドロカルビル基の炭素原子の1個または2個は所望によりO、S、NH、SO、 SO_2 から選択される原子または基で置換されていてよく；

R^2 は水素；ハロゲン； $C_1 - 4$ アルコキシ(例えばメトキシ)；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたは $C_1 - 4$ アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよい $C_1 - 4$ ヒドロカルビル基であり；

R^3 は水素および3～12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択され；そして

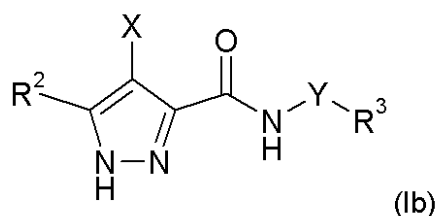
R^4 は水素または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたは $C_1 - 4$ アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよい $C_1 - 4$ ヒドロカルビル基である。〕

を有するか、またはその塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物である、請求項163に記載の発明。

【請求項167】

該副化合物が式(Ib)：

【化 2 6】



〔式中、

Xは基 $R^1 - A - NR^4 -$ であり；

Aは結合、 $C=O$ 、 NR^g ($C=O$) または $O(C=O)$ であり、ここで、 R^g は水素または所望によりヒドロキシまたは $C_1 - 4$ アルコキシで置換されていてよい $C_1 - 4$ ヒドロカルビルであり；

Yは結合または1、2、または3炭素原子長のアルキレン鎖でありであり；

R^1 は3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基；または所望によりフッ素、ヒドロキシ、 $C_1 - 4$ ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノーまたはジ- $C_1 - 4$ ヒドロカルビルアミノ、および3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基から選択される1個以上の置換基で置換されていてよい $C_1 - 8$ ヒドロカルビル基であり、該ヒドロカルビル基の炭素原子の1個または2個は所望によりO、S、NH、SO、 SO_2 から選択さ

れる原子または基で置換されていてよく；

R^2 は水素；ハロゲン； C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基であり；

R^3 は 3～12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択され；そして

R^4 は水素または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基である。]

を有するか、またはその塩または互変異性体または N-オキシドまたは溶媒和物である、請求項 163 に記載の発明。

【請求項 168】

A が $C=O$ である、請求項 167 に記載の発明。

【請求項 169】

R^4 が水素である、請求項 163～168 のいずれかに記載の発明。

【請求項 170】

R^2 が水素またはメチル、好ましくは水素である、請求項 163～169 のいずれかに記載の発明。

【請求項 171】

Y が結合である、請求項 163～170 のいずれかに記載の発明。

【請求項 172】

R^1 が 3～12 環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基(例えば 5～10 環員)である、請求項 163～171 のいずれかに記載の発明。

【請求項 173】

該炭素環式およびヘテロ環式基が単環式である、請求項 172 に記載の発明。

【請求項 174】

該単環式基がアリール基である、請求項 173 に記載の発明。

【請求項 175】

該アリール基が置換または非置換フェニル基である、請求項 174 に記載の発明。

【請求項 176】

該炭素環式およびヘテロ環式基が、ハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3～12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択される置換基 R^{10} ；基 $R^a - R^b$ (ここで、 R^a は結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c または NR^cSO_2 であり；そして R^b は水素、3～12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、および所望によりヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ、3～12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選択され、ここで、該 C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 個以上の炭素原子は、所望により O、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ または $X^1C(X^2)X^1$ で置換されていてよく；

R^c は水素および C_{1-4} ヒドロカルビルから選択され；そして

X^1 は O、S または NR^c であり、そして X^2 は $=O$ 、 $=S$ または $=NR^c$ である)

の 1 個以上(例えば 1 個または 2 個または 3 個または 4 個)で置換されている、請求項 172～175 のいずれかに記載の発明。

【請求項 177】

該置換基 R^{10} がハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、基 $R^a - R^b$ (ここで、 R^a は結合、O、CO、 $X^3C(X^4)$ 、 $C(X^4)X^3$ 、 $X^3C(X^4)X^3$ 、S、SO、または SO_2 であり、そして R^b は水素および所望によりヒドロキシ、オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシおよび 3～6 環員を有する単環式非芳香族性炭素環式またはヘテロ環式基から選択される 1 個以上の置換基で置換さ

10

20

30

40

50

れていてよい C_{1-8} ヒドロカルビル基から選択され；ここで、該 C_{1-8} ヒドロカルビル基の 1 個以上の炭素原子は、所望により O、S、SO、 SO_2 、 $X^3C(X^4)$ 、 $C(X^4)X^3$ または $X^3C(X^4)X^3$ で置換されていてよく； X^3 は O または S であり；そして X^4 は $=O$ または $=S$ である) からなる群から選択される、請求項 176 に記載の発明。

【請求項 178】

該置換基がハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、基 R^a-R^b (ここで、 R^a は結合または O であり、そして R^b は水素および所望によりヒドロキシル、ハロゲン(好ましくはフッ素)および 5 および 6 員飽和炭素環式およびヘテロ環式基から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基である) から選択される、請求項 177 に記載の発明。

10

【請求項 179】

R^1 が、環周囲の 2 位、3 位、4 位、5 位または 6 位に位置する 1 個、2 個または 3 個の置換基を有するフェニル環である、請求項 175～178 のいずれかに記載の発明。

【請求項 180】

該フェニル基が 2-置換、3-置換、2,6-二置換、2,3-二置換、2,4-二置換、2,5-二置換、2,3,6-三置換または 2,4,6-三置換されている、請求項 179 に記載の発明。

【請求項 181】

該フェニル基が：

20

(i) フッ素、塩素および R^a-R^b (ここで、 R^a は O であり、そして R^b は C_{1-4} アルキルである) から選択される置換基で、2 位で単置換、または 2 位および 3 位で二置換、または 2 位および 6 位で二置換されているか；または
(ii) フッ素；塩素；所望により 1 個以上のフッ素原子で置換されていてよい C_{1-4} アルコキシから選択される置換基で、2 位で単置換；またはフッ素、塩素およびメトキシから選択される置換基で、2 位および 5 位で二置換されている、請求項 180 に記載の発明。

【請求項 182】

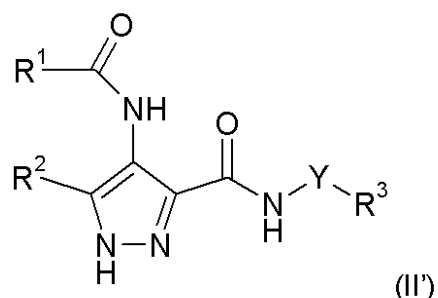
A が CO であり、 R^1-CO- がここに記載の表 1、特に基 J、AB、AH、AJ、AL、AS、AX、AY、AZ、BA、BB、BD、BH、BL、BQ および BS、およびより具体的に基 AJ、AX、BQ、BS および BAI、および好ましくは基 AJ および BQ から選択される、請求項 163～181 のいずれかに記載の発明。

30

【請求項 183】

該副化合物が式(II')：

【化 27】



40

〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および Y は、上記の請求項のいずれかに定義の通りである。〕を有する、請求項 163 に記載の発明。

【請求項 184】

R^1 が：

(i) 所望によりフッ素；塩素；ヒドロキシ；O、N および S から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含む 5 および 6 員飽和ヘテロ環式基(ヘテロ環式基は、所望により 1

50

個以上の C_{1-4} アルキル基； C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ；および C_{1-4} ヒドロカルビルで置換されていてよく；ここで、該 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ基は、所望によりヒドロキシ、フッ素、 C_{1-2} アルコキシ、アミノ、モノーおよびジ- C_{1-4} アルキルアミノ、フェニル、ハロフェニル、3～7 環員(より好ましくは4、5または6 環員、例えば5または6 環員)を有する飽和炭素環式基または5または6 環員であり、O、SおよびNから選択される2 個までのヘテロ原子を含む飽和ヘテロ環式基から選択される1 個以上の置換基で置換されていてよい)；または2、3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシンから選択される1 個以上の置換基(例えば1 個、2 個または3 個)で置換されていてよいフェニル；または

(ii) 1 個または2 個のO、SおよびNから選択されるヘテロ原子を含む単環式ヘテロアリール基；または1 個のO、SおよびNから選択されるヘテロ原子を含む二環式ヘテロアリール基(該単環式および二環式ヘテロアリール基は、各々、所望によりフッ素；塩素； C_{1-3} ヒドロカルビルオキシ；および C_{1-3} ヒドロカルビル所望により置換されていてよい $b y$ ヒドロキシ、フッ素、メトキシまたは5または6 員飽和炭素環式または2 個までのO、SおよびNから選択されるヘテロ原子を含むヘテロ環式基から選択される1 個以上の置換基で置換されていてよい)；

(iii) 3～6 環員を有する置換または非置換シクロアルキル基；および

(iv) 所望によりフッ素；ヒドロキシ； C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ；アミノ；モノーまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノ；および3～12 環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基から選択される1 個以上の置換基で置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基(該ヒドロカルビル基の炭素原子の1 個は所望によりO、NH、SOおよび SO_2 から選択される元素または基で置換されていてよい)

から選択される、請求項183に記載の発明。

【請求項185】

R^1 が非置換フェニル、2-フルオロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、2-メチルフェニル、2-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-フェニル、3-フルオロフェニル、3-メトキシフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル、2-フルオロ-3-メトキシフェニル、2-フルオロ-5-メトキシフェニル、2-クロロ-6-メトキシフェニル、2-フルオロ-6-メトキシフェニル、2,6-ジクロロフェニルおよび2-クロロ-6-フルオロフェニルから選択され；そして所望によりさらに5-フルオロ-2-メトキシフェニルから選択される、請求項184に記載の発明。

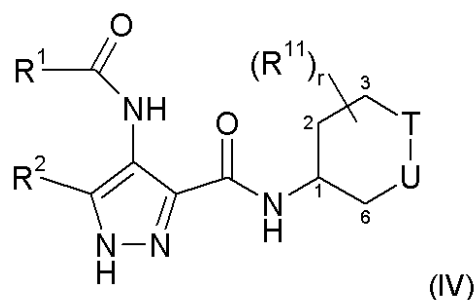
【請求項186】

R^1 が2,6-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-6-メトキシフェニル、2,6-ジクロロフェニルおよび2-クロロ-6-フルオロフェニルから選択される、請求項185に記載の発明。

【請求項187】

該副化合物が式(IV)：

【化28】



〔式中、

R^1 および R^2 は、上記の請求項のいずれかに定義の通りであり；

所望により、第二の結合が 1 番および 2 番の炭素原子の間に存在してよく；

U および T の一方は CH_2 、 CHR^{13} 、 $\text{CR}^{11}\text{R}^{13}$ 、 NR^{14} 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、O および $\text{S}(\text{O})_t$ から選択され；U および T の他方は、 NR^{14} 、O、 CH_2 、 CHR^{11} 、 $\text{C}(\text{R}^{11})_2$ 、および $\text{C}=\text{O}$ から選択され；r は 0、1、2、3 または 4 であり；t は 0、1 または 2 であり；

R^{11} は水素、ハロゲン(特にフッ素)、 C_{1-3} アルキル(例えばメチル)および C_{1-3} アルコキシ(例えばメトキシ)から選択され；

R^{13} は水素、 NHR^{14} 、 NOH 、 NOR^{14} および $\text{R}^a - \text{R}^b$ から選択され；

R^{14} は水素および $\text{R}^d - \text{R}^b$ から選択され；

R^d は結合、 CO 、 $\text{C}(\text{X}^2)\text{X}^1$ 、 SO_2 および SO_2NR^c から選択され；

R^a 、 R^b および R^c は前記の通りであり；そして

R^{15} は所望によりヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシ、ハロゲンまたは単環式 5 または 6 員炭素環式またはヘテロ環式基で置換されていてよい C_{1-4} 飽和ヒドロカルビルである。

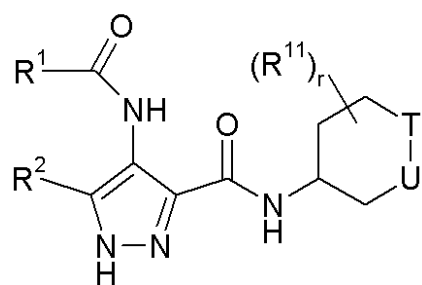
ただし、U および T は同時に O ではない。]

を有するか、またはその塩または互変異性体または N-オキシドまたは溶媒和物である、請求項 163 に記載の発明。

【請求項 188】

該副化合物が式(IVa)：

【化 29】



(IVa)

〔式中、

U および T の一方は CH_2 、 CHR^{13} 、 $\text{CR}^{11}\text{R}^{13}$ 、 NR^{14} 、 $\text{N}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、O および $\text{S}(\text{O})_t$ から選択され；U および T の他方は CH_2 、 CHR^{11} 、 $\text{C}(\text{R}^{11})_2$ 、および $\text{C}=\text{O}$ から選択され；r は 0、1 または 2 であり；t は 0、1 または 2 であり；

R^{11} は水素および C_{1-3} アルキルから選択され；

R^{13} は水素および $\text{R}^a - \text{R}^b$ から選択され；

R^{14} は水素および $\text{R}^d - \text{R}^b$ から選択され；

R^d は結合、 CO 、 $\text{C}(\text{X}^2)\text{X}^1$ 、 SO_2 および SO_2NR^c から選択され；

R^{15} は所望によりヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシ、ハロゲンまたは単環式 5 または 6 員炭素環式またはヘテロ環式基で置換されていてよい C_{1-4} 飽和ヒドロカルビルであり；そして

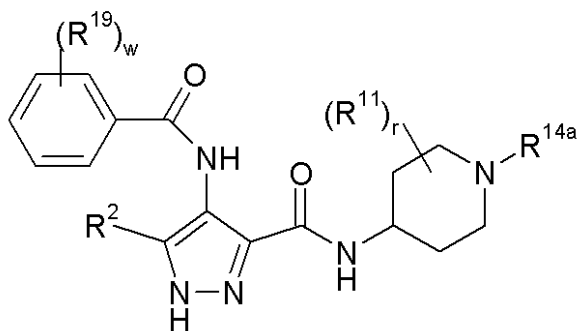
R^1 、 R^2 、 R^a 、 R^b および R^c は、上記の請求項のいずれかに定義の通りである。]

を有するか、またはその塩または互変異性体または N-オキシドまたは溶媒和物である、請求項 187 に記載の発明。

【請求項 189】

該副化合物が式(Va)：

【化 30】



10

〔式中、

R^{14a} は、水素、所望によりフルオロで置換されていてよい C_{1-4} アルキル (例えばメチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、ブチルおよび 2,2,2-トリフルオロエチル)、シクロプロピルメチル、フェニル- C_{1-2} アルキル (例えばベンジル)、 C_{1-4} アルコシカルボニル (例えばエトキシカルボニルおよび t -ブチルオキシカルボニル)、フェニル- C_{1-2} アルコシカルボニル (例えばベンジルオキシカルボニル)、 C_{1-2} -アルコキシ- C_{1-2} アルキル (例えばメトキシメチルおよびメトキシエチル)、および C_{1-4} アルキルスルホニル (例えばメタンスルホニル) から選択され、ここで、該フェニル部分は、存在するとき、所望によりフッ素、塩素、所望によりフルオロまたは C_{1-2} -アルコキシで置換されていてよい C_{1-4} アルコキシ、および所望によりフルオロまたは C_{1-2} -アルコキシ；で置換されていてよい C_{1-4} アルキルから選択される 1~3 個の置換基で置換されていてよく；

20

w は 0、1、2 または 3 であり；

R^2 は水素またはメチル、最も好ましくは水素であり；

R^{11} および r は、請求項 82~90 のいずれかに定義の通りであり；そして

R^{19} はフッ素；塩素；所望によりフルオロまたは C_{1-2} -アルコキシで置換されていてよい C_{1-4} アルコキシ；および所望によりフルオロまたは C_{1-2} -アルコキシで置換されていてよい C_{1-4} アルキルから選択される。〕

を有するか、またはその塩または互変異性体または N -オキシドまたは溶媒和物である、請求項 188 に記載の本発明。

30

【請求項 190】

該フェニル環が、フッ素、塩素およびメトキシから選択される置換基で 2 位および 6 位で二置換されている、請求項 189 に記載の発明。

【請求項 191】

R^{11} が水素である、請求項 187~190 のいずれかに記載の発明。

【請求項 192】

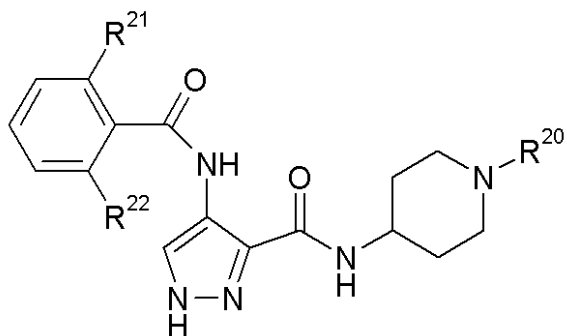
R^{14a} が水素またはメチルである、請求項 187~191 に記載の発明。

【請求項 193】

該副化合物が式 (VI a)：

40

【化 3 1】



(VIa)

10

〔式中、

R²⁰ は水素およびメチルから選択され；R²¹ はフッ素および塩素から選択され；そしてR²² はフッ素、塩素およびメトキシから選択されるか；またはR²¹ および R²² の一方は水素であり、他方は塩素、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシおよびベンジルオキシから選択される。〕

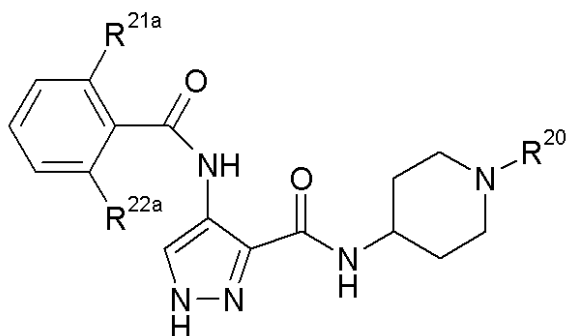
を有するか、またはその塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物である、請求項 192 に記載の発明。

【請求項 194】

20

該副化合物が式(VI b)：

【化 3 2】



(VIb)

30

〔式中、

R²⁰ は水素およびメチルから選択され；R^{21a} はフッ素および塩素から選択され；そしてR^{22a} はフッ素、塩素およびメトキシから選択される。〕

を有するか、またはその塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物である、請求項 193 に記載の発明。

【請求項 195】

40

該式(VI b)の副化合物が：

4-(2,6-ジフルオロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド；

4-(2,6-ジフルオロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メチルピペリジン-4-イル)-アミド；

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド；および

4-(2-フルオロ-6-メトキシベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド

から選択される、請求項 194 に記載の発明。

【請求項 196】

50

該式(VI b)の副化合物が4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドである、請求項195に記載の発明。

【請求項197】

該副式(0)の化合物が塩の形である、請求項163～196のいずれかに記載の発明。

【請求項198】

該4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドが塩の形、好ましくは酸付加塩である、請求項196に記載の発明。

【請求項199】

該4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドが、塩酸、メタンスルホン酸および酢酸と形成された酸付加塩から選択される塩の形である、請求項198に記載の発明。

【請求項200】

該4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドの塩が、塩酸と形成された塩である、請求項199に記載の発明。

【請求項201】

該4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドの塩が、メタンスルホン酸と形成された塩である、請求項199に記載の発明。

【請求項202】

該4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドの塩が、酢酸と形成された塩である、請求項199に記載の発明。

【請求項203】

該副化合物が4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドのメタンスルホン酸塩である、請求項163に記載の発明。

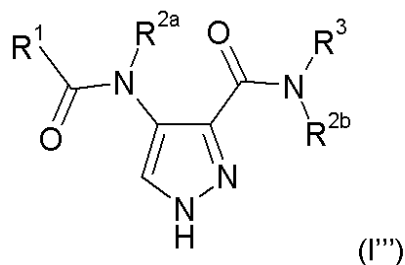
【請求項204】

該4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドのメタンスルホン酸塩が結晶形態である、請求項203に記載の発明。

【請求項205】

該副化合物が式(I'''):

【化33】



〔式中：

R¹は2,6-ジクロロフェニルであり；

R²ᵃおよびR²ᵇは両方とも水素であり；

そしてR³は基：

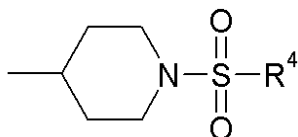
10

20

30

40

【化 3 4】



であり、ここで、

R⁴ は C₁ - 4 アルキルである。]

を有するか、またはその塩、互変異性体、溶媒和物および N-オキシドである、請求項 1 6 3 に記載の発明。

【請求項 2 0 6】

R⁴ が C₁ - 3 アルキルである、請求項 2 0 5 に記載の発明。

【請求項 2 0 7】

R⁴ がメチルである、請求項 2 0 6 に記載の発明。

【請求項 2 0 8】

R⁴ がエチルである、請求項 2 0 6 に記載の発明。

【請求項 2 0 9】

R⁴ が n-プロピルである、請求項 2 0 6 に記載の発明。

【請求項 2 1 0】

R⁴ がイソプロピルである、請求項 2 0 6 に記載の発明。

【請求項 2 1 1】

塩または N-オキシドの形ではない、請求項 2 0 5 ~ 2 1 0 のいずれかに記載の発明。

【請求項 2 1 2】

塩、溶媒和物または N-オキシドの形である、請求項 2 0 5 ~ 2 1 0 のいずれかに記載の発明。

【請求項 2 1 3】

請求項 2 0 3 ~ 2 1 0 のいずれかに記載の該副式 (I') の化合物が 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドである、請求項 2 0 5 ~ 2 1 2 のいずれかに記載の発明。

【請求項 2 1 4】

該 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドが結晶形態である、請求項 2 1 3 に記載の発明。

【請求項 2 1 5】

1 個以上のさらなる補助的化合物を含む、請求項 1 ~ 2 1 4 のいずれかに記載の発明。

【請求項 2 1 6】

該補助的化合物が、例えばパクリタキセルおよびドセタキセルから選択されるタキサン化合物を含む、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 1 7】

該補助的化合物が、ゲムシタビン、カペシタビン、シタラビン、ラルチトレキセド、ペメトレキセド、およびメトトレキサートから選択される抗代謝化合物である、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 1 8】

該補助的化合物が、トラスツマブ、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ベバシズマブ、メシル酸イマチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、バンデタニブ、バタラニブ(vatalinib)、アクシチニブおよび CH I R-2 5 8 から選択されるシグナリング阻害剤である、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 1 9】

該補助的化合物が、サイトカイン、サイトカイン活性化剤またはレチノイド(例えばインターフェロン(例えばインターフェロン-γ およびインターフェロン α)、インターロイキン(例えばインターロイキン 2)、トレチノイン、アリトレチノインおよびベキサロテン

10

20

30

40

50

から選択される)である、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 2 0】

該補助的化合物がカンプトテシン化合物を含む、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 2 1】

該カンプトテシン化合物がカンプトテシン、イリノテカンおよびトポテカンから選択される、請求項 2 2 0 に記載の発明。

【請求項 2 2 2】

該カンプトテシン化合物がトポテカンである、請求項 2 2 1 に記載の発明。

【請求項 2 2 3】

該カンプトテシン化合物がイリノテカンである、請求項 2 2 1 に記載の発明。

10

【請求項 2 2 4】

該補助的化合物が、例えばビノレルビン、ビンブラスチンおよびビンクリスチンから選択されるピンカアルカロイド化合物を含む、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 2 5】

該ピンカアルカロイド化合物がビノレルビンである、請求項 2 2 4 に記載の発明。

【請求項 2 2 6】

該ピンカアルカロイド化合物がビンブラスチンである、請求項 2 2 4 に記載の発明。

【請求項 2 2 7】

該ピンカアルカロイド化合物がビンクリスチンである、請求項 2 2 4 に記載の発明。

【請求項 2 2 8】

20

該補助的化合物が、例えばクロロ(ジエチレンジアミノ)ー白金(II)クロライド；ジクロロ(エチレンジアミノ)ー白金(II)；スピロプラチン；イプロプラチン；ジアミノ(2-エチルマロナート)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)マロナート白金(II)；(4-カルボキシフタロ)ー(1,2-ジアミノシクロヘキサン)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)ー(イソシトラート)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)ーcisー(ピルバート)白金(II)；オンナプラチン；テトラプラチン、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンから選択される白金化合物を含む、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 2 9】

30

該白金化合物がクロロ(ジエチレンジアミノ)ー白金(II)クロライド；ジクロロ(エチレンジアミノ)ー白金(II)；スピロプラチン；イプロプラチン；ジアミノ(2-エチルマロナート)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)マロナート白金(II)；(4-カルボキシフタロ)ー(1,2-ジアミノシクロヘキサン)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)ー(イソシトラート)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)ーcisー(ピルバート)白金(II)；オンナプラチン；テトラプラチン、カルボプラチンまたはオキサリプラチンから選択される、請求項 2 2 8 に記載の発明。

【請求項 2 3 0】

該白金化合物がカルボプラチンまたはオキサリプラチンである、請求項 2 2 9 に記載の発明。

【請求項 2 3 1】

40

該白金化合物がカルボプラチンである、請求項 2 3 0 に記載の発明。

【請求項 2 3 2】

該補助的化合物が、例えばアントラサイクリン誘導体、ミトキサントロン酸、およびボドフィロトキシシン誘導体から選択されるトポイソメラーゼ 2 阻害剤を含む、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 3 3】

該トポイソメラーゼ 2 阻害剤がダウノルビシン、イダルビシンおよびエピルビシンから選択される、請求項 2 3 2 に記載の発明。

【請求項 2 3 4】

該トポイソメラーゼ 2 阻害剤がエトポシドおよびテニポシドから選択される、請求項 2

50

3 2 に記載の発明。

【請求項 2 3 5】

該トポイソメラーゼ 2 阻害剤がエトポシドである、請求項 2 3 4 に記載の発明。

【請求項 2 3 6】

該補助的医薬が抗アンドロゲンまたは抗エストロゲンである、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 3 7】

該抗アンドロゲンがアロマターゼ阻害剤(例えばレトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタンまたはアミノグルテチミド)である、請求項 2 3 6 に記載の発明。

【請求項 2 3 8】

該抗アンドロゲンがタモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン、トレミフェン、ドロロキシフェン、レトロゾール(letrozole)、アナストロゾール(anastrozole)、エキセメスタン、ビカルタミド、リュープロリド(luprolide)、酢酸メゲストロール、アミノグルテチミドおよびベキサロテンから選択される、請求項 2 3 6 に記載の発明。

【請求項 2 3 9】

該補助的医薬が GnRH アナログ(例えばゴセレリンまたはリュープロリド)である、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 4 0】

該補助的医薬が細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体(または抗 CD 抗体)である、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 4 1】

該細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体が CD 2 0、CD 2 2、CD 3 3 および CD 5 2 から選択される、請求項 2 4 0 に記載の発明。

【請求項 2 4 2】

該細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体がリツキシマブ、トシツモマブおよびゲムツズマブから選択される、請求項 2 4 0 または 2 4 1 に記載の発明。

【請求項 2 4 3】

該細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体が完全なヒト抗体およびキメラを含む、請求項 2 4 0 ~ 2 4 2 のいずれかに記載の発明。

【請求項 2 4 4】

該補助的化合物が、例えば窒素マスタード化合物、ニトロソウレア化合物およびブスルファンから選択されるアルキル化剤を含む、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 4 5】

該アルキル化剤がイホスファミドおよびクロラムブシルから選択される、請求項 2 4 4 に記載の発明。

【請求項 2 4 6】

該アルキル化剤がカルムスチンおよびロムスチンから選択される、請求項 2 4 4 に記載の発明。

【請求項 2 4 7】

該アルキル化剤がブスルファンである、請求項 2 4 4 に記載の発明。

【請求項 2 4 8】

該補助的化合物が、例えば TSA、SAHA、JNJ-16241199、LAQ-824、MGCD-0103 および PXD-101 から選択される HDAC 阻害剤を含む、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 4 9】

該補助的化合物が、例えばセレコキシブである COX-2 阻害剤を含む、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 5 0】

該補助的化合物が、例えばテモゾロミド、デシタビンおよび 5-アザシチジンである DNA メチル化阻害剤を含む、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 5 1】

該補助的化合物が、例えばボルテゾミブであるプロテアソーム阻害剤を含む、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 5 2】

該補助的化合物が、例えば、セリシクリブ、アルボシジブ、7-ヒドロキシスタウロスポリン(staurosporine)、JNJ-7706621、BMS-387032、PHA533533、PD332991、ZK-304709およびAZD-5438から選択されるCDK阻害剤を含む、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 5 3】

該CDK阻害剤がJNJ-7706621、BMS-387032、PHA533533、PD332991、ZK-304709およびAZD-5438から選択される、請求項 2 5 2 に記載の発明。

【請求項 2 5 4】

該CDK阻害剤がJNJ-7706621である、請求項 2 5 3 に記載の発明。

【請求項 2 5 5】

抗代謝化合物、タキサン化合物、エポチロン酸、Hsp90阻害剤、シグナリング阻害剤、カンプトテシン化合物、ビンカアルカロイド化合物、白金化合物、トポイソメラーゼ2阻害剤、抗アンドロゲン、モノクローナル抗体(例えば1個以上の細胞表面抗原に対する)、アルキル化剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDAC)、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤、プロテアソーム阻害剤、DNAメチル化阻害剤、CDK阻害剤、オーロラ阻害剤およびチェックポイントターゲティング剤から独立して選択される2種以上の補助的化合物を含む、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 5 6】

2種以上の補助的化合物が抗アンドロゲン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDAC)、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤、プロテアソーム阻害剤、DNAメチル化阻害剤およびさらなるCDK阻害剤から選択される、請求項 2 5 5 に記載の発明。

【請求項 2 5 7】

該2種以上の補助的化合物が5-FU、メトトレキサート、シクロホスファミドおよびドキソルビシンから選択される、請求項 2 5 5 に記載の発明。

【請求項 2 5 8】

該2種以上の補助的化合物がフルダラビンおよびrituxamabを含む、請求項 2 5 5 に記載の発明。

【請求項 2 5 9】

該2種以上の補助的化合物がオーロラ阻害剤およびチェックポイントターゲティング剤を含む、請求項 2 5 5 に記載の発明。

【請求項 2 6 0】

該補助的化合物がオーロラ阻害剤である、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 6 1】

該補助的化合物がチェックポイントターゲティング剤である、請求項 2 1 5 に記載の発明。

【請求項 2 6 2】

該チェックポイントターゲティング剤が：白金化合物；ヌクレオシドアナログ、CDK阻害剤、タキサン、エポチロン酸、ビンカアルカロイド、 Polo様キナーゼ阻害剤、CHKキナーゼ阻害剤、BUBキナーゼファミリーの阻害剤およびカイネシン阻害剤から選択される、請求項 2 6 1 に記載の発明。

【請求項 2 6 3】

該チェックポイントターゲティング剤が：(a)正常紡錘体収縮を阻止するように紡錘体微小管を安定化する医薬(例えばタキサンまたはエポチロン)；(b)紡錘体形成を遮断する医薬(例えばビンカアルカロイド)；および(c)DNA損傷または破壊されたDNA複製を引き起こす医薬(例えば白金化合物またはヌクレオシドアナログ(例えば5-FU))から選択される、請求項 2 6 1 に記載の発明。

【請求項 2 6 4】

該チェックポイントターゲティング剤がタキサン(例えばパクリタキセル)である、請求

10

20

30

40

50

項 2 6 3 に記載の発明。

【請求項 2 6 5】

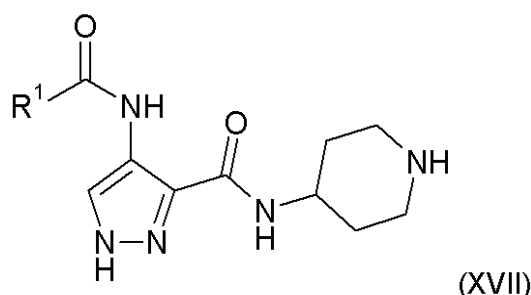
レキシノイド、選択的免疫応答モジュレーター、DNA 修復阻害剤；および G タンパク質共役受容体阻害剤の阻害剤から独立して選択される 1 個以上の補助的化合物を含む、請求項 1 ～ 2 1 4 のいずれかに記載の発明。

【請求項 2 6 6】

選択的免疫応答モジュレーター、DNA 修復阻害剤；および G タンパク質共役受容体阻害剤の阻害剤から独立して選択される 1 個以上の補助的化合物を含む、請求項 1 ～ 2 1 4 のいずれかに記載の発明。

【請求項 2 6 7】

請求項 2 0 5 ～ 2 1 4 のいずれかに記載の組合せ剤の製造方法であって、式 (XVII)：
【化 3 5】



の化合物と、基 SO_2R^4 を導入するのに適当なスルホニル化剤(例えばメタンスルホニルクロライドのようなスルホニルクロライド)を反応させることを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

技術分野

本発明は、ここで定義の 1 個以上の式 (I') または (I) の化合物(従って、化合物 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの 1 個以上の特異的塩、または結晶形を含む)と、1 個以上の副(ancillary)化合物(例えばここで定義の式 (O) または (I''') のもの)を含む(または本質的にこれらからなる)組合せ剤、本組合せ剤の製造方法、および本組合せ剤の種々の治療的使用に関する。また提供されるのは、本組合せ剤を含む医薬組成物である。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

化合物 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア遊離塩基およびその種々の塩は、我々の 2005 年 12 月 30 日に出願の US SN 60/640,475 および GB 0428552.4 からの優先権を主張する先の国際特許出願に、サイクリン依存性キナーゼ (CDK キナーゼ)、オーロラキナーゼおよびグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 (GSK3) の阻害剤として開示されている。

【0003】

タンパク質キナーゼは、細胞内の広範なシグナル伝達の制御を担う構造関連酵素の大ファミリーを構成する(Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA)。本キナーゼは、それらがリン酸化する基質によってファミリーに分類され得る(例えば、タンパク質-チロシン、タンパク質-セリン/スレオニン、脂質など)。一般にこれらのキナーゼファミリーの各々に対応する配列モチーフは同定されている(例えば、Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596

(1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994))。

【0004】

タンパク質キナーゼは、それらの制御機構により特徴付けられ得る。これらの機構は、例えば、自己リン酸化、他のキナーゼによるトランスリン酸化、タンパク質-タンパク質相互作用、タンパク質-脂質相互作用、およびタンパク質-ポリヌクレオチド相互作用を含む。個々のタンパク質キナーゼ1個以上の機構により制御されているかもしれない。

【0005】

キナーゼは、増殖、分化、アポトーシス、運動性、転写、翻訳および他のシグナリング過程を含み、これに限定されない多くの種々の細胞工程を、リン酸基を標的タンパク質に付加することにより制御する。これらのリン酸化事象は、標的タンパク質生物学的機能を調節または制御できる分子オン/オフスイッチとして働く。標的タンパク質のリン酸化は、種々の細胞外シグナル(ホルモン、神経伝達物質、増殖および分化因子など)、細胞周期事象、環境的または栄養的ストレスなどに応答して起こる。適当なタンパク質キナーゼは、シグナリング経路において、例えば、代謝酵素、制御タンパク質、受容体、細胞骨格タンパク質、イオンチャネルまたはポンプ、または転写因子を(直接的または間接的にいずれか)活性化または不活性化するのに機能する。タンパク質リン酸化の制御欠損による未制御シグナリングは、例えば、炎症、癌、アレルギー/喘息、免疫系の疾患および状態、中枢神経系の疾患および状態、および血管形成を含む、多くの疾患に関与している。

【0006】

サイクリン依存性キナーゼ

真核細胞分裂の過程は、G1、S、G2およびMと呼ばれる一連の連続した期に広く分けられ得る。細胞周期の種々の期を介する正しい進行は、サイクリン依存性キナーゼ(cdk)として知られるタンパク質のファミリーおよびサイクリンと呼ばれる一連の多様な同族タンパク質パートナーの空間的および時間的制御に厳密に依存することが示されている。Cdkは、配列依存的状況で、多様なポリペプチドのリン酸化においてATPを基質として利用できるcdc2(cdk1としても既知)相同セリンスレオニンキナーゼタンパク質である。サイクリンは、特異的cdkパートナータンパク質への結合、および、それに対する選択性の決定に使用される、“サイクリンボックス”と呼ばれる約100アミノ酸を含む相同領域により特徴付けられるタンパク質のファミリーである。

【0007】

細胞周期を通じた種々のcdkおよびサイクリンの発現レベル、分解速度、および活性化レベルの調節は、一連のcdk/サイクリン複合体の周期的形成をもたらし、ここで、該cdkは酵素的に活性である。これらの複合体の形成が、別個の細胞周期チェックポイントの通過を制御し、それにより細胞分裂の過程が続くことを可能にする。ある細胞周期チェックポイントにおいて必須の生化学的基準を満たせないこと、すなわち必要なcdk/サイクリン複合体を形成できないことは、細胞周期停止および/または細胞性アポトーシスに至り得る。癌において顕在化するような異常細胞増殖は、しばしば正しい細胞周期制御の損失に起因し得る。cdk酵素活性の阻害は、それ故に、異常に分裂している細胞がそれらの分裂を停止させるおよび/または殺すことができる手段を提供する。cdk、およびcdk複合体、および細胞周期を仲介するそれらの厳密な役割の多様性は、定義された生化学的原理に基づいて選択された広いスペクトルの潜在的治療的標的を提供する。

【0008】

細胞周期のG1期からS期への進行は、主にcdk2、cdk3、cdk4およびcdk6により、DおよびEタイプサイクリンのメンバーとの結合を介して制御される。Dタイプサイクリンは、G1制限点を越えた通過を可能にするのに有効であるように見え、他方、cdk2/サイクリンE複合体はG1からS期への移行に重要である。続くS期を通りG2に入る進行は、cdk2/サイクリンA複合体を必要とすると考えられる。有糸分裂、およびその引き金を引くG2からM期への移行の両方とも、cdk1とAおよびB

タイプサイクリンの複合体により制御される。

【0009】

G1期中、網膜芽細胞腫タンパク質(Rb)、およびp130のような関連ポケットタンパク質は、cdk(2、4および6)/サイクリン複合体の基質である。G1を通る進行は、一部、cdk(4/6)/サイクリンD複合体によるRbおよびp130の過剰リン酸化、故に不活性化により促進される。Rbおよびp130の過剰リン酸化は、E2Fのような転写因子の遊離を、それ故に、サイクリンEのための遺伝子のようなG1を通り、S期に入る進行に必要な遺伝子の発現をもたらす。サイクリンEの発現はcdk2/サイクリンE複合体の形成を促進し、それは、Rbのさらなるリン酸化を介してE2Fレベルを拡充するかまたは維持する。cdk2/サイクリンE複合体はまたヒストン生合成に参与しているNPATのようなDNA複製に必要な他のタンパク質をリン酸化する。G1進行およびG1/S移行はまたマイトージェン刺激されたMyc経路を介しても制御され、それはcdk2/サイクリンE経路に流れ込む。Cdk2はまた、p21レベルのp53制御を介した、p53仲介DNA損傷応答経路にも連結する。p21は、cdk2/サイクリンEのタンパク質阻害剤であり、それ故にG1/S移行を遮断または遅延できる。cdk2/サイクリンE複合体は、それ故に、Rb、Mycおよびp53経路からの生化学的刺激がある程度統合されている点を表し得る。それ故に、Cdk2および/またはcdk2/サイクリンE複合体は、異常に分裂している細胞における細胞周期の停止、または制御の回復を目的とした治療剤の良好な標的を代表する。

10

【0010】

細胞周期におけるcdk3の厳密な役割は明らかではない。同族サイクリンパートナーがまだ同定されていないが、cdk3のドミナント・ネガティブ形態がG1で細胞を遅延させるため、それにより、cdk3がG1/S移行の制御に役割を有することが示唆されている。

20

【0011】

ほとんどのcdkが細胞周期の制御に参与しているが、cdkファミリーのあるメンバーが他の生化学的過程に参与している証拠がある。これは、正しい神経発育に必須であり、そしてまたTau、NU脱1、シナプシン1、DARPP32およびMunc18/シンタキシン1A複合体の様ないくつかの神経タンパク質のリン酸化に参与しているcdk5により例示される。神経cdk5は、p35/p39タンパク質に結合することにより慣習的に活性化される。Cdk5活性は、しかしながら、p35の切断型であるp25の結合により脱制御され得る。p35からp25への変換、および続くcdk5活性の脱制御は、虚血、興奮毒性、およびb-アミロイドペプチドにより誘発され得る。その結果、p25は、アルツハイマーのような神経変性疾患の病因に参与し、それ故に、これらの疾患に対する治療標的として興味深い。

30

【0012】

Cdk7は、cdc2 CAK活性を有し、サイクリンHに結合する核タンパク質である。Cdk7は、RNAポリメラーゼII C末端ドメイン(CTD)活性を有するTFIIH転写複合体の要素として同定されている。これは、Tat仲介生化学的経路を介したHIV-1転写の制御と関連している。Cdk8はサイクリンCを結合し、RNAポリメラーゼIIのCTDのリン酸化に参与している。同様に、cdk9/サイクリンT1複合体(P-TEFb複合体)はRNAポリメラーゼIIの伸長制御に参与している。PTEFbは、またウイルストランスアクティベーターTatによる、そのサイクリンT1との相互作用を介したHIV-1ゲノムの転写の活性化にも必要である。Cdk7、cdk8、cdk9およびP-TEFb複合体は、それ故に、抗ウイルス治療の標的の可能性がある。

40

【0013】

分子レベルで、cdk/サイクリン複合体活性の仲介は、一連の刺激性および阻害性リン酸化、または脱リン酸化事象を必要とする。Cdkリン酸化は、cdk活性化キナーゼ(CAK)および/またはwee1、Myt1およびMik1のようなキナーゼのグループにより行われる。脱リン酸化は、cdc25(aおよびc)、pp2a、またはKAPのよ

50

うなホスファターゼにより行われる。

【0014】

Cdk／サイクリン複合体活性は、さらに、内因性細胞性タンパク質性阻害剤の2つのファミリー：Kip／Cipファミリー、またはINKファミリーにより制御され得る。INKタンパク質は、特異的にcdk4およびcdk6を結合する。p16^{ink4} (MTS1としても既知)は、多くの原発性癌で変異しているか欠損している、腫瘍抑制の可能性がある遺伝子である。Kip／Cipファミリーは、p21^{Cip1, Waf1}、p27^{Kip1}およびp57^{Kip2}のようなタンパク質を含む。先に記載の通りp21はp53により誘導され、cdk2／サイクリン(E/A)およびcdk4／サイクリン(D1/D2/D3)複合体を不活性化することが可能である。p27発現の非定型的低レベルが、乳、結腸および前立腺癌で観察されている。逆に、固形腫瘍におけるサイクリンEの過剰発現が悪い患者予後と相関することが示されている。サイクリンD1の過剰発現は、食道、乳、扁平上皮、および非小細胞肺癌腫と関連している。

【0015】

増殖中の細胞における細胞周期の協調および駆動におけるcdk、およびそれらの関連タンパク質の中核的役割を上にも概説している。cdkが重要な役割を有する生化学的経路のいくつかも記載している。一般的cdk、または特異的cdkを標的とした治療剤を使用した、癌のような増殖性障害の処置のための単剤療法の開発は、それ故に、非常に望ましい可能性がある。Cdk阻害剤は、おそらくまたとりわけウイルス感染、自己免疫性疾患および神経変性疾患のような他の状態の処置にも使用できる。Cdk標的治療剤はまた、既存のまたは新規の治療剤と組み合わせて使用したとき、前記の疾患の処置において臨床的利益を提供し得る。Cdk標的抗癌治療剤は、それらがDNAと直接相互作用せず、それ故に、二次的腫瘍発生の危険性を減らすため、多くの既存の抗腫瘍剤を超える利点を有し得る。

【0016】

びまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)

細胞周期進行はサイクリン、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)、およびCDK阻害剤(CDKi)の組合せにより制御され、それは、負の細胞周期レギュレーターである。p27^{KIP1}は、その分解がG1/S移行に必要な、細胞周期制御におけるCDKiキーである。増殖中のリンパ球におけるp27^{KIP1}発現の発現がないにもかかわらず、いくつかの高悪性度B細胞リンパ腫は、異常p27^{KIP1}染色を示すことが報告されている。p27^{KIP1}の異常な高発現は、このタイプのリンパ腫で見られた。これらの発見の臨床的関連の分析は、このタイプの腫瘍における高レベルのp27^{KIP1}発現が不利な予後のマーカーであることを、一変量および多変量解析の両方で示した。これらの結果は、不利な臨床的意義を有するびまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)における異常p27^{KIP1}発現が存在し、この異常p27^{KIP1}タンパク質が他の細胞周期レギュレータータンパク質との相互作用を介して非機能性になり得ることを示唆する。(Br. J. Cancer. 1999 Jul;80(9):1427-34. p27KIP1 is abnormally expressed in Diffuse Large B-cell Lymphomas and is associated with an adverse clinical outcome. Saez A, Sanchez E, Sanchez-Beato M, Cruz MA, Chacon I, Munoz E, Camacho FI, Martinez-Montero JC, Mollejo M, Garcia JF, Piris MA. Department of Pathology, Virgen de la Salud Hospital, Toledo, Spain.)

【0017】

慢性リンパ性白血病

B細胞慢性リンパ性白血病(CLL)は、西半球で最も一般的な白血病であり、毎年約10,000の新規症例が診断される(Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1997. Ca. Cancer. J. Clin. 47:5, (1997))。他の形態の白血病に比して、CLLの全体的予後は良好であり、最も進行した段階の患者でさえ、3年の生存期間中央値を有する。

【0018】

症候性 C L L 患者の初期治療としてのフルダラビンの追加は、以前に使用されたアルキル化剤ベースの治療と比べて、完全応答の高い割合 (27% 対 3%) および無進行生存の存続 (33 対 17 ヶ月) に至っている。治療後の完全臨床応答を達成することが C L L における生存率改善の最初の段階であるが、大多数の患者は完全寛解に達しないかまたはフルダラビンに応答しない。さらに、フルダラビンで試験した全 C L L 患者は最終的に再発し、単剤療法としてのその役割を純粹に一時しのぎとする (Rai KR, Peterson B, Elias L, Shepherd L, Hines J, Nelson D, Cheson B, Kolitz J, Schiffer CA: A randomized comparison of fludarabine and chlorambucil for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. A CALGB SWOG, CTG/NCI-C and ECOG Inter-Group Study. Blood 88:141a, 1996 (abstr 552, suppl 1)). それ故に、フルダラビンの細胞毒性を補い、内因性 C L L 薬剤耐性因子により誘発される耐性を無くす新規機構を有する新規医薬の同定が。この疾患の治療におけるさらなる利益を具現化するのであれば、必要である。

【0019】

最も徹底的に試験されている、C L L 患者における治療に対する悪い応答および劣った生存についての、一様な予測因子は、点突然変異または染色体 17 p 13 欠失により特徴付けられる、異常 p 53 機能である。実際、アルキル化剤またはプリンアナログ治療に対する事実上の無応答が、異常 p 53 機能を有するこのような C L L 患者に対する複数の一施設症例シリーズにおいて文書化されている。C L L における p 53 変異と関連する薬剤耐性に打ち勝つ能力を有する治療剤の導入が、本疾患の処置のための大きな利益である可能性がある。

【0020】

サイクリン依存性キナーゼ阻害剤であるフラボピリドールおよび C Y C 202 は、B 細胞慢性リンパ性白血病 (B - C L L) からの悪性細胞のアポトーシスをインビトロで誘発する。

【0021】

フラボピリドール暴露はカスパーゼ 3 活性の刺激と、細胞周期の負のレギュレーターであり、B - C L L で過剰発現されている p 27 (k i p 1) のカスパーゼ依存性開裂に至る (Blood. 1998 Nov 15;92(10):3804-16 Flavopiridol induces apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells via activation of caspase-3 without evidence of bcl-2 modulation or dependence on functional p53. Byrd JC, Shinn C, Waselenko JK, Fuchs EJ, Lehman TA, Nguyen PL, Flinn IW, Diehl LF, Sausville E, Grever MR)。

【0022】

オーロラキナーゼ

比較的最近、オーロラキナーゼとして既知のセリン／スレオニンキナーゼの新規ファミリーが、細胞周期の G 2 および M 期に関与しており、そして有糸分裂の重要なレギュレーターであることが発見された。

【0023】

オーロラキナーゼの厳密な役割はまだ解明途中であるが、有糸分裂チェックポイント制御、染色体動力学および細胞質分裂に一部役割を有する (Adams et al., Trends Cell Biol., 11: 49-54 (2001))。オーロラキナーゼは、間期細胞の中心体、双極性紡錘体の極および有糸分裂装置の中央体に位置する。

【0024】

オーロラキナーゼファミリーの 3 つのメンバーが、現在まで哺乳動物において判明している E. A. Nigg, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2: 21-32, (2001))。これらは：

- ・オーロラ A (本文献ではオーロラ 2) と呼ばれる；
 - ・オーロラ B (本文献ではオーロラ 1 と呼ばれる)；および
 - ・オーロラ C (本文献ではオーロラ 3 と呼ばれる)
- である。

【0025】

オーロラキナーゼは、非常に相同な触媒ドメインを有するが、それらの N 末端部分が相

当異なる(Katayama H, Brinkley WR, Sen S.; The Aurora kinases: role in cell transformation and tumorigenesis; Cancer Metastasis Rev. 2003 Dec;22(4):451-64)。

【0026】

オーロラキナーゼAおよびBの基質は、カイネシン様運動タンパク質、紡錘体装置タンパク質、ヒストンH3タンパク質、動原体タンパク質および腫瘍サプレッサータンパク質p53を含むとして同定されている。

【0027】

オーロラAキナーゼは、紡錘体形成に関与し、早期G2期に中心体上に局在化するようになり、そこで、紡錘体関連タンパク質をリン酸化すると考えられている(Prigent et al., Cell, 114: 531-535 (2003))。Hirota et al, Cell, 114:585-598, (2003)は、オーロラAタンパク質キナーゼが涸渇した細胞は有糸分裂に入ることができないことを発見した。さらに、種々の種におけるオーロラA遺伝子の変異または破壊が、中心体分離および成熟欠損、紡錘体異常および染色体分離欠損を含む有糸分裂異常をもたらすことが発見されている(Adams, 2001)。

【0028】

オーロラキナーゼは、正常組織の大部分で一般に低レベルで発現されており、例外は、胸腺および精巣のような分裂細胞が高い比率で存在する組織である。しかしながら、上昇したレベルのオーロラキナーゼが、多くのヒト癌で見られている(Giet et al., J. Cell. Sci.112: 3591-361, (1999)およびKatayama (2003))。さらに、オーロラAキナーゼは、多くのヒト癌で頻繁に増幅が見られている染色体20q13領域上に位置づけられる。

【0029】

それ故に、例えば、顕著なオーロラA過剰発現がヒト乳、卵巣および膵臓癌において検出されている(Zhou et al., Nat. Genet. 20: 189-193, (1998), Tanaka et al., Cancer Res., 59: 2041-2044, (1999)およびHan et al., Cancer Res., 62: 2890-2896, (2002)参照)。

【0030】

さらに、Isola, American Journal of Pathology 147,905-911(1995)は、オーロラA座位(20q13)の増幅が、リンパ節転移陰性乳癌患者の悪い予後と関連することを報告している。

【0031】

オーロラAの増幅および／または過剰発現は、ヒト膀胱癌において観察され、オーロラAの増幅は、異数性および攻撃的臨床行動と関連する、Sen et al., J. Natl. Cancer Inst, 94:1320-1329(2002)参照。

【0032】

オーロラAの上昇した発現は、50%を超える結腸直腸癌(Bischoff et al., EMBO J., 17: 3052-3065, (1998) and Takahashi et al., Jpn. J. Cancer Res., 91: 1007-1014 (2000)参照)、卵巣癌(Gritsko et al. Clin. Cancer Res., 9: 1420-1426 (2003)参照)、および胃腫瘍(Sakakura et al., British Journal of Cancer, 84: 824-831 (2001))の患者で検出されている。

【0033】

Tanaka et al. Cancer Research, 59: 2041-2044 (1999)は、乳房の侵襲性管腺癌腫の94%におけるオーロラAの過剰発現の証拠を発見した。

【0034】

高レベルのオーロラAキナーゼはまた腎臓、子宮頸部、神経芽腫、黒色腫、リンパ腫、膵臓および前立腺腫瘍細胞株でも見られている[Bischoff et al. (1998), EMBO J., 17: 3052-3065 (1998); Kimura et al. J. Biol. Chem., 274: 7334-7340 (1999); Zhou et al., Nature Genetics, 20: 189-193 (1998); Li et al., Clin Cancer Res. 9 (3): 991-7 (2003)]。

【0035】

オーロラBは、白血病性細胞を含む複数のヒト腫瘍細胞株で高度に発現されている[K

10

20

30

40

50

atayama et al., Gene 244: 1-7)]. この酵素のレベルは、原発性結腸直腸癌における進行段階(Dukes' stage)の関数として増加する[Katayama et al., J. Natl Cancer Inst., 91:1160-1162(1999)]。

【0036】

高レベルのオーロラ-3(オーロラ-C)は数種の腫瘍細胞株で検出されているにも係わらず、このキナーゼは、正常組織の胚細胞に限定される傾向にある(Kimura et al. Journal of Biological Chemistry, 274: 7334-7340 (1999)参照)。結腸直腸癌の約50%におけるオーロラ-3の過剰発現が、Takahashi et al., Jpn J. Cancer Res. 91: 1007-1014 (2001)による文献に報告されている。

【0037】

増殖性障害におけるオーロラキナーゼの役割の他の報告は、Bischoff et al., Trends in Cell Biology 9: 454-459 (1999); Giet et al. Journal of Cell Science, 112: 3591-3601 (1999) and Dutertre, et al. Oncogene, 21: 6175-6183 (2002)に見ることができる。

【0038】

Royce et alは、オーロラ2遺伝子(STK15またはBTKとして既知)の発現が、原発性乳房腫瘍の約1/4で示されたと報告している(Royce ME, Xia W, Sahin AA, Katayama H, Johnston DA, Hortobagyi G, Sen S, Hung MC; STK15/Aurora-A expression in primary breast tumours is correlated with nuclear grade but not with prognosis; Cancer. 2004 Jan 1;100(1):12-9)。

【0039】

子宮内膜癌腫(EEC)は、少なくとも2種の癌を含む：類内膜癌腫(EEC)は、エストロゲン関連腫瘍であり、それはしばしば正倍数体であり、良好な予後を有する。非類内膜癌腫(NEEC; 漿液および明細胞形態)はエストロゲン関連ではなく、しばしば非正倍数体であり、臨床的に攻撃的である。オーロラがNEECの55.5%で増幅しているが、EECでは増幅されていないことも判明している($P < \text{または} = 0.001$) (Moreno-Bueno G, Sanchez-Estevez C, Cassia R, Rodriguez-Perales S, Diaz-Uriarte R, Dominguez O, Hardisson D, Andujar M, Prat J, Matias-Guiu X, Cigudosa JC, Palacios J. Cancer Res. 2003 Sep 15;63(18):5697-702)。

【0040】

Reichardt et al(Oncol Rep. 2003 Sep-Oct;10(5):1275-9)は、神経膠腫におけるオーロラ増幅を調べるためのPCRによる定量的DNA解析が、異なるWHOグレードの16腫瘍中5腫瘍(31%)(1xグレードII、1xグレードIII、3xグレードIV)が、オーロラ2遺伝子のDNA増幅を示したことを明らかにしたと報告している。オーロラ2遺伝子の増幅は、恐らく、腫瘍形成の遺伝的経路において役割を有する、ヒト神経膠腫の非無作為遺伝子変化であろうと仮説立てられた。

【0041】

Hamada et al(Br. J. Haematol. 2003 May;121(3):439-47)による結果はまた、オーロラ2が、非ホジキンリンパ腫の疾患活性だけでなく、また腫瘍形成も示す有効な候補物であることも示唆した。この遺伝子機能の制限に起因する腫瘍細胞増殖の遅延は、非ホジキンリンパ腫のための治療的アプローチであり得る。

【0042】

Gritsko et al (Clin Cancer Res. 2003 Apr; 9(4):1420-6))による試験において、オーロラAのキナーゼ活性およびタンパク質レベルが、原発性卵巣腫瘍の92名の患者で試験された。インビトロキナーゼ解析は、44症例での上昇したオーロラAキナーゼ活性を確認した(48%)。増加したオーロラAタンパク質レベルが52(57%)標本で検出された。オーロラAの高タンパク質レベルは上昇したキナーゼ活性とよく相関した。

【0043】

Li et al(Clin. Cancer Res. 2003 Mar;9(3):991-7)による結果は、オーロラA遺伝子が膵臓腫瘍および癌腫細胞株において過剰発現していることを示し、オーロラAが膵臓発

10

20

30

40

50

癌において役割を有し得ることを示唆する。

【0044】

同様に、オーロラA遺伝子増幅および増加したそれがコードする関連有糸分裂キナーゼの発現が、ヒト膀胱癌における異数性および攻撃的臨床行動と関連することも示されている(J. Natl. Cancer Inst. 2002 Sep 4;94(17):1320-9)。

【0045】

数グループによる試験(Dutertre S, Prigent C., Aurora-A overexpression leads to override of the microtubule-kinetochore attachment checkpoint; Mol. Interv. 2003 May; 3(3):127-30 and Anand S, Penrhyn-Lowe S, Venkitaraman AR., Aurora-A amplification overrides the mitotic spindle assembly checkpoint, inducing resistance to Taxol, Cancer Cell. 2003 Jan;3(1):51-62)は、オーロラキナーゼ活性の過剰発現が、いくつかの現在の癌治療に対する耐性の発現と関連することを示唆している。例えばマウス胚線維芽細胞におけるオーロラAの過剰発現は、これらの細胞の、タキサン誘導体の細胞毒性効果に対する感受性を減らし得る。それ故に、オーロラキナーゼ阻害剤は、既存の治療剤に耐性を生じている患者における特定の使用が判明し得る。

【0046】

今日までに成された研究に基づき、オーロラキナーゼ、特にオーロラキナーゼAおよびオーロラキナーゼBの阻害が、腫瘍発症の停止の有効な手段となることは明らかである。

【0047】

Harrington et al(Nat Med. 2004 Mar;10(3):262-7)は、オーロラキナーゼの阻害剤がインビボで腫瘍増殖を抑制し、腫瘍緩解を誘発することを証明している。本試験において、オーロラキナーゼ阻害剤は、白血病、結腸直腸および乳房細胞株を含む様々な癌細胞株において癌細胞増殖を遮断し、そしてまた細胞死の引き金も引く。加えて、白血病細胞におけるアポトーシスを誘発することにより、白血病の治療のための可能性も示されている。VX-680は、患者からの難治性原発性急性骨髄性白血病(AML)細胞を有効に殺した(Andrews, Oncogene, 2005, 24, 5005-5015)。

【0048】

最近の報告は、オーロラキナーゼAおよびBがヒト白血病細胞において過剰発現され、小分子オーロラキナーゼ阻害剤がインビトロで原発性急性骨髄性細胞の増殖に対して活性であることを示す(Harrington et al, 2004)。さらに、t(15:17)転座(PML3)により急性前骨髄球性白血病において破壊されているPML遺伝子がオーロラAと相互作用し、そのキナーゼ活性を抑制することが最近報告されている。PMLが腫瘍抑制剤であり、その破壊が白血病だけでなくリンパ腫およびいくつかの固形腫瘍でも共通し得るとのさらなる証拠が出始めている(Xu et al, Molecular Cell 17:721-732, 2005)。

【0049】

オーロラ阻害剤に特に感受性であり得る癌は、乳房、膀胱、結腸直腸、膵臓、卵巣、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫および非類内膜子宮内膜癌腫を含む。オーロラ阻害剤に特に感受性であり得る白血病は、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、B細胞リンパ腫(マンツル細胞)、および急性リンパ芽球性白血病(ALL)を含む。さらなる白血病は急性前骨髄球性白血病を含む。

【0050】

オーロラキナーゼAの過剰発現は、小脳の非常に悪性の原始神経外胚葉性腫瘍である髄芽腫の患者における、悪い予後の独立した予測因子として同定されている(Neben et al., Cancer Research, 64:3103-3111(2004))。

【0051】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ

グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK3)は、ヒトにおいて2つの遍在性に発現されるアイソフォーム(GSK3 α およびベータGSK3 β)として生じるセリンスレオニンキナーゼである。GSK3は、胚発生、タンパク質合成、細胞増殖、細胞分化、微小管動力学、細胞運動性および細胞性アポトーシスにおいて役割を有するとされている。そ

のようなものとして、GSK3は、糖尿病、癌、アルツハイマー病、卒中、癲癇、運動神経疾患および／または頭部外傷のような疾患状態の進行に参与している。系統的に、GSK3はサイクリン依存性キナーゼ(CDK)と最も密接に関連している。

【0052】

GSK3により認識されるコンセンサスペプチド基質配列は(Ser/Thr)-X-X-X-(pSer/pThr)であり、ここで、Xは任意のアミノ酸((n+1)、(n+2)、(n+3)の位置で)であり、そしてpSerおよびpThrは各々ホスホセリンおよびホスホスレオニン(n+4)である。GSK3は、最初のセリン、またはスレオニンを(n)位でリン酸化する。(n+4)位のホスホセリン、またはホスホスレオニンは、最大基質ターンオーバーを与えるために、GSK3の刺激に必須であるように見える。GSK3αのSer21での、またはGSK3βのSer9でのリン酸化はGSK3の阻害に至る。変異原性およびペプチド競合試験は、GSK3のリン酸化N末端が、自己阻害機構を介してホスホペプチド基質(S/TXXXpS/pT)と競合できるモデルに至っている。GSK3αおよびGSK3βが、各々チロシン279および216のリン酸化により巧妙にされ得ることを示唆するデータもある。これらの残基のPheへの変異はインビボキナーゼ活性の低下をもたらした。GSK3βのX線結晶学的構造は、GSK3活性化および制御の全局面に光を注ぐ助けとなる。

【0053】

GSK3は哺乳動物インスリン応答経路の一部を構成し、グリコーゲンシンターゼをリン酸化でき、そしてそれにより不活化できる。GSK3の阻害を介したグリコーゲンシンターゼ活性、およびそれによりグリコーゲン合成の上方制御は、それ故に、身体組織がインスリン刺激に耐性となる状態であるII型、または非インスリン依存性真性糖尿病(NIDDM)に打ち勝つ手段の可能性として考えられる。肝臓、脂肪、または筋肉組織における細胞性インスリン応答は、細胞外インスリン受容体へのインスリンの結合により引き金を引かれる。これはリン酸化、および続くインスリン受容体基質(IRS)タンパク質の原形質膜への補充を引き起こす。さらに、IRSタンパク質のリン酸化はホスホイノシチド-3キナーゼ(PIK)の原形質膜への集合を開始し、その場所で、それは二次メッセンジャーホスファチジルイノシチル3,4,5-トリスホスフェート(PIP3)の遊離を可能にする。これは、3-ホスホイノシチド依存性(dedependent)タンパク質キナーゼ1(PDK1)およびタンパク質キナーゼB(PKBまたはAkt)の膜への共存を促進し、そこでPDK1がPKBを活性化する。PKBは、Ser9、またはSer21各々のリン酸化を介して、GSK3αおよび／またはGSK3βをリン酸化、およびそれにより阻害できる。次いで、GSK3の阻害がグリコーゲンシンターゼ活性の上方制御の引き金を引く。GSK3を阻害できる治療剤は、それ故に、インスリン刺激で見られるのと類似の、細胞性応答を誘発できる可能性がある。さらなるGSK3のインビボ基質は真核タンパク質合成開始因子2B(eIF2B)である。eIF2Bはリン酸化により不活化され、それ故にタンパク質生合成を抑制できる。GSK3の、例えば“ラパマイシンの哺乳動物標的”タンパク質(mTOR)の不活化による阻害は、それ故に、タンパク質生合成を上方制御できる。最後に、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ活性化タンパク質キナーゼ1(MAPKAPK1またはRSK)のようなキナーゼによるGSK3のリン酸化を通るマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)経路を介したGSK3活性の制御についてのいくつかの証拠がある。これらのデータはGSK3活性が分裂促進的、インスリンおよび／またはアミノ酸刺激により調節され得ることを示唆する。

【0054】

GSK3βが脊椎動物Wntシグナリング経路における重要な要素であることも示されている。この生化学的経路は、正常胚発生のために必須であることが示されており、正常組織で細胞増殖を制御する。GSK3はWnt刺激に応答して阻害されるようになる。これは、アキシン、大腸腺腫症(APC)遺伝子産物およびβ-カテニンのようなGSK3基質の脱リン酸化に至り得る。Wnt経路の異常制御は多くの癌と関連している。APC、および／またはβ-カテニンにおける変異は結腸直腸癌および他の腫瘍で一般的である。

β -カテニンはまだ細胞接着に重要であることも示されている。それ故に、GSK3はまたある程度細胞性接着過程も調節し得る。ここで既に述べた生化学的経路とは別に、サイクリンD1のリン酸化を介した細胞分裂の制御における、転写因子、例えばc-Jun、CCAAT/エンハンサー結合タンパク質 α (C/EBP α)、c-Mycおよび/または他の基質、例えば活性化T細胞の核因子(NFATc)、熱ショック因子-1(HSF-1)およびc-AMP応答エレメント結合タンパク質(CREB)のリン酸化におけるGSK3の関与を示すデータもある。GSK3はまた、組織特異的ではあるが、細胞性アポトーシスにおいて役割を有するようにも見える。アポトーシス促進性機構を介した細胞性アポトーシスの制御におけるGSK3の役割は、神経細胞アポトーシスが起こり得る医学的狀態に特に関連する。これらの例は頭部外傷、卒中、癲癇、アルツハイマーおよび運動神経疾患、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、およびピック病である。インビトロで、GSK3は微小管関連タンパク質Tauを過剰リン酸化できることが示されている。Tauの過剰リン酸化はその微小管への正常な結合を妨害し、そしてまた細胞内Tauフィラメントの形成に至り得る。これらのフィラメントの進行性の蓄積は、最終的な神経機能不全および変性に至ると考えられる。GSK3の阻害を介したTauリン酸化の阻害は、それ故に、神経変性効果の限定および/または予防の手段を提供し得る。

10

【0055】

C-Abl

BCRコード配列を切断型c-abl遺伝子に融合させる染色体転座事象は、c-ablのチロシンキナーゼ活性を非常に増加させ、全慢性骨髄性白血病(CML)患者の95%におけるトランスフォーミング・エージェントである。この転座は染色体9と22の間で起こり、変化した染色体22、フィラデルフィア(Ph+)染色体をもたらし、これは細胞遺伝学的方法で区別できる。BCRおよびAbl遺伝子配列の融合は、Bcr-Abl遺伝子産物のオリゴマー化、トランス-自己リン酸化および活性化の増加に終わる。c-ablタンパク質の自己阻害ドメインもまたこの遺伝子融合の結果消える。c-ablの細胞内局在化もこの遺伝子融合の結果影響を受ける。Bcr-Ablの発癌性効果は複雑であるが、Ras、ErkおよびJun経路の活性化を介したG1からS期への移行の誘導が関与すると考えられている。Bcr-AblはまたPI3K/Akt経路を介した細胞生存にも影響する。Bcr-Ablの発癌性効果は、動物モデルにおいて証明されており、それはBcr-Ablタンパク質がマウスにおいてCML症状を確立できることを示す。

20

30

【0056】

CMLは致命的疾患であり、それは3段階を経て進行する：慢性期、移行期、および急性転化期。CMLは、初期段階では、高分化型好中球の増殖により特徴付けられる。この疾患が進行するに連れて、過剰な数の骨髄性またはリンパ系前駆細胞が産生される。この疾患の慢性期は数年続き得て、その後、複数のさらなる遺伝的変異により特徴付けられる急性転化期に進む。CMLは主として成人に影響し、本疾患が顕在化した後、5年の平均寿命を有する。CMLは、初期相ではc-ablのATP競合的阻害剤であるイマチニブ(Gleevec)による処置が成功している。この医薬についてフェーズI臨床試験で95%寛解率が証明された。イマチニブに対する永続性の応答が慢性期のCML患者で観察されているが、しかしながら急性転化期における寛解は2-6ヶ月しか続かない。不運なことにCML患者におけるイマチニブに対する獲得耐性の発症は、15%/年ほども高いと推算される。

40

【0057】

BCR-ABLにおけるキナーゼドメイン変異は、イマチニブに対する獲得耐性の最も一般的な機構であり、症例の50%-90%で起こる。イマチニブ耐性のこの最も一般的な原因は、イマチニブ結合に直接的または間接的に影響する、c-ablキナーゼドメインにおける点突然変異を介する。25種を超える異なるAblキナーゼドメイン変異がイマチニブ処置CML患者で同定されており、イマチニブに対する臨床的耐性と関連する(Hematology Shah 2005(1):183)。これらの変異はイマチニブに対して種々の程度の感受性

50

を有する。イマチニブは、不活性な、または閉じた構造の A B L キナーゼドメインと結合し、結合により該タンパク質に種々の構造的変化を誘発することが示されている。いくつかの耐性関連変異が、直接イマチニブとの接触に関連するアミノ酸位置で起きるが、大多数はキナーゼドメインがイマチニブが結合する特異的構造を採ることができないように見える。いくつかの変異は僅かな耐性にしか関与せず、その結果、いくつかの症例で投与量増加が応答を回復することが予測されることを示す試験がある。第二世代 B C R - A B L 阻害剤(例えば B M S 3 5 4 8 2 5、AMN-107)との併用投与は、多くのイマチニブ耐性 c - a b l 変異体を有効に阻止することが示されている。しかしながら最大のイマチニブ耐性 c - a b l 変異、T 3 1 5 I に対して有効性が示されている薬剤は病院に存在しない。

【0058】

フィラデルフィア染色体もまた急性リンパ芽球性白血病(A L L)の形態において見られる。この形態の A L L は、C M L と同じ染色体および分子機構による可能性が非常に高いように見える。

【0059】

F M S 様チロシンキナーゼ 3 (F L T 3)

F L T 3 (短形態(for) f m s 様チロシンキナーゼ 3)は、血小板由来増殖因子(P D G F)、コロニー刺激因子 1 (C S F 1)、および K I T リガンド(K L)の受容体と構造的に関連するクラス III 受容体チロシンキナーゼ(R T K)である。F L T 3 は、キナーゼインサートと呼ばれる特異的親水性挿入により 2 つに分かれた細胞内チロシンキナーゼドメインを含む。

【0060】

F L T 3 およびその特異的リガンド F L T 3 - リガンド(F L)は、造血前駆細胞の制御において役割を有し、多分化能、骨髄性および B - リンパ系前駆細胞に対応する C D 3 4 陽性骨髄細胞を含む造血細胞、および単球細胞上に発現される。

【0061】

F L T 3 の活性化変異は、急性骨髄性白血病において最も頻繁に観察される変異の一つである。この最も頻繁な変異は、長さ変異(L M)または遺伝子内縦列重複(I T D)と呼ばれ、エキソン 1 1 に属するおよびある場合イントロン 1 1 およびエキソン 1 2 を含む重複配列またはインサートからなる。

【0062】

F L T 3 遺伝子の遺伝子内縦列重複および／または挿入および、稀に、欠失は、全急性骨髄性白血病(A M L)の 2 0 - 2 5 % および 5 - 1 0 % 骨髄異形成症候群(M D S)およびある場合急性リンパ芽球性白血病(A L L)のに関与する。

【0063】

F L T 3 タンパク質のこの変異は、負の制御ドメインの破壊のために、チロシンキナーゼ活性の構成的活性化を引き起こす。この活性化は、r a f - M E K - E R K 経路を含むいくつかの増殖因子依存性経路の刺激に至り、白血病細胞の増殖および生存に貢献する。それ故に、F L T 3 のキナーゼ活性の阻害は、F L T 3 活性に依存する上記のような疾患の有効な処置であろう。

【0064】

3 - ホスホイノシチド依存性タンパク質キナーゼ 1 (P D K 1)

3 - ホスホイノシチド依存性タンパク質キナーゼ 1 (P D K 1)は、タンパク質キナーゼの A G C サブファミリーに属する多くのキナーゼの制御において重要な役割を有する(A lessi, D. et al., Biochem. Soc. Trans, 29, p1-14, 2001)。これらは、タンパク質キナーゼ B (P K B / A K T)、p 7 0 リボソーム S 6 キナーゼ(S 6 K)(Avruch, J. et al., Prog. Mol. Subcell. Biol., 2001, p115-154, 2001)および p 9 0 リボソーム S 6 キナーゼ(Frodin, M. et al., EMBO J., 19, p2924-2934, 2000)を含む。血清およびグルココルチコイド制御キナーゼ(S G K)のキナーゼ活性はまた P D K - 1 によりリン酸化され、活性化される。他の可能性のある基質はタンパク質キナーゼ C、c A M P 依存性タンパク質キナーゼ(P K A)、P R K 1 およびタンパク質キナーゼ G を含む。

10

20

30

40

50

【0065】

P D K 1 仲介シグナリングは、インスリンおよび増殖因子に応答して、および細胞の細胞外マトリックスへの付着の結果(インテグリンシグナリング)、活性化される。活性化されたら、これらの酵素は、細胞生存、増殖、増殖およびグルコース制御のような制御過程に重要な役割を有するキー制御タンパク質をリン酸化することにより多くの多様な細胞性事象を仲介する(Lawlor, M.A. et al., J. Cell Sci., 114, p2903-2910, 2001)(Lawlor, M.A. et al., EMBO J., 21, p3728- 3738, 2002)。それ故に、P D K - 1 阻害剤は糖尿病および癌のような疾患の新規治療的処置を提供し得る。

【0066】

P D K 1 は、N末端触媒ドメインおよびC末端プレクストリン相同(P H)ドメインを有する556アミノ酸タンパク質であり、それはその基質を、これらのキナーゼをそれらの活性化ループでリン酸化することにより活性化する(Belham, C. et al., Curr. Biol., 9, pR93-96, 1999)。前立腺およびN S C Lを含む多くのヒト癌は、P T E N変異またはあるキー制御タンパク質の過剰発現のような多くの異なる遺伝的事象に起因する上昇したP D K 1シグナリング経路機能を有する[(Graff, J.R., Expert Opin. Ther. Targets, 6, p103-13, 2002), (Brognard, J., et al., Cancer Res., 61 p3986-97, 2001)]。癌を処置する可能性のある機構としてのP D K 1の阻害は、P T E N陰性ヒト癌細胞株(I J 8 7 M G)へのP D K 1に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドのトランスフェクションにより証明された。得られたP D K 1タンパク質レベル低下は細胞増殖および生存をもたらした(Flynn, P., et al., Curr. Biol., 10, p1439-42, 2000)。それ故に、P D K - 1 阻害は、癌治療の魅力的標的を提供し得る。

【0067】

非刺激細胞では不活性形態で大部分存在するP K B / A K TのP D K - 1 仲介リン酸化は、本酵素を触媒として活性な形態に変換する。これは、A K T 2のスレオニン-309およびA K T 1のスレオニン(theonine)-308でのA K Tの活性化ループドメインのリン酸化を介して起こる。A K Tは、正常、非刺激細胞で活性化の低い、基底レベルを示すが、A K Tは、腫瘍細胞においてしばしば構成的に活性化されるようになる。これは、種々のシグナリング分子の上方制御を介して、または、P 1 - 3キナーゼ、増殖因子受容体(例えば、E G F Rファミリーメンバー)、R a s、S r c、およびB C R - A B L活性化のようなA K Tの活性化を促進できる、癌細胞において一般的に見られる発癌性(oncogenic)変異を介して起こる。腫瘍サプレッサーP T E Nの欠損は、癌細胞における非常に増加したA K T活性の他の手段である(Besson, A. et al., Eur. J. Biochem. (1999), Vol. 263, No. 3, pp. 605-611)。P T E N変異またはP T E Nタンパク質の下方制御が多数の腫瘍および癌細胞株で見られる。P T E Nは、ホスファチジルイノシトール3, 4, 5-トリスホスフェートおよびホスファチジルイノシトール3, 4-ビスホスフェートのようなP 1 - 3キナーゼの産物からD - 3ホスフェートを除去するホスファターゼである(Myers, M. P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998), Vol.95, No. 23, pp.13513-13518; Stambolic, V. et al., Cell (1998), Vol. 95 p29-39)。P T E Nの欠損は、それ故、P 1 - 3キナーゼの産物の増加およびA K Tの構成的活性化の促進の作用を有する。非常に上方制御されたA K Tレベルを有する癌は、P D K - 1 / A K T経路阻害剤の効果にとりわけ感受性であり得る。

【0068】

それ故、P D K 1は成長、増殖および生存を含む多くの細胞性機能を制御するP I 3 Kシグナリング経路の重要なメディエーターである。その結果、この経路の阻害は癌進行のための多くの決定的要求に影響し、従ってP D K 1阻害剤は広範囲のヒト癌の増殖に影響を有する。

【0069】

血管内皮細胞増殖因子(V E G F R)

慢性増殖性疾患は、しばしば、深在性の血管形成を伴い、それは炎症性および／または増殖性状態に貢献できまたはそれを維持でき、またはそれは血管の侵襲性増殖を介して組

10

20

30

40

50

組織破壊に至る(Folkman, EXS, 79, 1-81(1997);Folkman, Nature Medicine, 1, 27-31(1995);Folkman and Shing, J. Biol. Chem., 267, 10931(1992))。

【0070】

血管形成は、一般に、新規なまたは代替血管の発生、または血管新生を記載するために使用する。それは必要であり、そして生理学的に正常な過程であり、それにより脈管構造が胚で確立される。血管形成は、一般に、排卵、月経および創傷治癒の部位を例外として、ほとんどの正常成体組織で起こらない。しかしながら、多くの疾患は永続性のそして制御されない血管形成により特徴付けられる。例えば、関節炎において、新規毛細血管が関節に侵入して軟骨を破壊する(Colville-Nash and Scott, Ann. Rhum. Dis., 51, 919(1992))。糖尿病において(および多くのことなる眼疾患において)、新血管は斑または網膜または他の眼構造に侵入し、失明を引き起こし得る(Brooks, et al., Cell, 79, 1157 (1994))。アテローム性動脈硬化症の過程は血管形成と関連する(Kahlon, et al., Can. J. Cardiol., 8, 60(1992))。腫瘍増殖および転移は血管形成依存性であることが判明している(Folkman, Cancer Biol, 3, 65 (1992); Denekamp, Br. J. Rad., 66,181 (1993); Fidler and Ellis, Cell, 79,185 (1994))。

10

【0071】

腫瘍な疾患における血管形成の関与の認識は、血管形成の阻害剤を同定および開発するための研究を伴っている。これらの阻害剤は、一般に、血管新生シグナルによる内皮細胞の活性化；分解酵素の合成および放出；内皮細胞移動；内皮細胞の増殖；および毛細小管(capillary tubules)の形成のような血管形成カスケードにおける別個の標的に応答して分類される。それ故に、血管形成は多くの段階で起こり、これらの種々の段階で血管形成の遮断に作用する化合物の発見および開発のための試みが進行中である。

20

【0072】

多様な機構により作用する血管形成阻害剤が、癌および転移(O'Reilly, et al., Cell, 79, 315(1994);Ingber, et al., Nature, 348, 555(1990))、眼疾患(Friedlander, et al., Science, 270,1500(1995))、関節炎(Peacock, et al., J. Exp. Med., 175, 1135(1992);Peacock et al., Cell. Immun., 160,178(1995))および血管腫(Taraboletti, et al., J. Natl. Cancer Inst., 87, 293(1995))のような死胃管に有益であることを教示する刊行物がある。

【0073】

受容体チロシンキナーゼ(RTK)は、細胞の原形質膜を通る生化学的シグナルの伝達に重要である。これらの経膜分子は、特徴的に原形質膜中のセグメントを介して細胞内チロシンキナーゼドメインに接続する細胞外リガンド結合ドメインからなる。リガンドの受容体への結合が受容体関連チロシンキナーゼ活性をもたらし、それが受容体および他の細胞内タンパク質両方の上のチロシン残基のリン酸化を引き起こし、種々の細胞性応答に至る。今日まで、アミノ酸配列相同により定義された少なくとも19種の異なるRTKサブファミリーサブファミリーが同定されている。

30

【0074】

ポリペプチドである血管内皮細胞増殖因子(VEGF)は、インビトロで内皮細胞に分裂促進的であり、インビボで血管新生応答を刺激する。VEGFはまた不適切な血管形成にも関連している(Pinedo, H.M., et al., The Oncologist, 5(90001), 1-2(2000))。VEGFR(s)は、タンパク質チロシンキナーゼ(PTK)である。PTKは、細胞機能に関与するタンパク質における特異的チロシン残基をリン酸化し、そうして細胞増殖、生存および分化を制御する(Wilks, A.F., Progress in Growth Factor Research, 2, 97-111 (1990); Courtneidge, S.A., Dev. Suppl.,57-64 (1993); Cooper, J.A., Semin. Cell Biol., 5(6), 377-387 (1994); Paulson, R.F., Semin. Immunol., 7(4), 267-277 (1995); Chan, A.C., Curr. Opin.Immunol., 8(3), 394-401 (1996))。

40

【0075】

VEGFに対する3種のPTK受容体が津お手胃されている：VEGFR-1(Flt-1)；VEGFR-2(Flk-1またはKDR)およびVEGFR-3(Flt-4)。

50

これらの受容体は血管形成に関与し、シグナル伝達に参加する(Mustonen, T., et al., J. Cell Biol., 129, 895-898 (1995))。

【0076】

特に興味深いのは、主に内皮細胞に発現される経膜受容体 PTK である VEGFR-2 である。VEGF による VEGFR-2 の活性化は、腫瘍血管形成を開始するシグナル伝達経路における重要な段階である。VEGF 発現は腫瘍細胞に構成的であり、またある種の刺激に応答して上方制御され得る。一つのこのような刺激は低酸素症であり、そこで、VEGF 発現は腫瘍および関連宿主組織両方で上方制御される。VEGF リガンドは、VEGFR-2 を、その細胞外 VEGF 結合部位との結合により活性化する。これは、VEGFR の受容体二量体化および VEGFR-2 の細胞内キナーゼドメインでのチロシン残基の自己リン酸化に至る。キナーゼドメインはホスフェートを ATP からチロシン残基へ移動させるために作動し、それ故に VEGFR-2 の下流にシグナリングタンパク質のための結合部位を提供し、最終的に血管形成の開始をもたらす(McMahon, G., The Oncologist, 5(90001), 3-10(2000))。

【0077】

VEGFR-2 のキナーゼドメイン結合部位での阻害は、チロシン残基のリン酸化を遮断し、血管形成の開始を妨害するように働く。

【0078】

血管形成は、血管新生因子と呼ばれる種々のサイトカインが仲介する新規血管形成の生理的過程である。固形腫瘍におけるその異常生理的役割の可能性は30年以上徹底的に研究されているが、慢性リンパ性白血病(CLL)および他の悪性血液学的障害における血管形成の増強は比較的最近認識された。増加した血管形成レベルは、CLL の患者の骨髄およびリンパ節両方で、種々の実験方法により証明されている。この疾患の病態生理学における血管形成の役割はまだ完全には解明されていないが、実験データは、数種の血管新生因子が疾患進行に役割を有することを示唆する。血管形成の生物学的マーカーは、また、CLL の予後と関連することも示された。これは、VEGFR 阻害剤が CLL のような白血病の患者にも有益であり得ることを示す。

【0079】

ヤヌスキナーゼ(JAK)

ヤヌスキナーゼ(JAK)は、4種の既知の哺乳動物ファミリーメンバー、JAK1、JAK2、JAK3 および TYK2 から成り、細胞内チロシンキナーゼである。JAK-STAT 経路は、特異的膜結合受容体を介して活性化される。サイトカインおよび増殖因子が結合すると、JAK が、受容体の細胞内ドメインに補充され、シグナル伝達性転写因子(STAT)を含む細胞質タンパク質をリン酸化する。特定のサイトカイン受容体は、JAK および STAT タンパク質の異なるペアを補充および活性化する。STAT はリン酸化により二量体化され、核移行後に直接転写を活性化する。

【0080】

JAK2 は、エリスロポエチン(EPO)により活性化される一次的チロシンキナーゼであり、決定的赤血球新生に必須である(Parganas et al., Cell1998;93(3):385-95)。

【0081】

JAK2 活性の脱制御をもたらす点突然変異のような機構を介する JAK-STAT 経路の構成的活性化は、リガンド非依存性生存および過感受性をもたらすことが示されており、ある種の白血病細胞で見られている(Levine et al., 2005;Jelinek., 2005;Staerk et al 2005)。

【0082】

チロシンキナーゼ JAK2 における活性化変異は、真性多血症、本態性血小板血症および骨髄線維症を伴う骨髄性異形成において見られている(Levine et al., Cancer Cell 2005; 7, 387-97)。JAK2 変異 1849G>T は急性白血病では稀であるが、CMML、フィラデルフィア染色体陰性 CMML、および巨核球性白血病において見ることができる(Jelinek, Blood 2005;106:3370-3)。慢性骨髄単球性白血病(CMML)は2タイプ含む：C

10

20

30

40

50

MM Lと呼ばれる成人タイプおよび若年性骨髄単球性白血病(J M M L)または若年性慢性骨髄性白血病(J C M L)と呼ばれる小児白血病の形。C M M L白血病は骨髄性白血病に特徴的な特性を有する。過去には、C M M Lは骨髄異形成症候群(M D S)の一タイプに分類され、そう呼ばれていたこともある。C M M Lは“典型的”慢性骨髄性白血病よりも急速に進行し、そして急性骨髄単球性白血病として知られる急性白血病のタイプよりもゆっくり進行する。若年性骨髄単球性白血病は成人C M M Lといくつかの点で異なる。

【0083】

骨髄増殖性障害(M P D ; (真性多血症、本態性血小板血症、特発性骨髄線維症)患者の高い割合(> 50%)が、J A K 2のJ H 2キナーゼ様ドメインにおける優性機能獲得型V 6 1 7 F変異を担持する。真性多血症(P V)患者の大多数が、J A K 2のシュードキナーゼドメインに独特な体細胞変異(V 6 1 7 F)を担持し、それは構成的シグナリングに至る(Staerk et al, J. Biol. Chem, 10.1074/jbc.C500358200)。この変異はキナーゼ活性の脱制御、およびそれ故に構成的チロシンリン酸化活性に至る。種々の研究でのV 6 1 7 F変異の発生率は、真性多血症で65-97%、本態性血小板血症患者で41-57%、および特発性骨髄線維症患者で23-95%の範囲である。M P Dにおいて、この変異はほとんどの患者でヘテロ接合性であり、少数の集団でのみホモ接合性である。有糸分裂組換えは恐らく9 p L O Hおよびヘテロ接合性からホモ接合性への移行の両方を引き起こす。同じ変異がまた、大まかに、P h陰性非定型C M Lの20%、C M M Lの10%以上、巨核球性A M L(A M L M 7)患者の約15%、および若年性骨髄単球性白血病(J M M L)患者の1/5で見られた。V 6 1 7 F変異は、骨髄性系列の造血器腫瘍に排他的に起こるように見える。

【0084】

J A K 2は、真性多血症(P V)、本態性血小板血症(E T)、および骨髄性異形成(M M M)を伴う骨髄線維症を含む、古典的、B C R / A B L陰性M P Dにおける新規体細胞点突然変異(コドン617でのバリンからフェニルアラニンへの置換をもたらず、エキソン12のヌクレオチド1849でのG-CからT-Aへの塩基転換; J A K 2 V 6 1 7 F)として記載されている(Blood, 15 November 2005, Vol. 106, No. 10, pp. 3335-3336)。P V(65%-97%)、E T(23%-57%)、およびM M M(35%-57%)におけるJ A K 2 V 6 1 7 Fのかなり高い発生率を報告した最初の研究の波に続いて、その後の研究は、非定型M P Dの一つのスペクトルならびに骨髄異形成症候群(M D S)における、相当低い頻度ではあるが(3%-33%)、同じ変異の発生を開示している。後者の研究の一つにおいて、J A K 2 V 6 1 7 Fおよび、B C R / A B LおよびF I P 1 L 1 - P D G F R Aを含む他の発癌性キナーゼ変異が相互に排他的な事象であることが示された。

【0085】

チェックポイントキナーゼ1(C h k 1)およびチェックポイントキナーゼ2(C h k 2)

チェックポイントキナーゼ1(C h k 1)およびチェックポイントキナーゼ2(C h k 2)は、G 2 M境界でのD N A損傷チェックポイントに関与する非関連セリン/スレオニンキナーゼである(M. J. O'Connell et al, EMBO J., 1997, 16, 545-554)。C h k 1は、必須D N A損傷および複製チェックポイントキナーゼである。それは、D N A損傷過程中に誘発される、一本鎖D N Aの形成および他のD N A障害(および複製ストレス)に応答して、血管拡張性失調症変異およびR a d 3関連キナーゼ(A T R)によりリン酸化される。このリン酸化は、細胞がG 2で停止する能力と相関する(Walworth and Bernards 1996)。C h k 1は、サイクリン依存性キナーゼ(C D K)上の2個の不活性化ホスフェートの除去を阻害するC d c 2 5ホスファターゼをリン酸化し(Zeng et al, Nature, 1998, 395, 507-510)、細胞周期停止に至る。p 5 3依存性細胞周期停止およびアポトーシスを引き起こす、臨床で入手可能なD N A傷害剤は、p 5 3変異腫瘍細胞に対する効果が減少しているかもしれない。C h k 1活性がまたp 5 3陰性癌でも阻害されるならば、D N A損傷に応答してD N Aを停止および修復する全ての能力は無くなり、有糸分裂カタストロフおよびD N A傷害剤の効果の増強に至る(Koniaras et al., Oncogene 2001;20(51):7453-63.)。

【0086】

それ故にCHK1/2阻害とトポイソメラーゼ阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、DNA結合剤、シスプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、イリノテカン、フルダラビン、マイトマイシンCおよび放射線療法のようなDNAターゲティング剤の組合せは、現在の化学療法を回避するために癌細胞が使用する機構のいくつかに打ち勝つことにより有益であり得る。

【0087】

Chk2は、二本鎖破壊および血管拡張性失調症変異キナーゼ(ATM)を介して、DNA損傷チェックポイントにおいて同様に重要な役割を有する。Chk2阻害は、それ故、ある種の化学療法剤から正常な感受性組織を保護し得る。Chk1およびChk2へのターゲティングは、臨床において入手可能なDNA傷害剤の治療域を顕著に増やすであろう。

10

【0088】

FGFR

タンパク質チロシンキナーゼ(PTK)受容体の線維芽細胞増殖因子(FGF)ファミリーは、有糸分裂誘発、創傷治癒、細胞分化および血管形成、および発育を含む、生理的機能の多様なアレキサンダーを制御する。正常および悪性細胞両方の成長ならびに増殖は、自己分泌ならびに傍分泌因子として働くこれらの細胞外シグナリング分子の局所的濃度の変化により影響を受ける。自己分泌FGFシグナリングは、ステロイドホルモン依存性癌のおよびホルモン非依存性段階への進行において特に重要である(Powers, et al., Endocr. Relat. Cancer, 7, 165-197 (2000))。

20

【0089】

FGFおよびそれらの受容体はいくつかの組織および細胞株で上昇したレベルで発現され、過剰発現は悪性表現型に関与すると考えられる。さらに、多くの癌遺伝子は増殖因子受容体をコードする遺伝子について相同であり、ヒト膵臓癌におけるFGF依存性シグナリングの異常活性化の可能性がある(Ozawa, et al., Teratog. Carcinog. Mutagen., 21, 27-44(2001))。

【0090】

2種のプロトタイプメンバーは、酸性線維芽細胞増殖因子(aFGFまたはFGF1)および塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGFまたはFGF2)であり、今日まで、少なくとも20種の異なるFGFファミリーメンバーが同定されている。FGFに対する細胞性応答は、4タイプの1~4番の高親和性経膜タンパク質チロシンキナーゼ線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR1~FGFR4)を介して伝達される。リガンド結合により、本受容体は二量体化し、細胞内シグナルを伝達するために特異的細胞質チロシン残基を自己またはトランススリン酸化し、それが最終的に核転写因子エフェクターを制御する。

30

【0091】

FGFR1経路の破壊は、このキナーゼが、増殖中の内皮細胞に加えて多種の腫瘍で活性化されるため、腫瘍細胞増殖に影響するはずである。腫瘍関連脈管構造におけるFGFR1の過剰発現および活性化が、腫瘍血管形成におけるこれらの分子の役割を示唆する。

【0092】

線維芽細胞増殖因子受容体2は、酸性および/または塩基性線維芽細胞増殖因子、ならびにケラチン生成細胞増殖因子リガンドに高親和性を有する。線維芽細胞増殖因子受容体2は、また骨芽細胞増殖および分化中、FGFの強力な骨原性効果も伝達する。複合体機能的変化に至る線維芽細胞増殖因子受容体2における変異が、頭蓋縫合の異常骨形成(頭蓋骨癒合症)を誘発し、膜内骨形成におけるFGFRシグナリングの大きな役割を暗示する。例えば、早発性頭蓋縫合骨形成により特徴付けられるアペール(AP)症候群において、ほとんどの症例は線維芽細胞増殖因子受容体2において機能獲得を生じる点突然変異と関連する(Lemonnier, et al., J. Bone Miner. Res., 16, 832-845(2001))。

40

【0093】

アペール、クルーゾン、ジャクソン・ワイス、ベーレ・スティーブンソン回転状頭皮(cutis gyrata)、およびパイフェル症候群を含むヒト骨格発育におけるいくつかの重度の異

50

常は、線維芽細胞増殖因子受容体 2 における変異の発生と関連する。パイフェル症候群 (P S) の、全てではないにしても、ほとんど症例が、線維芽細胞増殖因子受容体 2 遺伝子のデ・ノボ変異によりまた誘発され (Meyers, et al., Am. J. Hum. Genet., 58, 491-498 (1996); Plomp, et al., Am. J. Med. Genet., 75, 245-251 (1998))、そして、線維芽細胞増殖因子受容体 2 における変異が、リガンド特異性を支配する基本的な役割の一つを破壊することが最近示された。すなわち、線維芽細胞増殖因子受容体の 2 つの変異スプライシング型、F G F R 2 c および F G F R 2 b が非定型 F G F リガンドに結合し、活性化する能力を獲得している。リガンド特異性のこの損失は異常シグナリングに至り、これらの疾患症候群の重篤な表現型が、線維芽細胞増殖因子受容体 2 の異所性リガンド依存性活性化に由来することを示唆する (Yu, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 97, 14536-14541 (2000))。 10

【0094】

染色体転座または点突然変異のような F G F R 3 受容体チロシンキナーゼの遺伝的異常は、異所性に発現されたまたは脱制御された、構成的に活性な、F G F R 3 受容体をもたらす。このような異常は、膀胱、肝細胞性、口腔扁平細胞癌腫および頸部癌腫における多発性骨髄腫の一部と関連する (Powers, C.J., et al., Endocr. Rel. Cancer, 7, 165 (2000), Qiu, W., et al., World Journal Gastroenterol, 11(34) 2005)。従って、F G F R 3 阻害剤は多発性骨髄腫、膀胱および頸部癌腫の処置に有用である。

【0095】

そのようなものとして、本化合物は、特に血管形成を阻害することにより、新生物および腫瘍における増殖を阻止しまたはアポトーシスを誘発する手段の提供に有用である。本化合物は、癌のような増殖性障害の処置に有用である。特に受容体チロシンキナーゼの活性化変異または受容体チロシンキナーゼの上方制御を伴う腫瘍は、特に本阻害剤に感受性であり得る。ここに開示した具体的 R T K の何らかのアイソフォームの活性化変異を有する患者はまた、本 R T K 阻害剤での処置が特に有益であることも判明し得る。 20

【0096】

F G F R 4 過剰発現は前立腺および甲状腺癌腫両方の悪い予後と関連している (Ezzat, S., et al. The Journal of Clinical Investigation, 109, 1 (2002), Wang et al. Clinical Cancer Research, 10 (2004))。加えて、生殖系列多型 (G l y 3 8 8 A r g) が肺、乳房、結腸および前立腺癌発生率の増加と関連する (Wang et al. Clinical Cancer Research, 10 (2004))。 30

【0097】

最近の研究は、古典的小葉癌腫 (C L C) における F G F R 1 発現と腫瘍形成能の関連を示している。C L C は全乳癌の 10 - 15 % を占め、一般に、エストロゲン受容体発現は残ったまま p 5 3 および H e r 2 発現を欠く。8 p 1 2 - p 1 1 . 2 の遺伝子増幅が C L C 症例の ~ 50 % で証明されており、これは、F G F R 1 の発現増加と関連することがシメされた。F G F R 1 に対する s i R N A または該受容体の小分子阻害剤での予備試験は、この増幅を持つ細胞株が、特にこのシグナリング経路阻害に感受性であることを示した (Reis-Filho et al. Clin Cancer Res. 2006 12(22): 6652-6662)。 40

【0098】

線維性状態は、線維組織の異常なまたは過剰な沈着に由来する大きな医学的問題である。これは肝臓硬変、糸球体腎炎、肺線維症、全身性線維症、リウマチ性関節炎、ならびに自然の創傷治癒過程を含む多くの疾患で起こる。病的線維症の機構は完全には理解されていないが、線維芽細胞の増殖および細胞外マトリックスタンパク質 (コラーゲンおよびフィブロネクチンを含む) の沈着に関与する種々のサイトカイン (腫瘍壊死因子 (T N F)、線維芽細胞増殖因子 (F G F)、血小板由来増殖因子 (P D G F) およびトランスフォーミング増殖因子ベータ (T G F β) の作用に由来すると考えられる。これは組織構造および機能の変化および続く病理学に至る。

【0099】

多くの前臨床試験が、肺線維症の前臨床モデルにおける線維芽細胞増殖因子上方制御を 50

証明している(Inoue, et al., 1997 & 2002; Barrios, et al., 1997))。TGF β 1およびPDGFは、線維形成性過程に関与することが報告されており(Atamas & White, 2003によりレビュー)、さらにFGFの上昇および続く線維芽細胞増殖の増加が増加したTGF β 1に応答し得ることを示唆する刊行物もある(Khalil, et al., 2005)。線維性状態におけるこの経路の治療的関連の可能性は、報告されている特発性肺線維症(IPF)におけるピルフェニドンの臨床効果により示唆される(Arata, et al., 2005)。

【0100】

特発性肺線維症(別名原因不明線維化肺肺炎)は、肺の瘢痕が関与する進行性の状態である。徐々に、肺の気嚢が線維性組織に置き換わり、それが厚くなり、酸素を血流中に送るこの組織の能力の不可逆性損失をもたらす。本状態の症状は、息切れ、慢性乾性咳、疲労、胸部痛および急激な体重減少に至る食欲減退である。本状態は非常に重症であり、5年後50%死亡率である。

10

【0101】

RET

Ret癌原遺伝子は、末梢および中枢神経系および腎臓を含む種々の組織の発育中に発現される受容体チロシンキナーゼである。retヌル・マウスに存在する異常は、Retが、腸ニューロンから後腸への移動および神経支配、および腎臓発意期中の尿管芽上皮の増殖および分枝に重要であることを示唆する(Nature 367, 380-383, 1994)。

【0102】

RET受容体チロシンキナーゼの変異は、種々の疾患の表現型異質性の古典的例を提供する。RETの機能獲得型変異はヒト癌と関連し、特に遺伝性および非遺伝性甲状腺癌を引き起こす。RETのチロシンキナーゼドメインを異種性遺伝子パートナーと並列させる遺伝子再編成は、甲状腺の散発性乳頭癌腫(PTC)において見られる。これらの再編成は、キメラRET/PTC癌遺伝子を産生する。生殖系列癌において、RETの点突然変異は、多発性内分泌新生物タイプ2(MEN 2Aおよび2B)および家族性髄様甲状腺癌腫(FMTC)を担う。MEN 2変異およびPTC遺伝子再編成の両方ともRETの内因性チロシンキナーゼ活性を増強し、最終的に、RETの下流の標的を活性化する。

20

【0103】

それ故に、RETの体細胞遺伝子再編成は、乳頭甲状腺癌腫(PTC)および多発性内分泌新生物(MEN)タイプ2Aおよび2Bおよび家族性髄様甲状腺癌腫(FMTC)における生殖系列点突然変異に見られる。逆に、機能喪失型変異は、腸管神経系先天奇形であるヒルシュスプルング疾患の発症を担う(Naoya Asai et al, Pathology International, Volume 56 Page 164, April 2006)。

30

【0104】

Eph

受容体チロシンキナーゼ(RTK)の最大サブファミリーであるEphファミリー、およびそれらのリガンド(エフリン)は、生理的および病的血管過程に重要な役割を有する。Eph(受容体)およびエフリン(リガンド)の両方とも2つのグループ、AおよびBサブファミリーに分けられる(Eph Nomenclature Committee, 1997)。エフリンリガンドのEph受容体への結合は、細胞-細胞相互作用に依存する。エフリンとEphの相互作用は、最近、双方向的シグナリングを介して機能することがシメされている。エフリンのEph受容体への結合は、Eph受容体の細胞質ドメインにおける特異的チロシン残基のリン酸化により開始する。Eph受容体結合にตอบสนองして、エフリンリガンドはまたチロシンリン酸化、いわゆる‘逆’シグナリングも受ける(Holland, S.J., et al., Nature, 383, 722-725 (1996); Bruckner et al, Science 275:1640-1643(1997))。

40

【0105】

Eph RTKおよびそれらのエフリンリガンドは、胚血管発育に重要な役割を有する。特異的Eph受容体およびリガンド(エフリン-B2を含む)の破壊は、血管リモデリング、組織化、および出芽の欠損をもたらす、胚死に至る(Wang, H.U., et al., Cell, 93: 741-753 (1998); Adams, R.H., et al., Genes Dev, 13, 295-306 (1999); Gale and Ya

50

ncopoulos, Genes Dev, 13, 1055-1066 (1999); Helbling, P.M., et al., Development, 127, 269-278 (2000)). E p h / エフリン系の協調した発現が胚血管構造の表現型を決定する: エフリン- B 2 は動脈内皮細胞(E C)に存在し、一方 E p h B 4 は静脈 E C に存在する(Gale and Yancopoulos, Genes Dev, 13, 1055-1066(1999);Shin, D., et al., Dev Biol, 230, 139-150(2001)). 最近、特異的 E p h およびエフリンの腫瘍増殖および血管形成への関与が暗示されている。

【 0 1 0 6 】

E p h およびエフリンは多くのヒト腫瘍で過剰発現することが判明している。特に、 E p h B 2 の役割が小細胞肺癌腫(Tang, X.X., et al., Clin Cancer Res, 5, 455-460(1999))、ヒト神経芽腫(Tang, X.X., et al., Clin Cancer Res, 5, 1491-1496(1999))および結腸直腸癌(Liu, W., et al., Brit. J. Canc., 90, 1620-1626(2004))で同定されており、 E p h B 2 を含む E p h およびエフリンの高発現レベルが、より攻撃的で転移性の腫瘍と相関することが判明している(Nakamoto, M. and Bergemann, A.D., Microsc. Res Tech, 59, 58-67(2002))。

【 0 1 0 7 】

結果として、 E p h B 2 の阻害は、特に過剰発現が起こるある種の腫瘍における、血管形成を破壊するために作用する。

【 0 1 0 8 】

先に記載の通り、また多様な機構で作用する血管形成阻害剤が、癌および転移(O'Reilly, et al., Cell, 79, 315(1994);Ingber, et al., Nature, 348, 555(1990))、眼疾患(Friedlander, et al., Science, 270,1500(1995))、関節炎(Peacock, et al., J. Exp. Med., 175, 1135(1992);Peacock et al., Cell. Immun., 160,178(1995))および血管腫(Taraboletti, et al., J. Natl. Cancer Inst., 87, 293(1995))のような疾患に有益であることを教示する刊行物もある。

【 0 1 0 9 】

S R C

S r c ファミリーキナーゼ(S F K)は9種のメンバーを含み、そのうち3種(S r c 、 F y n 、 Y e s)は遍在性に発現される。 S r c 自体、ヒト悪性腫瘍の病因である。 c - S r c の活性化変異体は、培養中のヒト細胞を形質変換でき、 S r c タンパク質発現および/または活性が上皮性癌で増加する。結腸癌において、隣接する正常粘膜に比べて S r c 活性の上昇が頻繁に起こる。さらに、 S r c 活性化は原発性腫瘍に比べて転移巣で頻繁に上昇しており、侵襲および転移において本タンパク質が役割を有する可能性を暗示する。さらに、 S r c 発現は疾患進行と強く相関する。同様に S r c 発現および活性化はまた正常組織と比べて、乳房、膵臓、食道、卵巣、肺、頭頸部および胃癌でも上昇する。

【 0 1 1 0 】

E G F R および P D G F R

悪性腫瘍は未制御細胞増殖の産物である。細胞増殖は、増殖促進性および増殖阻害性因子の間の繊細なバランスにより制御される。正常組織において、これらの因子の産生および活性は、臓器の正常な完全性および機能を維持する、制御および調節された方法で増殖している、異なる細胞をもたらす。悪性細胞は、この制御から逸脱している;自然のバランスは崩壊し(種々の機構を介して)、制御されず、異常細胞増殖が起こる。増殖の一つの駆動因子は上皮細胞増殖因子(E G F)であり、 E G F の受容体(E G F R)が、肺、乳房、前立腺、結腸、卵巣、頭頸部のものを含む多くのヒト固形腫瘍の発生および進行に関与している。 E G F R は4受容体、すなわち E G F R (H E R 1 または E r b B 1)、 E r b B 2 (H E R 2 / n e u)、 E r b B 3 (H E R 3)、および E r b B 4 (H E R 4) のファミリーのメンバーである。これらの受容体は、細胞膜に属する大タンパク質であり、各々特異的外部リガンド結合ドメイン、経膜ドメインおよび、チロシンキナーゼ酵素活性を有する内部ドメインを有する。 E G F が E G F R に結合したとき、それはチロシンキナーゼを活性化し、細胞の増殖および複製を引き起こす反応の引き金を引く。 E G F R は、 E G F の存在下で過度に分裂し得る多種の癌細胞の表面に異常に高レベルで見られることが判明し

ている。E G F R活性の阻害は、それ故、癌処置における化学療法的研究の標的である。このような阻害は、細胞表面上の標的E G F Rの、例えば抗体の使用による直接の相互作用、またはその後のチロシンキナーゼ活性の阻害により行い得る。

【0111】

E G F Rチロシンキナーゼ活性を標的とする医薬の例は、チロシンキナーゼ阻害剤ゲフィチニブおよびエルロチニブを含む。化学名4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリンを有するゲフィチニブは、非小細胞肺癌の処置に使用されており、乳および結腸直腸癌のようなE G F受容体を過剰発現する他の固形腫瘍に対しても現在開発中である。化学名N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリンを有するエルロチニブもまた非小細胞肺癌の処置に使用されており、膵臓癌のような種々の他の固形腫瘍の処置について開発中である。

10

【0112】

腫瘍発症に重要な他の増殖因子は、細胞表面チロシンキナーゼ受容体(P D G F R)を通してシグナル伝達し、成長、増殖、および分化を含む種々の細胞性機能を刺激する、ペプチド増殖因子のファミリーを構成する血小板由来増殖因子(P D G F)である。P D G F発現は、神経膠芽腫および前立腺癌腫を含む多くの種々の固形腫瘍において証明されている。チロシンキナーゼ阻害剤である、化学名4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-N-[4-メチル-3-[[4-(3-ピリジニル)-2-イルピリジニル]アミノ]-フェニル]ベンズアミドメタンスルホネートを有するメシル酸イマチニブはB c r-A b l腫瘍性タンパク質および細胞表面チロシンキナーゼ受容体c-K i tの活性を遮断し、それ自体、慢性骨髄性白血病および消化器間質性腫瘍の処置に承認されている。メシル酸イマチニブはまたP D G F Rキナーゼの強力な阻害剤であり、現在、慢性骨髄単球性白血病および多形神経膠芽腫の処置について、これらの疾患がP D G F Rにおける活性化変異の証拠に基づき、現在評価中である。加えて、化学名4-(4-(3-(4-クロロ-3(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェノキシ)-N2-メチルピリジン-2-カルボキサミドを有するソラフェニブ(BAY 43-9006)は、細胞増殖を阻害するためのR a fシグナリング経および腫瘍血管形成を阻害するためのV E G F R/P D G F Rシグナリングカスケードの両方を標的とする。ソラフェニブは、肝臓および腎臓癌を含む多くの癌の処置について治験中である。

20

30

【0113】

好酸球増加症候群のようなP D G F Rの活性化に依存する状態がある。P D G F R活性化はまた慢性骨髄単球性白血病(C M M L)を含む他の悪性腫瘍とも関連する。浸潤性皮膚腫瘍である隆起性皮膚線維肉腫である他の障害において、P D G F-Bリガンドをコードする遺伝子が関与する相互の転座はキメラリガンドの構成的分泌および受容体活性化をもたらす。P D G F Rの既知阻害剤であるイマチニブは、これら3種の疾患に対して活性を有する。

【0114】

式(I')の化合物

多様な式(I')の化合物が、以下に詳述する本発明の組合せ剤への適用が判明している。

40

【0115】

本発明の組合せ剤において使用するための式(I')の化合物は、それ故、ここに記載の化合物群(a)および(b)を含み、それ故に、W O 2 0 0 5 / 0 0 2 5 5 2 および W O 2 0 0 6 / 0 7 0 1 9 5 に記載された式(I')の化合物およびサブグループ、態様および実施例に対応するそれらに記載の化合物を含む(そこで定義の通りの)。式(I')の化合物の種々のサブグループ、態様および実施例を記載するP C T / G B 2 0 0 4 / 0 0 2 8 2 4 (W O 2 0 0 5 / 0 0 2 5 5 2)は本明細書に引用により包含し、W O 2 0 0 6 / 0 7 0 1 9 5 に記載された式(I')の化合物も同様である(その内容も引用により本明細書に包含させる)。

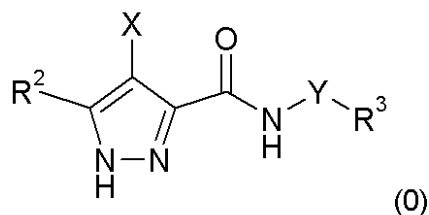
50

【0116】

副化合物

多様な副化合物が、以下に詳述する本発明の組合せ剤への適用が判明している。本発明の組合せ剤において使用するための副化合物は、式(0)：

【化1】



10

〔式中、

Xは基 $R^1 - A - NR^4$ - または5または6員炭素環式またはヘテロ環式環であり；
Aは結合、 SO_2 、 $C=O$ 、 NR^g ($C=O$) または $O(C=O)$ であり、ここで、 R^g は水素または所望によりヒドロキシまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビルであり；

Yは結合または1、2、または3炭素原子長のアルキレン鎖であり；

R^1 は水素；3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシ、 C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノおよび3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基から選択される1個以上の置換基で置換されていてよい C_{1-8} ヒドロカルビル基であり、ここで、該ヒドロカルビル基の炭素原子の1個または2個は所望によりO、S、NH、 SO 、 SO_2 から選択される原子または基で置換されていてよく；

R^2 は水素；ハロゲン； C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基であり；

R^3 は、水素および3～12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択され；そして

R^4 は水素または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基である。〕

を有するか、またはその塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物であり、ここで、本化合物は、WO 2005/012256 (PCT/GB 2004/003179) における式(0)およびそこで定義のその種々の可能な置換基、サブグループ、態様および実施例に対応する。

20

30

【0117】

補助的化合物

多様な所望による補助的(auxiliary)化合物を、以下に詳述する通り、本発明の組合せ剤とさらに組み合わせてよい。所望による補助的化合物は、抗癌剤であり得る。

【0118】

本発明の組合せ剤において使用するために特に好ましい所望による補助的化合物は、チェックポイントターゲティング剤である(ここで定義の通り)。

40

【0119】

Du PontのWO 02/34721は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤として、インデノ[1,2-c]ピラゾール-4-オンの群を記載する。

【0120】

Bristol Myers SquibbのWO 01/81348は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤としての5-チオー、スルフィニルおよびスルホニルピラゾロ[3,4-b]ピリジンの使用を記載する。

【0121】

50

またBristol Myers SquibbのWO 0 0 / 6 2 7 7 8は、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の群を開示する。

【0 1 2 2】

CyclacelのWO 0 1 / 7 2 7 4 5 A 1は、2-置換4-ヘテロアリールピリミジンおよびそれらの製造、それらを含む医薬組成物およびサイクリン依存性キナーゼ(cdk)阻害剤としてのそれらの使用、および故に、癌、白血病、乾癬等のような増殖性障害の処置におけるそれらの使用を記載する。

【0 1 2 3】

AgouronのWO 9 9 / 2 1 8 4 5は、サイクリン依存性キナーゼ(cdk)、例えばCDK 1、CDK 2、CDK 4、およびCDK 6阻害のための4-アミノチアゾール誘導体を記載する。その発明はまたそのような化合物を含む医薬組成物の治療的または予防的使用および有効量のそのような化合物を投与することを含む悪性腫瘍および他の障害の処置方法にも関する。

【0 1 2 4】

AgouronのWO 0 1 / 5 3 2 7 4は、N含有ヘテロ環式基に結合したアミド-置換ベンゼン環を含み得る化合物群をCDKキナーゼ阻害剤として開示する。

【0 1 2 5】

WO 0 1 / 9 8 2 9 0 (Pharmacia & Upjohn)は、タンパク質キナーゼ阻害剤として3-アミノカルボニル-2-カルボキサミドチオフエン誘導体の群を開示する。その化合物は、多くのタンパク質キナーゼ活性を有すると記載されている。

【0 1 2 6】

AgouronからのWO 0 1 / 5 3 2 6 8およびWO 0 1 / 0 2 3 6 9は、サイクリン依存性キナーゼまたはチロシンキナーゼのようなタンパク質キナーゼの阻害を介して細胞増殖を仲介または阻害する化合物を開示する。このAgouron化合物は、インダゾール環の3位に直接またはCH=CHもしくはCH=N基を介して結合したアリールまたはヘテロアリール環を有する。

【0 1 2 7】

WO 0 0 / 3 9 1 0 8およびWO 0 2 / 0 0 6 5 1 (両方ともDu Pont Pharmaceuticals)は、トリプシン様セリンプロテアーゼ酵素、とりわけ第Xa因子およびトロンビン阻害剤であるヘテロ環式化合物の広範な群を記載する。その化合物は、抗凝血剤としてまたは血栓塞栓性障害の予防に有用であると述べられている。

【0 1 2 8】

US 2 0 0 2 / 0 0 9 1 1 1 6 (Zhu et al.)、WO 0 1 / 1 9 7 8およびWO 0 1 / 6 4 6 4 2は、各々、第Xa因子に対する活性を有するヘテロ環式化合物の多様な群を開示する。

【0 1 2 9】

WO 0 3 / 0 3 5 0 6 5 (Aventis)は、タンパク質キナーゼ阻害剤として広いベンゾイミダゾール誘導体の群を開示するが、CDKキナーゼまたはGSKキナーゼに対する活性は開示されていない。

【0 1 3 0】

WO 9 7 / 3 6 5 8 5およびUS 5, 8 7 4, 4 5 2 (両方Merck)は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤であるビヘテロアリール化合物を開示する。

【0 1 3 1】

WO 0 3 / 0 6 6 6 2 9 (Vertex)は、GSK-3阻害剤としてベンゾイミダゾリルピラゾールアミンを開示する。

【0 1 3 2】

WO 9 7 / 1 2 6 1 5 (Warner Lambert)は、15-リボキシゲナーゼ阻害剤としてベンゾイミダゾールを開示する。

【0 1 3 3】

WO 2 0 0 4 / 5 4 5 1 5 (SmithKline Beecham Corporation)は、トロンボポエチン模

10

20

30

40

50

倣物としてベンゾイミダゾールの群を開示する。

【0134】

WO 2004/41277 (Merck) は、アンドロゲン受容体モジュレーターとしてアミノベンゾイミダゾールの群を開示する。

【0135】

WO 2005/028624 (Plexxikon) は、タンパク質キナーゼに対する活性を有する化合物の分子スキフォールドを開示する。

【0136】

WO 2005/002552 (Astex Technology Limited) は、サイクリン依存性キナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 およびオーロラキナーゼの阻害剤としての活性を有する、それらのキナーゼが仲介する癌のような疾患状態および状態の処置において使用するための種々の式(I)の化合物を開示する。

10

【0137】

WO 2005/012256 (Astex Technology Limited) は、癌のような疾患状態および状態の処置において使用するための、種々のキナーゼの阻害剤としての活性を有する種々の式(0)の化合物を開示する。

【0138】

WO 2006/070195 (Astex Therapeutics Limited) は、サイクリン依存性キナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 およびオーロラキナーゼの阻害剤としての活性を有する、種々の式(I')の化合物を開示する。

20

【0139】

WO 2006/077424 (Astex Therapeutics Limited) は、細胞毒性化合物またはシグナリング阻害剤および式(0)の化合物の組合せ剤を開示する。

【0140】

WO 2006/077426 (Astex Therapeutics Limited) は、サイクリン依存性キナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 およびオーロラキナーゼの阻害剤としての活性を有する種々の式(0)の化合物を開示する。

【0141】

WO 2006/077416 (Astex Therapeutics Limited) は、サイクリン依存性キナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 およびオーロラキナーゼの阻害剤としての活性を有する、種々の式(I''')の化合物を開示する。

30

【発明の概要】

【0142】

発明の要約

第一の局面において、本発明は、副化合物および、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩およびクエン酸塩およびそれらの混合物から選択される塩である式(I')の化合物を含む(またはそれらから本質的になる)組合せ剤を提供する。

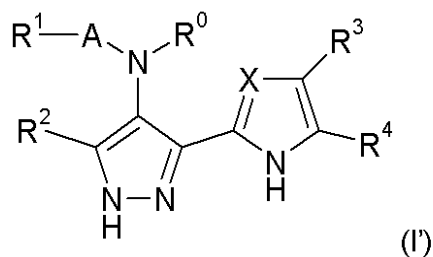
40

【0143】

他の局面において、本発明は、副化合物および以下のものである化合物を含む(またはそれらから本質的になる)組合せ剤を提供する：

(I) PCT/GB 2004/002824 (WO 2005/002552) における式(I)、および WO 2005/002552 に定義の通りのそのサブグループ、態様および実施例に対応し；そしてここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A および X は、PCT/GB 2004/002824 (WO 2005/002552) で定義の通りである式(I')：

【化 2】



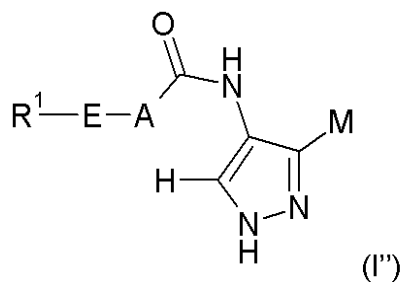
の化合物；または

10

【0144】

(II) 式 (I'')

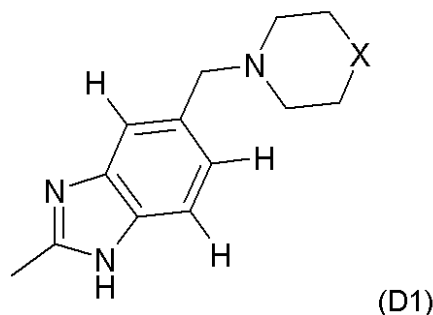
【化 3】



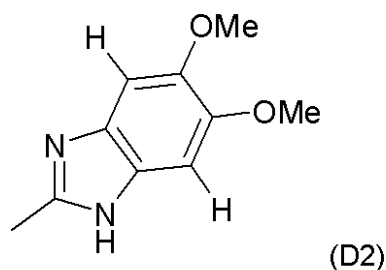
20

〔式中、Mは基 D 1 および基 D 2 ；

【化 4】



30



40

から選択され、ここで、：

【0145】

(A) Mが基 D 1 であるとき：

XはO、NHおよびNCH₃から選択され；Aは結合および基NR²から選択され、ここで、R²は水素またはメチルであり；Eは結合、CH₂、CH(CN)およびC(CH₃)₂から選択され；R¹は：

(i) 所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい3～5環員のシクロアルキル基；

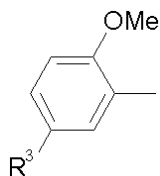
(ii) O、N、SおよびSO₂から選択される1個または2個のヘテロ原子環員を含む4

50

～6環員の飽和ヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は所望によりC₁～4アルキル、アミノまたはヒドロキシで置換されていてよい；但し非置換4-モルホリニル、非置換テトラヒドロピラン-4-イル、非置換2-ピロリジニル、および非置換および1-置換ピペリジン-4-イルを除く；

(iii) 式：

【化5】



(式中、(a) XがNHまたはN-CH₃であるとき、R³は塩素およびシアノから選択され；そして(b) XがOであるとき、R³はCNである)

の2,5-置換フェニル基；

(iv) 基C R⁶ R⁷ R⁸ (式中、R⁶およびR⁷は、各々水素およびメチルから選択され、そしてR⁸は水素、メチル、C₁～4アルキルスルホニルメチル、ヒドロキシメチルおよびシアノから選択される)；

(v) 所望によりメチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選択される1個または2個の置換基で置換されていてよいピリダジン-4-イル基；

(vi) 置換イミダゾチアゾール基(ここで、該置換基はメチル、エチル、アミノ、フッ素、塩素、アミノおよびメチルアミノから選択される)；および

(vii) 所望により置換されていてよい1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルまたは所望により置換されていてよい2,3-ジヒドロインドール-1-イル基(ここで、所望による置換基は、各々の場合、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁～4モノーおよびジアルキルアミノ、CONH₂またはCONH-C₁～4アルキルC₁～4アルキルおよびC₁～4アルコキシから選択され、ここで、C₁～4アルキルおよびC₁～4アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい)；

(viii) 所望によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁～4モノーおよびジアルキルアミノ、CONH₂またはCONH-C₁～4アルキル、C₁～4アルキルおよびC₁～4アルコキシから選択される1個または2個の置換基で置換されていてよい3-ピリジル(ここで、C₁～4アルキルおよびC₁～4アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい。但し化合物2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミドおよび2,6-ジメトキシ-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ニコチンアミドを除く)；

(ix) 所望によりハロゲン、シアノ、アミノ、C₁～4モノーおよびジアルキルアミノ、CONH₂またはCONH-C₁～4アルキルC₁～4アルキルおよびC₁～4アルコキシから選択される1個または2個の置換基で置換されていてよいチオモルホリンまたはそのS-オキシドまたはS,S-ジオキシド(ここで、C₁～4アルキルおよびC₁～4アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい)；および

【0146】

E-AがNR²であるとき、R¹はさらに以下から選択される：

(x) 2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2-メトキシフェニル、5-クロロ-2-メトキシフェニル、シクロヘキシル、非置換4-テトラヒドロピラニルおよびtert-ブチル；

(xi) 基NR¹⁰ R¹¹ (ここで、R¹⁰およびR¹¹は、各々C₁～4アルキルである

10

20

30

40

50

かまたは R^{10} および R^{11} は、 $NR^{10}R^{11}$ が所望により O、N、S および SO_2 から選択される第二のヘテロ原子環員を含んでよい 4～6 環員の飽和ヘテロ環式基を形成するように連結しており、ここで、該ヘテロ環式基は所望により C_{1-4} アルキル、アミノまたはヒドロキシで置換されていてよい)；

(xii) 所望によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 $CONH_2$ 、 $CONH-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよいピリドン(ここで、該 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい)；

E-A が $C(CH_3)_2NR^2$ または CH_2-NR^2 であるとき、 R^1 はさらに以下から選択される： 10

(xiii) 非置換 2-フリルおよび 2,6-ジフルオロフェニル；および

E-A が $C(CH_3)_2NR^2$ であるとき、 R^1 はさらに以下から選択される：

(xiv) 非置換フェニル；および

E が CH_2 であるとき、 R^1 はさらに以下から選択される：

(xv) 非置換テトラヒドロピラン-4-イル；および

【0147】

(B) M が基 D2 であるとき：

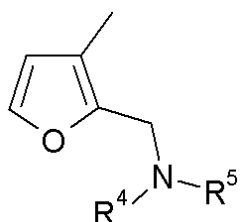
A は結合および基 NR^2 から選択され、ここで、 R^2 は水素またはメチルであり；

E は結合、 CH_2 、 $CH(CN)$ および $C(CH_3)_2$ から選択され； 20

R^1 は以下から選択され：

(xvi) 式：

【化 6】

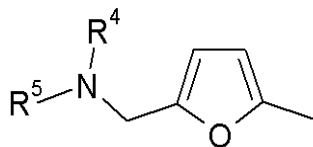


(式中、 R^4 および R^5 は同一または異なり、水素および C_{1-4} アルキルから選択されるか、または R^4 および R^5 は、 NR^4R^5 が所望により O、NH、NMe、S または SO_2 から選択される第二のヘテロ原子または基を含んでよい 5 または 6 員飽和ヘテロ環式基を形成するように連結し(該 5 または 6 員飽和環は、所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい)

の 2-置換 3-フリル基；

(xvii) 式：

【化 7】



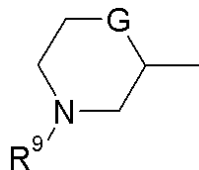
(式中、 R^4 および R^5 は同一または異なり、水素および C_{1-4} アルキルから選択されるか、または R^4 および R^5 は、 NR^4R^5 が所望により O、NH、NMe、S または SO_2 から選択される第二のヘテロ原子または基を含んでよい 5 または 6 員飽和ヘテロ環式基を形成するように連結し(該 5 または 6 員飽和ヘテロ環式基は、所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい；但し本化合物は 5-ピペリジン-1-イルメチル-フラン-2-カルボン酸[3-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミドで 50

はない)

の 5-置換 2-フリル基；

(xviii) 式：

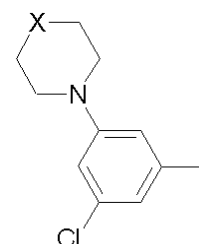
【化 8】



(式中、 R^9 は水素、メチル、エチルまたはイソプロピルであり；G は CH、O、S、S O、S O₂ または NH であり、本基は所望により C₁ - 4 ヒドロカルビル、ヒドロキシ、C₁ - 4 ヒドロカルビルオキシ、フッ素、アミノ、モノーおよびジ- C₁ - 4 アルキルアミノから選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されていてよく、ここで、C₁ - 4 ヒドロカルビルおよび C₁ - 4 ヒドロカルビルオキシ基は、各々所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、モノーまたはジ- C₁ - 4 アルキルアミノで置換されていてよい)；および

(xix) 式：

【化 9】



(式中、X は O、NH および NCH₃ から選択される)

の 3,5-二置換フェニル基；および

【0148】

(C) M が基 D 1 であり：

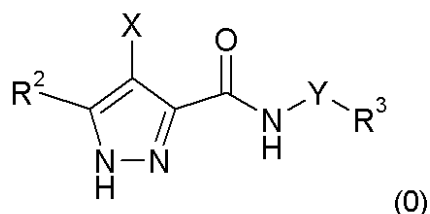
そして X は O であり；A は基 NR² であり、ここで、R² は水素であり；E は結合であり；そして R¹ は 2,6-ジフルオロフェニルであるとき；式(I)の化合物は、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン(例えば L-アスコルビン)酸、アスパラギン(例えば L-アスパラギン)酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳(例えば(+)-樟脳)酸、カプリン酸、カプリル酸、炭酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、ガラクトアル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン(例えば D-グルクロン)酸、グルタミン(例えば L-グルタミン)酸、α-オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、塩酸、イセチオン酸、イソ酪酸、乳(例えば(+)-L-乳および(±)-DL-乳)酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン(例えばナフタレン-2-スルホン)酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石(例えば(+)-L-酒石)酸、チオシアン酸、トルエンスルホン(例えば p-トルエンスルホン)酸、吉草酸およびキシナホ酸からなる群から選択される酸と形成される塩から選択される酸付加塩を形成する。]

の化合物またはその塩、溶媒和物、互変異性体または N-オキシド。

【0149】

一つの局面において、副化合物は、式(0)：

【化 1 0】



〔式中、

Xは基 $R^1 - A - NR^4$ - または5または6員炭素環式またはヘテロ環式環であり；
 Aは結合、 SO_2 、 $C=O$ 、 NR^g ($C=O$) または $O(C=O)$ であり、ここで、 R^g は水素または所望によりヒドロキシまたは C_{1-4} アルコキシで置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビルであり；

Yは結合または1、2、または3炭素原子長のアルキレン鎖でありであり；

R^1 は水素；3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシ、 C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} ヒドロカルビルアミノおよび3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基から選択される1個以上の置換基で置換されていてよい C_{1-8} ヒドロカルビル基であり、ここで、該ヒドロカルビル基の炭素原子の1個または2個は所望によりO、S、NH、 SO 、 SO_2 から選択される原子または基で置換されていてよく；

R^2 は水素；ハロゲン； C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基であり；

R^3 は水素および3～12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択され；そして

R^4 は水素または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよい C_{1-4} ヒドロカルビル基である。〕

の化合物その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物を有し、ここで、該化合物は、WO 2005/012256 (PCT/GB 2004/003179) の式(0)の化合物に対応し、その中で定義されたそれらの種々の可能な置換基、サブグループ、態様および実施例を含む。

【0150】

従って、好ましい組合せ剤は、副化合物4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドを含む(またはそれらから本質的になる)。

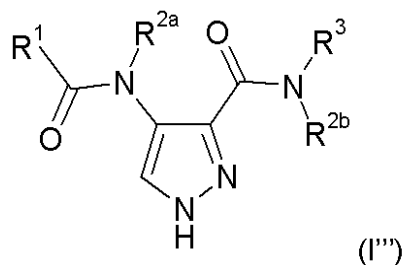
【0151】

さらなる組合せ剤は、実質的に結晶性の4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドまたはその塩を副化合物として含む(またはそれらから本質的になる)。

【0152】

他の態様において、副化合物は、式(I''')：

【化 1 1】



10

20

30

40

50

〔式中：〕

R¹ は 2,6-ジクロロフェニルであり；

R^{2 a} および R^{2 b} は両方とも水素であり；

そして R³ は：

【化 1 2】



であり、ここで、R⁴ は C₁ - 4 アルキルである。〕

10

を有するか、またはその塩、互変異性体、溶媒和物および N-オキシドである。

【0 1 5 3】

従って、好ましい組合せ剤は、副化合物 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドを含む(またはそれらから本質的になる)。

【0 1 5 4】

さらなる組合せ剤は、実質的に結晶性の 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドまたはその結晶形態を副化合物として含む(またはそれらから本質的になる)。

【0 1 5 5】

20

さらなる組合せ剤は、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドを副化合物として含む製剤を含む(またはそれらから本質的になる)製剤。

【0 1 5 6】

それ故に、そのような態様において、副化合物は 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド(結晶形の例えば 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド)であり得る。

【0 1 5 7】

30

他の局面において、本発明は、副化合物およびプロトン化形態の 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアを、L-ラクテートおよびシトレートおよびそれらの混合物から選択される 1 個以上のカウンターイオンと共に含む凍結乾燥製剤(例えば医薬組成物の形)；および所望により(i) 1 個以上のクロライドイオンのようなさらなるカウンターイオンおよび/または(ii) 張性調節剤のような 1 種以上の静脈内投与賦形剤(例えばグルコース、好ましくは D-グルコースのようなヘキソース糖)を含む(またはそれらから本質的になる)組合せ剤を提供する。

【0 1 5 8】

他の局面において、本発明は、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 が仲介する疾患状態または状態の予防または処置用医薬の製造のための、本発明の組合せ剤の使用を提供する。

40

【0 1 5 9】

他の局面において、本発明は、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 が仲介する疾患状態または状態の予防または処置方法であって、それを必要とする対象に本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0 1 6 0】

他の局面において、本発明はサイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 が仲介する疾患状態または状態を軽減するか発生率を低下させる方法であって、それを必要とする対象に本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法。

50

【0161】

他の局面において、本発明は、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態の処置方法であって、該哺乳動物に異常細胞増殖阻止有効量の本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0162】

他の局面において、本発明は哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法であって、該哺乳動物に異常細胞増殖阻止有効量の本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0163】

他の局面において、本発明は哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態の処置方法であって、該哺乳動物に c d k キナーゼ(例えば c d k 1 または c d k 2)またはグリコーゲンシンターゼキナーゼー3 活性阻害有効量の本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0164】

他の局面において、本発明は、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法であって、該哺乳動物に c d k キナーゼ(例えば c d k 1 または c d k 2)またはグリコーゲンシンターゼキナーゼー3 活性阻害有効量の本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0165】

他の局面において、本発明はサイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼー3 阻害方法であって、該キナーゼとキナーゼ阻害する本発明の組合せ剤を接触させることを含む、方法を提供する。

20

【0166】

他の局面において、本発明は、本発明の組合せ剤を使用してサイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼー3 の活性を阻止することによる、細胞過程(例えば細胞分裂)の調節方法を提供する。

【0167】

他の局面において、本発明は、オーロラキナーゼ(例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ)の上方制御により特徴付けられる疾患または状態の予防または処置要医薬の製造のための、本発明の組合せ剤の使用を提供する。

30

【0168】

他の局面において、本発明は、オーロラキナーゼ(例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ)の上方制御により特徴付けられる疾患または状態の方法であって、本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0169】

他の局面において、本発明は、オーロラキナーゼ(例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ)の上方制御により特徴付けられる疾患または状態を軽減するかまたは発生率を低下させる方法であって、本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法を提供する。

【0170】

40

他の局面において、本発明は、癌を有するかまたは有する疑いのある患者における癌の予防または処置(または軽減するかその発生率を低下させる)方法であって；(i)患者がオーロラ A 遺伝子の I l e 3 1 変異を有するか否かを決定するための診断試験に患者を付し；および(ii)ここで、該患者が該変異体を含むならば、その後に該患者にオーロラキナーゼ阻害活性を有する本発明の組合せを投与することを含む、方法を提供する。

【0171】

他の局面において、本発明は、オーロラキナーゼ(例えばオーロラ A キナーゼおよび／またはオーロラ B キナーゼ)の上方制御により特徴付けられる疾患状態または状態の予防または処置(または軽減するかその発生率を低下させる)の方法であって；(i)オーロラキナーゼの上方制御に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に患者を付しおよび(ii)

50

ここで、診断試験がオーロラキナーゼの上方制御を示すならば、その後に、該患者にオーロラキナーゼ阻害活性を有する本発明の組合せ剤を投与する。

【0172】

他の局面において、本発明は、(a)CDKキナーゼの過活性化；および／または(b)正常CDK活性に対する経路の感作；および／または(c)サイクリンEの上方制御により特徴付けられる疾患状態または状態の予防または処置(または軽減するかその発生率を低下させる)の方法であって；(i)(a)および／または(b)および／または(c)に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に患者を付し；および(ii)ここで、該診断試験が(a)および／または(b)および／または(c)を示すならば、その後に該患者にCDKキナーゼ阻害活性を有する本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法を提供する。

10

【0173】

他の局面において、本発明は、本発明の組合せ剤を(例えば治療的有效量で)該化合物での処置に感受性であるはずである疾患または状態を有するとしてここに記載の1種以上の診断試験により同定された患者の亜集団に投与する、処置方法、医学的使用またはその使用のための化合物を提供する。

【0174】

他の局面において、本発明は、種々の本発明の組合せ剤および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0175】

他の局面において、本発明は、副化合物での処置を受けている対象におけるサイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3が仲介する疾患状態または状態の予防または処置要医薬の製造のためのここで定義の式(I')の化合物の使用を提供する。

20

【0176】

他の局面において、本発明は、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3が仲介する疾患状態または状態の予防または処置方法であって、それを必要とする対象にここで定義の式(I')の化合物を投与することを含み、ここで、該対象が副化合物を受けている、方法を提供する。

【0177】

他の局面において、本発明は、サイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3が仲介する疾患状態または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法であって、それを必要とする対象にここで定義の式(I')の化合物を投与することを含み、ここで、該対象が副化合物を受けている、方法を提供する。

30

【0178】

他の局面において、本発明は、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態の処置であって、該哺乳動物にここで定義の式(I')の化合物を異常細胞増殖阻害有効量で投与することを含み、ここで、該哺乳動物が副化合物を受けている、方法を提供する。

【0179】

他の局面において、本発明は、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法であって、該哺乳動物にここで定義の式(I')の化合物を異常細胞増殖阻害有効量で投与することを含み、ここで、該哺乳動物が副化合物を受けている、方法を提供する。

40

【0180】

他の局面において、本発明は、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態の処置方法であって、該哺乳動物に、ここで定義の式(I')の化合物をcdkキナーゼ(例えばcdk1またはcdk2)またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3活性阻害有効量で投与することを含み、ここで、該哺乳動物が副化合物を受けている、方法を提供する。

【0181】

50

他の局面において、本発明は、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法であって、該哺乳動物にここで定義の式(I')の化合物をc d k キナーゼ(例えばc d k 1 またはc d k 2)またはグリコーゲンシンターゼキナーゼー3 活性阻害有効量で投与することを含み、ここで、該哺乳動物が副化合物を受けている、方法を提供する。

【0182】

他の局面において、本発明は、副化合物での処置を受けている対象におけるサイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼー3 を阻害する方法であって、該キナーゼとキナーゼを阻害するここで定義の式(I')の化合物を接触させることを含む、方法を提供する。

10

【0183】

他の局面において、本発明は、副化合物での処置を受けている対象における細胞過程(例えば細胞分裂)を調節する方法であって、ここで定義の式(I')の化合物を使用してサイクリン依存性キナーゼまたはグリコーゲンシンターゼキナーゼー3 の活性を阻害することを含む、方法を提供する。

【0184】

他の局面において、本発明は、副化合物での処置を受けている対象におけるオーロラキナーゼ(例えばオーロラA キナーゼおよび/またはオーロラB キナーゼ)の上方制御により特徴付けられる疾患または状態の予防または処置用医薬の製造のための、ここで定義の式(I')の化合物の使用を提供する。

20

【0185】

他の局面において、本発明は、副化合物での処置を受けている対象における癌の予防または処置用医薬の製造のための、ここで定義の式(I')の化合物の使用であって、該癌がオーロラキナーゼ(例えばオーロラA キナーゼおよび/またはオーロラB キナーゼ)の上方制御により特徴付けられるものである、使用を提供する。

【0186】

他の局面において、本発明は、オーロラA 遺伝子のI l e 3 1 変異体を有し、副化合物での処置を受けている亜集団から選択される患者における癌の予防または処置用医薬の製造における、ここで定義の式(I')の化合物の使用を提供する。

【0187】

他の局面において、本発明は、オーロラA 遺伝子のI l e 3 1 変異体を有し、副化合物での処置を受けている亜集団の一部を構成すると診断されている患者における癌の予防または処置用医薬の製造における、ここで定義の式(I')の化合物の使用を提供する。

30

【0188】

他の局面において、本発明は、オーロラキナーゼ(例えばオーロラA キナーゼおよび/またはオーロラB キナーゼ)の上方制御により特徴付けられる疾患または状態の予防または処置の方法であって、ここで定義の式(I')の化合物を副化合物での処置を受けている対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0189】

他の局面において、本発明は、オーロラキナーゼ(例えばオーロラA キナーゼおよび/またはオーロラB キナーゼ)の上方制御により特徴付けられる疾患または状態を軽減するかその発生率を低下させる方法であって、ここで定義の式(I')の化合物を副化合物での処置を受けている対象に投与することを含む、方法を提供する。

40

【0190】

他の局面において、本発明は、癌を有するかまたは有する疑いのある患者における癌の予防または処置(または軽減するかその発生率を低下させる)方法であって：(i)患者がオーロラA 遺伝子のI l e 3 1 変異を有するか否かを決定するための診断試験に患者を付し；および(ii)ここで、該患者が該変異体を有するならば、その後にオーロラキナーゼ阻害活性を有するここで定義の式(I')の化合物を該患者に投与することを含み、ここで、該患者が副化合物での処置を受けている方法を提供する。

50

【0191】

他の局面において、本発明は、オーロラキナーゼ(例えばオーロラAキナーゼおよび／またはオーロラBキナーゼ)の上方制御により特徴付けられる疾患状態または状態の予防または処置(または軽減するかその発生率を低下させる)方法であって；(i)オーロラキナーゼの上方制御に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に患者を付しおよび(ii)ここで、診断試験がオーロラキナーゼの上方制御を示すならば、その後にオーロラキナーゼ阻害活性を有するここで定義の式(I')の化合物を該患者に投与することを含み、ここで、該患者が副化合物での処置を受けている、方法を提供する。

【0192】

他の局面において、本発明は、(a)CDKキナーゼの過活性化；および／または(b)正常CDK活性に対する経路の感作；および／または(c)サイクリンEの上方制御により特徴付けられる疾患状態または状態の予防または処置(または軽減するかその発生率を低下させる)方法であって；(i)(a)および／または(b)および／または(c)に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に患者を付し；および(ii)ここで、該診断試験が(a)および／または(b)および／または(c)を示すならば、その後にCDKキナーゼ阻害活性を有するここで定義の式(I')の化合物を該患者に投与することを含み、ここで、該患者が副化合物での処置を受けている、方法を提供する。

【0193】

他の局面において、本発明は、該化合物での処置に感受性であるはずである疾患または状態を有するとしてここに記載の1種以上の診断試験により同定され、そして副化合物での処置を受けている患者の亜集団にここで定義の式(I')の化合物を(例えば治療の有効量で)投与する、処置方法、医学的使用またはそれに使用するための化合物を提供する。

【0194】

他の局面において、本発明は、副化合物での処置を受けている対象における、ここに記載の疾患状態の予防または処置用医薬の製造のための、式(I')の化合物の使用を提供する。

【0195】

他の局面において、本発明は、例えば、ここに記載の疾患状態の予防または処置における、副化合物での処置を受けている対象において医薬として使用するための式(I')の化合物を提供する。

【0196】

他の局面において、本発明は、ここに記載の疾患状態または状態の予防または処置(または軽減するかその発生率を低下させる)方法であって、該哺乳動物に治療の有効量のここで定義の式(I')の化合物を投与することを含み、ここで、該哺乳動物が副化合物を受けている、方法を提供する。

【0197】

他の局面において、本発明は、ここで定義の式(I')の化合物との組合せ治療に使用するための、副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)を提供する。

【0198】

他の局面において、本発明は、副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)との組合せ治療に使用するためのここで定義の式(I')の化合物を提供する。

【0199】

他の局面において、本発明は、ここで定義の式(I')の化合物での処置を受けている患者における処置または予防用医薬の製造のための、副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)の使用を提供する。

【0200】

他の局面において、本発明は、副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)での処置を受けている患者の処置または予防用医薬の製造のための、こ

10

20

30

40

50

ここで定義の式(I')の化合物の使用を提供する。

【0201】

他の局面において、本発明は、ヒトのような温血動物における癌の処置方法であって、該動物に有効量の副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)と、連続的に、例えばその前に、後にまたは同時に有効量のここで定義の式(I')の化合物を投与することを含む、方法を提供する。

【0202】

他の局面において、本発明は、治療的有效量の副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)および治療的有效量のここで定義の式(I')の化合物の投与を含む、哺乳動物における組合せ癌治療の方法を提供する。

10

【0203】

他の局面において、本発明は、哺乳動物における異常細胞増殖を含むまたはそれに起因する疾患または状態を軽減または発生率を低下させるための、副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)との組合せ治療において使用するためのここで定義の式(I')の化合物を提供する。

【0204】

他の局面において、本発明は、哺乳動物における腫瘍増殖阻害のための、副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)との組合せ治療において使用するための、ここで定義の式(I')の化合物を提供する。

【0205】

他の局面において、本発明は、処置を必要とする患者における癌を予防、処置または管理するための副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)との組合せ治療において使用するための、ここで定義の式(I')の化合物を提供する。

20

【0206】

他の局面において、本発明は、副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)で処置されている癌を有する患者における応答率を増加または促進するためのここで定義の式(I')の化合物を提供する。

【0207】

他の局面において、本発明は、副化合物(例えばここに開示の任意の副化合物から選択される副化合物)で処置されている患者における応答率を増加または促進するための方法であって、該患者に、副化合物を、ここで定義の式(I')の化合物と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

30

【0208】

本発明の組合せ剤は2種以上の副化合物を含み得る。そのような態様において、2種以上の副化合物の各々は、独立してここに記載の任意の副化合物から選択される。

【0209】

式(I')の化合物は、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩であってよく、ここで、該塩は結晶性であり、以下のパラメータの任意の1個以上(任意の組合せで)または全てにより特徴付けられ得る、すなわち：

40

(a) 図4および5に明示の結晶構造を有する；および／または

(b) WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の205~209頁の実施例71の表4における配位により定義される結晶構造を有する；および／または

(c) 97(2)Kで結晶格子パラメータ $a = 9.94(10)$ 、 $b = 15.03(10)$ 、 $c = 16.18(10)$ Å、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または

(d) 室温で結晶格子パラメータ $a = 10.08(10)$ 、 $b = 15.22(10)$ 、 $c = 16.22(10)$ Å、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または

(e) 斜方晶系空間群 $P2_12_12_1$ (#19)に属する結晶構造を有する；および／または

50

(f) 17.50、18.30、19.30、19.60、および21.85度、およびより具体的にさらに12.40、15.20、15.60、17.50、18.30、18.50、19.30、19.60、21.85、および27.30度の回折角(2θ)および／または5.06、4.85、4.60、4.53、および4.07、およびより具体的にさらに7.13、5.83、5.68、5.06、4.85、4.79、4.60、4.53、4.07、および3.26オングストロームの格子面間隔(d)での主ピークの存在により特徴付けられるX線粉末回折パターンを有する；および／または

(g) WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の図6または209～211頁の実施例72の表5に示すX線粉末回折パターンと同じ回折角にピークを示し、そして所望により、ここで、該ピークが同じ図6または表5におけるものと同じ相対的強度を示す；および／または

(h) 実質的に図6に示すX線粉末回折パターンを有する；および／または

(i) 無水であり、DSCに付したときに190℃開始および／または194－197℃で吸熱ピークを示す；および／または

(j) KBrディスク法を使用して分析したとき、3229、2972および1660cm⁻¹に特徴的のピークを含む赤外スペクトルを示す

塩である。

【0210】

他の局面において、本発明は、以下のものの予防または処置(例えば予防または軽減)のための本発明の組合せ剤を提供する：

A. BCR-abl、VEGFR、PDGFR、EGFR、Flt3、JAK(例えばJAK2またはJAK3)、C-abl、PDK1、Chk(例えばChk1またはChk2)、FGFR(例えばFGFR3)、Ret、Eph(例えばEphB2またはEphB4)、またはSrc(例えばcSrc)であるキナーゼが仲介する疾患状態または状態；または
B. 癌細胞が以下のものである薬剤耐性キナーゼ変異を含む癌：

(a) スレオニンゲートキパー変異；または

(b) 薬剤耐性ゲートキパー変異；または

(c) イマチニブ耐性変異；または

(d) ニロチニブ耐性変異；または

(e) ダサチニブ耐性変異；または

(f) KITのT670I変異；または

(g) PDGFRのT674I変異；または

(h) EGFRのT790M変異；または

(i) AblのT315I変異；または

C. BCRabl、c-kit、PDGF、EGF受容体またはErbB2の変異形態である変異分子標的を発現する癌；または

D. 他の癌医薬と結合または相互作用するが、式(I)または(I')の化合物とは結合または相互作用しないタンパク質の領域に置ける変異を含むキナーゼ、例えばc-abl、c-kit、PDGFR-ベータおよびPDGFR-アルファを含むPDGFR、およびEGFR(ErbB1)、HER2(ErbB2)、ErbB3、およびErbB4のようなErbBファミリーメンバー、EphA1、EphA2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA8、EphA10、EphB1、EphB2、EphB3、EphB5、EphB6を含むエフリン受容体ファミリーメンバー、c-SrcおよびTYK2のようなJAKファミリーのキナーゼから選択される変異キナーゼが仲介する疾患。

【0211】

さらなる局面において、本発明は以下のための本発明の組合せ剤を提供する：

・BCR-abl、VEGFR、PDGFR、EGFR、Flt3、JAK(例えばJAK2またはJAK3)、C-abl、PDK1、Chk(例えばChk1またはChk2)、FGFR(例えばFGFR3)、Ret、Eph(例えばEphB2またはEphB4)、またはSrc(例えばcSrc)であるキナーゼが仲介する疾患状態または状態の予防また

10

20

30

40

50

は処置

【0212】

・BCR-a b l、VEGFR、Flt 3、JAK、C-a b l、PDK1、Chk1、Chk2、FGFR(例えばFGFR3)、Ret、Eph(例えばEphB2またはEphB4)、またはcSrcであるキナーゼが仲介する疾患状態または状態の予防または処置。

【0213】

・BCR-a b lにより駆動される悪性疾患である疾患状態または状態の予防または処置。

【0214】

・BCR-a b lにより駆動される悪性疾患である疾患状態または状態の予防または処置(ここで、該悪性疾患がフィラデルフィア染色体陽性悪性腫瘍、例えばフィラデルフィア染色体陽性CMLおよびフィラデルフィア染色体陽性ALLのようなフィラデルフィア染色体陽性白血病(leukamia)；および骨髄増殖性症候群である)。

【0215】

・VEGFRが仲介する疾患状態または状態の処置または予防。

【0216】

・VEGFRが仲介する疾患状態または状態の処置または予防(ここで、該疾患状態または状態は、加齢黄斑変性症(例えば湿性加齢黄斑変性症)；虚血性増殖性網膜症(例えば未熟児網膜症(ROP)および糖尿病性網膜症)；および血管腫から選択される疾患および状態のような眼疾患または状態である)。

【0217】

・Flt 3、JAK、C-a b l、PDK1、Chk1またはChk2であるキナーゼが仲介する疾患状態または状態の処置または予防。

【0218】

・Flt 3、JAK、C-a b l、PDK1、Chk1またはChk2であるキナーゼが仲介する疾患状態または状態の処置または予防(ここで、疾患状態または状態は、真性多血症、本態性血小板血症、特発性骨髄線維症、若年性骨髄単球性白血病(JMML)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、巨核球性白血病、巨核球性AML(AML M7)、フィラデルフィア染色体陰性CMLおよびイマチニブ耐性CMLから選択される1種以上の疾患または状態(任意の組合せで)である)。

【0219】

・Flt 3、JAK、C-a b l、PDK1、Chk1またはChk2であるキナーゼが仲介する疾患状態または状態の処置または予防(ここで、該疾患状態または状態は、真性多血症、本態性血小板血症および骨髄性異形成(MMM)を伴う骨髄線維症を含む特発性骨髄線維症のような骨髄増殖性障害(MPD)である)。

【0220】

・FGFR(例えばFGFR3)、Ret、Eph(例えばEphB2またはEphB4)、またはcSrcであるキナーゼが仲介する疾患状態または状態の処置または予防。

【0221】

・FGFR(例えばFGFR3)、Ret、Eph(例えばEphB2またはEphB4)、またはcSrcであるキナーゼが仲介する疾患状態または状態の処置または予防；(ここで、該疾患状態または状態は、乳頭甲状腺癌腫、多発性内分泌新生物(MEN)タイプ2Aおよび2B、家族性髄様甲状腺癌腫(FMTC)、ヒルシュスプルング疾患、アペール(AP)症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、バーレ・スティーブソン回転状頭皮症候群、パイフェル症候群(PS)、多発性骨髄腫、頭頸部癌および上皮性癌から選択される(任意の組合せで))。

【0222】

・FGFR(例えばFGFR3)、Ret、Eph(例えばEphB2またはEphB4)、またはcSrcであるキナーゼが仲介する疾患状態または状態の処置または予防(ここで

10

20

30

40

50

、該疾患状態または状態は、アペール(A P)症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン・ワイス症候群、ベーレ・スティーブソン回転状頭皮症候群およびパイフェル症候群(P S)のようなヒト骨格発育の異常から選択される)。

【0223】

・F G F R (例えばF G F R 3)、R e t、E p h (例えばE p h B 2またはE p h B 4)、またはc S r cであるキナーゼが仲介する疾患状態または状態の処置または予防(ここで、該疾患状態または状態は、乳頭甲状腺癌腫、家族性髄様甲状腺癌腫(F M T C)、多発性内分泌新生物(M E N)タイプ2 Aおよび2 Bのような甲状腺癌から選択される)。

【0224】

・癌細胞が以下のものである薬剤耐性キナーゼ変異を含む癌の処置または予防：

- (a) スレオニンゲートキナーゼ変異；または
- (b) 薬剤耐性ゲートキナーゼ変異；または
- (c) イマチニブ耐性変異；または
- (d) ニロチニブ耐性変異；または
- (e) ダサチニブ耐性変異；または
- (f) K I TのT 6 7 0 I 変異；または
- (g) P D G F RのT 6 7 4 I 変異；または
- (h) E G F RのT 7 9 0 M 変異；または
- (i) A b lのT 3 1 5 I 変異

10

【0225】

・癌細胞が以下のものである薬剤耐性キナーゼ変異を含む癌の処置または予防用医薬の製造：

- (a) スレオニンゲートキナーゼ変異；または
- (b) 薬剤耐性ゲートキナーゼ変異；または
- (c) T 3 1 5 I イマチニブ耐性変異；または
- (d) K I TのT 6 7 0 I 変異；または
- (e) P D G F RのT 6 7 4 I 変異；または
- (f) E G F RのT 7 9 0 M 変異。

20

【0226】

・癌細胞が以下のものである薬剤耐性キナーゼ変異を含む癌の処置または予防用医薬の製造：

- (a) スレオニンゲートキナーゼ変異；または
- (b) 薬剤耐性ゲートキナーゼ変異；または
- (c) T 3 1 5 I イマチニブ耐性変異；または
- (d) K I TのT 6 7 0 I 変異；または
- (e) P D G F RのT 6 7 4 I 変異。

30

【0227】

・癌細胞が以下のものである薬剤耐性キナーゼ変異を含む癌の処置または予防用医薬の製造：

- (a) スレオニンゲートキナーゼ変異；または
- (b) 薬剤耐性ゲートキナーゼ変異；または
- (c) イマチニブ耐性変異；または
- (d) ニロチニブ耐性変異；または
- (e) ダサチニブ耐性変異；または
- (f) K I TのT 6 7 0 I 変異；または
- (g) P D G F RのT 6 7 4 I 変異；または
- (h) E G F RのT 7 9 0 M 変異；または
- (i) A b lのT 3 1 5 I 変異；

40

(ここで、該医薬は消化器間質性腫瘍(G I S T)、慢性骨髄単球性白血病(C M M L)、好酸球増加症候群、および隆起性皮膚線維肉腫の1種以上の(任意の組合せで)処置または予

50

防用である)。

【0228】

・癌細胞が以下のものである薬剤耐性キナーゼ変異を含む癌の処置または予防：

(c) イマチニブ耐性変異；または

(d) ニロチニブ耐性変異；または

(e) ダサチニブ耐性変異；または

(ここで、該医薬はニロチニブ、ダサチニブまたはイマチニブ耐性CMLの処置または予防用である)。

【0229】

・BCRabl、c-kit、PDGF、EGF受容体またはErbB2の変異形態である変異分子標的を発現する癌の処置または予防用。

【0230】

・他の癌医薬と結合または相互作用するが、式(I)または(I')の化合物とは結合または相互作用しないタンパク質の領域に置ける変異を含むキナーゼ、例えばc-abl、c-kit、PDGFR-ベータおよびPDGFR-アルファを含むPDGFR、およびEGFR(ErbB1)、HER2(ErbB2)、ErbB3、およびErbB4のようなErbBファミリーメンバー、EphA1、EphA2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA8、EphA10、EphB1、EphB2、EphB3、EphB5、EphB6を含むエフリン受容体ファミリーメンバー、c-SrcおよびTYK2のようなJAKファミリーのキナーゼから選択される変異キナーゼが仲介する疾患の処置または予防。

【0231】

・眼疾患または状態(例えば加齢黄斑変性症[例えば滲出型加齢黄斑変性症]；虚血性増殖性網膜症[例えば未熟児網膜症(ROP)および糖尿病性網膜症]；および血管腫)；骨髓増殖性障害(MPD)(例えば真性多血症、本態性血小板血症および骨髓性異形成(MMM)を伴う骨髓線維症を含む特発性骨髓線維症)；若年性骨髓単球性白血病(JMML)；慢性骨髓単球性白血病(CMML)；巨核球性白血病(巨核球性AML(AML M7)を含む)；フィラデルフィア染色体陰性CML；イマチニブ耐性CML；ニロチニブ耐性CML；ダサチニブ耐性CML；消化器間質性腫瘍(GIST)；神経膠芽腫、例えば多形神経膠芽腫、慢性骨髓単球性白血病(CMML)；好酸球増加症候群；隆起性皮膚線維肉腫；フィラデルフィア染色体陽性悪性腫瘍(例えばフィラデルフィア染色体陽性CMLおよびフィラデルフィア染色体陽性ALLのようなフィラデルフィア染色体陽性白血病(leukamia))；骨髓増殖性症候群；多発性骨髓腫、上皮性癌、頭頸部癌、ヒト骨格発育における異常(例えばアペール(AP)症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、バーレ・ステューブンソン回転状頭皮症候群およびパイフェル症候群(Ps))、甲状腺癌(例えば乳頭甲状腺癌腫、家族性髄様甲状腺癌腫(FMTC)、多発性内分泌新生物(MEN)タイプ2Aおよび2B)；およびヒルシュスプルング疾患から選択される1種以上(任意の組合せで)の疾患および状態の予防または処置。

【0232】

・眼疾患または状態(例えば加齢黄斑変性症[例えば滲出型加齢黄斑変性症]；虚血性増殖性網膜症[例えば未熟児網膜症(ROP)および糖尿病性網膜症]；および血管腫)；骨髓増殖性障害(MPD)(例えば真性多血症、本態性血小板血症および骨髓性異形成(MMM)を伴う骨髓線維症を含む特発性骨髓線維症)；若年性骨髓単球性白血病(JMML)；慢性骨髓単球性白血病(CMML)；巨核球性白血病(巨核球性AML(AML M7)を含む)；フィラデルフィア染色体陰性CML；イマチニブ耐性CML；消化器間質性腫瘍(GIST)；神経膠芽腫、例えば多形神経膠芽腫、慢性骨髓単球性白血病(CMML)；好酸球増加症候群；隆起性皮膚線維肉腫；フィラデルフィア染色体陽性悪性腫瘍(例えばフィラデルフィア染色体陽性CMLおよびフィラデルフィア染色体陽性ALLのようなフィラデルフィア染色体陽性白血病(leukamia))；骨髓増殖性症候群；多発性骨髓腫、上皮性癌、頭頸部癌、ヒト骨格発育における異常(例えばアペール(AP)症候群、クルーゾン症候群、ジャ

10

20

30

40

50

クソン・ワイス症候群、ベーレ・スティーブンソン回転状頭皮症候群およびパイフェル症候群(P S))、甲状腺癌(例えば乳頭甲状腺癌腫、家族性髄様甲状腺癌腫(F M T C)、多発性内分泌新生物(M E N)タイプ2 Aおよび2 B)；およびヒルシュスブルング疾患から選択される1種以上(任意の組合せで)の疾患および状態の処置または予防。

【0233】

・加齢黄斑変性症(例えば滲出型加齢黄斑変性症)；虚血性増殖性網膜症(例えば未熟児網膜症(R O P)および糖尿病性網膜症)；および血管腫から選択される疾患および状態(任意の組合せで)のような眼疾患または状態の任意の1種以上の処置または予防。

【0234】

・真性多血症、本態性血小板血症および骨髓性異形成(M M M)を伴う骨髓線維症を含む特発性骨髓線維症；若年性骨髓単球性白血病(J M M L)；慢性骨髓単球性白血病(C M M L)；巨核球性A M L(A M L M 7)を含む巨核球性白血病；フィラデルフィア染色体陰性C M L；およびイマチニブ耐性C M Lのいずれから選択される任意の1個以上の疾患または状態(任意の組合せで)の処置または予防のような骨髓増殖性障害(M P D)から選択される1個以上の疾患または状態(任意の組合せで)の処置または予防。

【0235】

・B C R - a b lにより駆動される悪性腫瘍、特にフィラデルフィア染色体陽性悪性腫瘍、例えばフィラデルフィア染色体陽性C M Lおよびフィラデルフィア染色体陽性A L Lのようなフィラデルフィア染色体陽性白血病(leukamia)の処置または予防。

【0236】

・骨髓増殖性症候群の処置または予防。

【0237】

・多発性骨髓腫、上皮性癌、頭頸部癌、アペール(A P)症候群、クルーズン症候群、ジャクソン・ワイス症候群、ベーレ・スティーブンソン回転状頭皮症候群およびパイフェル症候群(P S)、乳頭甲状腺癌腫、家族性髄様甲状腺癌腫(F M T C)、多発性内分泌新生物(M E N)タイプ2 Aおよび2 Bのような甲状腺癌およびヒルシュスブルング疾患のようなヒト骨格発育における異常から選択される任意の1個以上の疾患または状態(任意の組合せで)の処置または予防。

【0238】

・消化器間質性腫瘍(G I S T)；神経膠芽腫、例えば多形神経膠芽腫、慢性骨髓単球性白血病(C M M L)；好酸球増加症候群；隆起性皮膚線維肉腫から選択される疾患状態または状態の処置または予防。

【0239】

・イマチニブ耐性C M L；ニロチニブ耐性C M L；およびダサチニブ耐性C M Lから選択される疾患状態または状態の処置または予防。

【0240】

・イマチニブ耐性C M Lの処置または予防。

【0241】

・骨髓性異形成(M M M)を伴う骨髓線維症の処置または予防。

【0242】

加えて、本発明はまた以下のものの処置のための本発明の組合せ剤を提供する：

・加齢黄斑変性症、特に滲出型加齢黄斑変性症および血管腫のような眼疾患およびフィラデルフィア染色体陽性A L L；

【0243】

・ここにおよびP C T / G B 2 0 0 4 / 0 0 2 8 2 4 (W O 2 0 0 5 / 0 0 2 5 5 2)に定義の式(I)の化合物または式(I')の化合物をそのような処置を必要とする患者に投与することによる真性多血症；本態性血小板血症；特発性骨髓線維症；若年性骨髓単球性白血病(J M M L)；慢性骨髓単球性白血病(C M M L)；巨核球性A M L(A M L M 7)を含む巨核球性白血病；フィラデルフィア染色体陰性C M L、イマチニブ耐性C M L、消化器間質性腫瘍(G I S T)、好酸球増加症候群または隆起性皮膚線維肉腫；

10

20

30

40

50

【0244】

・ここにおよびPCT/GB2004/002824(WO2005/002552)に定義の式(I)の組合せ剤または式(I')の組合せ剤をそのような処置を必要とする患者に投与することによる加齢黄斑変性症、特に滲出型加齢黄斑変性症および血管腫のような眼疾患、およびフィラデルフィア染色体陽性ALL；

【0245】

・加齢黄斑変性症、特に滲出型加齢黄斑変性症、未熟児網膜症(ROP)および糖尿病性網膜症のような虚血性増殖性網膜症および血管腫のような眼疾患；

【0246】

・ここにおよびPCT/GB2004/002824(WO2005/002552)に定義の式(I)の組合せ剤または式(I')の組合せ剤をそのような処置を必要とする患者に投与することによる加齢黄斑変性症、特に湿性加齢黄斑変性症、未熟児網膜症(ROP)および糖尿病性網膜症のような虚血性増殖性網膜症および血管腫のような眼疾患；

【0247】

・フィラデルフィア染色体陽性ALLの処置。

【0248】

・多発性骨髄腫、上皮性癌、頭頸部癌、ペール(AP)症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、ベーレ・スティーブソン回転状頭皮症候群およびパイフェル症候群(PS)のようなヒト骨格発育における異常、乳頭甲状腺癌腫、家族性髄様甲状腺癌腫(FMTC)、多発性内分泌新生物(MEN)タイプ2Aおよび2Bのような甲状腺癌およびヒルシュスプルング疾患の処置；

【0249】

・多発性骨髄腫、上皮性癌、頭頸部癌、ペール(AP)症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、ベーレ・スティーブソン回転状頭皮症候群およびパイフェル症候群(PS)のようなヒト骨格発育における異常、乳頭甲状腺癌腫、家族性髄様甲状腺癌腫(FMTC)、多発性内分泌新生物(MEN)タイプ2Aおよび2Bのような甲状腺癌またはヒルシュスプルング疾患の処置；

【0250】

・多発性骨髄腫、上皮性癌、頭頸部癌、ペール(AP)症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、ベーレ・スティーブソン回転状頭皮症候群およびパイフェル症候群(PS)のようなヒト骨格発育における異常、乳頭甲状腺癌腫、家族性髄様甲状腺癌腫(FMTC)、多発性内分泌新生物(MEN)タイプ2Aおよび2Bのような甲状腺癌またはヒルシュスプルング疾患の処置。

【0251】

本発明はまた添付の特許請求の範囲に明示した通りの組合せ剤、使用、方法、化合物および工程も提供する。

【0252】

一般的選択物および定義

本明細書において、文脈から他の解釈が必要ではない限り、式(I')への言及は、ここに定義の通りの式(I)、(I')およびその全ての他のサブグループ、選択物および実施例(例えば式(II'')から(VIII''))の化合物)への言及を含むと理解すべきである。さらに、そして下記の通り、ここでの式(I')への言及はまた、文脈から他の解釈が必要ではない限り、式(I')の範囲内の式(II'')から(VIII''))および任意の他のサブグループの化合物にも言及すると解釈すべきである。

【0253】

ここで使用する用語“調節”は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)、オーロラキナーゼおよびグリコーゲンシンターゼキナーゼ(GSK、例えばGSK-3)および／またはここに記載の任意の他のキナーゼの活性に適用されるとき、これらのキナーゼの生物学的活性のレベルの変化を定義することを意図する。それ故に、調節は、関連キナーゼ活性の増加または減少に作用する生理学的変化を包含する。後者の場合、この調節は“阻害”と記

10

20

30

40

50

載してよい。この調節は直接的または間接的に起こってよく、任意の機構が仲介し、そして例えば遺伝子発現レベル(例えば転写、翻訳および／または翻訳後修飾を含む)、直接的または間接的にキナーゼ活性、例えばオーロラキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)および／またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)活性および／またはここに記載の任意の他のキナーゼの活性のレベルに作用する調節エレメントをコードする遺伝子の発現のレベル、または酵素(例えばサイクリン依存性キナーゼ(CDK)および／またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3))活性および／またはここに記載の任意の他のキナーゼのレベル(例えばアロステリック機構、競合的阻害、活性部位不活性化、フィードバック阻害経路の混乱など)を含む任意の生理学的レベルであってよい。それ故に、調節は、遺伝子増幅(すなわち多遺伝子コピー)および／または転写効果による増加または減少した発現、ならびに変異(複数もある)によるタンパク質キナーゼ(例えばサイクリン依存性キナーゼ(CDK)および／またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)および／またはここに記載の任意の他のタンパク質キナーゼ)の過(または低)活性および(脱)活性化((脱)活性化を含む)を含む、キナーゼ(例えばサイクリン依存性キナーゼ(CDK)および／またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)またはここに記載の任意の他のキナーゼ)の上昇した／抑制された発現または過剰または過少発現を意味し得る。用語“調節された”、“調節する”および“調節し”は、それに応じて解釈すべきである。

【0254】

ここで使用する用語“オーロラキナーゼの上方制御”は、遺伝子増幅(すなわち多遺伝子コピー)および転写効果により増加した発現、および変異による活性化を含む、オーロラキナーゼの過活性および活性化を含む、オーロラキナーゼの上昇した発現または過剰発現を含むとして定義される。

【0255】

ここで使用される用語“仲介”は、例えばここに記載のキナーゼ(例えばここに記載のサイクリン依存性キナーゼ(CDK)および／またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3))(および、例えば種々の生理学的過程、疾患、状態、コンディション、治療、処置または介入に適用される)と関連して使用されているならば、本用語が適用される種々の過程、疾患、状態、コンディション、処置および介入が、キナーゼ(例えばサイクリン依存性キナーゼ(CDK)および／またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3))が生物学的役割を有するものであるように、制限的に作用することを意図する。本用語が疾患、状態またはコンディションに適用されるとき、キナーゼ(例えばサイクリン依存性キナーゼ(CDK)および／またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3))により果たされる役割は直接的でも間接的でもよく、該疾患、状態またはコンディションの症状(またはその病因または進行)を顕在化させるのに必須および／または充分であってよい。それ故に、キナーゼ活性(例えばサイクリン依存性キナーゼ(CDK)および／またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)活性)(および特にサイクリン依存性キナーゼ(CDK)および／またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)活性の異常レベル、例えばサイクリン依存性キナーゼ(CDK)および／またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)過剰発現)は、必ずしも本疾患、状態またはコンディションの最も近い原因である必要はない：むしろ、キナーゼ仲介疾患、状態またはコンディション(例えばCDK-および／またはGSK-(例えばGSK-3-)仲介疾患、状態またはコンディション)が、キナーゼ(例えばCDKおよび／またはGSK-3)が部分的にしか関与していない複数の病因および複合した進行を有するものを含むことを意図する。本用語が処置、予防または介入(例えば本発明の“CDK仲介処置”および“GSK-3仲介予防”において)に適用されるとき、キナーゼ(例えばCDKおよび／またはGSK-3)により果たされる役割は直接的でも間接的でもよく、処置、予防の操作または介入の結果に必須および／または充分であってよい。それ故に、キナーゼ(例えばサイクリン依存性キナーゼ(CDK)および／またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)および／またはオーロラキナーゼおよび／またはここに記載の任意の他のキ

ナーゼ)が仲介する疾患状態または状態は、何らかの特定の癌医薬または処置に対する耐性の発症の結果起こっている疾患状態または状態を含む(特にここに記載の副化合物の1個以上に耐性のものを含む)。

【0256】

用語“介入”は、何らかのレベルで生理学的変化を起こす何らかの媒体を定義するためにここで使用する技術用語である。それ故に、介入は、何らかの生理学的過程、事象、生化学的経路または細胞性／生化学的事象の導入または抑圧を含み得る。本発明の介入は、典型的に疾患または状態の治療、処置または予防を行う(またはそれに関与する)。

【0257】

本発明の組合せ剤は、個々の化合物を別々に投与したときの治療的效果に比べて、治療的に有効な効果を生じ得る。

10

【0258】

用語‘有効な’は、相加、相乗、副作用減少、毒性減少、疾患進行までの時間延長、寿命延長、お互いの医薬への感作または再感作、または応答率改善のような有益な効果を含む。有利に、有効な効果は、患者に投与すべき各々のまたはいずれかの成分の低用量を可能にし、それにより化学療法の毒性を低下し、同時に同じ治療的效果を生じるおよび／または維持する。

【0259】

本文脈での“相乗”効果は、組合せ剤の成分を個々に提示したときの治療的效果の合計よりも大きい、組合せにより生じる治療的效果を意味する。

20

【0260】

本文脈での“相加”効果は、組合せ剤の成分のいずれかを個々に提示したときの治療的效果よりも大きい、組合せにより生じる治療的效果を意味する。

【0261】

ここで使用する用語“応答率”は、固形腫瘍の場合、ある時点、例えば12週での腫瘍サイズの減少の減少を意味する。それ故に、例えば、50%応答率は、50%腫瘍サイズ減少を意味する。ここでの“臨床的応答”に対する言及は、50%以上の応答率を意味する。“部分的”は、ここでは、50%未満の応答率として定義する。

【0262】

ここで使用される用語“組合せ剤”は、2種以上の化合物および／または医薬(ここでは成分とも呼ぶに的湯されるならば)、2種以上の化合物／医薬が結合している物質を定義することを意図する。本文脈での用語“組合せ”および“組み合わせた”は、それに応じて解釈すべきである。

30

【0263】

組合せ剤における2種以上の化合物／医薬の結合は物理的でも非物理的でもよい。物理的に結合して組み合わせた化合物／医薬の例は：

- ・ 2種以上の化合物／医薬を混合して(例えば同じ単位用量中に)含む組成物(例えば単位製剤)；
- ・ 2種以上の化合物／医薬が化学的／物理化学的に結合している(例えば架橋、分子凝集または共通媒体部分への結合により化学的／物理化学的に結合している)物質を含む組成物；
- ・ 2種以上の化合物／医薬が、化学的／物理化学的に共封入されている(例えば、脂質小胞、粒子(例えばマイクロまたはナノ粒子)またはエマルジョン液滴上または内に配置されている)物質を含む組成物；
- ・ 2種以上の化合物／医薬が共包装されているかまたは共存する(例えば多数の単位用量の一部として)医薬キット、医薬パックまたは患者パックを含む。

40

【0264】

非物理的に結合して組み合わせた化合物／医薬の例は：

- ・ 2種以上の化合物／医薬の少なくとも1種を、2種以上の化合物／医薬の物理的結合を

50

形成するために少なくとも 1 種の化合物との即席の結合のための指示書と共に含む、物質 (例えば非単位製剤) ;

- ・ 2 種以上の化合物／医薬の少なくとも 1 種を、2 種以上の化合物／医薬での組合せ治療のための指示書と共に含む物質 (例えば非単位製剤) ;

- ・ 2 種以上の化合物／医薬の少なくとも 1 種を、2 種以上の化合物／医薬の他方 (複数もある) が投与されている (または投与する) 患者集団への投与のための指示書と共に含む、物質 ;

- ・ 2 種以上の化合物／医薬の少なくとも 1 種を、2 種以上の化合物／医薬の他方 (複数もある) との組合せ剤で使用するのに特に適した量または形態で含む、物質。

【0265】

ここで使用される用語“組合せ治療”は、2 種以上の化合物／医薬の組合せ剤 (上記で定義の通り) の使用を含む治療を定義することを意図する。それ故に、本明細書での“組合せ治療”、“組合せ剤”および“組合せでの”化合物／医薬の使用への言及は、同じ総括的処置レジメンの一部として投与される化合物／医薬への言及であり得る。そのようなものとして、2 種以上の化合物／医薬の各々の薬量学は異なってよい：各々同じ時にまたは違う時に投与してよい。それ故、本組合せ剤の化合物／医薬は連続的に (例えば前にまたは後に) または同時に、同じ医薬製剤で (すなわち一緒に)、または異なる医薬製剤で (すなわち別々に) 投与してよいことは認識されよう。同時に同じ製剤は単位製剤であり、一方同時に異なる医薬製剤は非単位である。本組合せ剤治療における 2 種以上の化合物／医薬各々の薬量学は、投与経路に関しても異なってよい。

【0266】

ここで使用される用語“医薬キット”は、投与手段 (例えば定量デバイス) および／または送達手段 (例えば吸入器またはシリンジ) と一緒に、医薬組成物の 1 個以上の多数の単位用量を定義し、所望により全て一般的な外包装内に含まれている。2 種以上の化合物／医薬の組合せ剤を含む医薬キットにおいて、個々の化合物／医薬は単位でも非単位製剤でもよい。単位用量をブリスターパックに包含させてよい。医薬キットは、所望によりさらに使用のための指示書を含み得る。

【0267】

ここで使用される用語“医薬パック”は、所望により一般的な外包装内に含まれている、医薬組成物の 1 個以上の多数の単位用量を定義する。2 種以上の化合物／医薬の組合せ剤を含む医薬パックにおいて、個々の化合物／医薬は単位でも非単位製剤でもよい。単位用量をブリスターパックに包含させてよい。医薬パックは、所望によりさらに使用のための指示書を含み得る。

【0268】

ここで使用される用語“患者パック”は、処置の全コース用の医薬組成物を含む、患者に処方されるパッケージを定義する。患者パックは、通常 1 個以上のブリスターパックを含む。患者パックは、薬剤師が大量支給品から患者用支給品を分ける伝統的処方よりも、患者が常に患者パック内に含まれる、通常患者処方剤には存在しないパッケージインサートを利用できる点で有利である。パッケージインサートの存在は、医師の指示に対する患者のコンプライアンスを改善することが示されている。

【0269】

本発明の組合せ剤は、別々に投与したときの個々の化合物／医薬の治療的効果に比して、治療的に有効な効果を生じ得る。

【0270】

ここで使用する用語“副化合物”は、ここで定義の式 (I') の化合物と組み合わせたとき、有効な組合せ剤 (ここで定義の通り) を生じる化合物を定義し得る。副化合物は、それ故、ここで定義の式 (I') の化合物の補助的医薬として作用し得るか、または他の方法で組合せ剤の効果に貢献し得る (例えば、ここで定義の通り、相乗または相加効果を生じることによりまたは応答率を改善することにより)。

【0271】

用語“チェックポイントターゲティング剤”は、細胞周期チェックポイントの活性化を開始するために作用する機能的クラスの医薬または、腫瘍細胞複製において細胞周期チェックポイントの正常作用を妨害するまたは調節する医薬を定義するために使用する、それ故、本用語は細胞周期チェックポイントを標的とする種々の薬剤(例えば、白金化合物、ヌクレオシドアナログ、CDK阻害剤、タキサン、エポチロン、ビンカアルカロイド、プロ様キナーゼ阻害剤、CHKキナーゼ阻害剤、BUBキナーゼファミリー阻害剤およびカイネシン阻害剤を含む)を包含する。特に好ましいチェックポイントターゲティング剤は、タキサンおよびビンカアルカロイドのような有糸分裂チェックポイントを妨害するものである。チェックポイントのターゲティングは、例えば紡錘体微小管の安定化により(例えば種々のタキサンにより仲介されるような紡錘体収縮を予防する)または紡錘体形成の防止により(例えば種々のビンカアルカロイドにより仲介されるような)を含む、任意の機構が仲介してよく、または、細胞性要素の損傷を引き起こし(例えば白金化合物またはヌクレオシドアナログにより引き起こされるようなDNA)、それ故に細胞増殖中のチェックポイントの活性化を引き起こす薬剤によるものであってよい。それ故に、チェックポイントターゲティング剤は、典型的に腫瘍細胞の死に至る染色体誤整列または早発性細胞質分裂を引き起こす。チェックポイントターゲティング剤は、例えばフローサイトメトリー、DNA染色、細胞周期マーカー(例えばサイクリン(cylins))のウェスタンブロット解析および種々の顕微鏡的技術(例えば焦点顕微鏡(focal microscopy))による直接可視化を含む、細胞周期動力学評価(例えば多核細胞化事象の検出)のための当業者に既知の種々の技術により同定し得る。

【0272】

式(I')の化合物

多様な式(I')の化合物が、以下に詳述する本発明の組合せ剤への適用が判明している。本発明の組合せ剤において使用するための式(I')の化合物は、それ故、ここに記載の化合物群(a)および(b)を含む：

(a) WO 2005/002552 の化合物

WO 2005/002552 の化合物は、PCT/GB 2004/002824 (WO 2005/002552)に記載の式(I)、およびWO 2005/002552に定義の通りのそのサブグループ、態様および実施例のものに対応し；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、AおよびXは、PCT/GB 2004/002824 (WO 2005/002552)で定義の通りである。式(I)の化合物の種々のサブグループ、態様および実施例を記載するPCT/GB 2004/002824 (WO 2005/002552)の内容は、引用により本明細書に包含させる。

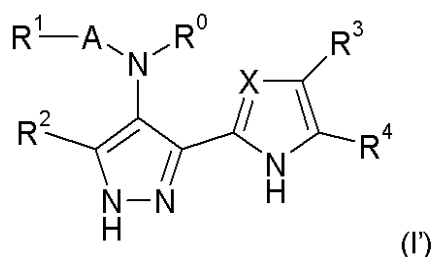
【0273】

PCT/GB 2004/002824 (WO 2005/002552)の式(I)は、ここで式(I')と呼び、ここでの式(I')への言及は、それに応じて解釈すべきである。

【0274】

それ故に、本発明の組合せ剤において使用するための式(I')の化合物は式：

【化13】



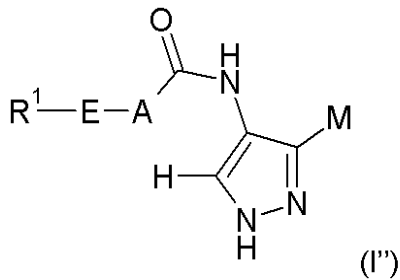
を有し、PCT/GB 2004/002824 (WO 2005/002552)における式(I)、およびWO 2005/002552に定義の通りのそのサブグループ、態様および実施例に対応し；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、AおよびXは、PCT/GB 200

4 / 0 0 2 8 2 4 (W O 2 0 0 5 / 0 0 2 5 5 2) で定義の通りである。

【 0 2 7 5 】

本発明の組合せ剤で使用するための好ましい式 (I ') の化合物は、式 (I ' ') :

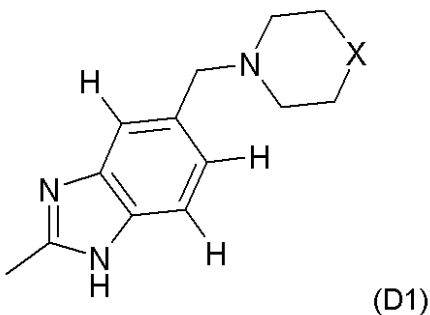
【 化 1 4 】



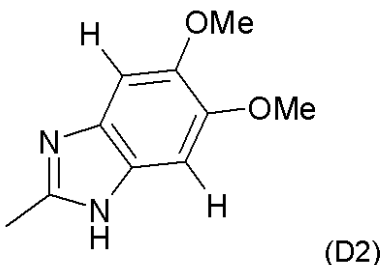
10

〔式中、Mは基 D 1 および基 D 2 :

【 化 1 5 】



20



30

から選択され、ここで、 :

【 0 2 7 6 】

(A) Mが基 D 1 であるとき :

XはO、NHおよびNCH₃から選択され ;

Aは結合および基 NR²から選択され、ここで、R²は水素またはメチルであり ;

Eは結合、CH₂、CH(CN)およびC(CH₃)₂から選択され ;

R¹は :

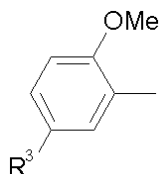
(i) 所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい3~5環員のシクロアルキル基 ;

40

(ii) O、N、SおよびSO₂から選択される1個または2個のヘテロ原子環員を含む4~6環員の飽和ヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は所望によりC₁₋₄アルキル、アミノまたはヒドロキシで置換されていてよい ; 但し非置換4-モルホリニル、非置換テトラヒドロピラン-4-イル、非置換2-ピロリジニル、および非置換および1-置換ピペリジン-4-イルを除く ;

(iii) 式 :

【化 16】



(式中、(a) XがNHまたはN-CH₃であるとき、R³は塩素およびシアノから選択され；そして(b) XがOであるとき、R³はCNである)

の2,5-置換フェニル基；

(iv) 基CR⁶R⁷R⁸(式中、R⁶およびR⁷は、各々水素およびメチルから選択され、そしてR⁸は水素、メチル、C₁₋₄アルキルスルホニルメチル、ヒドロキシメチルおよびシアノから選択される)；

(v) 所望によりメチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選択される1個または2個の置換基で置換されていてよいピリダジン-4-イル基；

(vi) 置換イミダゾチアゾール基(ここで、該置換基はメチル、エチル、アミノ、フッ素、塩素、アミノおよびメチルアミノから選択される)；および

(vii) 所望により置換されていてよい1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルまたは所望により置換されていてよい2,3-ジヒドロインドール-1-イル基(ここで、所望による置換基は、各々の場合、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁₋₄モノーおよびジアルキルアミノ、CONH₂またはCONH-C₁₋₄アルキルC₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシから選択され、ここで、C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい)；

(viii) 所望によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁₋₄モノーおよびジアルキルアミノ、CONH₂またはCONH-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシから選択される1個または2個の置換基で置換されていてよい3-ピリジル(ここで、C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい。但し化合物2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミドおよび2,6-ジメトキシ-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ニコチンアミドを除く)；

(ix) 所望によりハロゲン、シアノ、アミノ、C₁₋₄モノーおよびジアルキルアミノ、CONH₂またはCONH-C₁₋₄アルキルC₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシから選択される1個または2個の置換基で置換されていてよいチオモルホリンまたはそのS-オキシドまたはS,S-ジオキシド(ここで、C₁₋₄アルキルおよびC₁₋₄アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい)；
および

【0277】

E-AがNR²であるとき、R¹はさらに以下から選択される：

(x) 2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2-メトキシフェニル、5-クロロ-2-メトキシフェニル、シクロヘキシル、非置換4-テトラヒドロピラニルおよびtert-ブチル；

(xi) 基NR¹⁰R¹¹(ここで、R¹⁰およびR¹¹は、各々C₁₋₄アルキルであるかまたはR¹⁰およびR¹¹は、NR¹⁰R¹¹が所望によりO、N、SおよびSO₂から選択される第二のヘテロ原子環員を含んでよい4~6環員の飽和ヘテロ環式基を形成するように連結しており、ここで、該ヘテロ環式基は所望によりC₁₋₄アルキル、アミノまたはヒドロキシで置換されていてよい)；

(xii) 所望によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁₋₄モノーおよびジアル

10

20

30

40

50

キルアミノ、 CONH_2 、 $\text{CONH}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される1個または2個の置換基で置換されていてよいピリドン(ここで、該 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい)；

$\text{E}-\text{A}$ が $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NR}^2$ または CH_2-NR^2 であるとき、 R^1 はさらに以下から選択される：

(xiii) 非置換2-フリルおよび2,6-ジフルオロフェニル；および

$\text{E}-\text{A}$ が $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NR}^2$ であるとき、 R^1 はさらに以下から選択される：

(xiv) 非置換フェニル；および

E が CH_2 であるとき、 R^1 はさらに以下から選択される：

(xv) 非置換テトラヒドロピラン-4-イル；および

【0278】

(B)Mが基D2であるとき：

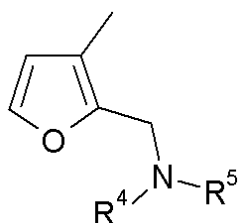
Aは結合および基 NR^2 から選択され、ここで、 R^2 は水素またはメチルであり；

Eは結合、 CH_2 、 $\text{CH}(\text{CN})$ および $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ から選択され；

R^1 は以下から選択され：

(xvi) 式：

【化17】

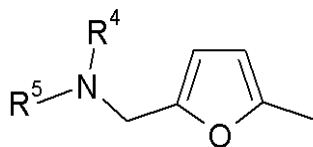


(式中、 R^4 および R^5 は同一または異なり、水素および C_{1-4} アルキルから選択されるか、または R^4 および R^5 は、 NR^4R^5 が所望によりO、NH、NMe、Sまたは SO_2 から選択される第二のヘテロ原子または基を含んでよい5または6員飽和ヘテロ環式基を形成するように連結し(該5または6員飽和環は、所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい)

の2-置換3-フリル基；

(xvii) 式：

【化18】



(式中、 R^4 および R^5 は同一または異なり、水素および C_{1-4} アルキルから選択されるか、または R^4 および R^5 は、 NR^4R^5 が所望によりO、NH、NMe、Sまたは SO_2 から選択される第二のヘテロ原子または基を含んでよい5または6員飽和ヘテロ環式基を形成するように連結し(該5または6員飽和ヘテロ環式基は、所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい；但し本化合物は5-ピペリジン-1-イルメチル-フラン-2-カルボン酸[3-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミドではない)

の5-置換2-フリル基；

(xviii) 式：

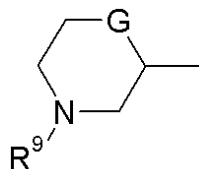
10

20

30

40

【化 19】

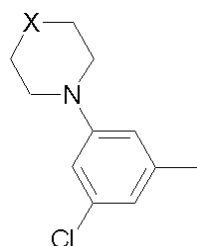


(式中、 R^9 は水素、メチル、エチルまたはイソプロピルであり； G は CH 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 または NH であり、本基は所望により C_{1-4} ヒドロカルビル、ヒドロキシ、 C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ、フッ素、アミノ、モノーおよびジ- C_{1-4} アルキルアミノから選択される 1 個、2 個または 3 個の置換基で置換されていてよく、ここで、 C_{1-4} ヒドロカルビルおよび C_{1-4} ヒドロカルビルオキシ基は、各々所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノで置換されていてよい)；および

10

(xix) 式：

【化 20】



20

(式中、 X は O 、 NH および NCH_3 から選択される)

の 3, 5-二置換フェニル基；および

【0279】

(C) M が基 $D1$ であり：

そして X は O であり； A は基 NR^2 であり、ここで、 R^2 は水素であり； E は結合であり；そして R^1 は 2, 6-ジフルオロフェニルであるとき；式 (I) の化合物は、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン (例えば L -アスコルビン) 酸、アスパラギン (例えば L -アスパラギン) 酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳 (例えば (+) 樟脳) 酸、カプリン酸、カプリル酸、炭酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、 D -グルコン酸、グルクロン (例えば D -グルクロン) 酸、グルタミン (例えば L -グルタミン) 酸、 α -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、塩酸、イセチオン酸、イソ酪酸、乳 (例えば (+)- L -乳 および (±)- DL -乳) 酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)- L -リンゴ酸、マロン酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン (例えば ナフタレン-2-スルホン) 酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石 (例えば (+)- L -酒石) 酸、チオシアン酸、トルエンスルホン (例えば p -トルエンスルホン) 酸、吉草酸およびキシナホ酸からなる群から選択される酸と形成される塩から選択される酸付加塩を形成する。]

30

40

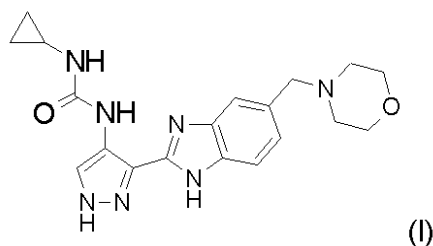
の化合物またはその塩、溶媒和物、互変異性体または N -オキシドである。

【0280】

(b) 式 (I) の化合物：1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアおよびそのアナログ

本発明の組合せ剤で使用するための式 (I') の化合物は、式 (I)：

【化 2 1】



を有する 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基であり得る。式(I)の化合物は、本明細書では、その化学名 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアで、または、便宜上、“化合物 I”または“式(I)の化合物”と呼び得る。これらの同義語各々は、上記式(I)で示され、化学名 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアを有する化合物を意味する。

【0281】

化合物 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩およびクエン酸塩および結晶形が、本発明の組合せ剤で使用するための好ましい式(I)の化合物である。

【0282】

化合物 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア遊離塩基およびその乳酸塩またはクエン酸塩またはそれらの混合物への言及は、全てのその溶媒和物、互変異性体および同位体、文脈から許されるなら、N-オキシド、他のイオン形態およびプロドラッグをその範囲内に含む。それ故、式(I)の別の互変異性体 1-シクロプロピル-3-[3-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアへの言及は、化合物(I)を言及すると理解すべきである。

【0283】

式(I)の化合物は、WO 2006/070195 に一般的および具体的に記載され、その内容は引用により本明細書に包含させる。

【0284】

特定のおよび好ましい式(I')の化合物

式(I')の化合物は、PCT/GB 2004/002824 (WO 2005/002552) に記載の式(I)、および WO 2005/002552 に定義の通りのそのサブグループ、態様および実施例に対応し；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A および X は、PCT/GB 2004/002824 (WO 2005/002552) で定義の通りである。式(I)の化合物の種々のサブグループ、態様および実施例を記載する PCT/GB 2004/002824 (WO 2005/002552) の内容は、引用により本明細書に包含させる。

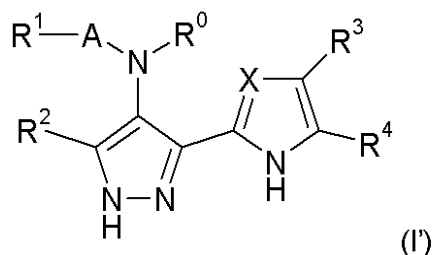
【0285】

PCT/GB 2004/002824 (WO 2005/002552) の式(I)は、ここで式(I')と呼び、ここでの式(I')への言及は、それに応じて解釈すべきである。

【0286】

それ故に、本発明の組合せ剤で使用するための式(I')の化合物は、PCT/GB 2004/002824 (WO 2005/002552) における式(I)、および WO 2005/002552 に定義の通りのそのサブグループ、態様および実施例に対応する式：

【化 2 2】



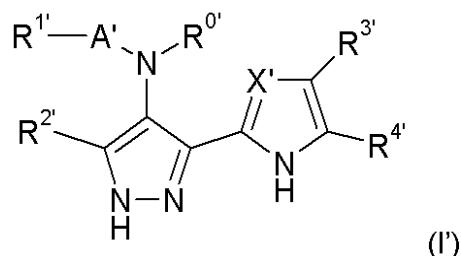
を有し；ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、AおよびXは、PCT/GB2004/002824(WO2005/002552)で定義の通りである。特定の式(I')の化合物は、例えば、PCT/GB2004/002824(WO2005/002552)における式(II)から(IXa)の化合物および全てのそのサブグループ、PCT/GB2004/002824(WO2005/002552)に列記の化合物およびPCT/GB2004/002824(WO2005/002552)の実施例部分に例示の化合物である。

【0287】

式(I')の化合物

本発明の組合せ剤で使用するための式(I')の化合物は、式：

【化 2 3】



〔式中、

X' は $CR^{5'}$ またはNであり；

A' は結合または $-(CH_2)_m-(B')_n-$ であり；

B' は $C=O$ 、 NR^g ($C=O$)または $O(C=O)$ であり、ここで、 R^g は水素または所望によりヒドロキシまたは C_1-4 アルコキシで置換されていてよい C_1-4 ヒドロカルビルであり；

m は0、1または2であり；

n は0または1であり；

$R^{0'}$ は水素であるか、または存在するとき NR^g と一体となって基 $(CH_2)_p-$ を形成し、ここで、 p は2から4であり；

$R^{1'}$ は水素、3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基、または所望により置換されていてよい C_1-8 ヒドロカルビル基であり；

$R^{2'}$ は水素、ハロゲン、メトキシ、または所望によりハロゲン、ヒドロキシルまたはメトキシで置換されていてよい C_1-4 ヒドロカルビル基であり；

$R^{3'}$ および $R^{4'}$ は、それらが結合している炭素原子と一体となって、所望により置換されていてよい5～7環員を有し、その3個までがN、OおよびSから選択されるヘテロ原子であり得るヘテロ環式環または縮合炭素環式であり；そして

$R^{5'}$ は水素、基 $R^{2'}$ または基 $R^{10'}$ であり、ここで、 $R^{10'}$ はハロゲン、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_1-4 ヒドロカルビルアミノ、3～12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基；基 R^a-R^b (ここで、 R^a は結合、O、CO、 $X^1C(X^2)$ 、 $C(X^2)X^1$ 、 $X^1C(X^2)X^1$ 、S、SO、 SO_2 、 NR^c 、 SO_2NR^c または NR^cSO_2 であり；そして R^b は水素、3～12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基、および所望によりヒドロキシ、

10

20

30

40

50

オキソ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、モノーまたはジー C₁ - 4 ヒドロカルビルアミノ、3 ~ 12 環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択される 1 個以上の置換基で置換されていてよい C₁ - 8 ヒドロカルビル基から選択され、ここで、C₁ - 8 ヒドロカルビル基の 1 個以上の炭素原子は、所望により O、S、SO、SO₂、NR^c、X¹C(X²)、C(X²)X¹ または X¹C(X²)X¹ で置き換えられてよい) から選択され；

R^c は水素および C₁ - 4 ヒドロカルビルから選択され；そして

X¹ は O、S または NR^c であり、そして X² は =O、=S または =NR^c である。]

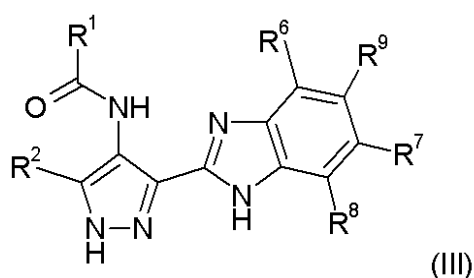
を有するか、またはその塩、溶媒和物、互変異性体または N-オキシドおよびその塩、N-オキシド、互変異性体および溶媒和物であるか：または

10

【0288】

本発明で使用するための特定の式(I')の化合物は、WO2005/002552の式(III)：

【化24】



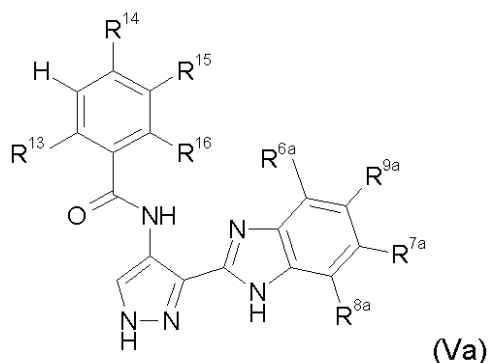
20

[式中、R¹、R² および R⁶ から R⁹ は WO2005/002552 で定義の通り。] の化合物である。

【0289】

本発明において使用するための化合物のさらなる群は、WO2005/002552の式(Va)：

【化25】



30

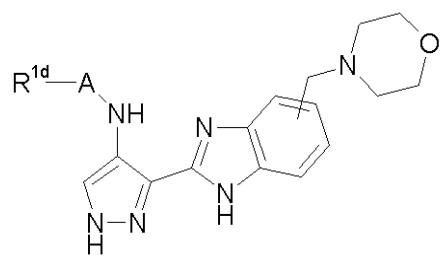
[式中、R^{6a} から R^{9a}、R¹³、R¹⁴ および R¹⁶ およびそれらのサブグループは WO2005/002552 に定義の通り。] により示され得る。

40

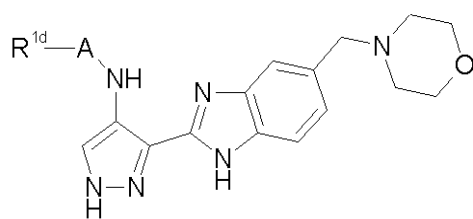
【0290】

本発明において使用するための化合物の他の群は、WO2005/002552の式(VII)および(VIIa)：

【化 2 6】



(VII)



(VIIa)

〔式中、R^{1d}はWO2005/002552に定義の通り基R¹、R^{1a}、R^{1b}またはR^{1c}である。〕
の化合物である。

【0291】

以下に略記の式(I')の例は、WO2005/002552の109-257頁に記載された通りに製造できる。

【表 1】

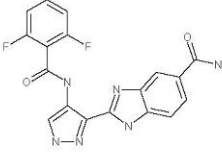
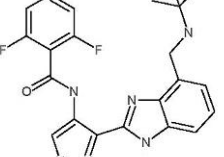
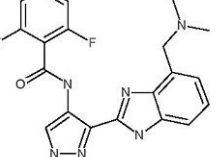
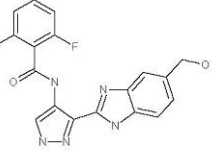
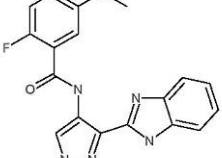
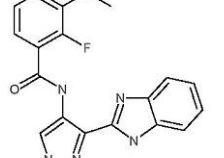
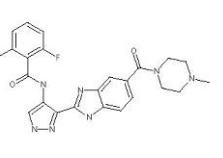
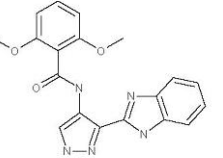
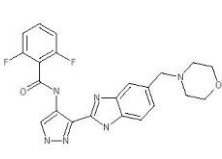
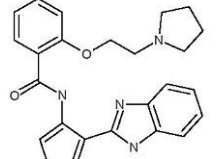
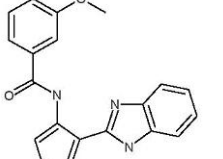
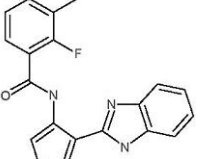
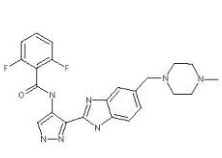
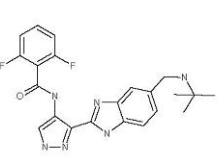
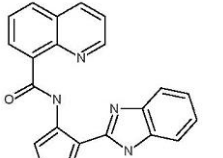
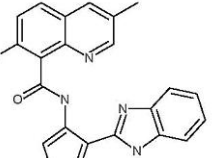
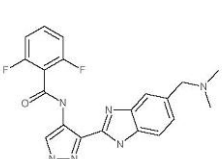
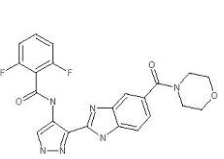
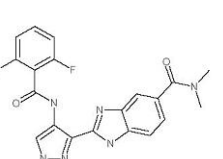
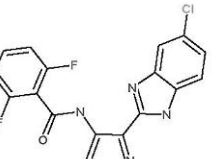
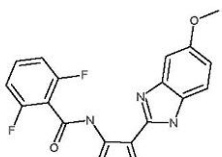
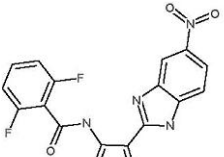
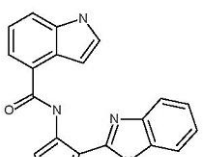
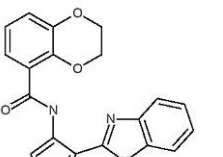
10

20

30

40

【表 2】

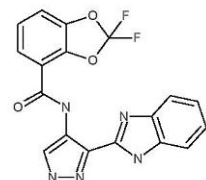
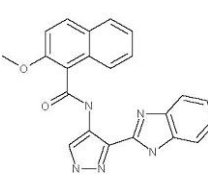
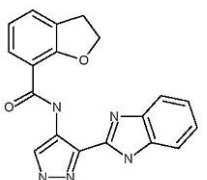
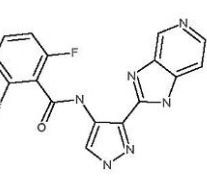
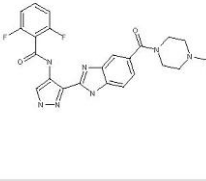
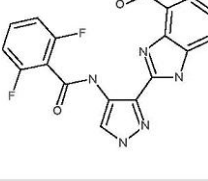
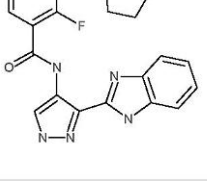
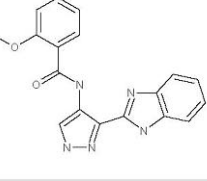
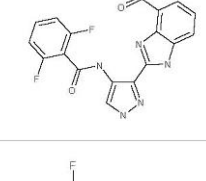
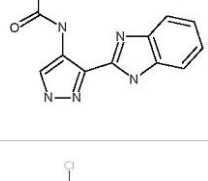
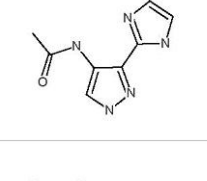
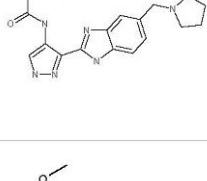
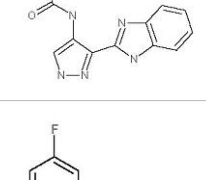
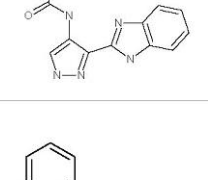
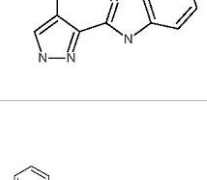
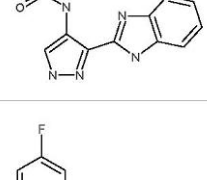
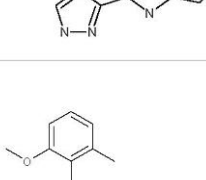
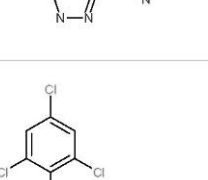
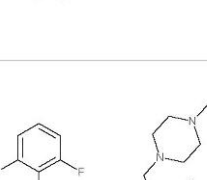
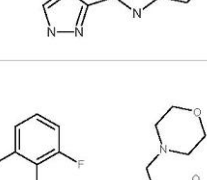
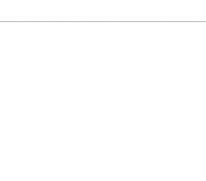
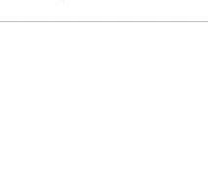
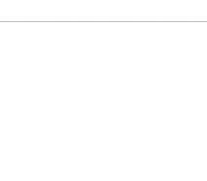
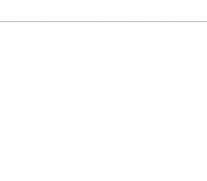
10

20

30

40

【表 3】

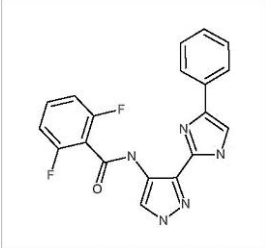
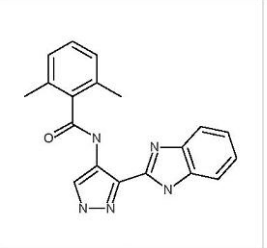
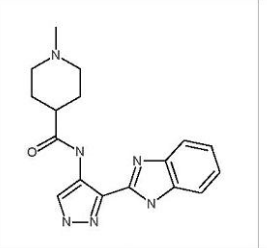
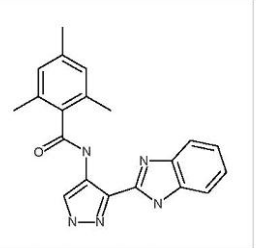
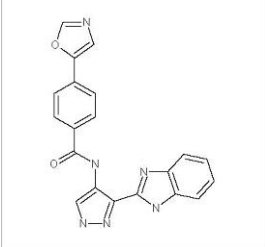
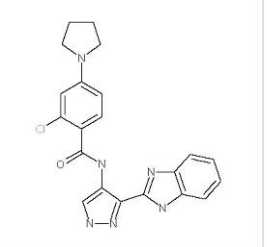
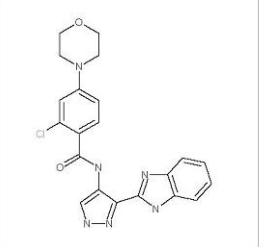
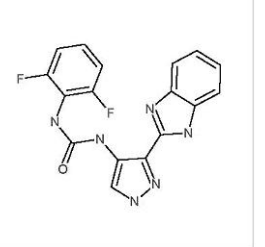
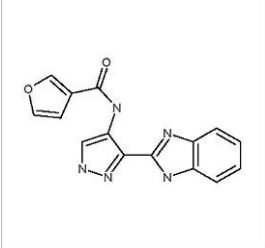
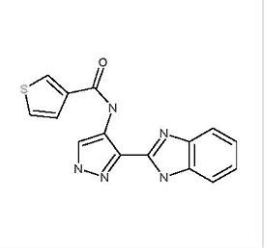
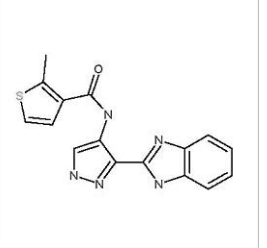
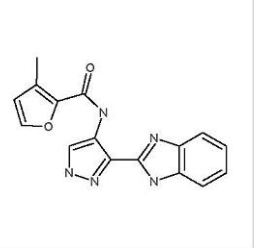
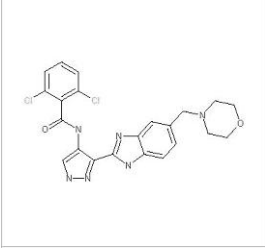
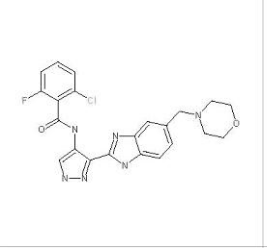
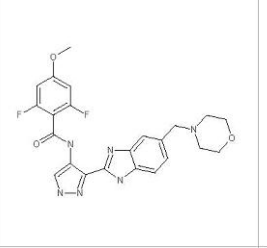
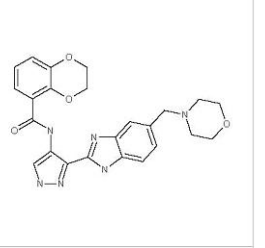
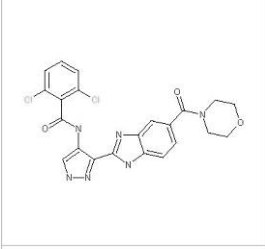
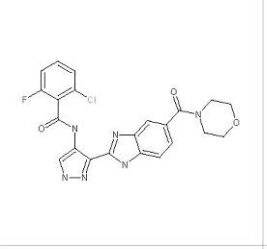
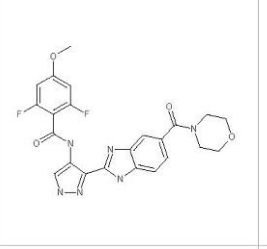
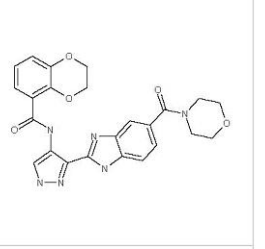
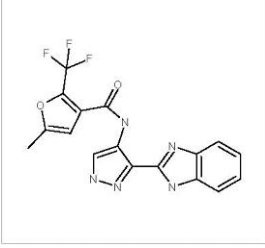
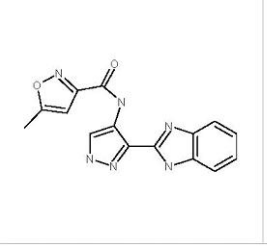
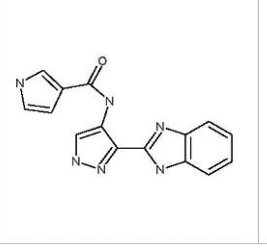
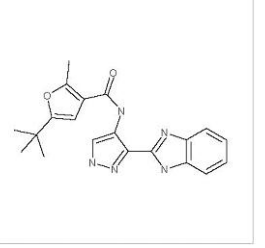
10

20

30

40

【表 4】

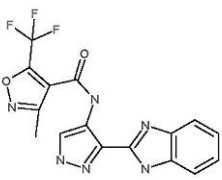
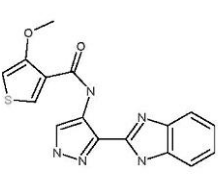
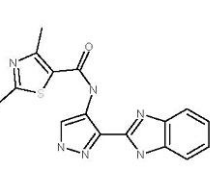
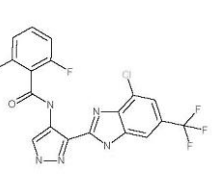
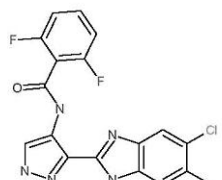
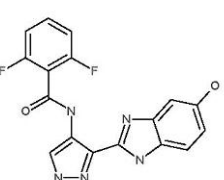
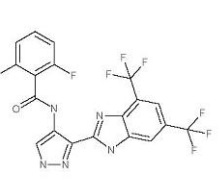
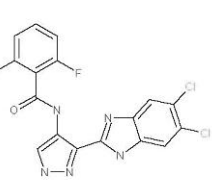
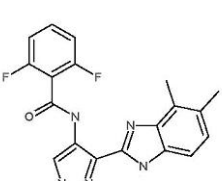
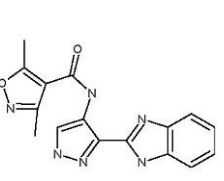
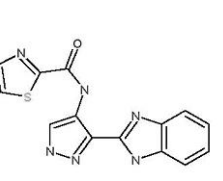
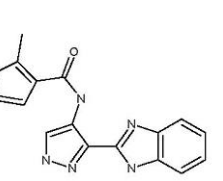
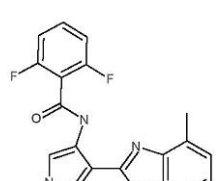
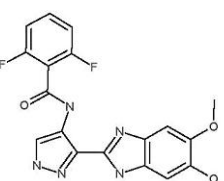
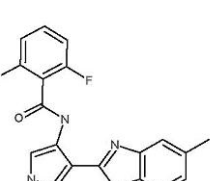
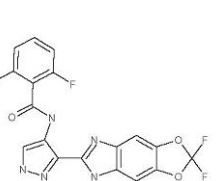
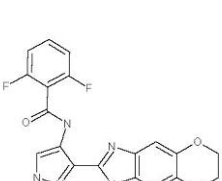
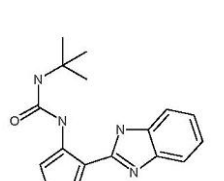
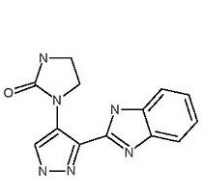
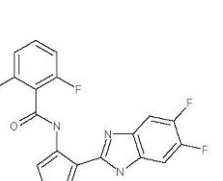
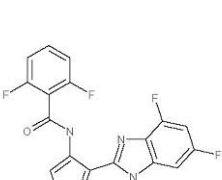
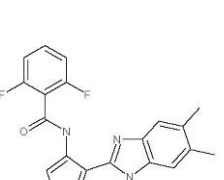
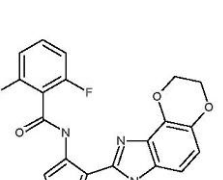
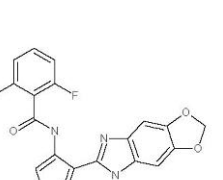
10

20

30

40

【表 5】

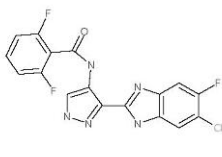
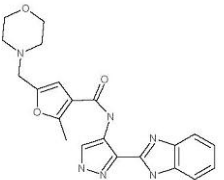
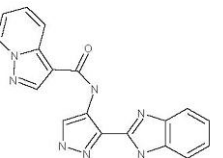
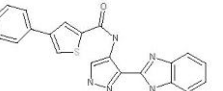
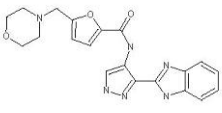
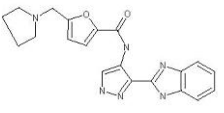
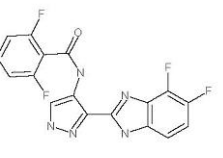
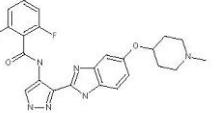
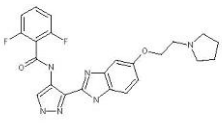
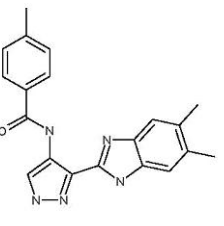
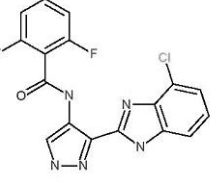
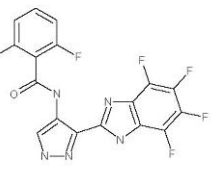
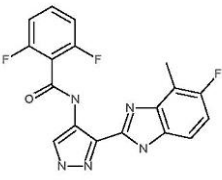
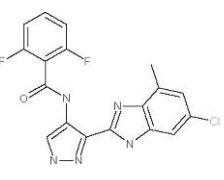
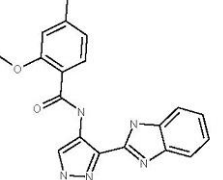
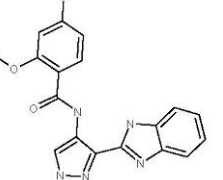
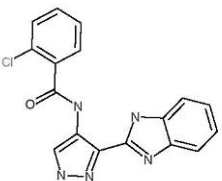
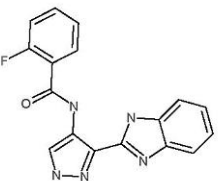
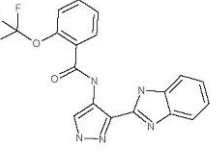
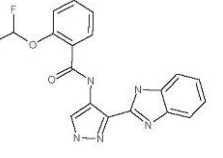
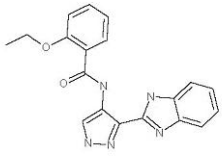
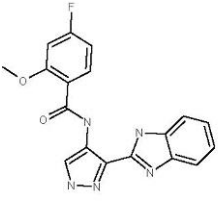
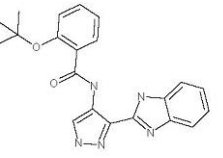
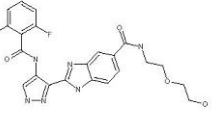
10

20

30

40

【表 6】

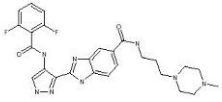
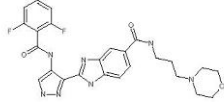
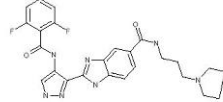
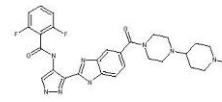
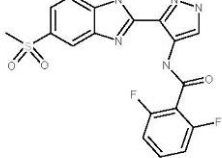
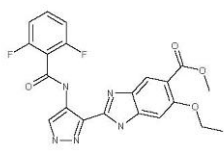
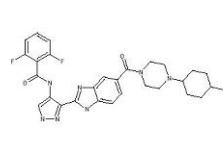
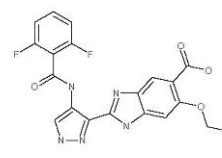
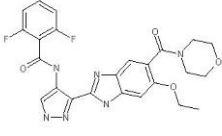
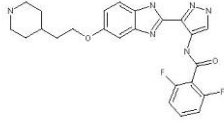
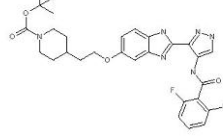
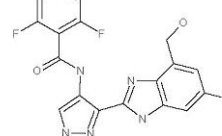
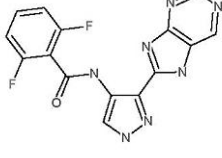
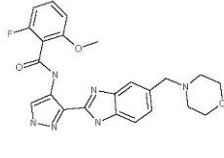
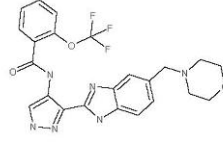
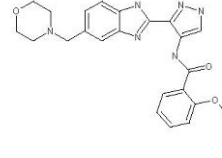
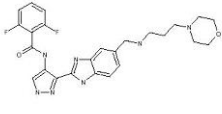
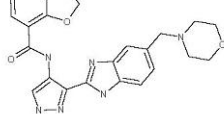
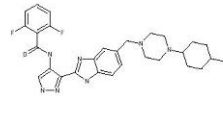
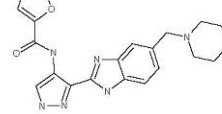
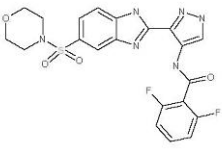
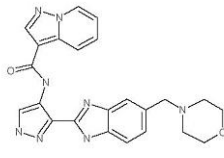
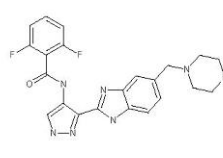
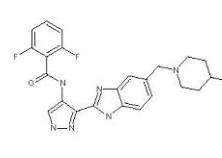
10

20

30

40

【表 7】

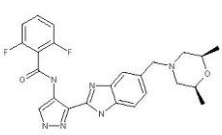
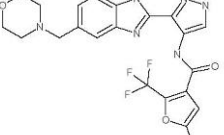
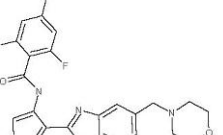
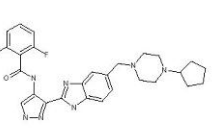
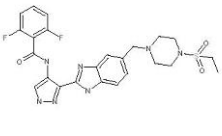
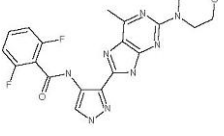
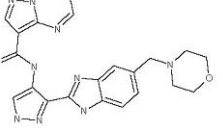
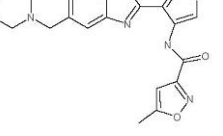
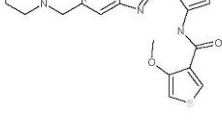
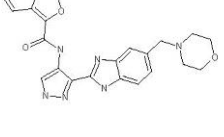
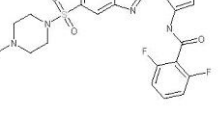
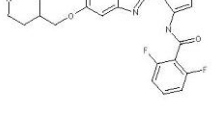
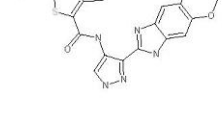
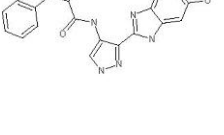
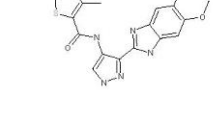
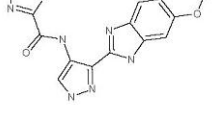
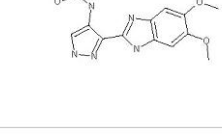
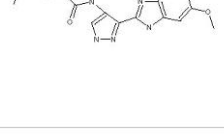
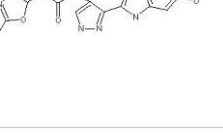
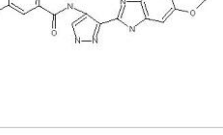
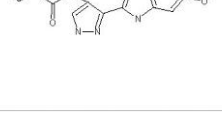
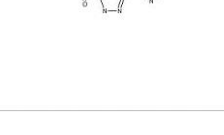
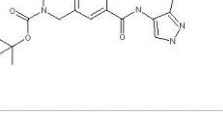
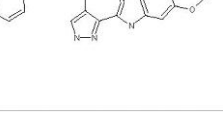
10

20

30

40

【表 8】

10

20

30

40

【表 9】

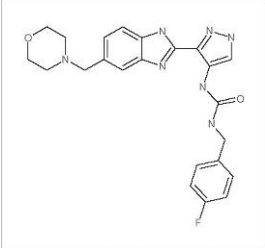
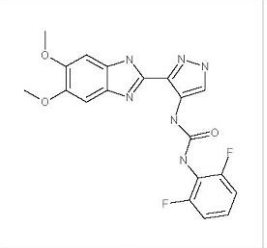
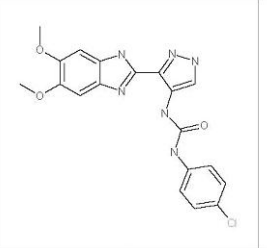
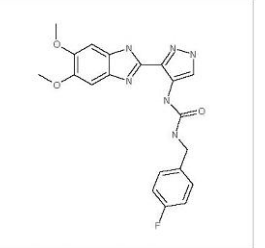
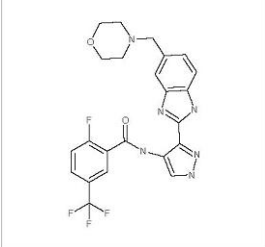
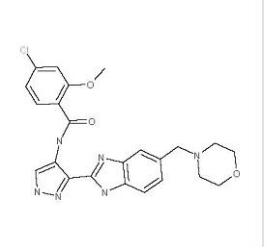
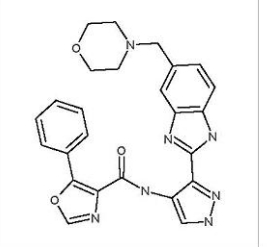
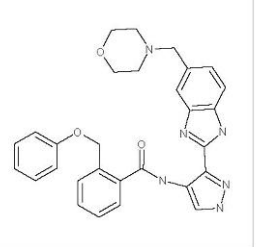
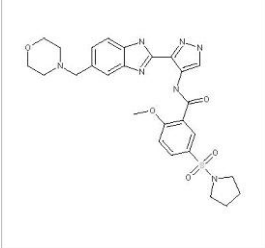
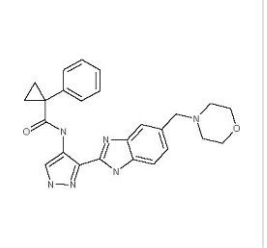
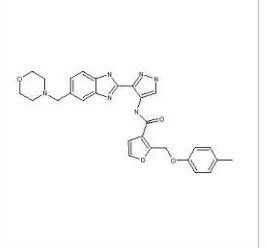
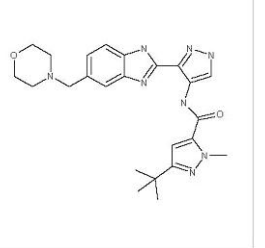
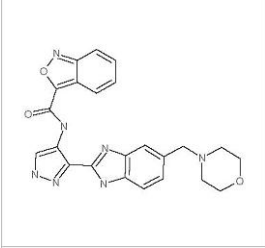
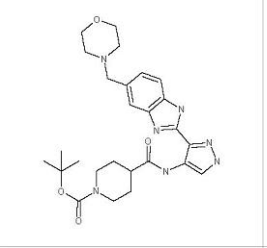
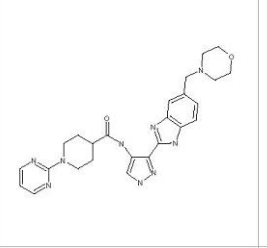
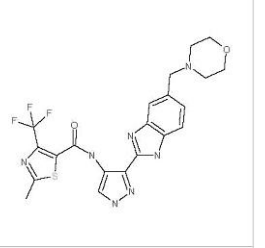
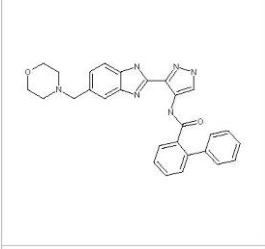
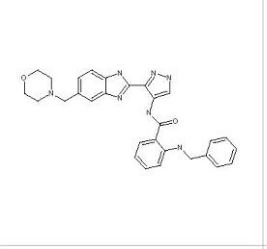
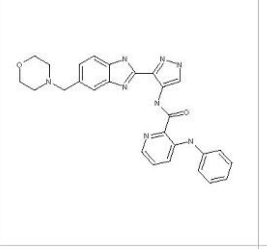
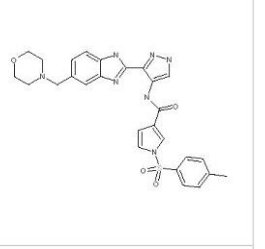
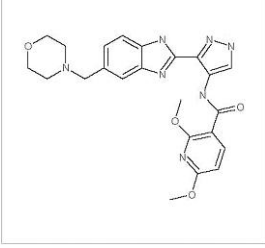
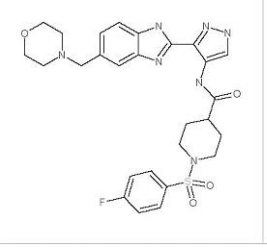
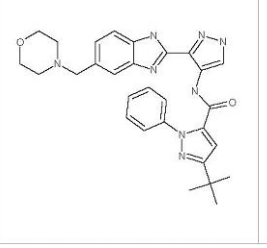
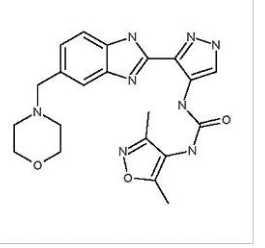
10

20

30

40

【表 10】

10

20

30

40

【表 1 1】

10

20

30

40

【表 1 2】

10

20

30

40

【0292】

好ましい式(I')の化合物は1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアおよびその塩、N-オキシド、互変異性体および溶媒和物、および特にその塩である。

【0293】

式(I'')の化合物についての一般的選択物および定義

以下の一般的選択物および定義は、文脈から他の解釈が必要ではない限り、式(I'')お

50

よびそれらの種々のサブグループ、下位の定義、実施例および態様における部分 D 1、D 2、A、E、X、X^a および R¹ から R⁹ の各々に適用すべきである。

【0294】

ここでの式(I'')への言及は、文脈から他の解釈が必要ではない限り、式(II'')から(V III'')および式(I'')の範囲内の他の化合物のサブグループも言及すると採るべきである。

【0295】

ここで使用する用語“飽和”は、環原子間に多重結合がない環を意味する。

【0296】

ここで使用される用語“ヒドロカルビル”は、それ単独であれ“ヒドロカルビルオキシ”のような複合語の一部としてであれ、全炭素骨格を有する脂肪族および脂環式基を包含する包括的用語である。ヒドロカルビル基の例は、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキルを含む。特定のヒドロカルビル基は、アルキルおよびシクロアルキル基のような飽和基である。

10

【0297】

ヒドロカルビルオキシ基の例は、アルコキシ、シクロアルコキシ、シクロアルケンオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルケニルアルキル(alkyl)オキシを含む。特定のヒドロカルビルオキシ基は、アルコキシのような飽和基である。

20

【0298】

ここで使用する接頭辞“C_{1-n}”(ここで、nは整数である)は、その基における炭素原子数を意味する。それ故に、C₁₋₄ヒドロカルビル基は1~4個の炭素原子を有し、一方C₁₋₃ヒドロカルビルオキシ基は1~3個の炭素原子を含むなどである。

【0299】

C₁₋₄ヒドロカルビル基の例はC₁₋₃ヒドロカルビル基またはC₁₋₂ヒドロカルビル基を含み、特異的例は、C₁、C₂、C₃およびC₄ヒドロカルビル基から選択される任意の個々の値または値の組合せである。

【0300】

用語“アルキル”は直鎖および分枝鎖アルキル基両方を包含する。アルキル基の例はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルである。

30

【0301】

シクロアルキル基の例はシクロプロパン、シクロブタンおよびシクロペンタンに由来のものである。

【0302】

アルケニル基の例はエテニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル(アリル)、イソプロペニル、ブテニルおよびブタ-1,4-ジエニルである。

【0303】

シクロアルケニル基の例はシクロプロペニルおよびシクロブテニルである。

40

アルキニル基の例はエチニルおよび2-プロピニル(プロパルギル)基である。

シクロアルキルアルキルおよびシクロアルケニルアルキルの例はシクロプロピルメチルを含む。

【0304】

アルコキシ基の例はメトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブトキシ、イソブトキシおよびtert-ブトキシである。

【0305】

アルキル基がモノ-アルキルアミノまたはジアルキルアミノ基の一部を構成するとき、本アルキル基は上記のアルキル基の例のいずれかであってよい。特定のアルキルアミノおよびジアルキルアミノ基は、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルア

50

ミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノおよび*i*-ブチルアミノである。特定のアルキル-およびジアルキルアミノ基は、メチルアミノおよびジメチルアミノである。

【0306】

ここで使用する用語“飽和ヘテロ環式基”は、隣接する環員の間には多重結合を含まないヘテロ環式基を意味する。飽和ヘテロ環式基は、O、SおよびNから選択される1個または2個のヘテロ原子環員を含み得る。

【0307】

文脈によって、ヘテロ環(heterocyclic)式基は、例えば、環状エーテル部分(例えばテトラヒドロフランおよびジオキサンにけるような)、環状チオエーテル部分(例えばテトラヒドロチオフエンおよびジチアンにおけるような)、環状アミン部分(例えばピロリジンにおけるような)、環状アミド部分(例えばピロリドンにおけるような)、環状チオアミド、環状チオエステル、環状ウレア(例えばイミダゾリジン-2-オンにおけるような)、環状エステル部分(例えばブチロラクトンにおけるような)、環状スルホン(例えばスルホランおよびスルホレンにおけるような)、環状スルホキシド、環状スルホンアミドおよびそれらの組合せ(例えばチオモルホリン)を含み得る。

【0308】

飽和ヘテロ環式基は、特記しない限り、典型的に単環式であり、通常4、5または6環員を含む。

【0309】

4環員を含む飽和ヘテロ環式基の具体例はアゼチジン基である。

5環員を含む飽和ヘテロ環式基の例は、ピロリジン(例えば1-ピロリジニル、2-ピロリジニルおよび3-ピロリジニル)、ピロリドン、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロチオフエンである。

【0310】

6環員を含む飽和ヘテロ環式基の例は、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-オキシド、チオモルホリン、S-ジオキシド、ピペリジン(例えば1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルおよび4-ピペリジニル)、ピペリドン、ジオキサン、テトラヒドロピラン(例えば4-テトラヒドロピラニル)、ピペラゾン、ピペラジン、およびN-メチルピペラジンのようなN-アルキルピペラジンを含む。

【0311】

式(I')のサブグループ(A)および(B)における特D1、D2、A、E、R¹からR⁹およびXの異的態様および選択物

一つの一般的態様において、Mは基D1である。

他の一般的態様において、Mは基D2である。

XはO、NHおよびNCH₃から選択される。一つの特定の態様において、XはOである。

【0312】

Aは結合および基NR²から選択され、ここで、R²は水素またはメチルである。

一つの態様において、Aは結合である。

他の態様において、Aは基NR²であり、ここで、R²は水素またはメチルである。

【0313】

Eは結合、CH₂、CH(CN)およびC(CH₃)₂から選択される。

化合物の一つのサブグループにおいて、Eは結合である。

化合物の他のサブグループにおいて、EはCH₂である。

化合物のさらなるサブグループにおいて、EはCH(CN)である。

化合物の他のサブグループにおいて、EはC(CH₃)₂である。

【0314】

Mが基D1であるとき、R¹はグループ(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)、(vi)、(vii)、(viii)、(ix)、(x)、(xi)、(xii)、(xiii)、(xiv)および(xv)から選択できる。

【0315】

グループ(i)から(xv)に挙げられた各個々の基は、本発明の組合せ剤において使用するための別々の態様を示す。

【0316】

態様(i)において、 R^1 は所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい3～5環員のシクロアルキル基である。

【0317】

特定のシクロアルキル基は、所望により置換されていてよいシクロプロピルおよびシクロブチル基、より典型的に所望により置換されていてよいシクロプロピル基である。好ましい態様において、 R^1 は非置換シクロプロピル基である。

10

【0318】

態様(ii)において、 R^1 はO、N、Sおよび SO_2 から選択される1個または2個のヘテロ原子環員を含む4～6環員の飽和ヘテロ環式基であり、該ヘテロ環式基は所望により C_{1-4} アルキル、アミノまたはヒドロキシで置換されていてよい；但し非置換4-モルホリニル、非置換テトラヒドロピラン-4-イル、非置換2-ピロリジニル、および非置換および1-置換ピペリジン-4-イルを除く。

【0319】

飽和ヘテロ環式基の例は、上記の一般的選択物および定義部分に明示する。

【0320】

飽和ヘテロ環式基の具体例は：

20

・O、NおよびSから選択される一ヘテロ原子環員を含む5員環(非置換2-ピロリジニル以外)；

・O、NおよびSから選択される二ヘテロ原子環員を含む6員環(非置換4-モルホリニル以外)

を含む。

【0321】

飽和ヘテロ環式基は置換されていて置換されていなくてもよい。一つの態様において、それらは非置換である。他の態様において、それらは1個または2個の C_{1-4} アルキル基、例えば1個または2個のメチル基で置換されている。

【0322】

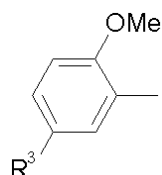
30

一つの特定の飽和ヘテロ環式基は、所望により置換されていてよいテトラヒドロフラン基(例えばテトラヒドロフラン-2-イルおよびテトラヒドロフラン-3-イル)、より好ましくは非置換テトラヒドロフラン基である。

【0323】

態様(iii)において、 R^1 は式：

【化27】



40

〔式中、(a)XがNHまたは $N-CH_3$ であるとき、 R^3 は塩素およびシアノから選択され；そして(b)XがOであるとき、 R^3 はCNである。〕

の2,5-置換フェニル基である。

【0324】

態様(iii)内の化合物の一つのサブグループにおいて、Xは $N-CH_3$ であり、そして R^3 は塩素およびシアノから選択される。

態様(iii)内の化合物の他のサブグループにおいて、XはOであり、そして R^3 はCNである。

【0325】

50

態様(iv)において、 R^1 は基 $CR^6R^7R^8$ であり、ここで、 R^6 および R^7 は、各々水素およびメチルから選択され、そして R^8 は水素、メチル、 C_{1-4} アルキルスルホニルメチル、ヒドロキシメチルおよびシアノから選択される。

【0326】

態様(iv)内で、 R^1 の具体例はメチル、シアノメチル、 $HOCH_2C(CH_3)_2$ —および2-メチルスルホニルエチルである。

態様(iv)内で、 R^1 のさらなる具体例はメチルおよびイソプロピルである。

【0327】

態様(v)において、 R^1 は所望によりメチル、エチル、メトキシおよびエトキシから選択される1個または2個の置換基で置換されていてよいピリダジン-4-イル基である。本ピリダジニル基はピリダジン-3-イルまたはピリダジン-4-イル基であり得るが、典型的にピリダジン-4-イルである。特定の置換基はメトキシ基であり、そして、例えば、本ピリダジニル基は2個のメトキシ置換基を持つ。

【0328】

態様(vi)において、 R^1 は置換イミダゾチアゾール基であり、ここで、該置換基はメチル、エチル、アミノ、フッ素、塩素、アミノおよびメチルアミノから選択される。特定の置換基はメチルである。

【0329】

態様(vii)において、 R^1 は所望により置換されていてよい1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルまたは所望により置換されていてよい2,3-ジヒドロイソインドール-1-イル基であり、ここで、該所望による置換基は、いずれの場合も、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 $CONH_2$ または $CONH-C_{1-4}$ アルキル C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択され、ここで、該 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい。

【0330】

特定の置換基はメチル、エチル、フッ素、塩素(好ましくはジヒドロイソインドールまたはジヒドロイソインドールのアリール環上のみ)、 $CONH_2$ 、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびメトキシから選択される。

【0331】

態様(vii)内の化合物の一つのサブグループにおいて、ジヒドロイソインドールまたはジヒドロインドールは各々非置換である。

【0332】

態様(viii)において、 R^1 は所望によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 $CONH_2$ または $CONH-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される1個または2個の置換基で置換されていてよい3-ピリジルであり、ここで、該 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい；但し化合物2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミドおよび2,6-ジメトキシ-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ニコチンアミドは除く。

【0333】

一つの態様において、 R^1 は所望によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 $CONH_2$ または $CONH-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される1個または2個の置換基で置換されていてよい3-ピリジルであり、ここで、該 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよいが、ただし、 R^1 が3-ピリジルであり、XがOであり、Aが結合であり、そしてEが結合であ

るならば、ピリジルは、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 $CONH_2$ または $CONH-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{2-4} アルコキシから選択される 1 個または 2 個の置換基を有し、ここで、該 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい。

【0334】

特定の置換基はメチル、エチル、フッ素、塩素、 $CONH_2$ 、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノおよびメトキシから選択される。さらに特定の置換基はメチル、エチル、フッ素、塩素、 $CONH_2$ 、アミノ、メチルアミノ、およびジメチルアミノから選択される。

10

化合物の一つのサブグループにおいて、3-ピリジル基は非置換である。

【0335】

態様(ix)において、 R^1 は、所望によりハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 $CONH_2$ または $CONH-C_{1-4}$ アルキル C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてよいチオモルホリンまたはその S-オキシドまたは S, S-ジオキシドであり、ここで、該 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい。

化合物の一つのサブグループにおいて、チオモルホリンまたはその S-オキシドまたは S, S-ジオキシドは非置換である。

20

【0336】

態様(x)において、E-A が NR^2 であり、そして R^1 が：2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、2-メトキシフェニル、5-クロロ-2-メトキシフェニル、シクロヘキシル、非置換 4-テトラヒドロピラニルおよび tert-ブチルから選択される。

【0337】

態様(xi)において、E-A が NR^2 であり、そして R^1 が基 $NR^{10}R^{11}$ であり、ここで、 R^{10} および R^{11} は、各々 C_{1-4} アルキルであるか、または R^{10} および R^{11} は、 $NR^{10}R^{11}$ が所望により O、N、S および SO_2 から選択される第二のヘテロ原子環員を含んでよい 4~6 環員の飽和ヘテロ環式基を形成するように連結しており、該ヘテロ環式基は所望により C_{1-4} アルキル、アミノまたはヒドロキシで置換されていてよい。

30

この態様内で、化合物の一サブグループは、 R^{10} および R^{11} が、各々 C_{1-4} アルキル、特にメチルである化合物である。

【0338】

化合物の他のサブグループは、 R^{10} および R^{11} が、 $NR^{10}R^{11}$ が所望により O、N、S および SO_2 から選択される第二のヘテロ原子環員を含んでよい 4~6 環員の飽和ヘテロ環式基を形成するように連結しており、該ヘテロ環式基は所望により C_{1-4} アルキル、アミノまたはヒドロキシで置換されていてよい化合物の群である。飽和ヘテロ環式基は、一般的選択物および定義の部分で上記の窒素含有飽和ヘテロ環式基のいずれでもよいが、特定の飽和ヘテロ環式基はピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニルおよび N- C_{1-4} アルキル-ピペラジニル基を含む。このような基は典型的に非置換であるか、または 1 個または 2 個のメチル基で置換されており、一つ特定の態様において、非置換である。

40

【0339】

態様(xii)において、E-A は NR^2 であり、そして R^1 は、所望によりヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、 C_{1-4} モノーおよびジアルキルアミノ、 $CONH_2$ 、 $CONH-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから選択される 1

50

個または2個の置換基で置換されていてよいピリドン基であり、ここで、該C₁ - 4アルキルおよびC₁ - 4アルコキシ基は、所望によりヒドロキシ、メトキシ、またはアミノで置換されていてよい。

【0340】

ピリドン基は、例えば、メチルのようなアルキル基でN置換されていてよく、そして、そうでなければ非置換でよい。

【0341】

態様(xiii)において、E-AはC(CH₃)₂NR²またはCH₂-NR²であり、そしてR¹は非置換2-フリルおよび2,6-ジフルオロフェニルから選択される。

態様(xiv)において、E-AはC(CH₃)₂NR²であり、そしてR¹は非置換フェニルである。

態様(xv)において、EはCH₂であり、そしてR¹は非置換テトラヒドロピラン-4-イルである。

【0342】

Mが基D2であるとき、R¹はグループ(xvi)、(xvii)、(xviii)および(xix)から選択され得る。

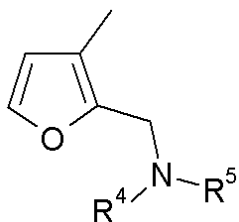
【0343】

グループ(xvi)から(xix)に挙げられた各個々の基は、本発明の組合せ剤において使用するための別々の態様を示す。

【0344】

態様(xvi)において、R¹は式：

【化28】

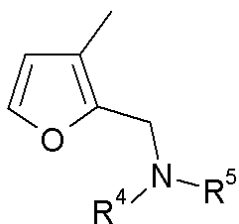


〔式中、R⁴およびR⁵は同一または異なり、水素およびC₁ - 4アルキルから選択されるか、またはR⁴およびR⁵は、NR⁴R⁵が所望によりO、NH、NMe、SまたはSO₂から選択される第二のヘテロ原子または基を含んでよい5または6員飽和ヘテロ環式基を形成するように連結し、本5または6員飽和環は、所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい。〕
の2-置換3-フリル基である。

【0345】

一つの態様において、R¹は、式：

【化29】



〔式中、R⁴およびR⁵は同一または異なり、水素およびC₁ - 4アルキルから選択されるか、またはR⁴およびR⁵は、NR⁴R⁵が所望によりO、NH、NMe、SまたはSO₂から選択される第二のヘテロ原子または基を含んでよい5または6員飽和ヘテロ環式基を形成するように連結し、本5または6員飽和環は、所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよいが、Aが結合であり、

そしてEが結合であるとき、 R^4 および R^5 は、 NR^4R^5 が非置換ピペリジンを形成するように連結しない。]

の2-置換3-フリル基である。

【0346】

特定の飽和ヘテロ環式基は、一般的選択物および定義の部分において上記の通りであるが、特定の飽和ヘテロ環式基はピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニルおよびN-C₁₋₄アルキルピペラジニル基を含む。このような基は典型的に非置換であるか、または1個または2個のメチル基で置換されており、一つの特定の態様において、非置換である。

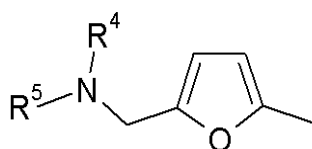
【0347】

R^4 および R^5 が水素およびC₁₋₄アルキルから選択される化合物の具体例はメチルアミノおよびジメチルアミノ基、より典型的にジメチルアミノ基である。

【0348】

態様(xvii)において、 R^1 は式：

【化30】



[式中、 R^4 および R^5 は同一または異なり、水素およびC₁₋₄アルキルから選択されるか、または R^4 および R^5 は、 NR^4R^5 が所望によりO、NH、NMe、SまたはSO₂から選択される第二のヘテロ原子または基を含んでよい5または6員飽和ヘテロ環式基を形成するように連結し、本5または6員飽和ヘテロ環式基は、所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、メチルアミノ、メチルまたはエチルで置換されていてよい；但し本化合物は5-ピペリジン-1-イルメチルフラン-2-カルボン酸[3-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミドではない。]

の5-置換2-フリル基である。

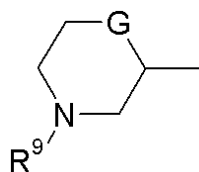
【0349】

特定の飽和ヘテロ環式基は、一般的選択物および定義の部分において上記の通りであるが、特定の飽和ヘテロ環式基は、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニルおよびN-C₁₋₄アルキルピペラジニル基を含む。このような基は典型的に非置換であるか、または1個または2個のメチル基で置換されており、一つの特定の態様において、非置換である。

【0350】

態様(xviii)において、 R^1 は式：

【化31】



[式中、 R^9 は水素、メチル、エチルまたはイソプロピルであり；GはCH、O、S、SO、SO₂またはNHである。]

の基であり、本基は所望によりC₁₋₄ヒドロカルビル、ヒドロキシ、C₁₋₄ヒドロカルビルオキシ、フッ素、アミノ、モノーおよびジ-C₁₋₄アルキルアミノから選択される1個、2個または3個の置換基で置換されていてよく、ここで、C₁₋₄ヒドロカルビルおよびC₁₋₄ヒドロカルビルオキシ基は、各々所望によりヒドロキシ、フッ素、アミノ、モノーまたはジ-C₁₋₄アルキルアミノで置換されていてよい。

【0351】

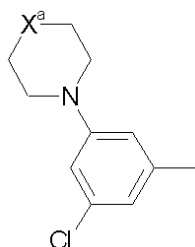
態様(xix)内の化合物の一つのサブグループにおいて、GはOおよびCHから選択される。

態様(xviii)において、基 R^1 は典型的に非置換であるか、または1個または2個のメチル基で置換されており、より典型的に非置換である。

【0352】

態様(xix)において、 R^1 は式：

【化32】



10

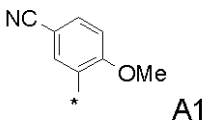
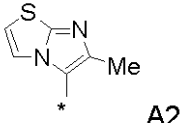
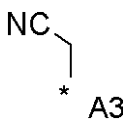
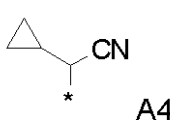
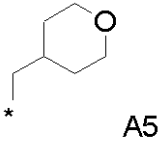
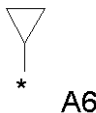
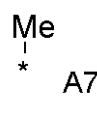
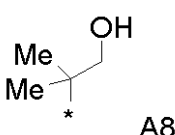
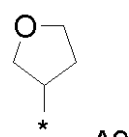
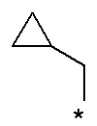
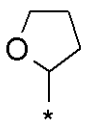
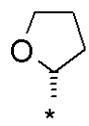
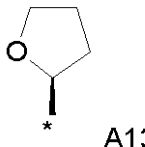
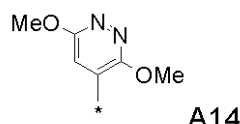
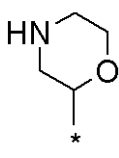
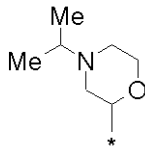
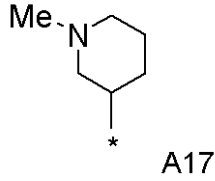
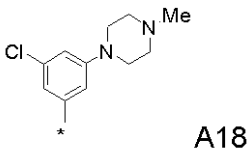
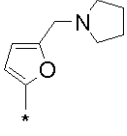
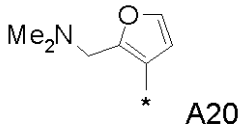
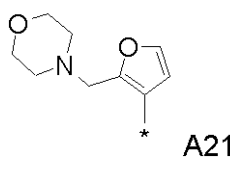
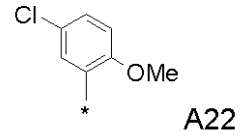
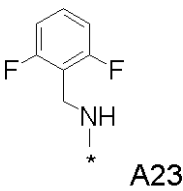
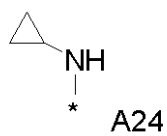
〔式中、 X^a はXと同等であり、O、NHおよび NCH_3 から選択される。〕
の3,5-二置換フェニル基である。

好ましくは X^a が $N-CH_3$ である。

【0353】

部分 R^1-A の具体例は表Xに示し、アスタリスクは基 $R^1-E-A-C(=O)-N$ 20
H-におけるカルボニル基 $C=O$ への結合点を示す。

【表 1 3】

表 X 部分 R ¹ -E-A-の例			
 A1	 A2	 A3	 A4
 A5	 A6	 A7	 A8
 A9	 A10	 A11	 A12
 A13	 A14	 A15	 A16
 A17	 A18	 A19	 A20
 A21	 A22	 A23	 A24

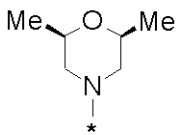
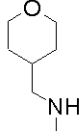
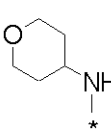
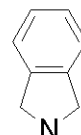
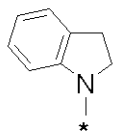
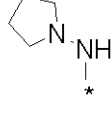
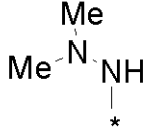
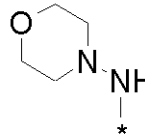
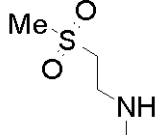
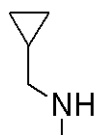
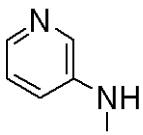
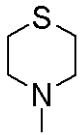
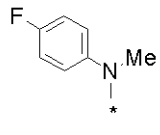
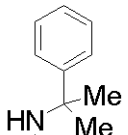
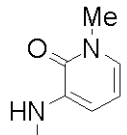
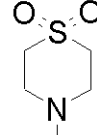
10

20

30

40

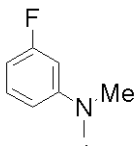
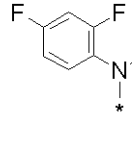
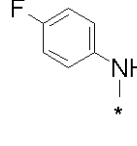
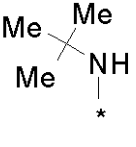
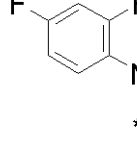
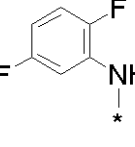
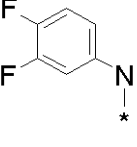
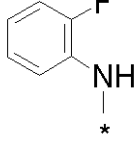
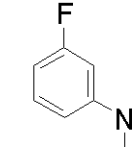
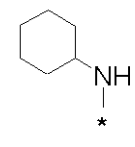
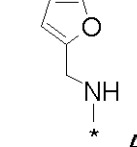
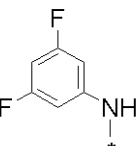
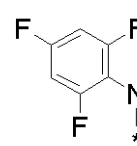
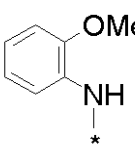
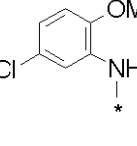
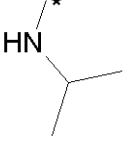
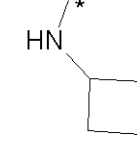
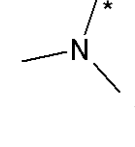
【表 1 4】

 A25	 A26	 A27	 A28
 A29	 A30	 A31	 A32
 A33	 A34	 A35	 A36
 A37	 A38	 A39	 A40

10

20

【表 15】

 A41	 A42	 A43	 A44
 A45	 A46	 A47	 A48
 A49	 A50	 A51	 A52
 A53	 A54	 A55	 A56
 A57	 A58	 A59	

10

20

30

【0354】

表 X において、好ましい基 R^1-E-A は A 1、A 4、A 10、A 11、A 13、A 20、A 22、A 23、A 24、A 29、A 30、A 31、A 32、A 38、A 42、A 43、A 44、A 46、A 47、A 49、A 54 および A 56 を含む。

他の態様において基 R^1-E-A は A 57、A 58 または A 59 である。

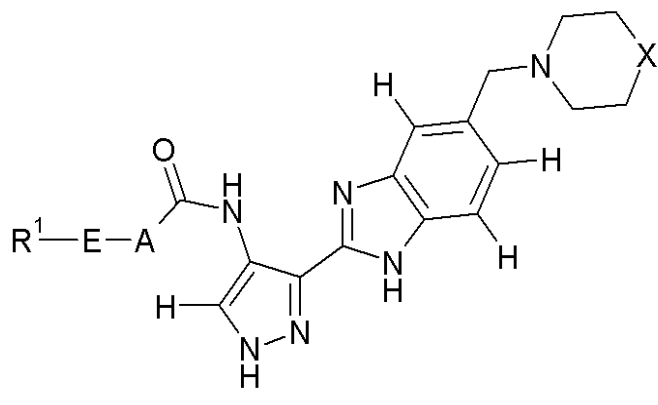
好ましい基 R^1-E-A の集団は A 1、A 4、A 20、A 24、A 30、A 44、A 46 および A 54 を含む。この集団内で、一つの特定の基 R^1-A は基 A 24 である。

40

【0355】

本発明の組合せ剤において使用される化合物の一サブグループは、式(II''):

【化 3 3】



10

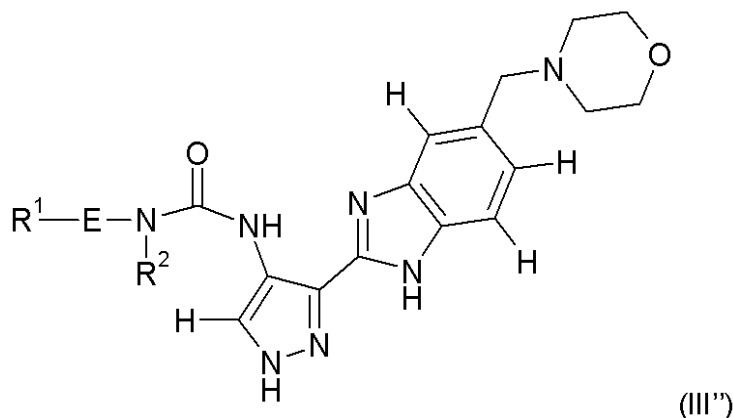
〔式中、 R^1 、E、AおよびXはここで定義の通り。〕
により示される

式(II'')内で、化合物の一集団は、XがOである集団である。

【0356】

式(II'')の化合物の一サブグループは、式(III'')：

【化 3 4】



20

30

により示される。

式(III'')内で、化合物の一集団は、Eが結合である集団である。

【0357】

式(III'')の化合物の他の集団は、Eが CH_2 または $C(CH_3)_2$ である集団である。

【0358】

式(III'')内の特に好ましい態様において、Eは結合であり、 R^2 はHであり、そして R^1 は、ここで定義のシクロアルキル基(i)である。一つの態様において、本シクロアルキル基はシクロプロピルまたはシクロブチルであり得る。より好ましくは R^1 はシクロプロピル基である。

40

【0359】

疑いを避けるため、基 R^1 の各一般的なおよび特異的選択物、態様および例を、ここで定義の基 R^2 および／または R^3 および／または R^4 および／または R^5 および／または R^6 および／または R^7 および／または R^8 および／または R^9 および／または R^{10} および／または R^{11} および／またはD1および／またはD2および／またはAおよび／またはEおよび／またはXおよび／または X^a およびそれらの任意のサブグループの各一般的なおよび特異的選択物、態様および例と組合せてよく、全てのそのような組合せが本明細書により包含されることは理解すべきである。

【0360】

式(I')の化合物を構成する種々の官能基および置換基は、典型的に式(I')の化合物の

50

分子量が1000を超えないように選択する。より一般的には、本化合物の分子量は750未満、例えば700未満、または650未満、または600未満、または550未満である。より好ましくは、分子量は525未満であり、例えば、500未満である。

【0361】

式(I'')のサブグループ(C)の化合物

式(I'')の化合物の一サブグループ(すなわち式(I'')のサブグループ(C))において、Mは基D1であり；XはOであり；Aは基NR²であり、ここで、R²は水素であり；Eは結合であり；R¹は2,6-ジフルオロフェニルであり；そして本化合物は、酸の選択した群から形成される酸付加塩である。

【0362】

従って、一つの態様において、組合せ剤は1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの酸付加塩を含み、それは、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン(例えばL-アスコルビン)酸、アスパラギン(例えばL-アスパラギン)酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳(例えば(+)-樟脳)酸、カプリン、カプリル、炭酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン(例えばD-グルクロン)酸、グルタミン(例えばL-グルタミン)酸、α-オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、塩酸、イセチオン酸、イソ酪酸、乳(例えば(+)-L-乳および(±)-DL-乳)酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン(例えばナフタレン-2-スルホン)酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石(例えば(+)-L-酒石)酸、チオシアン酸、トルエンスルホン(例えばp-トルエンスルホン)酸、吉草酸およびキシナホ酸からなる群から選択される酸と形成される塩である。

【0363】

一つの態様において、酸付加塩は、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン(例えばL-アスコルビン)酸、アスパラギン(例えばL-アスパラギン)酸、安息香酸、樟脳(例えば(+)-樟脳)酸、カプリン酸、カプリル、炭酸、シクラミン酸、ドデカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルタミン(例えばL-グルタミン)酸、α-オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、ラウリルスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、セバシン酸、ステアリン酸、酒石(例えば(+)-L-酒石)酸、チオシアン酸およびキシナホ酸からなる群から選択される酸と形成される。

【0364】

他の態様において、酸付加塩は、酢酸、アジピン酸、アスコルビン、アスパラギン、クエン酸、DL-乳、ギ酸、グルコン酸、グルクロン酸、馬尿酸、塩酸、グルタミン、DL-リンゴ酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン(メシル)酸、エタンスルホン(エシル)酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハクおよび酒石酸からなる群から選択される酸と形成される。

【0365】

さらなる態様において、酸付加塩は、アジピン酸、アスコルビン、アスパラギン、グルコン酸、馬尿酸、グルタミン、セバシン酸、ステアリン酸および酒石酸からなる群から選択される酸と形成される。

他の特定の態様において、化合物は塩酸と形成される酸付加塩である。

【0366】

好ましい塩は、ある液体担体(例えば水)において25mg/液体担体(例えば水)mlより大きい、より典型的に50mg/mlより大きい、好ましくは100mg/mlより大きい溶解性を

10

20

30

40

50

有する塩である。このような塩は、例えば注射または輸液により、液体形態で投与するために特に有利である。

【0367】

25mg/mlより大きい溶解性を有する本発明の組合せ剤において使用するための塩は、D-グルクロン酸塩、メシル酸塩、エシル酸塩およびDL-乳酸塩を含み、そのうち後3者は100mg/mlを超える溶解性を有する。

【0368】

従って、一つの特定の態様において、本組合せ剤は、1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのメシル酸塩を含む。

10

【0369】

他の特定の態様において、本組合せ剤は1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのエシル酸(エタンスルホン酸)塩を含む。

【0370】

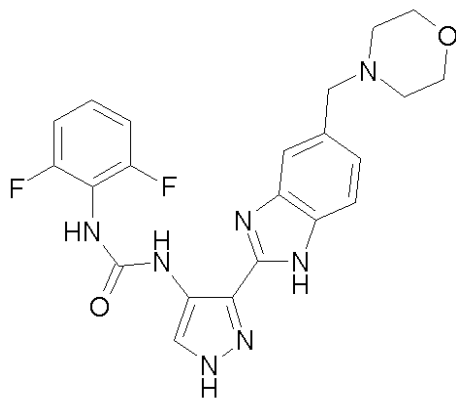
さらなる特定の態様において、本組合せ剤は1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのDL-乳酸塩を含む。一つの態様において、本乳酸塩はL-乳酸塩である。

【0371】

20

式(I')のサブグループ(C)の化合物(すなわち酸付加塩)が由来する遊離塩基または親化合物は式(IA)：

【化35】



(IA)

30

を有する。

本発明の組合せ剤に使用するための特定の化合物を、以下の実施例に説明する。

【0372】

本発明の組合せ剤において使用するための一つの好ましい化合物は、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアおよびその塩(例えば乳酸塩またはクエン酸塩またはそれらの混合物)、溶媒和物および互変異性体である。

40

【0373】

一つの態様において、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの塩は酢酸塩、メシル酸塩、エタンスルホン酸塩、DL-乳酸塩、アジピン酸塩、D-グルクロン酸塩、D-グルコン酸塩または塩酸塩であり得る。

【0374】

式(I)の乳酸塩およびそのクエン酸塩、混合物および結晶

本発明は、とりわけ副化合物および1個以上の化合物1-シクロプロピル-3-[3-(

50

5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア(または結晶形)の乳酸塩および/またはクエン酸塩を含む組合せ剤を提供する。

【0375】

本発明はまた、化合物、乳酸塩および結晶形を含む組合せ剤の製造のための新規方法も提供する。

本発明は、さらに組合せ剤の治療的使用を提供する。

【0376】

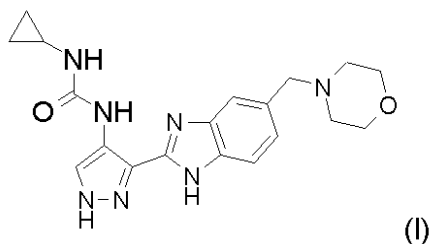
従って、第一の局面において、本発明は、副化合物および乳酸塩、クエン酸塩およびそれらの混合物から選択される1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの塩を含む組合せ剤を提供する。

10

【0377】

塩がもたらされる1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基は、式(I)：

【化36】



20

を有する。

【0378】

式(I)の化合物は、本明細書で、その化学名1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアで、または、便宜上、“化合物I”、“式(I)の化合物”と呼び得る。これらの同義語各々は、上記式(I)で示され、化学名1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアを有する化合物を意味する。

30

【0379】

化合物1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア遊離塩基およびその乳酸塩またはクエン酸塩またはそれらの混合物への言及は、全てのその溶媒和物、互変異性体および同位体、文脈から許されるなら、N-オキシド、他のイオン形態およびプロドラッグをその範囲内に含む。それ故、式(I)の別の互変異性体1-シクロプロピル-3-[3-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアへの言及は、化合物(I)を言及すると理解すべきである。

40

【0380】

本発明はまた、添付の特許請求の範囲に明示した通りのさらなる組合せ剤、使用、方法および過程を含む。

【0381】

便宜上L-乳酸、およびクエン酸から形成される塩を、ここでは各々L-乳酸塩およびクエン酸塩と呼ぶ。

一つの特定の態様において、塩はL-乳酸塩またはD-乳酸塩、好ましくはL-乳酸塩である。

50

他の態様において、塩はクエン酸と形成される塩である。

より具体的に、塩はL-乳酸塩およびクエン酸塩の混合物である。

【0382】

固体状態で、本発明の組合せ剤において使用するための乳酸塩(特にL-乳酸塩)またはクエン酸塩は結晶性または非結晶またはそれらの混合物である。

一つの態様において、乳酸塩(特にL-乳酸塩)またはクエン酸塩は非結晶である。

【0383】

非結晶固体で、結晶形態で通常存在する三次元構造は存在せず、非結晶形態での他の分子に対する一つの分子の相対的位置は本質的にランダムである、例えばHancock et al. J. Pharm. Sci. (1997), 86, 1)を参照。

【0384】

他の態様において、乳酸塩(特にL-乳酸塩)またはクエン酸塩は実質的に結晶性であり、すなわちそれらは50%~100%結晶性であってよく、より具体的にそれらは少なくとも50%結晶性、または少なくとも60%結晶性、または少なくとも70%結晶性、または少なくとも80%結晶性、または少なくとも90%結晶性、または少なくとも95%結晶性、または少なくとも98%結晶性、または少なくとも99%結晶性、または少なくとも99.5%結晶性、または少なくとも99.9%結晶性、例えば100%結晶性であり得る。

【0385】

さらなる態様において、乳酸塩またはクエン酸塩は、50%~100%結晶性、例えば少なくとも50%結晶性、少なくとも60%結晶性、少なくとも70%結晶性、少なくとも80%結晶性、少なくとも90%結晶性、少なくとも95%結晶性、少なくとも98%結晶性、少なくとも99%結晶性、少なくとも99.5%結晶性、および少なくとも99.9%結晶性、例えば100%結晶性である乳酸塩(特にL-乳酸塩)またはクエン酸塩から選択される。

【0386】

より好ましくは、乳酸塩(特にL-乳酸塩)またはクエン酸塩は、95%~100%結晶性、例えば少なくとも98%結晶性、または少なくとも99%結晶性、または少なくとも99.5%結晶性、または少なくとも99.6%結晶性または少なくとも99.7%結晶性または少なくとも99.8%結晶性または少なくとも99.9%結晶性、例えば100%結晶性であるものであり得る(またはこれらからなる群から選択され得る)。

【0387】

実質的に結晶性の塩の一例は、L-乳酸と形成される結晶性塩である。

実質的に結晶性の塩の他の例は、クエン酸と形成される結晶性塩である。

【0388】

本発明の組合せ剤において使用するための塩は、固体状態で、溶媒和(例えば水和)されていても、溶媒和されていなくても(例えば無水)よい。

一つの態様において、塩は溶媒和されていない(例えば無水)。

【0389】

溶媒和されていない塩のさらなる例は、ここで定義の乳酸(特にL-乳酸)と形成される結晶性塩である。

一つの態様において、式(I')の塩の結晶形態は、L-乳酸塩およびクエン酸塩、特にL-乳酸塩から選択される。

【0390】

ここで使用する用語“無水”は塩(例えば塩の結晶)上または塩内への幾分かの水が存在する可能性を除外するものではない。例えば、塩表面(例えば塩結晶)に幾分かの、または塩の本体(例えば結晶)内に微量水が存在してよい。典型的に、無水形態は化合物1分子あたり0.4より少ない分子の水を含み、より好ましくは化合物1分子あたり0.1より少ない水分子、例えば水0分子を含む。

【0391】

10

20

30

40

50

他の態様において、乳酸塩(特にL-乳酸塩)またはクエン酸塩は溶媒和されている。塩が水和されているとき、それらは、例えば、3分子までの結晶水、より一般的には2分子までの水、例えば1分子の水または2分子の水を含み得る。非化学量論水和物も形成され、そこで、存在する水分子は1未満または他の非整数である。例えば、1分子未満の水が存在するとき、化合物1分子あたり、例えば0.4、または0.5、または0.6、または0.7、または0.8、または0.9分子の水が存在する。

【0392】

他の溶媒和物はエタノラートおよびイソプロパノラートのようなアルコラートを含む。一つの態様において、乳酸塩(特にL-乳酸塩)は、例えば水および/またはエタノールと溶媒和されている。

10

【0393】

本発明の組合せ剤において使用するための乳酸塩(特にL-乳酸塩)またはクエン酸は、親化合物1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアから、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002に記載されている方法のような慣用の化学方法により合成できる。一般に、このような塩は、親化合物1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアと適当な酸を、水または有機溶媒中、またはこの2つの混合物中で反応させることにより製造できる；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体を使用する。

20

【0394】

本組合せ剤は、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)またはクエン酸塩の製造を含む方法により製造してよく、その方法は、溶媒(典型的に有機溶媒)または溶媒混合物中に1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア遊離塩基の溶液を形成させ、および該溶液を酸で処理して塩の沈殿を形成させることを含む。

30

【0395】

酸は、遊離塩基が溶解している溶媒と混和性である溶媒中の溶液として添加してよい。遊離塩基が最初に溶解している溶媒は、その塩が不溶性であるものであってよい。あるいは、遊離塩基が最初に溶解している溶媒は塩が少なくとも一部可溶性であり、塩があまり可溶性ではない異なる溶媒を、その後塩が溶液から析出するように添加する。

【0396】

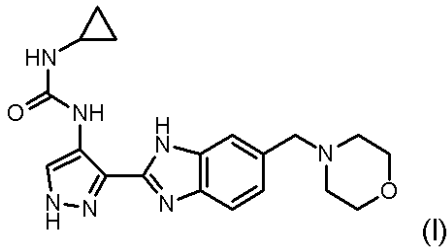
塩形成の別法において、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアを、揮発性酸および所望により共溶媒を含む溶媒に溶解し、それにより該揮発性酸との塩の溶液を形成し、次いで得られた溶液を濃縮または蒸発して塩を単離する。

40

【0397】

本組合せ剤は、ここで定義の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)またはクエン酸塩の形成を含む方法により製造してよく、その方法は式(I)：

【化 3 7】



の化合物を、ここで定義の有機または無機酸で有機溶媒中で処理し、所望によりそのようにして形成した塩を単離することを含む。 10

【0398】

乳酸塩 (特に L-乳酸塩) またはクエン酸塩は、それが形成するに連れて典型的に有機溶媒から析出し、それ故に、溶液からの固体の、例えば濾過による分離により単離できる。

【0399】

一つの塩形態を、当業者に既知の方法により遊離塩基におよび所望により他の塩形態に変換できる。例えば、遊離塩基を、塩溶液を、アミン固定相を含むカラム (例えば *Strata-NH₂* カラム) に通すことにより形成できる。あるいは、塩の水溶液を重炭酸ナトリウムで処理して塩を分解し、遊離塩基を析出させ得る。次いで、遊離塩基を上記のまたは他の場所に記載の方法の一つにより、他の酸と組合せ得る。 20

【0400】

乳酸塩 (特に L-乳酸塩) またはクエン酸塩は、対応する遊離塩基よりも多くの利点を有する。例えば、塩は、以下の点で、遊離塩基を超える下記の 1 個以上の利点を有する：

- ・より可溶性である、特にそれらは水溶液に改善された溶解性を有し、それ故、静脈内投与 (例えば輸液による) によい；
- ・溶液 pH の制御が可能であり、それ故、静脈内投与によい；
- ・良好な安定性、例えば熱安定性 (例えば改善された貯蔵寿命) を有する；
- ・製造に有利である；
- ・良好な物理化学的特性を有する；
- ・改善された抗癌活性を有し得る；および
- ・改善された治療指数を有し得る。 30

【0401】

本発明の組合せ剤において使用するための結晶性乳酸塩 (特に L-乳酸塩) は、それらが：

- ・非吸湿性
 - ・無水であり水和物を形成しない
 - ・単結晶多形
 - ・結晶性
 - ・貯蔵に安定
 - ・明確な融点を有し DSC 実験で変化しない
 - ・良好な水溶性を有し、緩衝系に良好な溶解性を与える
- 点で、特に有益である。 40

【0402】

ここで使用する用語 ‘安定’ または ‘安定性’ は、化学安定性および固体状態 (物理的) 安定性を含む。用語 ‘化学安定性’ は、化合物が孤立した状態で、またはそれが例えば、ここに記載のような薬学的に許容される担体、希釈剤またはアジュバントと混合して提供されている製剤の形で、通常の貯蔵条件下で、化学分解または変質がほとんどまたは全くなく貯蔵できることを意味する。 ‘固体状態安定性’ は、化合物が孤立した固体形態で、またはそれが例えば、ここに記載のような薬学的に許容される担体、希釈剤またはアジュバントと混合して提供されている固体製剤の形で、通常の貯蔵条件下で、固体状態遷移 (50

例えば水和、脱水、溶媒和、脱溶媒和、結晶化、再結晶または固体状態相移行)がほとんどまたは全くなく貯蔵できることを意味する。

【0403】

液体(例えば水性)医薬組成物の製剤において使用するための好ましい塩は、ある液体担体(例えば水または緩衝系)に1mg/液体担体(例えば水)mlを超える、典型的に5mg/mlを超える、より典型的に15mg/mlを超える、より典型的に20mg/mlを超えるおよび好ましくは25mg/mlを超える溶解性を有する、ここに記載の式(I)および(I')の化合物の塩(すなわちここで定義の乳酸塩またはクエン酸塩またはそれらの混合物)である。

【0404】

他の局面において、1mg/液体担体(例えば水または緩衝系)mlを超える、典型的に5mg/mlを超える、より典型的に15mg/mlを超える、より典型的に20mg/mlを超えるおよび好ましくは25mg/mlを超える濃度で1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)またはクエン酸塩またはそれらの混合物を含む水溶液に基づく組合せ剤を含む医薬組成物を提供する。

10

【0405】

好ましい態様において、医薬組成物は、1mg/ml液体担体(例えば水)を超える、典型的に5mg/mlを超える、より典型的に15mg/mlを超える、典型的に20mg/mlを超えるおよび好ましくは25mg/mlを超える濃度で1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩を含む水溶液に基づく組合せ剤を含む。

20

【0406】

他の局面において、本発明は、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア(の乳酸塩(特にL-乳酸塩)またはクエン酸塩またはそれらの混合物の水溶液に基づく組合せ剤を提供し、ここで、該水溶液は2から6、例えば2から5、およびより具体的に4から6、例えば4から5のpHを有する。

【0407】

上記の水溶液において、塩はここに記載の塩のいずれでもよいが、一つの好ましい態様においてL-乳酸塩である。一つの好ましい態様において、塩はL-乳酸塩とクエン酸塩の混合物である。

30

【0408】

本発明はまた、プロトン化形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアと1個以上のカウンターイオンおよび所望により1個以上のさらなるカウンターイオンが一緒の水溶液に基づく組合せ剤も提供する。一つの態様において、カウンターイオンの一つはラクテートおよびシトレートから選択される。他の態様においてカウンターイオンの一つは、シトレートのようなここで記載の製剤緩衝液由来である。さらなる態様において1個以上のクロライドイオン(例えば食塩水から)のようなさらなるカウンターイオンが存在してよい。

40

【0409】

本発明は、それ故、プロトン化形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアとL-ラクテートおよびシトレートから選択される1個以上のカウンターイオン、および所望により1個以上のクロライドイオンのようなさらなるカウンターイオンが一緒の水溶液に基づく組合せ剤を提供する。

【0410】

1個以上のカウンターイオンが存在する状況下で、プロトン化形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの水溶液は、カウンターイオン混合物、例えば

50

L-ラクテートおよびシトレートカウンターイオンの混合物および所望により1個以上のクロライドイオンのようなさらなるカウンターイオンを含む可能性がある。

【0411】

本発明は、それ故、プロトン化形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアとL-ラクテートおよびシトレートから選択される1個以上のカウンターイオンおよび所望により1個以上のクロライドイオンのようなさらなるカウンターイオン、およびそれらの混合物が一緒の水溶液に基づく組合せ剤を提供する。

【0412】

本発明はまた、プロトン化形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアと1個以上のカウンターイオンおよび所望により等張製剤を達成するための希釈用1個以上のIV賦形剤の水溶液に基づく組合せ剤を提供する。一つの態様において、カウンターイオンの一つはL-ラクテートおよびシトレートから選択される。他の態様において、カウンターイオンの一つはシトレートのようなここに記載の製剤緩衝液由来である。さらなる態様において、米国薬局方および国民医薬品集に詳述されているような1種以上のIV賦形剤、例えばヘキソース糖、例えばデキストロース(D-グルコース)が存在してよい。本発明は、それ故、プロトン化形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアとL-ラクテートおよびシトレートから選択される1個以上のカウンターイオン、および所望によりデキストロースのような1個以上のIV賦形剤が一緒の水溶液に基づく組合せ剤を提供する。1個以上のカウンターイオンが存在する状況下で、プロトン化形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの水溶液はカウンターイオンの混合物、例えばラクテートおよびシトレートカウンターイオンの混合物および所望により1個以上のデキストロースのようなさらなるIV賦形剤を含む可能性がある。本発明は、それ故、プロトン化形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアとL-ラクテートおよびシトレートから選択される1個以上のカウンターイオンおよび所望により1個以上のデキストロースのようなさらなるIV賦形剤、およびそれらの混合物が一緒の水溶液に基づく組合せ剤を提供する。

【0413】

水溶液は、とりわけ乳酸塩をシトレートイオン(例えばクエン酸緩衝液)の溶液に溶解することにより、またはクエン酸塩をラクテートイオンの溶液に溶解することにより形成できる。ラクテートおよびシトレートイオンは、溶液中、10:1未満、例えば10:1から1:10、より好ましくは8:1未満、または7:1未満、または6:1未満、または5:1未満または4:1未満または3:1未満または2:1未満または1:1未満、より具体的に1:1~1:10のラクテート:シトレート比で存在し得る。一つの態様において、ラクテートおよびシトレートイオンは、溶液中、1:1~1:10、例えば1:1~1:8、または1:1~1:7または1:1~1:6または1:1~1:5、例えば約1:4.4のラクテート:シトレート比で存在する。

【0414】

塩の水溶液は緩衝化されていても緩衝化されていなくてもよいが、一つの態様において緩衝化されている。

【0415】

他の局面において、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩またはクエン酸塩またはそれらの混合物を含む凍結乾燥製剤を含む医薬組成物に基づく組合せ剤が提供され、ここで、該製剤は2~6、例えば2~5、およびより具体的に4~6、例えば4~5のpHを有する。

【0416】

一つの好ましい態様において、上記で定義の凍結乾燥製剤において、塩はL-乳酸塩である。

【0417】

本発明はまたプロトン化形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアと1個以上のカウンターイオン一緒の凍結乾燥製剤に基づく組合せ剤を提供する。一つの態様において、カウンターイオンの一つはL-ラクテートである。他の態様においてカウンターイオンの一つはシトレートのようなここに記載の製剤緩衝液由来である。

【0418】

本発明は、それ故、プロトン化形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアとL-ラクテートおよびシトレートから選択される1個以上のカウンターイオンが一緒の凍結乾燥製剤に基づく組合せ剤を提供する。1個以上のカウンターイオンが存在する状況下で、プロトン化形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの水溶液は、カウンターイオン、例えばL-ラクテートおよびシトレートカウンターイオンの混合物の組合せを含む可能性がある。

【0419】

本発明は、それ故、プロトン化形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアと、ラクテート、シトレートおよびそれらの混合物から選択される1個以上のカウンターイオンが一緒の凍結乾燥製剤に基づく組合せ剤を提供する。

【0420】

一つの好ましい態様において、上記で定義の凍結乾燥製剤において、塩がL-乳酸塩であり、そして緩衝塩がクエン酸塩である。

【0421】

一つの態様において、ラクテートおよびシトレートイオンは10:1未満、例えば10:1~1:10、より好ましくは8:1未満、または7:1未満、または6:1未満、または5:1未満または4:1未満または3:1未満または2:1未満または1:1未満、より具体的に1:1~1:10、例えば1:1~1:8、または1:1~1:7または1:1~1:6または1:1~1:5、例えば約1:4.4のラクテート:シトレート比で凍結乾燥製剤に存在する。

【0422】

塩の凍結乾燥製剤は緩衝化されても緩衝化されていなくてもよいが、一つの態様において緩衝化されている。

【0423】

乳酸と形成される塩の状況で、好ましい緩衝液は緩衝液クエン酸から形成される緩衝液であり、NaOHまたはHClで、pHを、例えば約4.5の溶液pHに中和するために中和されている。このpHでおよびクエン酸緩衝液中、遊離塩基は個々に約80mg/mlの溶解性を有する。

【0424】

次いで、凍結乾燥製剤を食塩水またはデキストロース、好ましくはデキストロースのようなIV賦形剤を含む滅菌水溶液に再構成する。

【0425】

本発明の組合せ剤において使用するための塩は、典型的に薬学的に許容される塩であり、薬学的に許容される塩の例は、Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19に記載されている。しかしながら、薬学的に許容ない塩もまた中間体として製造してもよく、次いでそれは薬学的に許容される塩に変換され得る。このような非薬学的に許容される塩形態も、それ故、本発明に従う有用性

10

20

30

40

50

が見られる。

【0426】

化合物 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアはまた N-オキシドを形成し得る。N-オキシドは、対応するアミンの過酸化水素または過酸(例えばペルオキシカルボン酸)のような酸化剤での処理により形成でき、例えば Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages を参照のこと。より具体的に、N-オキシドは、アミン化合物を m-クロロペルオキシ安息香酸(MCPBA)で、例えば、ジクロロメタンのような不活性溶媒で処理する、L. W. Dedy (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)の方法により製造できる。

10

【0427】

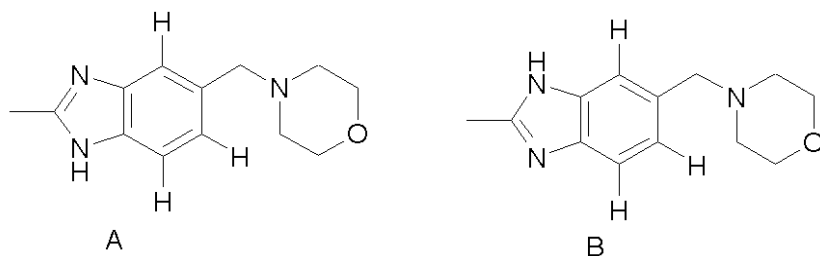
本発明において使用するための乳酸塩またはクエン酸塩が由来する化合物 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアは、多くの異なる互変異性形態で存在でき、本明細書における化合物への言及は、全てのこのような形態を含む。

【0428】

より具体的に、本発明の組合せ剤において使用するための 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩またはクエン酸塩において、ベンゾイミダゾール基は以下の 2 種の互変異性形態 A および B を取り得る。単純にするために、一般式(I)は形態 A を図説しているが、その式は全 4 種の互変異性形態を包含すると取るべきである。

20

【化 38】



30

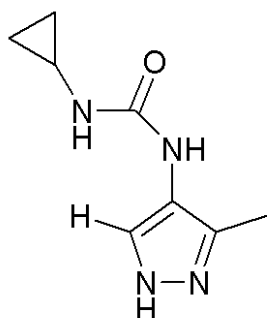
【0429】

さらに、1-シクロプロピル-3-[3-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩またはクエン酸塩の状況において、別の互変異性体への言及は、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアと同じ化合物の乳酸塩またはクエン酸塩も明らかに言及する

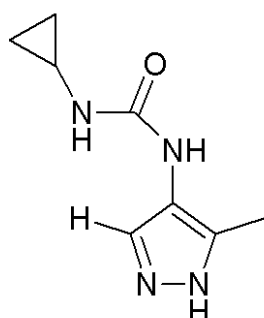
【0430】

ピラゾール環もまた互変異性を示し、以下の 2 種の互変異性形態 C および D で存在できる。

【化 3 9】



C



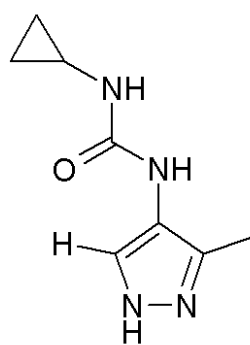
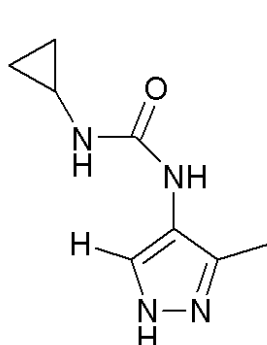
D

10

【0 4 3 1】

加えて、ウエラの *c i s* および *t r a n s* 構造が慣用である。

【化 4 0】



20

【0 4 3 2】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩またはクエン酸塩(例えばL-乳酸塩)への言及は、1個以上の同位体置換も含み、そして特定の元素への言及は、全同位体をその範囲内に含む。例えば、水素への言及は、その範囲内に¹H、²H(D)、および³H(T)を含む。同様に、炭素および酸素への言及は、その範囲内に各々¹²C、¹³Cおよび¹⁴Cおよび¹⁶Oおよび¹⁸Oを含む。

30

【0 4 3 3】

同位体は放射活性でも非放射活性でもよい。一例では、本化合物は放射性同位体を含まない。このような化合物は治療的使用に好ましい。他の場合では、しかしながら、本化合物は1個以上の放射性同位体を含み得る。このような放射性同位体を含む化合物は診断の状況に有用であり得る。

【0 4 3 4】

同様に1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアおよび塩に含まれるのは、その多形、溶媒和物(例えば水和物)、複合体(例えばシクロデキストリンのような化合物との包接錯体または包接化合物、または金属との錯体)である。

40

【0 4 3 5】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの結晶構造

上記の通り、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩またはクエン酸塩は、非結晶でも実質的に結晶性でもよい。一つの特定の態様において、乳酸塩またはクエン酸塩は実質的に結晶性であり、用語“実質的に結晶性”は上記で定義の意味を有する。特に1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1

50

H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩は実質的に結晶性である。

【0436】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)が実質的に結晶性であるとき、一つの単結晶形態が優勢であり得るが、他の結晶形態も僅かにおよび好ましくは無視できる量で存在し得る。

【0437】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの結晶形態は約5重量%以下の他の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの結晶形態を含み、特に約1重量%以下の他の結晶形態を含む。

10

【0438】

好ましい態様において、本発明は、単結晶形態の塩を含み、何らかの他の結晶形態の塩を5重量%を超えては含まない、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの実質的に結晶性の塩(例えばここに定義の乳酸塩(特にL-乳酸塩))に基づく組合せ剤を提供する。

【0439】

好ましくは、単結晶形態は4%未満、または3%未満、または2%未満の他の結晶形態を伴い、そして特に約1重量%以下の他の結晶形態を含む。より好ましくは、単結晶形態は0.9%未満、または0.8%未満、または0.7%未満、または0.6%未満、または0.5%未満、または0.4%未満、または0.3%未満、または0.2%未満、または0.1%未満、または0.05%未満、または0.01重量%未満の他の結晶形態、例えば0重量%の他の結晶形態を含む。

20

【0440】

結晶およびそれらの結晶構造は、単結晶X線結晶学、X線粉末回折(XRPD)、示差走査熱量測定(DSC)および赤外分光法、例えばフーリエ変換赤外分光法(FTIR)を含む多くの技術を使用して特徴付けられる。種々の湿度条件下での結晶の行動は、重量分析的蒸気吸着(gravimetric vapour sorption)試験およびまたXRPDにより分析できる。

30

【0441】

化合物の結晶構造の決定は、ここに、およびFundamentals of Crystallography, C. Giacovazzo, H. L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti and M. Catti, (International Union of Crystallography/Oxford University Press, 1992 ISBN 0-19-855578-4 (p/b), 0-19-85579-2 (h/b))に記載のような慣用の方法に従い実施できるX線結晶学により行うことができる。この技術は、単結晶のX線回折の解析および解釈を含む。

【0442】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩および二水和物遊離塩基の結晶構造が、WO 2006/070195に記載のX線結晶学により決定できる。

40

【0443】

WO 2006/070195の表2および4は、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの結晶の座標データを結晶学情報ファイル(CIF)形式で提供している(Hall, Allen and Brown, Acta Cryst. (1991). A47, 655-685; <http://www.iucr.ac.uk/iucr-top/cif/home.html>参照)。PDBファイル形式(例えばEBI巨大分子構造データベースと同じ形式(Hinxton, UK))のような他の5種のファイル形式を使用でき、また

50

は、それらが他の当業者には好まれ得る。しかしながら、WO 2006/070195 (その内容は引用により本明細書に包含させる)の表の座標を示すまたは操作するための異なるファイル形式が意図されることは明白であろう。これらの表中のカッコ内の数字は偏差を示す(s.u.、標準不確定度)。乳酸塩の結晶構造は、WO 2006/070195の図4および5に示されている。

【0444】

一つの態様において、本発明は、結晶性であり、WO 2006/070195 (その内容は引用により本明細書に包含させる)の205頁の実施例71の表4における座標により定義された通りの結晶構造を有する、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)に基づく組合せ剤を提供する。

10

【0445】

他の態様において、本発明は、結晶性であり、WO 2006/070195の図4および5に明示の結晶構造を有する1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)に基づく組合せ剤を提供する。

【0446】

他の態様において、本発明は、結晶性であり、斜方晶系空間群 $P2_12_12_1$ (# 19)に属する結晶構造を有し、そして97(2)Kで結晶格子パラメータ $a = 9.94(10)$ 、 $b = 15.03(10)$ 、 $c = 16.18(10)$ Å、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)に基づく組合せ剤を提供する。

20

【0447】

他の態様において、本発明は、結晶性であり、そして室温で結晶格子パラメータ $a = 10.08(10)$ 、 $b = 15.22(10)$ 、 $c = 16.22(10)$ Å、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)に基づく組合せ剤を提供する。

【0448】

従って、他の態様において、本発明は、結晶性であり、そして：

30

(a) 図4および5に明示の結晶構造を有する；および／または

(b) WO 2006/070195 (その内容は引用により本明細書に包含させる)の205～209頁の実施例71の表4における座標により定義されたとおりの結晶構造を有する；および／または

(c) 97(2)Kで結晶格子パラメータ $a = 9.94(10)$ 、 $b = 15.03(10)$ 、 $c = 16.18(10)$ Å、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または

(d) 室温で結晶格子パラメータ $a = 10.08(10)$ 、 $b = 15.22(10)$ 、 $c = 16.22(10)$ Å、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または

(e) 斜方晶系空間群 $P2_12_12_1$ (# 19)に属する結晶構造を有する

40

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)に基づく組合せ剤を提供する。

【0449】

実質的に結晶性の塩は、好ましくは、例えば再結晶または他の方法での塩の精製のために使用した有機溶媒、または水のような他の溶媒の残留が実質的にない。

【0450】

一つの態様において式(I)の化合物の乳酸塩(特にL-乳酸塩)、特に1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩の結晶は、10重量%未満の残留溶媒

50

(例えば水または有機溶媒)、例えば5%未満の残留溶媒を含む結晶である。

【0451】

一つの態様において、結晶性塩(例えば乳酸塩、特にL-乳酸塩)は無水であり、用語“無水”は上記で定義の意味を有する。

【0452】

他の態様において、結晶性1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩は残留有機溶媒、例えばエタノールを約0~5重量%で、例えば約2%エタノールを含む。

【0453】

あるいは、本化合物の結晶性構造は、X線粉末回折(XRPD)の固体状態技術で分析できる。XRPDは、WO2006/070195およびIntroduction to X-ray Powder Diffraction, Ron Jenkins and Robert L. Snyder (John Wiley & Sons, New York, 1996)に記載のような慣用法に従い実施できる。XRPDディフラクトグラムにおける定義されたピーク(無作為バックグラウンドノイズとは逆に)の存在が、その化合物が一定の結晶性を有することを示す。

【0454】

化合物のX線粉末パターンは、X線回折スペクトルの回折角(2θ)および格子面間隔(d)パラメータにより特徴付けられる。これらは、ブラッグの式、 $n\lambda = 2d \sin \theta$ (式中、 $n = 1$; λ = 使用カソード波長; d = 格子面間隔; および θ = 回折角)により関連する。ここで、格子面間隔、回折角および包括的パターンは、データの特徴のために、X線粉末回折における結晶の同定のために重要である。相対強度は、それが、結晶成長方向、粒子径および測定条件により代わり得るため、厳密に解釈すべきではない。加えて、回折角は、通常 $2\theta \pm 0.2^\circ$ の範囲で一致するものを意味する。ピークは主ピークを意味し、上記以外の回折角の中位より大きくないピークを含む。

【0455】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩および遊離塩基両方ともXRPDにより特徴付けられている。何れの場合も、粉末X線回折パターンを回折角(2θ)、格子面間隔(d)および/または相対強度の点で示す。WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の表3、5および6は、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基、乳酸塩および二水和物遊離塩基形態の回折角値に対応するX線回折スペクトルの格子面間隔(d)値を示す。

【0456】

それ故、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアは、本質的にWO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の図3、6、7または8および/または表3、5または6に示す通りのX線粉末回折パターンを有する。

【0457】

本発明は、それ故、実質的にWO2006/070195の図3、6、7または8の通りのX線粉末回折パターンを有する1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの塩(例えば乳酸塩、特にL-乳酸塩)の結晶に基づく組合せ剤を提供する。好ましくは、本発明の組合せ剤において使用するための化合物は、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の図3、6、7または8および/またはWO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の204~205頁の実施例70の表3および/またはWO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の209~210頁の実施例72の表5(および/またはWO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の211頁の実施例

10

20

30

40

50

72の表6に示すX線粉末回折パターンと同じ回折角にピークを示し、所望により同じ相対強度を有する化合物である。

【0458】

本発明は、さらに、本質的にWO2006/070195の図6に示すX線粉末回折パターンを有する1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア乳酸塩(特にL-乳酸塩)の結晶に基づく組合せ剤を提供する。従って、他の態様において、本発明は、図6に示すX線粉末回折パターンと同じ回折角にピークを示す、実質的に結晶性の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)に基づく組合せ剤を提供する。好ましくは、ピークは、図6におけるピークと同じ相対強度を有する。それ故、本発明は、実質的に図6に示す通りのX線粉末回折パターンを有する実質的に結晶性の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)に基づく組合せ剤を提供する。

10

【0459】

乳酸塩のX線粉末回折パターンは、回折角(2θ)および格子面間隔(d)でのピークの存在および好ましくはWO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の実施例72における表5に示す強度により特徴付けられ得る。

【0460】

20

それ故、本発明は、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の実施例72における表5の回折角(± 0.2 度、特に ± 0.1 度のような $2\theta \pm 1.0$ 度)での特徴的ピークを有するX線粉末回折パターンを示す、シクロプロピル-3-[3-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア乳酸塩(特にL-乳酸塩)の結晶に基づく組合せ剤を提供する。

【0461】

本発明はまた、 17.50 、 18.30 、 19.30 、 19.60 、および 21.85 ± 1.0 度、例えば ± 0.2 度、特に ± 0.1 度の回折角 2θ の主ピークを示すX線粉末回折パターンを有するシクロプロピル-3-[3-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア乳酸塩(特にL-乳酸塩)の結晶に基づく組合せ剤を提供する。

30

【0462】

それ故、一つの態様において、本発明は、 12.40 、 15.20 、 15.60 、 17.50 、 18.30 、 18.50 、 19.30 、 19.60 、 21.85 、および 27.30 ± 1.0 度 2θ でのX線回折パターンにおけるピークにより特徴付けられるシクロプロピル-3-[3-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア乳酸塩(特にL-乳酸塩)の結晶形態に基づく組合せ剤を提供する。

【0463】

40

シクロプロピル-3-[3-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア乳酸塩(特にL-乳酸塩)の結晶はまた、表5(ここに包含する)の特徴的X線粉末回折パターンが格子平面間の空間、 d ($\text{\AA}$)により示されることも特徴とする。

【0464】

さらなる態様において、本発明は、特徴的ピークが、粉末X線回折の格子面間隔(d)として 5.06 、 4.85 、 4.60 、 4.53 、および 4.07 に、より具体的に粉末X線回折の格子面間隔(d) 7.13 、 5.83 、 5.68 、 5.06 、 4.85 、 4.79 、 4.60 、 4.53 、 4.07 、および 3.26 オングストロームに出願するX線粉末回折パターンを有する、シクロプロピル-3-[3-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾ

50

イミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア乳酸塩(特にL-乳酸塩)の結晶に基づく組合せ剤を提供する。

【0465】

それ故に、他の態様において、本発明は、17.50、18.30、19.30、19.60、および21.85度、より具体的に12.40、15.20、15.60、17.50、18.30、18.50、19.30、19.60、21.85、および27.30度の回折角(2θ)、および5.06、4.85、4.60、4.53、および4.07、より具体的に7.13、5.83、5.68、5.06、4.85、4.79、4.60、4.53、4.07、および3.26オングストロームでの格子面間隔(d)の主ピークの存在により特徴付けられるX線粉末回折パターンを有する実質的に結晶性のL-1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)に基づく組合せ剤を提供する。

10

【0466】

さらなる態様において、本発明は、回折角(2θ)および格子面間隔(d)のピークの存在、および好ましくはWO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の実施例72の表5に示す強度により特徴付けられるX線粉末回折パターンを有する実質的に結晶性の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩に基づく組合せ剤を提供する。

【0467】

20

本発明の組合せ剤において使用するための結晶性塩は、示差走査熱量測定(DSC)でも特徴付けられ得る。

乳酸塩はDSCで分析されており、190℃での開始および194-197℃でのピークを示す。

【0468】

従って、他の局面において、本発明は、無水であり、DSCに付したときに190℃開始および/または194-197℃で吸熱ピークを示す乳酸塩(特にL-乳酸塩)に基づく組合せ剤を提供する。

【0469】

30

それ故、本発明のさらなる局面は、図6、7または8に示すX線粉末回折パターンと同じ回折角でピークを示し、そしてさらに、熱解析(DSC)に従い、190℃および/または194-197℃のピークの付近の分解に付随する吸熱ピークを示す、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)に基づく組合せ剤を提供する。

【0470】

高湿度条件下での本発明の組合せ剤において使用するための塩の行動は、例えばWO2006/070195の実施例68に記載のような、標準重量分析的蒸気吸着(GVS)方法により分析できる。

【0471】

40

乳酸塩は、高湿度条件で安定な無水結晶形態で存在でき、そのような条件下では結晶構造は変化しない。

本発明の組合せ剤において使用するための塩は、赤外分光法、例えばFTIRによりさらに特徴付けできる。

乳酸塩(KBrディスク法)の赤外スペクトルは、3229、2972および1660cm⁻¹の特徴的ピークを含む。

【0472】

従って、さらなる態様において、本発明は、KBrディスク法を使用して分析したとき、3229、2972および1660cm⁻¹に特徴的ピークを含む赤外スペクトルを示す、(好ましくは実質的に結晶性)1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イル

50

メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)に基づく組合せ剤を提供する。

【0473】

前段落から明らかな通り、本発明の組合せ剤において使用するための乳酸塩(特にL-乳酸塩)は、多くの種々の物理化学パラメータにより特徴付けできる。従って、好ましい場合において、本発明の組合せ剤は、結晶性であり、以下のパラメータの1個以上(任意の組合せで)または全てにより特徴付けられるL-1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩(特にL-乳酸塩)、すなわち：

- (a) 図4および5に明示の結晶構造を有する；および／または
 - (b) WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の実施例71の表4における座標により定義される結晶構造を有する；および／または
 - (c) 97(2)Kで結晶格子パラメータ $a = 9.94(10)$ 、 $b = 15.03(10)$ 、 $c = 16.18(10)$ Å、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または
 - (d) 室温で結晶格子パラメータ $a = 10.08(10)$ 、 $b = 15.22(10)$ 、 $c = 16.22(10)$ Å、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または
 - (e) 斜方晶系空間群 $P2_12_12_1$ (# 19) に属する結晶構造を有する；および／または
 - (f) 17.50、18.30、19.30、19.60、および21.85度、より具体的に12.40、15.20、15.60、17.50、18.30、18.50、19.30、19.60、21.85、および27.30度の回折角(2θ)および／または5.06、4.85、4.60、4.53、および4.07、より具体的に7.13、5.83、5.68、5.06、4.85、4.79、4.60、4.53、4.07、および3.26オングストロームでの格子面間隔(d)での主ピークにより特徴付けられるX線粉末回折パターンを有する；および／または
 - (g) WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の図6または実施例72の表5に示すX線粉末回折パターンと同じ回折角にピークを示し、そして、所望により、ここで、該ピークが図6；または表5(ここに包含する)のピークと同じ相対強度を示す；および／または
 - (h) 実質的に図6に示すX線粉末回折パターンを有する；および／または
 - (i) 無水であり、DSCに付したときに190℃開始および／または194-197℃で吸熱ピークを示す；および／または
 - (j) KBrディスク法を使用して分析したとき、3229、2972および1660 cm^{-1} に特徴的のピークを含む赤外スペクトルを示す
- 塩に基づく。

【0474】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア遊離塩基の結晶構造

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基もまた非結晶または実質的に結晶性であり得る。一つの特定の態様において、遊離塩基は、実質的に結晶性であり、用語“実質的に結晶性”は上記で定義の意味を有する。一つの態様において、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基は二水和物結晶形態で存在する。

【0475】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基二水和物の結晶構造は、X線結晶学で決定されている。

【0476】

10

20

30

40

50

一つの態様において、本発明は、結晶性であり、(i)WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の203~204頁の実施例69の表2における座標により定義された結晶構造有し;および/または(ii)ここで、該結晶は結晶格子パラメータ $a = 7.66(10)$ 、 $b = 15.18(10)$ 、 $c = 17.71(10)$ Å、 $\beta = 98.53(2)^\circ$ 、 $\alpha = \gamma = 90^\circ$ を有する単斜晶系空間群 $P2_1/n(\# 14)$ に属する、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの二水和物遊離塩基に基づく組合せ剤を提供する。

【0477】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基形態はXRPDにより特徴付けられている。それ故、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基形態は、本質的にWO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の図3、6、7または8および/または実施例70および72における表3、5または6に示すX線粉末回折パターンを有する。

【0478】

従って、一つの態様において、本発明は、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の図3、6、7または8および/または実施例69における表3および/または表5および/または表6に示すX線粉末回折パターンと同じ回折角でのピークを含むX線粉末回折パターンを示し、ここで、該ピークは所望により同じ相対強度を有する1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア遊離塩基の結晶に基づく組合せ剤を提供する。

【0479】

本発明はまた、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の204~205頁の実施例70における表3の回折角(± 0.2 度、特に ± 0.1 度のような $2\theta \pm 1.0$ 度)に特徴的ピークを有するX線粉末回折パターンを示す、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア遊離塩基の結晶に基づく組合せ剤を提供する。

【0480】

さらなる態様において、本発明は、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の204~205頁の実施例70の表3の格子面間隔(d)の通りに特徴的ピークが出現するX線粉末回折パターンを有する、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア遊離塩基の結晶に基づく組合せ剤を提供する。

【0481】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基は、図3および/または表3(ここに包含する)に示すX線粉末回折パターンと同じ回折角にピークを示し、そしてさらに熱解析(DSC)に従い、193℃付近で分解に付随する発熱ピークを示す。

【0482】

さらなる態様において、本発明は、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の204~205頁の実施例70における表3の格子面間隔(d)の通りに特徴的ピークが出現するX線粉末回折パターンを有する、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア遊離塩基の結晶に基づく組合せ剤を提供する。

【0483】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基は、図3および/または表3(ここに包含する)に示すX線粉末回折パターンと同じ回折角でピークを示し、そしてさらに、熱解析(DSC)に従い、193℃付近で分解に付随する発熱ピークを示す。

【0484】

式(I')の化合物の生物学的活性

本発明の組合せ剤において使用するための式(I')の化合物はオーロラキナーゼの阻害剤である。例えばそれらはオーロラAおよび/またはオーロラBを阻害する。

【0485】

本化合物はまたサイクリン依存性キナーゼに対しても活性を有する。例えば、それらはCDK2、CDK4、CDK5、CDK6およびCDK9キナーゼ、および特にCDK2に対して活性を有する。本発明の組合せ剤において使用するための化合物はまたグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)に対しても活性を有する。

【0486】

CDKおよびオーロラキナーゼおよびグリコーゲンシンターゼキナーゼの調節または阻害におけるそれらの活性の結果、それらは、異常に分裂している細胞における細胞周期の停止、または制御回復の手段を提供する、組合せ剤の成分として有用である。本化合物は、癌のような増殖性障害の処置または予防用の組合せ剤の成分としての有用性も証明されよう。本発明の組合せ剤におけるその成分で、それらはまたウイルス感染、II型または非インスリン依存性真性糖尿病、自己免疫性疾患、頭部外傷、卒中、癲癇、アルツハイマー、運動神経疾患、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症およびピック病のような神経変性疾患、例えば自己免疫性疾患および神経変性疾患の処置にも有用である。

【0487】

本化合物が本発明の組合せ剤の成分として有用な疾患状態および状態のサブグループは、ウイルス感染、自己免疫性疾患および神経変性疾患を含む。

【0488】

CDKは、細胞周期、アポトーシス、転写、分化およびCNS機能の制御に役割を有する。それ故に、CDK阻害剤は、癌のような増殖、アポトーシスまたは分化に障害のある疾患の処置に有用であろう。特にRB+ve腫瘍は、CDK阻害剤に特に感受性であり得る。RB-ve腫瘍もまたCDK阻害剤に感受性であり得る。

【0489】

阻止され得る癌の例は、癌腫、例えば癌腫 of the 膀胱、乳房、結腸(例えば結腸腺癌および結腸腺腫のような結腸直腸癌腫)、腎臓、表皮、肝臓、肺、例えば腺癌、小細胞肺癌および非小細胞肺癌腫、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、例えば外分泌膵臓癌腫、胃、頸、甲状腺、前立腺、または皮膚、例えば扁平細胞癌腫；リンパ系系列の造血器腫瘍、例えば白血病、急性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、またはバーキットリンパ腫；骨髓性系列の造血器腫瘍、例えば急性および慢性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、または前骨髓球性白血病；甲状腺濾胞癌；間葉起源の腫瘍、例えば線維肉腫または横紋筋肉腫(habdomyosarcoma)；中枢または末梢神経系の腫瘍、例えば星状細胞腫、神経芽腫、神経膠腫またはシュワン腫；黒色腫；精上皮腫；奇形癌腫；骨肉腫；色素性乾皮症；角化棘細胞腫；甲状腺濾胞癌；またはカポジ肉腫を含み、これに限定されない。くわえて、リンパ系系列の造血器腫瘍は小細胞リンパ球性リンパ腫を含み得る。

【0490】

癌は、1個以上のサイクリン依存性キナーゼの阻害に感受性の癌であり得る。

【0491】

特定の癌がサイクリン依存性キナーゼまたはオーロラキナーゼの阻害に感受性であるかないかは、以下の実施例に明示の細胞増殖アッセイの手段により、または“診断方法”なる表題のセクションに明示の方法により決定できる。

10

20

30

40

50

【0492】

C D Kもまたアポトーシス、増殖、分化および転写において役割を有することが知られており、それ故、C D K阻害剤は、癌以外の以下の疾患の処置のための組合せ剤の成分として有用であり得る；ウイルス感染、例えばヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エプスタイン・バーウイルス、シンドビスウイルス、アデノウイルス、H I V、H P V、H C VおよびH C M V；H I V感染個体におけるA I D S発症予防；慢性炎症性疾患、例えば全身性エリテマトーデス、自己免疫仲介系球体腎炎、リウマチ性関節炎、乾癬、炎症性腸疾患、および自己免疫性真性糖尿病；心血管疾患、例えば心肥大、再狭窄、アテローム性動脈硬化症；神経変性障害、例えばアルツハイマー病、A I D S関連認知症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症および小脳変性；糸球体腎炎；骨髄異形成症候群、虚血性傷害関連心筋梗塞、卒中および再灌流傷害、不整脈、アテローム性動脈硬化症、毒素誘発またはアルコール関連肝臓疾患、血液学的疾患、例えば、慢性貧血および再生不良性貧血；筋骨格系の変性疾患、例えば、骨粗鬆症および関節炎、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、嚢胞性線維症、多発性硬化症、腎臓疾患および癌疼痛。

10

【0493】

いくつかのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤が、他の抗癌剤と組合せて使用できることが発見されている。例えば、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤フラボピリドールは、組合せ治療において他の抗癌剤と共に使用されている。

【0494】

それ故に、異常細胞増殖を含む疾患または状態の処置のための本発明の医薬組成物、使用または方法において、異常細胞増殖を含む疾患または状態は、一つの態様において癌である。

20

【0495】

癌のグループはヒト乳癌(例えば原発性乳房腫瘍、リンパ節転移陰性乳癌、乳房の侵襲性管腺癌腫、非類内膜乳癌)；およびマントル細胞リンパ腫を含む。加えて、他の癌は結腸直腸および子宮内膜癌である。

【0496】

癌の他の集団は乳癌、卵巣癌、結腸癌、前立腺癌、食道癌、扁平上皮癌および非小細胞肺癌腫を含む。

【0497】

本発明の組合せ剤に使用する化合物がオーロラキナーゼに対する活性を有するため、本発明のオーロラキナーゼ阻害性化合物が有用である癌の具体例は：ヒト乳癌(例えば原発性乳房腫瘍、リンパ節転移陰性乳癌、乳房の侵襲性管腺癌腫、非類内膜乳癌)；卵巣癌(例えば原発性卵巣腫瘍)；膵臓癌；ヒト膀胱癌；結腸直腸癌(例えば原発性結腸直腸癌)；胃腫瘍；腎臓癌；頸部癌；神経芽腫；黒色腫；リンパ腫；前立腺癌；白血病；非類内膜子宮内膜癌腫；神経膠腫；および非ホジキンリンパ腫を含む。

30

【0498】

オーロラ阻害剤に特に感受性であり得る癌は乳房、膀胱、結腸直腸、膵臓、卵巣、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫および非類内膜子宮内膜癌腫を含む。

【0499】

オーロラ阻害剤に特に感受性であり得る癌の特定の集団は、乳房、卵巣、結腸、肝臓、胃および前立腺癌のものを含む。

40

【0500】

オーロラ阻害剤が処置に特に感受性であり得る癌の他のサブセットは血液学的癌、特に白血病である。それ故に、さらなる態様において、本化合物は、血液学的癌、特に白血病の処置に使用する組合せ剤における成分として使用する。特定の白血病は、急性骨髄性白血病(A M L)、慢性骨髄性白血病(C M L)、B細胞リンパ腫(マントル細胞)、および急性リンパ芽球性白血病(A L L — 別名急性リンパ性白血病)から選択される。一つの態様において、白血病は、再発性または難治性急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、急性リンパ性白血病および慢性骨髄性白血病から選択する。さらなる白血病は急性前骨髄球性白血

50

病を含む。

【0501】

癌の一グループはヒト乳癌(例えば原発性乳房腫瘍、リンパ節転移陰性乳癌、乳房の侵襲性管腺癌腫、非類内膜乳癌)；およびマントル細胞リンパ腫を含む。加えて、他の癌は結腸直腸および子宮内膜癌である。

【0502】

癌の他の集団はリンパ系系列の造血器腫瘍、例えば白血病、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫およびB細胞リンパ腫(例えばびまん性大B細胞リンパ腫)を含む。

【0503】

一つの特定の癌は慢性リンパ性白血病である。

10

他の特定の癌はマントル細胞リンパ腫である。

他の特定の癌はびまん性大B細胞リンパ腫である。

【0504】

オーロラキナーゼ阻害活性を有する本発明の組合せ剤は、上昇したレベルのオーロラキナーゼの存在と関連するまたはそれにより特徴付けられるタイプの癌、例えば、本明細書の導入部で述べたような癌の処置または予防に特に有用である。そのような癌は髄芽腫を含む。

【0505】

本発明の組合せ剤において使用するための化合物は、VEGFR活性の阻害剤である。加えて、それらはEPHおよびFGFR活性の阻害剤である。そのようなものとして、それらは、特に血管形成を阻害することにより、新生物の増殖の阻止またはアポトーシスの誘発の手段を提供するのに有用である。本発明の組合せ剤は、癌のような増殖性障害の処置または予防に有用である。特にVEGFRの活性化変異体またはVEGFRの上方制御を伴う腫瘍および上昇した血清乳酸塩デヒドロゲナーゼレベルの患者は、本阻害剤に特に感受性であり得る。ここに記載の特異的VEGFRの何らかの活性化変異体を有する患者もまたVEGFR阻害剤での処置が特に有益であることが判明する。例えば、VEGFRは、クロナル前駆がVEGFRを発現し得る場所である急性白血病細胞において過剰発現する。また、FGFR2またはFGFR3のようなFGFRの何らかの活性化変異体または上方制御または過剰発現を伴う特定の腫瘍は、本発明の組合せ剤に特に感受性であり得て、そのような特定の腫瘍を有するここに記載の患者もまた本発明の組合せ剤での処置が特に有益であることが判明する。処置が、上記のような受容体チロシンキナーゼの変異形態に関連するまたは対することが好ましいかもしれない。

20

30

【0506】

Flt3、JAK、C-abl、PDK1、Chk1、およびChk2阻害活性を有する本発明の組合せ剤において使用するための化合物は、以下の疾患および白血病の処置または予防の組合せ剤の成分として特に有用である：真性多血症；本態性血小板血症；特発性骨髓線維症；若年性骨髓単球性白血病(JMML)；慢性骨髓単球性白血病(CMML)；巨核球性AML(AML M7)；巨核球性白血病；フィラデルフィア染色体陰性CML；慢性骨髓性白血病(CML)；イマチニブ耐性CML；急性骨髓性白血病(AML)；骨髓異形成症候群(MDS)；および急性リンパ芽球性白血病(ALL)。

40

【0507】

それ故に、さらなる態様において、本発明の組合せ剤は、真性多血症；本態性血小板血症；特発性骨髓線維症；若年性骨髓単球性白血病(JMML)；慢性骨髓単球性白血病(CMML)；巨核球性AML(AML M7)；巨核球性白血病；フィラデルフィア染色体陰性CML；またはイマチニブ耐性CMLの処置に使用する。

【0508】

さらなる態様において、本発明の組合せ剤は、骨髓増殖性障害(MPD)、例えば真性多血症、本態性血小板血症および骨髓性異形成(MMM)を伴う骨髓線維症を含む特発性骨髓線維症を処置する。

【0509】

50

加えて、本発明の組合せ剤は、悪性腫瘍が B C R - a b l により駆動される、特にフィラデルフィア染色体陽性である疾患の処置に使用できる。さらなる態様において、式 (I) の化合物の乳酸塩またはクエン酸塩を、骨髓増殖性症候群、フィラデルフィア染色体陽性 C M L およびフィラデルフィア染色体陽性 A L L のようなフィラデルフィア染色体陽性白血病 (leukamia) の処置に使用できる。特に本発明の組合せ剤をフィラデルフィア染色体陽性 A L L の処置に使用できる。

【 0 5 1 0 】

V E G F R 阻害活性を有する本発明の組合せ剤は、加齢黄斑変性症 (A M D) 特に滲出型加齢黄斑変性症、未熟児網膜症 (R O P) および糖尿病性網膜症のような虚血性増殖性網膜症および血管腫のような眼疾患の処置または予防に特に結友である。それ故に、さらなる態様において、本発明の組合せ剤は加齢黄斑変性症、特に滲出型加齢黄斑変性症、未熟児網膜症 (R O P) および糖尿病性網膜症のような虚血性増殖性網膜症および血管腫のような眼疾患の処置に使用される。

10

【 0 5 1 1 】

処置が、ここに記載のキナーゼの変異形態に関連するまたはそれに対することが好ましい。そのような変異を有する腫瘍の診断は、R T P C R および F I S H のような当業者に既知のおよびここに記載のような技術を使用して行い得る。

【 0 5 1 2 】

本発明の組合せ剤において使用するための化合物のサイクリン依存性キナーゼ、オーロラキナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3、V E G F R、F l t 3、J A K、C - a b l、P D K 1、C h k 1、および C h k 2 の阻害剤としての活性は、以下の実施例に示すアッセイを使用して測定でき、ある化合物が示す活性レベルを I C ₅₀ 値の観点で定義することができる。

20

【 0 5 1 3 】

F G F R 3 のような F G F R、R e t、E p h B 2 または E p h B 4 のような E p h、または c S r c 阻害活性を有する本発明の組合せ剤において使用するための化合物は、以下の疾患の処置または予防に特に結友である：乳頭甲状腺癌腫；多発性内分泌新生物 (M E N) タイプ 2 A および 2 B；家族性髄様甲状腺癌腫 (F M T C)；ヒルシュスプルング疾患；アペール (A P) 症候群；クルーゾン症候群；ジャクソン・ワイズ症候群；ベーレ・スティーブソン回転状頭皮症候群；パイフェル症候群 (P S)；および多発性骨髓腫。加えて、それらは頭頸部癌および上皮性癌の処置に特に有用である。

30

【 0 5 1 4 】

それ故に、さらなる態様において、本発明の組合せ剤は、多発性骨髓腫、上皮性癌、頭頸部癌、ペール (A P) 症候群、クルーゾン症候群、ジャクソン・ワイズ症候群、ベーレ・スティーブソン回転状頭皮症候群およびパイフェル症候群 (P S) のようなヒト骨格發育における異常、乳頭甲状腺癌腫、家族性髄様甲状腺癌腫 (F M T C)、多発性内分泌新生物 (M E N) タイプ 2 A および 2 B のような甲状腺癌およびヒルシュスプルング疾患の処置に使用される。

【 0 5 1 5 】

本発明の組合せ剤が F G F R に対する活性を有するため、特定の癌は、多発性骨髓腫、膀胱、肝細胞性、口腔扁平細胞癌腫、頸部、前立腺および甲状腺癌腫、肺、乳房、および結腸癌を含む。F G F R 1 のような F G F R 阻害活性を有する本発明の組合せ剤は、乳癌、特に古典的小葉癌腫 (C L C) の処置または予防に特に有用である。F G F R 2 または F G F R 3 のような F G F R 阻害活性を有する本発明の組合せ剤は、骨格疾患の処置または予防に特に結う由生である。

40

【 0 5 1 6 】

さらに、F G F R 1、F G F R 2 または F G F R 3 のような F G F R 阻害活性を有する本発明の組合せ剤は、進行性線維症が症状である病理学の処置または予防に特に結友である。本発明の化合物が処置に有用であり得る線維性状態は、例えば肝臓硬変、糸球体腎炎、肺線維症、全身性線維症、リウマチ性関節炎、ならびに自然の創傷治癒過程における、

50

異常なまたは過剰な線維組織沈着を示す疾患を含む疾患の処置に有用であり得る。特に本発明の組合せ剤は、肺線維症、特に特発性肺線維症の処置にも有用であり得る。

【0517】

本発明の組合せ剤がPDGFRを阻害するため、それらは、多くの腫瘍および白血病タイプ *including* 神経膠芽腫、例えば多形神経膠芽腫、前立腺癌腫、消化器間質性腫瘍、肝臓癌、腎臓癌、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病(CMML)ならびに好酸球増加症候群、稀な増殖性血液学的障害および隆起性皮膚線維肉腫、浸潤性皮膚腫瘍の処置にも有用であり得る。

【0518】

本発明の組合せ剤において使用するための化合物のFGFR3のようなFGFR、Ret、EphB2またはEphB4のようなEph、またはcSrc阻害剤としての活性は以下の実施例に記載するアッセイを使用して測定でき、ある化合物が示す活性レベルはIC₅₀値の観点で定義できる。

【0519】

さらなる局面において、本発明は以下を提供する：

・VEGFR、Flt3、JAK、C-abl、PDK1、Chk1、またはChk2が仲介する疾患状態または状態の予防または処置方法であってそれを必要とする対象に治療的有効量の本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法。

【0520】

・VEGFR、Flt3、JAK、C-abl、PDK1、Chk1、またはChk2が仲介する疾患状態または状態の予防または処置に使用するための本発明の組合せ剤。

【0521】

・VEGFR、Flt3、JAK、C-abl、PDK1、Chk1、またはChk2が仲介する疾患状態または状態の予防または処置用医薬の製造における、本発明の組合せ剤の使用。

【0522】

・FGFR3のようなFGFR、Ret、EphB2またはEphB4のようなEph、またはcSrcが仲介する疾患状態または状態の処置または予防方法であって、それを必要とする対象に治療的有効量の本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法。

【0523】

・FGFR3のようなFGFR、Ret、EphB2またはEphB4のようなEph、またはcSrcが仲介する疾患状態または状態の予防または処置に使用するための本発明の組合せ剤。

【0524】

・FGFR3のようなFGFR、Ret、EphB2またはEphB4のようなEph、またはcSrcが仲介する疾患状態または状態の予防または処置用医薬の製造における、本発明の組合せ剤の使用。

【0525】

変異キナーゼ

キナーゼ阻害剤で処置している患者集団に起こる薬剤耐性キナーゼ変異は、一部、治療に使用する特定の阻害剤に結合するまたは相互作用するタンパク質の領域で起こり得る。そのような変異は阻害剤が当該キナーゼに結合し、阻害する能力を減らす。これは、阻害剤と相互作用するまたは該阻害剤の標的への結合を支持するのに重要な任意のアミノ酸残基で起こり得る。変異アミノ酸残基との相互作用を必要とせずに標的キナーゼに結合する他の阻害剤が変異の影響を受けない可能性があり、そして該酵素に対する有効な阻害剤で有り続ける(Carter et al, PNAS, 2005, 102, 31, 11011-110116)。

【0526】

薬剤耐性変異が起こる一つの共通部位はいわゆるゲートキーパー残基である。この特定の残基はいくつかのキナーゼ阻害剤とそれらの各標的の相互作用の重要な部位を構成する。例えば、イマチニブ(Gleevec)は、一部ablキナーゼドメインのゲートキーパー残基

10

20

30

40

50

であるスレオニン 315 に結合する。T 315 I 変異は、イマチニブ処置 CML 患者に起こる薬剤耐性の主要な形態の一つであり、また急性リンパ芽球性白血病の患者でも見られる。それ故に、有効な標的阻害のために T 315 との相互作用を必要としない BCR-abl の阻害剤が、T 315 I イマチニブ耐性変異の有効な阻害剤であり続ける。

【0527】

イマチニブは、abl 活性の遮断に加えて、受容体 c-kit および PDGFR のチロシンキナーゼ活性を阻害する。それ故に、本医薬は、各々 c-kit および PDGFR の活性に依存する状態である消化器腫瘍および好酸球増加症候群への有用性も判明している。PDGFR 活性化は、異なる分子環境下にイマチニブに応答する他の悪性腫瘍とも関連する。これらは慢性骨髄単球性白血病 (CMML) を含む。他の障害、隆起性皮膚線維肉腫、浸潤性皮膚腫瘍において、PDGFR-B リガンドをコードする遺伝子が関与する相互の転座は、キメラリガンドの構成的分泌および受容体活性化に至る。Gleevec は、これら全 3 主の疾患に活性を有する。

【0528】

CML で見られる T 315 I 耐性疾患に加えて、類似のゲートキーパー変異による耐性がイマチニブ処置患者における c-kit および PDGFR の両方で見られている。それ故に、KIT の T 670 I 変異および PDGFR の T 674 I 変異は BCR-abl における T 315 I 変異と相同であり、全 3 種の変異は BMS-354825 (ダサチニブ) および AMN-107 (ニロチニブ) を含む臨床段階 ATP 競合的キナーゼ阻害剤への耐性に関与する。この変異の臨床的重要性は、今日までこれらが患者における src / Abl 阻害剤に対する耐性の主要機構を示すことが明らかになっているため、相当大きくなり得る。現在スレオニンゲートキーパー変異を有する患者への有効なキナーゼ標的処置はない。

【0529】

さらに、EGFR における T 790 M 変異は BCR-abl における T 315 I 変異と相同であり、この変異もまた臨床段階 ATP 競合的キナーゼ阻害剤への耐性に関与する。他の臨床段階 ATP 競合的キナーゼ阻害剤は、それ故、EGFR 阻害剤 Iressa (ゲフィチニブ)、および Tarceva (エルロチニブ)、および SU-11248 (マレイン酸スニチニブ、Sutent)、PDGFR および c-KIT 阻害剤およびソラフェニブのような他の PDGFR 阻害剤を含む。

【0530】

オーロラキナーゼは、キナーゼ活性部位のゲートキーパー領域にスレオニンを含まない。それ故に、本発明のものを含む多くのオーロラキナーゼ阻害剤がキナーゼ活性の阻害を支持するために相互作用に依存していない。従って、abl、kit PDGFR または他のキナーゼと交差反応性のオーロラキナーゼ阻害剤が薬剤耐性ゲートキーパー変異、特にスレオニンゲートキーパー変異、ならびに野生型バリエーションを阻害し、ゲートキーパー領域の変異に起因する耐性疾患に有効である。

【0531】

本発明の組合せ剤は、それ故、BCR-abl、c-kit、PDGFR、EGFR 受容体、ErbB2 のような変異分子標的を発現する癌に関連した特定の適用が判明した。そのような変異を有する腫瘍の診断は、RT-PCR および FISH のような当業者に既知のおよびここに記載の方法を使用して実施できる。

【0532】

それ故に、オーロラキナーゼがゲートキーパー スレオニン担持キナーゼではないため、オーロラ阻害剤は、タンパク質のその領域の変異のために既存の治療に耐性である適応症の処置にも有用であり得る。このような適応症は、消化器間質性腫瘍 (GIST)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)、好酸球増加症候群、稀な増殖性血液学的障害および隆起性皮膚線維肉腫、浸潤性皮膚腫瘍を含む。

【0533】

本発明の一局面は、他の癌医薬と結合または相互作用するが、式 (I) の化合物と結合または相互作用しないタンパク質の領域に変異を含むキナーゼの阻害のための本発明の組合

10

20

30

40

50

せ剤を提供する。

【0534】

本発明のさらなる局面は、本発明の組合せ剤による、他の癌医薬と結合または相互作用するが、式(I)、または式(I')または式(I⁰)の化合物またはそのサブグループまたは実施例と結合または相互作用しないタンパク質の領域に変異を含むキナーゼが仲介する疾患の処置方法である。

【0535】

阻害する特定のキナーゼは、c-a b l、c-k i t、PDGFR-ベータおよびPDGFR-アルファを含むPDGFR、およびEGFR(E r b B 1)、HER2(E r b B 2)、E r b B 3、およびE r b B 4のようなE r b Bファミリーメンバー、特にc-a b l、c-k i t、およびPDGFRを含む。

10

【0536】

さらなるキナーゼは、E p h A 1、E p h A 2、E p h A 3、E p h A 4、E p h A 5、E p h A 8、E p h A 10、E p h B 1、E p h B 2、E p h B 3、E p h B 5、E p h B 6を含むエフリン受容体ファミリーメンバー、c-S r cおよびTYK2のようなJAKファミリーのキナーゼのようなここに記載のものを含む。

【0537】

他の癌医薬は、Gleevec、BMS-354825、AMN-107、SU-11248(マレイン酸スニチニブ、Sutent)、ソラフェニブ(BAY 43-9006)、Iressa(ゲフィチニブ)、Tarceva(エルロチニブ)、特にGleevec、BMS-354825(ダサチニブ)、およびAMN-107(ニロチニブ)のようなATP競合的キナーゼ阻害剤を含む。さらなるキナーゼ阻害剤はDavies et al, Biochem. J. 2000, 351, 95-105およびMcInnes C., Fischer P.M. Curr. Pharm. Des. 2005 11:14(1845-1863)に記載されている。

20

【0538】

他の癌医薬と結合または相互作用する特定の領域は、キナーゼ活性部位、ATP結合部位、およびゲートキーパー領域、特にa b lのT 3 1 5、KITのT 6 7 0、PDGFRのT 6 7 4、およびEGFRのT 7 9 0を含むスレオニンゲートキーパー残基を含む。ATP結合ポケットを含むキナーゼ活性部位の特定の領域は、Vulpetti A., Bosotti R. Farmaco 2004 59:10(759-765), Knight et al, Chemistry & Biology, 12, 621-637およびCherry M., Williams D.H. Curr. Med. Chem. 2004 11:6(663-673)に記載されている。

30

【0539】

本発明のさらなる局面は、スレオニンゲートキーパー残基(すなわちa b lのT 3 1 5、KITのT 6 7 0、PDGFRのT 6 7 4)における変異を含むc-a b l、c-k i t、およびPDGFRの阻害のための本発明の組合せ剤の使用に関する。

【0540】

それ故に、本発明のさらなる態様において、本発明の組合せ剤は消化器間質性腫瘍(GIST)、神経膠芽腫、例えば多形神経膠芽腫、好酸球増加症候群または隆起性皮膚線維肉腫の処置に使用される。

【0541】

前記段落から、さらなる局面において、本発明が以下を提供することは理解される：
・癌細胞が以下のものである薬剤耐性キナーゼ変異を含む癌の処置に使用するための、ここで定義の本発明の組合せ剤：

40

- (a) スレオニンゲートキーパー変異；または
- (b) 薬剤耐性ゲートキーパー変異；または
- (c) T 3 1 5 イマチニブ耐性変異；または
- (d) KITのT 6 7 0 I 変異；または
- (e) PDGFRのT 6 7 4 I 変異。

【0542】

・BCR a b l、c-k i t、PDGF、EGF受容体またはE r b B 2の変異形態である変異分子標的を発現する癌の処置に使用するための本発明の組合せ剤。

50

【0543】

・消化器間質性腫瘍(GIST)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、好酸球増加症候群および隆起性皮膚線維肉腫の処置に使用するための本発明の組合せ剤。

【0544】

・他の癌医薬と結合または相互作用するが、式(I)の化合物と結合または相互作用しないタンパク質の領域に変異を含むキナーゼ、例えばc-abl、c-kit、PDGFR-βおよびPDGFR-αを含むPDGFR、およびEGFR(ErbB1)、HER2(ErbB2)、ErbB3、およびErbB4のようなErbBファミリーメンバー、特にc-abl、c-kit、PDGFR、EphA1、EphA2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA8、EphA10、EphB1、EphB2、EphB3、EphB5、EphB6を含むエフリン受容体ファミリーメンバー、c-SrcおよびTYK2のようなJAKファミリーのキナーゼから選択される変異キナーが仲介する疾患の処置に使用するための本発明の組合せ剤。

10

【0545】

・癌細胞が以下のものである薬剤耐性キナーゼ変異を含む癌の処置用医薬の製造のための本発明の組合せ剤の使用：

- (a) スレオニンゲートキナー変異；または
- (b) 薬剤耐性ゲートキナー変異；または
- (c) T315Iイマチニブ耐性変異；または
- (d) KITのT670I変異；または
- (e) PDGFRのT674I変異。

20

【0546】

・BCRabl、c-kit、PDGF、EGF受容体またはErbB2の変異形態である変異分子標的を発現する癌の処置用医薬の製造のための本発明の組合せ剤の使用。

【0547】

・消化器間質性腫瘍(GIST)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、好酸球増加症候群および隆起性皮膚線維肉腫の処置用医薬の製造における本発明の組合せ剤の使用。

【0548】

・他の癌医薬と結合または相互作用するが、式(I)の化合物と結合または相互作用しないタンパク質の領域に変異を含むキナーゼ、例えばc-abl、c-kit、PDGFR-βおよびPDGFR-αを含むPDGFR、およびEGFR(ErbB1)、HER2(ErbB2)、ErbB3、およびErbB4のようなErbBファミリーメンバー、特にc-abl、c-kit、PDGFR、EphA1、EphA2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA8、EphA10、EphB1、EphB2、EphB3、EphB5、EphB6を含むエフリン受容体ファミリーメンバー、c-SrcおよびTYK2のようなJAKファミリーのキナーゼから選択される変異キナーゼが仲介する疾患の処置用医薬の製造における本発明の組合せ剤の使用。

30

【0549】

・癌細胞が以下のものである薬剤耐性キナーゼ変異を含む癌を有する患者の処置方法：

- (a) スレオニンゲートキナー変異；または
- (b) 薬剤耐性ゲートキナー変異；または
- (c) T315Iイマチニブ耐性変異；または
- (d) KITのT670I変異；または
- (e) PDGFRのT674I変異；

40

であって、該患者に本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法。

【0550】

・BCRabl、c-kit、PDGF、EGF受容体またはErbB2の変異形態である変異分子標的を発現する癌の処置方法であって、それを必要とする該患者に本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法。

【0551】

50

・処置を必要とする患者に本発明の組合せ剤を投与することを含む、消化器間質性腫瘍(GIST)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、好酸球増加症候群および隆起性皮膚線維肉腫の処置方法。

【0552】

・他の癌医薬と結合または相互作用するが、式(I)の化合物と結合または相互作用しないタンパク質の領域に変異を含むキナーゼ、例えばc-abl、c-kit、PDGFR-ベータおよびPDGFR-アルファを含むPDGFR、およびEGFR(ErbB1)、HER2(ErbB2)、ErbB3、およびErbB4のようなErbBファミリーメンバー、特にc-abl、c-kit、PDGFR、EphA1、EphA2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA8、EphA10、EphB1、EphB2、EphB3、EphB5、EphB6を含むエフリン受容体ファミリーメンバー、c-SrcおよびTYK2のようなJAKファミリーのキナーゼから選択される変異キナーゼが仲介する疾患の処置方法であって、それを必要とする該患者に本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法。

【0553】

さらなる局面において、本発明は、若年性骨髄単球性白血病(JMML)または慢性骨髄単球性白血病(CMML)の処置に使用するための本発明の組合せ剤を提供する。

【0554】

本発明は、さらに、真性多血症、本態性血小板血症、または特発性骨髄線維症の処置に使用するための本発明の組合せ剤を提供する。

【0555】

本発明は、さらに、巨核球性AML(AML M7)を含む巨核球性白血病またはフィラデルフィア染色体陰性またはイマチニブ耐性CMLの処置に使用するための本発明の組合せ剤を提供する。

【0556】

真性多血症；本態性血小板血症；特発性骨髄線維症；若年性骨髄単球性白血病(JMML)；慢性骨髄単球性白血病(CMML)；巨核球性AML(AML M7)を含む巨核球性白血病；フィラデルフィア染色体陰性CMLまたはイマチニブ耐性CMLの処置に、本発明の組合せ剤を使用し得る。

【0557】

また提供されるのは、処置を必要とする患者に本発明の組合せ剤を投与することを含む、真性多血症；本態性血小板血症；特発性骨髄線維症；若年性骨髄単球性白血病(JMML)；慢性骨髄単球性白血病(CMML)；巨核球性AML(AML M7)を含む巨核球性白血病；フィラデルフィア染色体陰性CMLまたはイマチニブ耐性CMLの処置方法である。

【0558】

本発明はまたニロチニブ耐性CMLまたはダサチニブ耐性CMLの処置に使用するための本発明の組合せ剤を提供する。

【0559】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア(式(I)の化合物)の利点

式(I)の化合物は、先行技術化合物を超える多くの利点を有する。例えば、式(I)の化合物は、Jak 2、T315I-ablおよびVEGFRキナーゼ(表A参照)のような癌発症および維持に関与するキナーゼを含む種々のキナーゼに対するその活性がより強力かつより選択的であり、特にオーロラAおよびBキナーゼに対する増強された選択性が証明されている。本化合物が標的とする他のキナーゼの多くは発癌性シグナリング経路中にあり、化合物の抗腫瘍作用に正の方法で関与している可能性を有する(PDK1、Flt3、VEGFR2)。加えて、JAK2およびc-abl-T315I変異体に対する効果は、Gleevec耐性CMLおよび真性多血症を含む白血病および骨髄増殖性疾患において興味深い可能性がある。

【0560】

【表16】

表A：インビトロでのキナーゼ阻害

タンパク質キナーゼ*	I C ₅₀ (nM)
オーロラー-A	3 nMで52%
オーロラー-B	3 nMで58%
PDK1	< 10
c-a b l T315I変異体	< 10
JAK2	< 15
J a k 3°	< 100
Chk1	< 30
c-a b l	30 nMで57%
Chk2	30 nMで41%
VEGFR2(KDR)	< 100
F l t 3	< 1000

10

【0561】

加えて、本化合物により標的とされるさらなるキナーゼが、特に血管形成および甲状腺癌(表B)において興味深い。

20

【表17】

表B：インビトロでのさらなるキナーゼ阻害

タンパク質キナーゼ	I C ₅₀ (nM)
FGFR3	< 30
c S r c	< 100
E p h B2	< 100
E p h B4	< 100
R e t	< 100
PDGFRb	400 nM
EGFR	380 nM

30

【0562】

式(I)の化合物はまたそれがP450酵素(表C)に対する種々の感受性を有するため、先行技術よりも有利である。

【表18】

表C：インビトロでの発現チトクロームP450アイソフォームの阻害

P450アイソフォーム	I C ₅₀ (μM)
CYP1A2	> 10
CYP2D6	> 10
CYP3A4	> 10
CYP2C9	> 10
CYP2C19	> 10

40

【0563】

加えて、本発明の組合せ剤において使用するための化合物はまた、改善された薬物代謝および薬物動態学的特性を示す点で、先行技術の化合物を超えて有利である。特に本化合物は低い血漿タンパク質結合を有する。実施例24、62、63および64の化合物の血漿タンパク質への結合は試験した全種で適度に低く、ラットでの61%からマウス血漿での82%までの範囲であった。これは、その療的効果を発揮するために適当な作用部位へ到達する全身性循環により多くの遊離薬剤が利用可能である利点を付与する。腫瘍におけ

50

る薬理学的作用を発揮するための増加した遊離フラクションは、恐らく、改善された効果に至り、それにより投与すべき量を減らせる。

【0564】

本発明の組合せ剤において使用するための化合物 I はまた増殖およびクローン原性アッセイ (例えば実施例 16 および 17 に記載のアッセイ) において改善された細胞活性も示し、それにより広範な固形腫瘍および白血病性細胞株 (表 D) に対する改善された抗癌活性を示す。

【表 19】

表 D：腫瘍細胞コロニー形成に対する阻害効果

起源	起源	I C ₅₀ (nM)	p 53 状態*
結腸	HCT 116	1.3	+
	HCT 116 N7	1.4	—
	HT-29	1.1	—
	SW620	1.4	—
卵巣	A2780	7.7	+
肺	A549	1.2	+
乳房	MCF7	2.0	+
膵臓	MIA-Pa-CA-2	7.8	—

* + は野生型 p 53 の発現を示す；— は p 53 の発現がないか p 53 が非機能性であることを示す。

【0565】

式 (I) の化合物は毒性が低下しており、それ故、より大きな治療域を有する。原発性ヒト乳房上皮性細胞でのインビトロ試験は、正常細胞は、腫瘍細胞と比較して、ほとんど多核性にならず、または処置後死滅せず、むしろその代わり可逆性 G2/M 停止を経験し、その後処置が終わると細胞周期に再び入ることを証明している。データは、化合物処置が正常細胞と比べて腫瘍細胞に対して異なる効果を有することを示す。チェックポイントが不全した腫瘍細胞において、化合物処置は、有糸分裂破壊、細胞質分裂阻止およびオーロラキナーゼ阻害を介する紡錘体チェックポイントの迂回により、多核細胞化に至る。細胞死に至らしめるのはこの多核細胞化であるように見える。対照的に、化合物で処置した正常チェックポイントコンピテント細胞において、24 時間化合物処置後にわずかな細胞しか多核化せずまたは死に至らず、その代わり大部分が可逆性 G2/M 停止を経験し、その後化合物を除くと細胞周期に再び入る。このような効果の差は、正常細胞が、正確な染色体分離が起こらないならば、細胞周期が停止する場所に有糸分裂後 p 53 依存性チェックポイントのようなチェックポイントを有することを反映し得る。腫瘍細胞において、これらのチェックポイントがなく、有糸分裂が進行し、多核細胞化が起こることを可能にする。

【0566】

さらに、塩形態の式 (I) の化合物は水溶液への改善された溶解性および良好な物理化学的特性、例えば低 log D を示す。

【0567】

式 (I') の化合物の製造方法

式 (I') の化合物は、当業者に既知の合成方法に従い製造できる。

【0568】

それらは、WO 2005/002552 および WO 2006/070195 に記載されており、その内容は引用により本明細書に包含させる。特に、WO 2005/002552 の 88～96 頁の関連工程に関する内容を、引用によりここに包含させる。特に、WO 2006/070195 の 90～101 頁の関連工程に関する内容を、引用によりここに包含させる。

【0569】

例えば、式(I')の化合物はWO2005/002552に記載の通りに製造でき、その内容は引用により本明細書に包含させる。それ故に、WO2005/002552の88～96頁の開示は、“式(I)の化合物”への言及を“式(I')の化合物”への言及と読み替える以外、引用により本明細書に包含させる。

【0570】

式(I')の化合物の製造方法

式(I')の化合物は、当業者に既知の合成方法に従い製造できる。

【0571】

例えば、式(I')の化合物はO2006/070195に記載の通りに製造でき、その内容は引用により本明細書に包含させる。特に、WO2006/070195の式(I)の化合物の製造に関するWO2006/070195の90～101頁の内容は本発明の式(I')の化合物の製造に適用できる。それ故に、WO2006/070195の90～101頁の開示は、“式(I)の化合物”への言及を“式(I')の化合物”への言及と読み替える以外、引用により本明細書に包含させる。

10

【0572】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの製造方法

これらはWO2006/070195に開示されており、その内容は引用により本明細書に包含させる。特に、WO2006/070195の102～109頁の関連工程に関する内容を、引用によりここに包含させる。

20

【0573】

本発明は、化学中間体として4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-アミノ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-アミドまたは4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(2-アミノ-5-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-アミドおよびその被保護形態の提供を含む、本発明の組合せ剤の製造方法を意図する。WO2006/070195の特定の好ましい式((XXVII)の化学中間体の一つは[3-(2-アミノ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルである。WO2006/070195の特に好ましい式(XXVIII)の化学中間体の一つは[3-(2-アミノ-5-モルホリン-4-イルメチルフェニルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルである。

30

【0574】

3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミンまたはその塩の製造方法または上記1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアまたはその塩の製造方法におけるWO2006/070195の式((XXVIIa)の化合物は、下記を含む方法により製造できる：

(i) PGが酸、APGで除去可能なアミン保護基である式(XXIX)の化合物を；

(ii) 式(XXXI)の化合物と、EDCおよびHOBtのようなカップリング剤の存在下で有機溶媒中反応させる。

40

【0575】

所望によりここに記載の方法は、結晶形態、例えばここに定義の結晶形態を得るために塩を再結晶させるさらなる工程を有する。

【0576】

精製方法

WO2006/070195に記載の通りであり、その内容は引用により本明細書に包含させる。特に、WO2006/070195の109～110頁の精製に関する内容を引用により本明細書に包含させる。

【0577】

50

再結晶

WO 2 0 0 6 / 0 7 0 1 9 5 に記載の通りであり、その内容は引用により本明細書に包含させる。特に、WO 2 0 0 6 / 0 7 0 1 9 5 の 1 1 0 ~ 1 1 1 頁の再結晶に関する内容を引用により本明細書に包含させる。

【0578】

本発明で使用するための副化合物

本発明は、式 (I') の化合物および副化合物を含む (またはそれらから本質的になる) 組合せ剤を提供する。

ここで定義の通りの式 (0) および (I''') のものを含む任意の多様な副化合物を本発明の組合せ剤において使用し得る。

10

【0579】

一つの態様において、本組合せ剤は 1 個以上の式 (0) の化合物を副化合物として含む。そのような態様において、本組合せ剤は 1 個の式 (0) の化合物を含み得る。

【0580】

他の態様において、本組合せ剤は 1 個以上の式 (I''') の化合物を副化合物として含み得る。そのような態様において、本組合せ剤は 1 個の式 (I''') の化合物を含む。

【0581】

他の態様において、本組合せ剤は 1 個以上の式 (0) の化合物と 1 個以上の式 (I''') の化合物を副化合物として含む。そのような態様において、組合せ剤は 1 個の式 (I''') の化合物および 1 個の式 (0) の化合物を含み得る。

20

【0582】

それ故に、本発明の組合せ剤は、1 個以上の式 (I') の化合物および 1 個以上の式 (0) の化合物および / または 1 個以上の式 (I''') の化合物を含み得る (またはそれらから本質的に成り得る)。

【0583】

副式 (0) の化合物の一般的選択物および定義

多様な式 (0) の化合物が、以下に詳述する本発明の組合せ剤への適用剤への適用が判明している。本発明の組合せ剤において使用するための式 (0) の化合物は、WO 2 0 0 5 / 0 1 2 2 5 6 (その内容は引用により本明細書に包含させる) の式 (0) およびそこで定義の種々の可能な置換基、サブグループ、態様および実施例に対応する。式 (0) の化合物の種々の可能な置換基、サブグループ、態様および実施例を記載する WO 2 0 0 5 / 0 1 2 2 5 6 の内容を、引用により本明細書に包含させる。

30

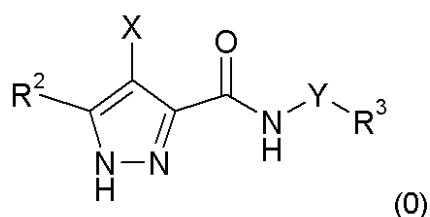
【0584】

WO 2 0 0 5 / 0 1 2 2 5 6 (PCT / GB 2 0 0 4 / 0 0 3 1 7 9) の式 (0) はまた式 (0) とも呼び、式 (0) はここで、それに応じて解釈すべきである。

【0585】

それ故に、本発明の組合せ剤において使用するための式 (0) の化合物は、式：

【化 4 1】



40

〔式中、

X は基 R¹ - A - NR⁴ - または 5 または 6 員炭素環式またはヘテロ環式環であり；
A は結合、SO₂、C=O、NR⁵ (C=O) または O (C=O) であり、ここで、R⁵ は水素または所望によりヒドロキシまたは C₁ - 4 アルコキシで置換されていてよい C₁ - 4 ヒドロカルビルであり；

50

Yは結合または1、2、または3炭素原子長のアルキレン鎖であり；

R¹は水素；3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシ、C₁～4ヒドロカルビルオキシ、アミノ、モノーまたはジ- C₁～4ヒドロカルビルアミノおよび3～12環員を有する炭素環式またはヘテロ環式基から選択される1個以上の置換基で置換されていてよいC₁～8ヒドロカルビル基であり、ここで、該ヒドロカルビル基の炭素原子の1個または2個は所望によりO、S、NH、SO、SO₂から選択される原子または基で置換されていてよく；

R²は水素；ハロゲン；C₁～4アルコキシ(例えばメトキシ)；または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたはC₁～4アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよいC₁～4ヒドロカルビル基であり；

R³は水素および3～12環員を有する炭素環式およびヘテロ環式基から選択され；そして

R⁴は水素または所望によりハロゲン(例えばフッ素)、ヒドロキシルまたはC₁～4アルコキシ(例えばメトキシ)で置換されていてよいC₁～4ヒドロカルビル基である。]

を有するか、またはその塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物であり、従って、WO2005/012256(PCT/GB2004/003179)の式(0)に対応し、WO2005/012256(PCT/GB2004/003179)に定義の種々のその可能な置換基、サブグループ、態様および実施例を含み、それ故、WO2005/012256(PCT/GB2004/003179)に定義の一般的選択物および定義は、文脈から他の解釈が必要ではない限り、部分X、Y、R^g、R¹からR⁴およびその全ての置換基、部分、下位の定義、サブグループまたは態様に適用すべきである。

【0586】

特に、X、R¹およびR³の一部を構成する炭素環式およびヘテロ環式基は、WO2005/012256に定義の通り所望により置換されていてよい。

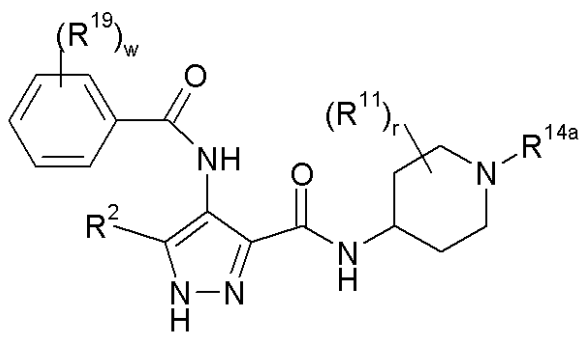
【0587】

特定の式(0)の化合物は、例えばPCT/GB2004/003179(WO2005/012256)の、式(I⁰)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)の化合物、およびその全てのサブグループ、PCT/GB2004/003179(WO2005/012256)に列記の化合物およびPCT/GB2004/003179(WO2005/012256)の実施例部分に例示の化合物に定義されたものであり、PCT/GB2004/003179(WO2005/012256)の前記部分は引用により本明細書に包含させる。

【0588】

WO2005/012256内のCDK阻害剤化合物の好ましいサブグループは、式(Va)：

【化42】



[式中、R^{14a}は水素、所望によりフルオロで置換されていてよいC₁～4アルキル(例えばメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、ブチルおよび2,2,2-トリフルオロエチル)、シクロプロピルメチル、フェニル-C₁～2アルキル(例えばベンジル)、C₁～4アルコキシカルボニル(例えばエトキシカルボニルおよびt-ブチルオキシカル

ボニル)、フェニル- C_{1-2} アルコキシカルボニル(例えばベンジルオキシカルボニル)、 C_{1-2} -アルコキシ- C_{1-2} アルキル(例えばメトキシメチルおよびメトキシエチル)、および C_{1-4} アルキルスルホニル(例えばメタンスルホニル)から選択され、ここで、フェニル部分は、存在するとき、フッ素、塩素、所望によりフルオロまたは C_{1-2} -アルコキシで置換されていてよい C_{1-4} アルコキシ、および所望によりフルオロまたは C_{1-2} -アルコキシで置換されていてよい C_{1-4} アルキルから選択される1~3個の置換基で所望により置換されていてよく;

wは0、1、2または3であり;

R^2 は水素またはメチル、最も好ましくは水素であり;

rは0、1または2であり;

R^{11} は水素および C_{1-3} アルキルから選択され(およびより好ましくは水素およびメチルから選択され、最も好ましくは水素である);そして

R^{19} はフッ素;塩素;所望によりフルオロまたは C_{1-2} -アルコキシで置換されていてよい C_{1-4} アルコキシ;および所望によりフルオロまたは C_{1-2} -アルコキシで置換されていてよい C_{1-4} アルキルである。]

またはその塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物として示される。

【0589】

WO 2005/012256の式(VIb)内の特定の化合物は:

4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド;

4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミド;

4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド;および

4-(2-フルオロ-6-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド;

またはその塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物を含む。

【0590】

化合物4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドは酸付加塩の形で存在でき、それは、塩酸またはWO 2006/077426に記載の塩と形成された塩であってよく、その内容は引用により本明細書に包含させる。

【0591】

例えば、酸付加塩は、酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン(例えばL-アスコルビン)酸、アスパラギン(例えばL-アスパラギン)酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳(例えば(+)-樟脳)酸、カプリン酸、カプリル酸、炭酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデカン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン(例えばD-グルクロン)、グルタミン(例えばL-グルタミン)酸、 α -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、イセチオン酸、イソ酪酸、乳(例えば(+)-L-乳および(±)-D-L-乳)酸、ラクチオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン(例えばナフタレン-2-スルホン)酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石(例えば(+)-L-酒石)酸、チオシアン酸、トルエンスルホン(例えばp-トルエンスルホン)酸、吉草酸およびキシナホ酸からなる群から選択される酸と形成された塩から選択される。

【0592】

酸付加塩のサブグループは、酢酸、アジピン酸、アスコルビン(例えばL-アスコルビン)酸、アスパラギン(例えばL-アスパラギン)酸、カプロン酸、炭酸、クエン酸、ド

10

20

30

40

50

デカン酸、ギ酸、ガラクトール酸、グルコヘプトン酸、グルコン(例えばD-グルコン)、グルクロン(例えばD-グルクロン)、グルタミン(例えばL-グルタミン)酸、グリコール酸、馬尿酸、乳(例えば(+)-L-乳および(±)-DL-乳)酸、マレイン酸、パルミチン酸、リン酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石(例えば(+)-L-酒石)およびチオシアン酸から選択される酸と形成される塩を含む。

【0593】

より具体的に、本塩は、メタンスルホン酸および酢酸、およびそれらの混合物から選択される酸と形成される酸付加塩である。

一つの態様において、本塩はメタンスルホン酸と形成される酸付加塩である。

他の態様において、本塩は酢酸と形成される酸付加塩である。

10

【0594】

本塩は、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドから、WO 2006/077426に記載の方法により製造できる。

【0595】

本塩は実質的に結晶性であり得る；すなわちそれらは50%~100%結晶性であり、より具体的にそれらは少なくとも50%結晶性、または少なくとも60%結晶性、または少なくとも70%結晶性、または少なくとも80%結晶性、または少なくとも90%結晶性、または少なくとも95%結晶性、または少なくとも98%結晶性、または少なくとも99%結晶性、または少なくとも99.5%結晶性、または少なくとも99.9%結晶性、例えば100%結晶性であってよい。

20

【0596】

より好ましくは本塩は、95%~100%結晶性、例えば少なくとも98%結晶性、または少なくとも99%結晶性、または少なくとも99.5%結晶性、または少なくとも99.6%結晶性または少なくとも99.7%結晶性または少なくとも99.8%結晶性または少なくとも99.9%結晶性、例えば100%結晶性であるものであり得る(またはそれらからなる群から選択され得る)。

【0597】

実質的に結晶性の塩の例は、メタンスルホン酸と形成される結晶性塩である。実質的に結晶性の塩の他の例は、酢酸と形成される結晶性塩である。

30

【0598】

本発明の塩は、固体状態で、溶媒和されていても(例えば水和されていても)、溶媒和されていなくても(例えば無水でも)よい。

【0599】

一つの態様において、本塩は溶媒和されていない(例えば無水)。溶媒和されていない塩の例は、メタンスルホン酸と形成される結晶性塩である。

【0600】

一つの態様において、本塩は、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドメシル酸塩のメタンスルホン酸塩であって、それは結晶性であり、以下のパラメータの任意の1個(任意の組合せで)または全てにより特徴付けられ、すなわち：

40

(a) WO 2006/077426の図1および2に示す結晶構造を有する；および／または

(b) WO 2006/077426の実施例2における座標により定義される結晶構造を有する；および／または

(c) 93 Kで結晶格子パラメータ $a = 8.90(10)$ 、 $b = 12.44(10)$ 、 $c = 38.49(4) \text{ \AA}$ 、 $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ を有する；および／または

(d) $Pbca$ (# 61)のような斜方晶系空間群に属する結晶構造を有する；および／または

(e) 以下の表Aおよび所望により以下の表Bに明示の回折角(2θ)および格子面間隔(d)を有する；および／または

50

d)での主ピークの存在により特徴付けられるX線粉末回折パターンを有する；例えばここでX線粉末回折パターンが、以下の表Cに明示の回折角(2θ)、格子面間隔(d)での主ピークおよび強度を有する；および／または

(f) WO 2 0 0 6 / 0 7 7 4 2 6 の図 3 に示すX線粉末回折パターンと同じ回折角にピークを示し、所望により、ここで、該ピークがWO 2 0 0 6 / 0 7 7 4 2 6 の図 3 と同じ相対強度を有する；および／または

(g) 実質的にWO 2 0 0 6 / 0 7 7 4 2 6 の図 3 に示すX線粉末回折パターンを有する；および／または

(h) 無水であり、DSCに付したとき379-380℃、例えば379.8℃で吸熱ピークを示す；および／または

(i) KBrディスク法を使用して分析したとき、3233、3002、2829、1679、1632、1560、1430、1198、1037、909および784 cm^{-1} に特徴的ピークを含む赤外スペクトルを示す

塩である。

【0601】

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドの酸付加塩(例えばメシレートおよび酢酸塩およびそれらの混合物、および好ましくはメシレート)を含む水溶液を含む特定の医薬組成物は、WO 2 0 0 6 / 0 7 7 4 2 6 に記載されている。

【0602】

その化合物を使用した処置方法はWO 2 0 0 5 / 0 1 2 2 5 6 およびWO 2 0 0 6 / 0 7 7 4 2 6 に記載されている。患者が有しているまたは有し得る疾患または状態がCDKに対する活性を有する化合物での処置に感受性であるか否かを決定するための患者の診断方法。

【0603】

好ましい式(0)の化合物は4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドである。

【0604】

従って、好ましい組合せ剤は、副化合物4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドを含む(またはそれらから本質的になる)。

【0605】

さらなる本発明の組合せ剤は、副化合物として、塩酸、メタンスルホン酸および／または酢酸と野線される酸付加塩から選択される塩の形態の4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドを含む(またはそれらから本質的になる)。

【0606】

加えて、本発明の組合せ剤は、副化合物としての4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドのメタンスルホン酸塩を含む(またはそれらから本質的になる)。

【0607】

加えて本発明の組合せ剤は、副化合物として、結晶形態の4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドのメタンスルホン酸塩を含む(またはそれらから本質的になる)。

【0608】

式(0)の化合物の製造方法は、WO 2 0 0 5 / 0 1 2 2 5 6、WO 2 0 0 6 / 0 7 7 4 1 6 およびWO 2 0 0 6 / 0 7 7 4 2 6 に記載の通りであり、その内容は引用により本明細書に包含させる。特に、WO 2 0 0 5 / 0 1 2 5 5 6 の91~101頁の関連工程に関する内容を、引用によりここに包含させる。特に、WO 2 0 0 6 / 0 7 4 4 1 6 の33~39頁の関連工程に関する内容を、引用によりここに包含させる。特に、WO 2 0 0 6 /

10

20

30

40

50

077426の30～36頁の関連工程に関する内容を、引用によりここに包含させる。

【0609】

式(0)の化合物の生物学的活性は、WO2005/012556の88～91頁およびWO2006/077426の39～49頁に記載されており、その開示を引用により本明細書に包含させる。

【0610】

副式(I''')の化合物の一般的選択物および定義

多様な式(I''')の化合物が、以下に詳述する本発明の組合せ剤への適用が判明している。本発明の組合せ剤において使用するための式(I''')の化合物は、WO2006/077416に記載の式(I)に態様し、そこに定義のその種々の可能な置換基、サブグループ、態様および実施例を含む。式(I)の化合物(すなわちここでの式(I'''))の種々の可能な置換基、サブグループ、態様および実施例を記載するWO2006/077416を、引用により本明細書に包含させる。

10

【0611】

本明細書において、一般に(および、特にこのセクション)、文脈から他の解釈が必要ではない限り、式(I''')の化合物への言及はここで定義の式(I''')の全サブグループを含み、用語‘サブグループ’はここで定義の全選択物、態様、実施例および特定の化合物を含む。ここでの式(I''')への言及は、文脈から他の解釈が必要ではない限り、式(I''')の化合物内の全てのサブグループおよびその全ての選択物および実施例を含むと取るべきである。

20

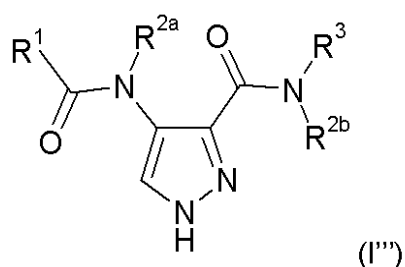
【0612】

WO2006/077416の式(I)は、ここでは式(I''')と呼び、ここでの式(I''')への言及は、それに応じて解釈すべきである。

【0613】

上記の通り、式(I''')の化合物は式：

【化43】



30

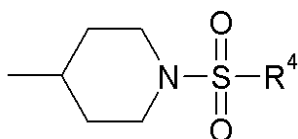
〔式中：

R¹は2,6-ジクロロフェニルであり；

R^{2a}およびR^{2b}は両方とも水素であり；

そしてR³は基：

【化44】



40

であり、ここで、R⁴はC₁ - 4アルキルである。〕

を有し、またはその塩、互変異性体、溶媒和物およびN-オキシドである。

【0614】

この範囲内に、多くの‘サブグループ’、選択物、態様、実施例および特定の化合物が存在するが、ここでの式(I''')もまた文脈から他の解釈が必要ではない限り、式(I''')内の化合物の全てのサブグループおよびその全ての選択物および実施例を含むと取るべきであり、以下セクションは、本発明の組合せ剤において使用するための式(I''')の化合

50

物ある一般的な選択物および定義を記載する。

C₁₋₄ アルキル基は C₁、C₂、C₃ または C₄ アルキル基であり得る。

【0615】

C₁₋₄ アルキル基のグループ内に：

- ・ C₁₋₃ アルキル基；
- ・ C₁₋₂ アルキル基；
- ・ C₂₋₃ アルキル基；および
- ・ C₂₋₄ アルキル基

のサブグループがある。

【0616】

一つの特定のサブグループは C₁₋₃ アルキルである。

特定の C₁₋₄ アルキル基はメチル、エチル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチルおよびtert-ブチル基である。

【0617】

C₁₋₄ アルキル基の他のサブグループはメチル、エチル、i-プロピルおよびn-プロピル基からなる。

一つの好ましい基はメチル基である。

他の特定の基 R⁴ はエチルおよびイソプロピルである。

【0618】

従って、好ましい組合せ剤は、副化合物 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドを含む(またはそれらから本質的になる)。

【0619】

さらなる組合せ剤は、実質的に結晶性の 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドまたはその結晶形態を副化合物として含む(またはそれらから本質的になる)。

【0620】

さらなる組合せ剤は、副化合物として 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドを含む製剤を含む(またはそれらから本質的になる)。

【0621】

そのような態様において、副化合物は 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド(例えば 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの結晶形態)であり得る。

【0622】

式(I')内の好ましい化合物は 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドである。

【0623】

化合物 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドは実質的に結晶性であり得る；すなわち 50%~100% 結晶性である。結晶形態の 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドは我々の出願 US 60/746,541 および US 60/830,967 に記載されており、この各々の内容を引用により本明細書に包含させる。

【0624】

より具体的に、化合物 4-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドは少なくとも 55% 結晶性、または少なくとも 60% 結晶性、または少なくとも 65% 結晶性、または

10

20

30

40

50

少なくとも 70 % 結晶性、または少なくとも 75 % 結晶性、または少なくとも 80 % 結晶性、または少なくとも 85 % 結晶性、または少なくとも 90 % 結晶性、または少なくとも 95 % 結晶性、または少なくとも 98 % 結晶性、または少なくとも 99 % 結晶性、または少なくとも 99.5 % 結晶性、または少なくとも 99.9 % 結晶性、例えば 100 % 結晶性であり得る。

【0625】

本化合物の結晶形態は溶媒和されていても(例えば水和されていても)または溶媒和されていなくても(例えば無水でも)よい。一つの態様において、本結晶形態は溶媒和されている(例えば水和されている)。他の態様において、本結晶形態は溶媒和されていない(例えば無水)。

【0626】

一つの態様において、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの結晶形態は、以下のパラメータの1個以上(任意の組合せで)または全てにより特徴づけられる結晶形態、すなわち：

- ・この図1および2に示す(およびUS 60/746,541およびUS 60/830,967に示す)結晶構造を有する；および/または
- ・この表1における座標により定義される(およびUS 60/746,541およびUS 60/830,967に示される)結晶構造を有する；および/または
- ・ $a = 9.15$ 、 $b = 31.32$ 、 $c = 7.93 \text{ \AA}$ 、 $\beta = 113.3^\circ$ 、 $\alpha = \gamma = 90^\circ$ の結晶格子パラメータを有する；および/または
- ・ $C2/c$ (# 15)のような単斜晶系空間群に属する結晶構造を有する；および/または

・表A：

【表20】

表A

$2\theta / ^\circ$	$d / \text{\AA}$	I
16.57	5.35	59
16.95	5.23	62
20.42	4.35	76
22.66	3.92	100
24.33	3.66	40

および所望により表B：

【表21】

表B

$2\theta / ^\circ$	$d / \text{\AA}$	I
5.63	15.70	24
12.56	7.05	26
13.35	6.63	27
14.89	5.95	18
19.53	4.55	37
20.88	4.25	23
24.99	3.56	16

に示す回折角(2θ)および格子面間隔(d)での主ピークの存在により特徴付けられるX線粉末回折パターンを有する；および/または

- ・ここでの図3に示す(およびUS 60/746,541およびUS 60/830,967に示す)X線粉末回折パターンと同じ回折角にピークを示し、所望により、ここで、該ピークは、ここでの図3(およびUS 60/746,541およびUS 60/830,967

に明示する)におけるピークと同じ相対強度を有する；および／または

・実質的にここでの図3に示す(およびUS60/746,541およびUS60/830,967に示す)X線粉末回折パターンを有する；および／または

・無水であり、DSCに付したとき293-296℃、例えば294.5-295℃に吸熱ピークを示す；および／または

・ユニバーサル減弱全反射(UATR)法を使用して分析したとき、3362、3019、2843、1677、1577、1547、1533、1326、1150、926、781、667 cm^{-1} に特徴的ピークを含む赤外スペクトルを示す

結晶形態である。

【0627】

表1

space group: C2/c (# 15)

unit cell at 104K with a, b & c having 5% s.u.:

a = 9.150

b = 31.320

c = 7.930

alpha = gamma = 90.00

beta = 113.30

loop_

_atom_site_label

_atom_site_type_symbol

_atom_site_fract_x

_atom_site_fract_y

_atom_site_fract_z

_atom_site_U_iso_or_equiv

_atom_site_adp_type

_atom_site_occupancy

_atom_site_symmetry_multiplicity

_atom_site_calc_flag

_atom_site_refinement_flags

_atom_site_disorder_assembly

_atom_site_disorder_group

Cl1 Cl 1.55055(16) 0.20997(4) 1.6202(2) 0.0376(4) Uani 1 1 d . . .

Cl2 Cl 0.97743(17) 0.20548(4) 1.6837(3) 0.0447(5) Uani 1 1 d . . .

S1 S 0.57041(12) 0.07771(3) 0.25572(15) 0.0212(3) Uani 1 1 d . . .

O7 O 1.3597(5) 0.14890(12) 1.8380(5) 0.0376(10) Uani 1 1 d . . .

O14 O 1.0227(4) 0.12633(10) 1.1610(5) 0.0266(8) Uani 1 1 d . . .

O22 O 0.4600(4) 0.04232(10) 0.1911(5) 0.0285(9) Uani 1 1 d . . .

O23 O 0.6695(4) 0.08741(13) 0.1578(5) 0.0282(9) Uani 1 1 d . . .

N1 N 1.2370(5) 0.02604(12) 1.5929(6) 0.0215(9) Uani 1 1 d . . .

H1 H 1.2665 0.0019 1.6538 0.026 Uiso 1 1 calc . . .

N2 N 1.1481(5) 0.02788(12) 1.4095(6) 0.0241(10) Uani 1 1 d . . .

N6 N 1.2053(5) 0.13987(12) 1.5365(6) 0.0226(9) Uani 1 1 d . . .

H6 H 1.1513 0.1533 1.4330 0.027 Uiso 1 1 calc . . .

N15 N 0.9606(5) 0.05870(11) 1.0508(6) 0.0192(9) Uani 1 1 d . . .

H15 H 0.9804 0.0313 1.0720 0.023 Uiso 1 1 calc . . .

N19 N 0.6881(4) 0.06785(12) 0.4705(5) 0.0185(9) Uani 1 1 d . . .

C3 C 1.1279(5) 0.06988(14) 1.3718(7) 0.0196(10) Uani 1 1 d . . .

C4 C 1.2051(5) 0.09437(14) 1.5332(7) 0.0210(10) Uani 1 1 d . . .

C5 C 1.2765(6) 0.06537(16) 1.6738(8) 0.0240(11) Uani 1 1 d . . .

H5	H	1.3393	0.0714	1.7992	0.029	Uiso	1	1	calc	. . .	
C7	C	1.2811(6)	0.16340(14)	1.6846(7)	0.0243(11)	Uani	1	1	d	. . .	
C8	C	1.2638(7)	0.21135(14)	1.6550(8)	0.0239(11)	Uani	1	1	d	. . .	
C9	C	1.3834(6)	0.23627(16)	1.6278(7)	0.0260(11)	Uani	1	1	d	. . .	
C10	C	1.3723(7)	0.27967(18)	1.6094(8)	0.0331(13)	Uani	1	1	d	. . .	
H10	H	1.4564	0.2955	1.5978	0.040	Uiso	1	1	calc	. . .	
C11	C	1.2352(7)	0.30098(16)	1.6076(8)	0.0333(14)	Uani	1	1	d	. . .	
H11	H	1.2266	0.3311	1.5928	0.040	Uiso	1	1	calc	. . .	
C12	C	1.1136(7)	0.27794(18)	1.6273(8)	0.0354(14)	Uani	1	1	d	. . .	
H12	H	1.0207	0.2921	1.6242	0.043	Uiso	1	1	calc	. . .	10
C13	C	1.1291(6)	0.23383(16)	1.6518(8)	0.0321(14)	Uani	1	1	d	. . .	
C14	C	1.0327(5)	0.08684(14)	1.1863(7)	0.0218(11)	Uani	1	1	d	. . .	
C16	C	0.8492(5)	0.07270(14)	0.8678(7)	0.0184(10)	Uani	1	1	d	. . .	
H16	H	0.7916	0.0985	0.8838	0.022	Uiso	1	1	calc	. . .	
C17	C	0.9342(5)	0.08479(14)	0.7426(7)	0.0211(11)	Uani	1	1	d	. . .	
H17A	H	0.9903	0.0595	0.7223	0.025	Uiso	1	1	calc	. . .	
H17B	H	1.0142	0.1073	0.8019	0.025	Uiso	1	1	calc	. . .	
C18	C	0.8119(5)	0.10120(15)	0.5567(7)	0.0225(10)	Uani	1	1	d	. . .	
H18A	H	0.7612	0.1276	0.5760	0.027	Uiso	1	1	calc	. . .	
H18B	H	0.8665	0.1080	0.4743	0.027	Uiso	1	1	calc	. . .	20
C20	C	0.6048(5)	0.05454(15)	0.5920(7)	0.0242(11)	Uani	1	1	d	. . .	
H20A	H	0.5265	0.0319	0.5305	0.029	Uiso	1	1	calc	. . .	
H20B	H	0.5466	0.0792	0.6132	0.029	Uiso	1	1	calc	. . .	
C21	C	0.7264(6)	0.03785(14)	0.7776(7)	0.0234(11)	Uani	1	1	d	. . .	
H21A	H	0.6712	0.0302	0.8584	0.028	Uiso	1	1	calc	. . .	
H21B	H	0.7798	0.0120	0.7578	0.028	Uiso	1	1	calc	. . .	
C24	C	0.4560(6)	0.12321(16)	0.2544(8)	0.0279(12)	Uani	1	1	d	. . .	
H24A	H	0.5263	0.1479	0.2999	0.042	Uiso	1	1	calc	. . .	
H24B	H	0.3984	0.1181	0.3338	0.042	Uiso	1	1	calc	. . .	
H24C	H	0.3796	0.1288	0.1288	0.042	Uiso	1	1	calc	. . .	30

【0628】

経口投与に適する形の式(I')の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物がWO 2006/077416に記載されている。

【0629】

特に実質的に非結晶固体溶液を含む医薬組成物において、該固体溶液は(a)式(I)の化合物、例えば実施例1の化合物；および(b)以下からなる群から選択されるポリマーを含む：

ポリビニルピロリドン(ポビドン)、架橋ポリビニルピロリドン(グロスポビドン)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシド、ゼラチン、架橋ポリアクリル酸(カルボマー)、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロース(クロスカルメロース)、メチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、メタクリレートコポリマー、および水可溶性塩、例えばメタクリル酸のナトリウムおよびアンモニウム塩およびメタクリレートコポリマー、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびプロピレングリコールアルギネート；

ここで、該化合物対該ポリマーの比は約1：1から約1：6、例えば1：3比であり、クロロホルムまたはジクロロメタンの1個およびメタノールまたはエタノールの1個、好ましくは1：1比のジクロロメタン／エタノールから噴霧乾燥する。

【0630】

さらなる組成物は我々の出願US 60/746,541およびUS 60/830,967

10

20

30

40

50

に開示されており、この各々の内容を引用により本明細書に包含させる。

【0631】

この化合物を使用した処置方法はWO2006/077416に記載されている。患者が有しているまたは有し得る疾患または状態がCDKに対する活性を有する化合物での処置に感受性であるか否かを決定するための患者の診断方法。

【0632】

塩、溶媒和物、互変異性体、異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグおよび同位体

特定の化合物(とりわけここに記載の式(I'))の化合物、(O)および(I''')または副化合物のいずれかを含む)への言及は、例えば下記の通りのイオン形態、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態;好ましくは、それらの塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物;およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物も含む。

10

【0633】

このような塩、溶媒和物、互変異性体、異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグおよび同位体は、WO2006/077416の18~25頁に、そこでの“式(I)”の化合物(上記の通り、ここでの式(I''')の化合物に対応する)の化合物に関連して記載されている。WO2006/077416のその開示を引用により本明細書に包含させ、式(I)の化合物の塩、溶媒和物、互変異性体、異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグおよび同位体に関する教示は、種々の化合物(とりわけここに記載の式(I'))の化合物、(O)、(I''')または副化合物のいずれかに拡張される。

20

【0634】

式(I''')の化合物の生物学的活性

これらは、WO2006/077416の25~28頁に記載されており、その開示は引用により本明細書に包含させる。

【0635】

式(I''')の化合物の本発明の組合せ剤の成分としての利点

これらは、WO2006/077416の28~30頁に記載されており、その開示は引用により本明細書に包含させる。

30

【0636】

式(I''')の化合物の製造方法

これらはWO2006/077416の30~36頁に記載されており、その開示は引用により本明細書に包含させる。

【0637】

式(I''')の化合物の精製方法

これらはWO2006/077416の36~37頁に記載されており、その開示は引用により本明細書に包含させる。

【0638】

本発明に従い使用するための所望による補助的化合物

40

任意の多様な補助的化合物を本発明の組合せ剤に使用し得る。本補助的化合物は抗癌剤であり得る。

【0639】

このセクションでは、および本明細書の全ての他のセクションでは、文脈から他の解釈が必要ではない限り、式(I')への言及は、ここで定義の式(I)、(I'')およびそれらの全ての他のサブグループ、選択物および実施例(例えば式(II'')から(VIII'')の化合物)を含むと理解すべきである。さらに、下記の通り、ここでの式(I'')への言及は、文脈から他の解釈が必要ではない限り、式(I'')内の式(II'')から(VIII'')および任意の他の化合物のサブグループを言及すると取るべきである。

【0640】

50

好ましくは、補助的本発明の組合せ剤において使用するための化合物は、以下の群のリストから選択される：

リスト A

1. ホルモン、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニストおよびホルモン調節剤(コルチコステロイド、抗アンドロゲン、抗エストロゲンおよびGNRAを含む)；
2. サイトカインおよびサイトカイン活性化剤；
3. レチノイドおよびレキシノイド
4. モノクローナル抗体(細胞表面抗原((複数もある))に対するモノクローナル抗体を含む)；
5. カンプトテシン化合物および他のトポイソメラーゼ I 阻害剤； 10
6. 代謝拮抗剤；
7. ビンカアルカロイドおよび他のチューブリンターゲットティング剤；
8. タキサン；
9. エポチロン；
10. 白金化合物；
11. DNA結合剤およびTopo II阻害剤(アントラサイクリン誘導体を含む)；
12. アルキル化剤(アジリジン、窒素マスタードおよびニトロソウレアアルキル化剤を含む)；
13. シグナリング阻害剤(PKA/B阻害剤およびPKB経路阻害剤を含む)；
14. CDK阻害剤； 20
15. COX-2阻害剤；
16. HDAC阻害剤；
17. 選択的免疫応答モジュレーター；
18. DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤；
19. プロテアソーム阻害剤；
20. オーロラ阻害剤(補助的オーロラ阻害剤を含む)；
21. Hsp90阻害剤；
22. チェックポイントターゲットティング剤；
23. DNA修復阻害剤；
24. Gタンパク質共役受容体の阻害剤。 30

【0641】

本発明の組合せ剤が1個以上の補助的化合物を含む態様において、補助的化合物は、好ましくはリストA(上記)の群(1)(特にコルチコステロイド)、(4)、(6)、(7)、(8)、(10)、(11)、(12)、(13)、(17)、(18)、(19)、(23)および(24)から独立して選択される。最も好ましくは、1個以上の補助的化合物は、リストA(上記)の群(1)特にコルチコステロイド、(4)、(6)、(8)、(10)、(11)、(12)、(13)、(18)、(19)、および(24)から独立して選択される。

【0642】

本発明の組合せ剤が2種以上の補助的化合物を含む態様において、2種以上の補助的化合物は、上記表Aの群(1)から(24)から独立して選択される。 40

【0643】

本発明の組合せ剤が2種以上の補助的化合物を含む態様において、2種以上の補助的化合物は、好ましくは上記表Aの群(1)(特にコルチコステロイド)、(2)、(3)、(17)、(22)、(23)および(24)から独立して選択される。

【0644】

リスト B

ある態様において、式(I)の化合物との組合せ剤において使用するための所望による補助的化合物は、以下の群から選択される：

1. ホルモン、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニストおよびホルモン調節剤(抗アンドロゲン、抗エストロゲンおよびGNRAを含む)； 50

2. サイトカインおよびサイトカイン活性化剤；
3. レチノイド；
4. モノクローナル抗体(例えば細胞表面抗原((複数もある)に対するモノクローナル抗体)；
5. カンプトテシン化合物および他のトポイソメラーゼ I 阻害剤；
6. 代謝拮抗剤；
7. ビンカアルカロイドおよび他のチューブリンターゲットティング剤；
8. タキサン；
9. エポチロン；
10. 白金化合物； 10
11. DNA 結合剤および Topo II 阻害剤(アントラサイクリン誘導体を含む)；
12. アルキル化剤(アジリジン、窒素マスタードおよびニトロソウレアアルキル化剤を含む)；
13. シグナリング阻害剤(PKA/B 阻害剤および PKB 経路阻害剤を含む)；
14. CDK 阻害剤；
15. COX-2 阻害剤；
16. HDAC 阻害剤；
17. DNA メチラーゼ阻害剤；
18. プロテアソーム阻害剤；
19. オーロラ阻害剤(補助的オーロラ阻害剤を含む)； 20
20. Hsp90 阻害剤；
21. チェックポイントターゲットティング剤；
22. 前記群(1)から(3)の2種以上の組合せ剤；
23. 前記群(6)、(8)および/または(13)の2種以上の組合せ剤；
24. 前記群(5)-(11)および/または(13)の2種以上の組合せ剤；
25. 前記群(12)および/または(14)-(18)の2種以上の組合せ剤；
26. 前記群(1)および(4)-(18)の2種以上の組合せ剤；
27. 前記群(1)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)および(17)の2種以上の組合せ剤；
28. 前記群(1)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)および(12)の2種以上の組合せ剤； 30
29. 前記群(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11)および(12)の2種以上の組合せ剤；
30. 前記群(6)、(8)、(9)および(10)の2種以上の組合せ剤；
31. 前記群(18)および(19)の2種以上の組合せ剤；
32. 前記群(6)、(7)、(8)、(9)および(10)の2種以上の組合せ剤。

【0645】

2 種以上の副化合物を含む本発明の組合せ剤の態様において、2 種以上の副化合物は、好ましくは上記リスト B の 1～21 から独立して選択される。

【0646】

ここでの特定の副化合物への言及は、そのイオン、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含むことを意図する。

【0647】

上記の種々の化合物/化合物群を以下に詳述し、ここで、化合物群の番号はリスト A (上記)に相当する。

【0648】

1. ホルモン、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニストおよびホルモン調節剤

定義：ここで使用する用語“コルチコステロイド”、“抗アンドロゲン”、“抗エストロゲン”、“抗アンドロゲン剤”および“抗エストロゲン剤は、上記の通りイオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む、ここで記載のものおよびそのアナログを意味する。

【0649】

生物学的活性：ここに記載の1個以上の薬理学的作用を介して働くホルモン、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニストおよびホルモン調節剤(抗アンドロゲンおよび抗エストロゲン剤を含む)は好適な抗癌剤として同定されている。用語‘ホルモン治療’はホル

10

【0650】

技術的背景：ホルモン治療は、乳房および前立腺のようなホルモン増殖制御に感受性の組織に腫瘍が形成される、ある種のタイプの癌の処置に重要な役割を有する。それ故に、例えば、エストロゲンは、ある種の乳癌の増殖を促進し、テストステロンは前立腺癌の増殖を促進する。このような腫瘍の増殖が特異的ホルモンに依存するため、体内のある種のホルモンのレベルの増加または低下により腫瘍増殖に影響を与えることが可能であるか否かを調べるために相当な研究がされている。ホルモン治療は、ホルモンの活性を操作することによりこれらのホルモン感受性組織の腫瘍増殖を制御することを試みる。

20

【0651】

あるタイプの白血病、ホジキン疾患および非ホジキンリンパ腫のようなリンパ球前駆体または成熟リンパ球のいずれかに由来する癌は、しばしば、成熟リンパ球により示されるプレドニゾロン酸、プレドニゾン(predisone)およびデキサメサゾンを含むコルチコステロイドでの処置に感受性のままである。その結果1個以上のコルチコステロイドでの処置は、これらの疾患にしばしば含まれない。それ故に、本発明との併用が意図されるのはコルチコステロイドである。

【0652】

乳癌に関して、腫瘍増殖はエストロゲンにより刺激され、抗エストロゲン剤が、それ故にこのタイプの癌の処置に提案されており、広く使用されている。最も広く使用されているこのような医薬の一つはタモキシフェンであり、それはエストロゲン受容体(ER)に対するエストラジールの結合の競合的阻害剤である。ERに結合するとき、受容体のタモキシフェンは三次元形態の変化を誘発し、そのDNA上のエストロゲン応答エレメントへの結合を阻害する。正常生理学的条件下で、エストロゲン刺激は腫瘍細胞増殖の自己分泌阻害剤であるトランスフォーミング増殖細胞b(TGF- β)の腫瘍細胞産生を増加させる。これらの経路の遮断により、タモキシフェン処置の正味の効果は、乳癌増殖の自己分泌刺激の減少である。加えて、タモキシフェンは、周囲組織によるインシュリン様増殖因子(IGF-1)の局所産生を低下させる：IGF-1は乳癌細胞の傍分泌増殖因子である(Jordan and Murphy, Endocr. Rev., 1990, 11;578-610)。疾患制御の他の試みは、循環エストラジールのアロマターゼ — その産生に重要な酵素である — 阻害による低下である。タモキシフェンおよび、アナストロゾール(anastrozole)、レトロゾールおよびエキセメスタン(examestane)を含むアロマターゼ阻害剤の両方とも、アジュバントおよび転移性設定(setting)(例えば転移乳癌)両方の乳癌の閉経後女性の処置に広く使用されている。タモキシフェンはまたER-陽性腫瘍の閉経前女性の処置にも使用される。長期タモキシフェン処置の可能性のある副作用、例えば子宮内膜癌の可能性および血栓塞栓性事象の発生の可能性がある。アロマターゼ阻害剤は、タモキシフェンよりも一般に良好に耐用されるが、患者はしばしば筋骨格疼痛および骨粗鬆症に至る顕著な骨損失を経験する。

30

40

【0653】

モキシフェンに広く類似する作用を有する他のエストロゲン受容体アンタゴニスト(または選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM s))は、トレミフェンおよびラ

50

ロキシフェンを含む。トレミフェンは非ステロイド性SERMであり、化学名2-(4-[(Z)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル]-フェノキシ)-N,N-ジメチルエチルアミンの化学名を有し、転移乳癌の処置に使用され、副作用はほてり、悪心および眩暈を含む。ラロキシフェンはベンゾチオフェンERMであり、化学名[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[b]チエン-3-イル]-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]-フェニル]-メタノンヒドロクロライドを有し、乳癌の処置のために治験されており、副作用はほてりおよび下肢痙攣を含む。

【0654】

腫瘍組織におけるER発現の低下により作用するフルベストラントは、化学名7- α -[9-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチルスルフィニル)-ノニル]エストラ-1,3,5-(10)-トリエン-3,17-ペータージオールを有し、タモキシフェンおよびアロマターゼ阻害剤に続く処置にしばしば使用される(例えば進行性乳癌の第二次処置として)。処置はほてりおよび子宮内膜刺激を伴い得る。

10

【0655】

前立腺癌細胞は、ほとんど不変的にアンドロゲン受容体を過剰発現し、それ故抗アンドロゲンがこの疾患の処置に広く使用されている。抗アンドロゲンは、アンドロゲン受容体に結合し、ジヒドロテストステロンの結合を阻止する、アンドロゲン受容体アンタゴニストである。ジヒドロテストステロンは、癌性前立腺細胞を含む前立腺細胞の新規増殖を刺激する。抗アンドロゲン(adrogen)の例は、ビカルタミドであり、化学名(R,S)-N-(4-シアノ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)プロパンアミドを有し、進行性前立腺癌の処置に黄体ホルモン放出ホルモン(LHRH)アナログとの組合せでの使用が承認されており、副作用はほてり、骨疼痛、血尿および胃腸症状を含む。ジヒドロテストステロンの循環レベルを低下させる他の手段は、フルタミドを使用した、テストステロンかその産生の直接阻害である。

20

【0656】

一つの態様において、ホルモン治療はフルベストラント、トレミフェンおよびラロキシフェンを含む。

ホルモン癌処置のさらなるタイプは、プロゲスチンアナログの使用を含む。プロゲスチンは卵巣および子宮の子宮内膜裏打ちから分泌されるホルモンであるプロゲステロン酸からの合成物である。エストロゲンと共に作用して、プロゲステロンは乳房発達および月経周期中の子宮内膜細胞増殖を促進する。プロゲスチンは、副腎からのエストロゲン(特に閉経後女性における別の供給源)産生の抑制、エストロゲン受容体レベル低下、または腫瘍ホルモン代謝改変により作用することもまた考えられ得る。

30

【0657】

プロゲスチンアナログは、子宮癌(例えば進行性子宮癌)または腎臓癌の管理に使用される。それらはまた進行性乳癌の処置にも使用できるが、多くの抗エストロゲン処置選択肢が利用可能であるため、この使用はあまり一般的ではない。時折、プロゲスチンアナログは前立腺癌のホルモン治療として使用される。プロゲスチンアナログの例は、酢酸メゲストロール(別名酢酸メゲストレル(megestrel))であり、化学名17 α -アセチルオキシ-6-メチルプレグナ-4,6-ジエン-3,20-ジオンを有し、エストロゲン分泌の低下をもたらす下垂体ゴナドトロピン(gonadotrophin)産生の推定阻害剤であり、本医薬は乳房または子宮内膜の進行性癌腫の緩和的処置に使用され(すなわち、再発、手術不能な、または転移疾患)、副作用は浮腫および血栓塞栓性事象を含む。

40

【0658】

選択物および特異的態様：本発明に従い使用するために特に好ましい抗エストロゲン剤はタモキシフェンである。タモキシフェンは、例えばAstraZeneca plcから、商品名Nolvadexの下に市販されており、例えば英国特許明細書1064629および1354939に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。

【0659】

さらに他の好ましい抗エストロゲン剤はドロキシフェンである。フルベストラントは

50

、例えばAstraZeneca plcから商品名Faslodexの下に市販されており、または例えば欧州特許明細書138504に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。ラロキシフェンは、例えばEli Lilly and Companyから商品名Evistaの下に市販されており、例えば米国特許明細書4418068に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。トレミフェンは、例えばSchering Corporationから商品名Farestonの下に市販されており、例えば米国特許明細書4696949に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。例えば米国特許明細書5047431に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る抗エストロゲン剤ドロロキシフェンもまた本発明に従い使用できる。

【0660】

10

本発明に従い使用するのに好ましい抗アンドロゲンとはビカルタミドであり、それは、例えばAstraZeneca plcから商品名Casodexの下に市販されており、例えば欧州特許明細書100172に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。本発明に従い使用するために他の好ましいホルモン治療は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン、トレミフェン、ドロロキシフェン、レトロゾール(letrozole)、アナストロゾール(anastrozole)、エキセメスタン、ビカルタミド、リュープロリド(luprolide)、酢酸メゲストロール／メゲストレル、アミノグルテチミド(別綴りアミノグルテタミド(aminoglu thethamide))およびフルタミドを含む。

【0661】

20

本発明に従い使用するために他の好ましいホルモン治療は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン、トレミフェン、ドロロキシフェン、レトロゾール(letrozole)、アナストロゾール(anastrozole)、エキセメスタン、ビカルタミド、リュープロリド(luprolide)、酢酸メゲストロール／メゲストレル、アミノグルテチミドおよびベキサロテンを含む。

【0662】

好ましいプロゲステルンアナログは酢酸メゲストロール／メゲストレルであり、それは、例えばBristol-Myers Squibb Corporationから商品名Megaceの下に市販されており、例えば米国特許明細書2891079に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。

【0663】

30

それ故に、本発明の組合せ剤において使用するためのこれらの抗癌剤の特異的態様は：タモキシフェン；トレミフェン；ラロキシフェン；メドロキシプロゲステロン；メゲストロール／メゲストレル；アミノグルテチミド；レトロゾール；アナストロゾール；エキセメスタン；ゴセレリン；リュープロリド；アバレリクス；フルオキシメストロン；ジエチルスチルベストロール；ケトコナゾール；フルベストラント；フルタミド；ビカルチミド；ニルタミド；シプロテロンおよびブセレリンを含む。

【0664】

それ故に、本発明の組合せ剤における使用が意図されるのは抗アンドロゲンおよび抗エストロゲンである。

【0665】

40

他の態様において、ホルモン、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニストまたはホルモン調節剤はフルベストラント、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、トレミフェン、メゲストロール／メゲストレルおよびフルタミドである。

【0666】

他の態様において、ホルモン、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニストまたはホルモン調節剤はフルベストラント、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、トレミフェン、メゲストロール／メゲストレルおよびベキサロテンである。

【0667】

一つの態様において、ホルモン、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニストおよびホルモン調節剤はコルチコステロイド、抗アンドロゲン、抗エストロゲンおよびGNRA

50

を含む。他の態様において、ホルモン、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニストおよびホルモン調節剤は抗アンドロゲン、抗エストロゲンおよびGNRAを含む。

【0668】

薬量学：抗アンドロゲンまたは抗エストロゲン剤は、特定の医薬および処置する状態によって、1日約1～100mgの投与量で有利に投与される。タモキシフェンは、5から50mgの投与量で、好ましくは10～20mg1日2回(または20mg1日1回)の投与量で有利に投与し、治療を治療的效果を達成し、維持するのに十分な時間続ける。

【0669】

他の好ましい抗エストロゲン剤について：フルベストラントは、毎月250mgの注射(250～750mg/月の投与量もまた使用し得る)の形で有利に投与する；トレミフェンは、約60mg1日1回の投与量で有利に経口投与し、治療を治療的效果を達成し、維持するのに十分な時間続ける；ドロキシフェンは、約20～100mg1日1回の投与量を有利に経口投与する；そしてラキシフェンは、約60mg1日1回の投与量を有利に経口投与する。

【0670】

好ましい抗アンドロゲンピカルタミドについて、これは一般に1日50mgの経口投与量で投与される。

好ましいプロゲステンアナログ酢酸メゲストロール/メゲストレルについて、これは一般に1日4回の40mgの経口投与量で投与される。

【0671】

上記の投与量は、一般に処置経過中1回、2回またはそれ以上投与してよく、それは例えば毎日、7日、14日、21日または28日毎、特に7日、14日21日または28日毎に繰り返してよい。

【0672】

アロマターゼ阻害剤

本発明の組合せ剤において使用するためのホルモン、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニストおよびホルモン調節剤で、好ましいのはアロマターゼ阻害剤である。

【0673】

閉経後女性において、循環エストロゲンの主要供給源は、末梢組織におけるアロマターゼ酵素による副腎アンドロゲン(アンドロステンジオンおよびテストステロン)から、エストロゲン(エストロンおよびエストラジオール)への変換に由来する。アロマターゼ阻害または不活性化を介するエストロゲン欠乏は、ホルモン依存性乳癌の閉経後患者の有効なおよび選択的処置である。このようなホルモン調節剤の例は、エキセメスタン、アナストロゾール、レトロゾールおよびアミノグルテチミドのようなアロマターゼ阻害剤または不活性化剤を含む。

【0674】

化学名6-メチレンアンドロスター-1,4-ジエン-3,17-ジオンを有するエキセメスタンは、疾患がタモキシフェン治療後に進行している閉経後女性における進行性乳癌の処置に使用され、副作用はのぼせおよび悪心を含む。化学名 $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -テトラメチル-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-ベンゼンジアセトニトリルを有するアナストロゾールは、ホルモン受容体陽性初期乳癌の閉経後女性のアジュバント処置に、およびまたホルモン受容体-陽性またはホルモン受容体未知局所進行性または転移乳癌の閉経後女性の第一線処置に、およびタモキシフェン治療後疾患進行した閉経後女性の進行性乳癌の処置に使用される。アナストロゾールの投与は、通常消化器障害、筋骨格疼痛、発疹および頭痛を含む副作用をもたらす。化学名4,4'-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチレン)-ジベンゾニトリルを有するレトロゾールは、ER陽性乳癌のアジュバント処置、ホルモン受容体-陽性またはホルモン受容体未知局所進行性または転移乳癌の閉経後女性の第一線処置、および抗エストロゲン治療後疾患進行した閉経後女性における進行性乳癌の処置に使用され、可能性のある副作用は、時折の一過性血小板減少症および肝臓トランスアミナーゼ上昇を含む。

【0675】

化学名 3-(4-アミノフェニル)-3-エチル-2,6-ピペリジンジオンを有するアミノグルテチミドもまた乳癌の処置に使用されるが皮膚発疹およびあまり一般的ではないが血小板減少症および白血球減少の副作用に苦しんでいる。

【0676】

好ましいアロマターゼ阻害剤はレトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタンおよびアミノグルテチミドを含む。レトロゾールは、例えばNovartis A.G.から商品名フェマーラの下に市販されており、例えば米国特許明細書4978672に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。アナストロゾールは、例えばAstraZeneca plcから商品名Arimidexの下に市販されており、例えば米国特許明細書4935437に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。エキセメスタンは、例えばPharmacia Corporationから商品名Aromasinの下に市販されており、例えば米国特許明細書4978672に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。アミノグルテチミドは、例えばNovartis A.G.から商品名Cytadrenの下に市販されており、例えば米国特許明細書2848455に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。例えば欧州特許明細書293978に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得るアロマターゼ阻害剤ボロゾールもまた本発明に従い使用できる。

【0677】

好ましいアロマターゼ阻害剤について、これらは一般に1~1000mgの範囲の経口投与量で、例えばレトロゾールは約2.5mg 1日1回の投与量で；アナストロゾールは約1mg 1日1回の投与量で；エキセメスタンは約25mg 1日1回の投与量で；およびアミノグルテチミドは250mg 1日2~4回でとよされる。

【0678】

特に好ましいのは、ここに記載の医薬から選択されるアロマターゼ阻害剤、例えば、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタンおよびアミノグルテチミドである。

【0679】

G N R A

本発明の組合せ剤において使用するためのホルモン、ホルモンアゴニスト、ホルモンアンタゴニストおよびホルモン調節剤において、好ましいはG N R Aクラスの医薬である。

【0680】

定義：ここで使用する用語G N R Aは、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(G n R H)アゴニストおよびアンタゴニスト(下記のものを含む)と、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む。

【0681】

技術的背景：脳視床下部から放出されるとき、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(G n R H)アゴニストは下垂体を刺激してゴナドトロピンを産生させる。ゴナドトロピンは、精巣でアンドロゲン合成および卵巣でエストロゲン合成を刺激するホルモンである。G n R Hアゴニストを最初に投与したとき、それらはゴナドトロピン放出の増加をもたらし得るが、連続投与で、G n R Hはゴナドトロピン放出を遮断し、それ故、アンドロゲンおよびエストロゲンの合成を低下させる。G n R Hアナログは転移前立腺癌の処置に使用される。それらはまた閉経前女性の転移乳癌の処置にも承認されている。G n R Hアナログの例は、酢酸ゴセレリンおよび酢酸リュープロリドを含む。対照的に、abirateroneのようなG n R Hアンタゴニストは、それらがアゴニスト効果を有しないため、初期G n R Hサージはない。しかしながら、その狭い治療指数のために、それらの使用は、現在G n R Hアゴニストおよび抗アンドロゲンのような他のホルモン処置に難治性の進行性前立腺癌に限定されている。

【0682】

酢酸ゴセレリンは、LHRHまたはGnRHの合成デカペプチドアナログであり、pyrro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu)-Leu-Arg-Pro-Argly-NH₂アセテートの化学構造を有し、乳房および前立腺癌およびまた子宮内膜症の処置に使用され、副作用はのぼせ、気管支炎、不整脈、高血圧、不安および頭痛を含む。酢酸リュープロリドは、GnRHまたはLHRHの合成ノナペプチドアナログであり、化学名5-オキソ-L-プロリル-L-ヒスチジル-L-トリプトフィル-L-セリル-L-チロシル-D-ロイシル-L-ロイシル-L-アルギニル-N-エチル-L-プロリンアミドアセテートを有する。酢酸リュープロリドは前立腺癌、子宮内膜症、およびまた乳癌の処置に使用され、副作用は酢酸ゴセレリンのものと類似する。

【0683】

アバレリクスは合成デカペプチドAla-Phe-Ala-Ser-Tyr-Asn-Leu-Lys-Pro-Alaであり、化学名N-アセチル-3-(2-ナフタレニル)-D-アラニル-4-クロロ-D-フェニルアラニル-3-(3-ピリジニル)-D-アラニル-L-セリル-N-メチル-L-チロシル-D-アスパラギニル-L-ロイシル-N-6-(1-メチルエチル)-L-リシル-L-プロリル-D-アラニンアミドを有する。アバレリクスは、R. W. Roeske、WO 9 6 4 0 7 5 7 (Indiana Univ. Found. の1996年)に従い製造できる。

【0684】

選択物および特異的態様：本発明に従い使用するために好ましいGnRHアゴニストおよびアンタゴニストは、特にゴセレリン酸、リュープロリド／リュープロレリン(leuporelin)、トリプトレリン、ブセレリン酸、アバレリクス、酢酸ゴセレリンおよび酢酸リュープロリドを含む、ここに記載の全てのGNRAを含む。特に好ましいのは、ゴセレリンおよびリュープロリドである。酢酸ゴセレリンは、例えばAstraZeneca plcから商品名Zoladexの下に市販されており、例えば米国特許明細書5 5 1 0 4 6 0に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。酢酸リュープロリドは、例えばTAP Pharmaceuticals Inc.から商品名Lupronの下に市販されており、例えば米国特許明細書3 9 1 4 4 1 2に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。ゴセレリンは、AstraZenecaから商品名Zoladexの下に販売されており、例えばICI特許公報US 4 1 0 0 2 7 4またはHoechst特許公報EP 4 7 5 1 8 4またはそれらに準じた方法により製造できる。リュープロリドはUSAにおいてTAP Pharmaceuticals Inc.から商品名Lupronの下に、欧州ではWyethから商品名Prostapの下に市販されており、例えばAbbott特許公報US 4 0 0 5 0 6 3またはそれに準じた方法により製造し得る。トリプトレリンはWatson Pharmaから商品名Trelstarの下に市販されており、例えばTulane特許公報US 5 0 0 3 0 1 1またはそれに準じた方法により製造し得る。ブセレリンは商品名Suprefactの下に市販されており、例えばHoechst特許公報US 4 0 2 4 2 4 8またはそれに準じた方法により製造し得る。アバレリクスはPraecis Pharmaceuticalsから商品名Plenaxisの下に市販されており、例えばJiang et al., J Med Chem(2001), 44(3), 453-467またはPolypeptide Laboratories特許公報WO 2 0 0 3 0 5 5 9 0 0に記載の通りまたはそれに準じた方法により製造し得る。

【0685】

本発明に従い使用するための他のGnRHアゴニストおよびアンタゴニストは、Ortho Pharmaceutical CorpからのHistrelin、Rocheの酢酸ナファレリン、およびShire PharmaceuticalsのDeslorelinを含み、これに限定されない。

【0686】

薬量学：GnRHアゴニストおよびアンタゴニストは、一般に、ゴセレリンについては月1.8mg～100mg、例えば3.6mgまたは3ヶ月毎に10.8mgまたはリュープロリドについては月7.5mg、3ヶ月毎に22.5mgまたは4ヶ月毎に30mgの投与量で投与する。

【0687】

好ましいGnRHアナログについて、これらは一般に以下の投与量で、すなわち酢酸ゴセレリンを、4週毎3.6mg皮下インプラントとして、およびリュープロリドを毎月7.5mg筋肉内デポーとして投与する。

10

20

30

40

50

【0688】

2. サイトカインおよびサイトカイン活性化剤

定義：用語“サイトカイン”は技術用語であり、ここではサイトカインへの言及はサイトカインそれ自体と、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を包含することを意図する。用語“サイトカイン活性化剤”は、(直接的または間接的に)内因性サイトカイン産生またはその活性をインビボで増強、刺激、活性化または促進する全ての医薬と、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を包含することを意図する。

10

【0689】

技術的背景：サイトカインは、第二の細胞の機能を制御する能力を有する免疫系の細胞により主に産生されるタンパク質またはポリペプチドである。抗癌治療に関連して、サイトカインは癌細胞を直接増殖を制御するまたは殺すために、そして腫瘍の増殖を制御するためにより有効に免疫系を調節するために使用する。

【0690】

インターフェロン(IFN)アルファおよびインターロイキン-2のようなサイトカインは、増殖停止または腫瘍細胞死を誘発する。IFN-アルファは悪性黒色腫、慢性骨髄性白血病(CML)、ヘアリー細胞白血病、およびカポジ肉腫の処置に使用される。インターロイキン-2は悪性黒色腫および腎臓細胞癌の処置に、単独でまたはIFN-アルファと組み合わせて使用される。

20

【0691】

サイトカインは、免疫細胞が腫瘍と戦うための刺激を誘発することを含む種々の機構を介して抗腫瘍活性を示す。例えば、T細胞増殖因子である、IL-2はT細胞およびナチュラルキラー(NK)細胞活性化を促進する。インターフェロンおよび顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)のような他のサイトカインは、抗原提示細胞上に作用し、重要な免疫エフェクターB細胞およびT細胞の活性化を促進する。

30

【0692】

選択物および特異的態様：ここに記載の全てのサイトカインおよびサイトカイン調節剤は本発明における適用が判明し得、特にインターフェロン(例えばインターフェロン- γ およびインターフェロン α)およびインターロイキン(例えばインターロイキン2)を含む。インターフェロン α -2b(組み換え)は、イントロン(登録商標)Aの商品名の下、Schering Ploughから入手可能である。

【0693】

他の好ましいインターフェロンは、インターフェロン α -2aを含み、これはROFERONの商品名の下、Rocheから入手可能である。

特に好ましいインターロイキンはPROLEUKIN(登録商標)IL-2(アルデスロイキン)であり、これはChiron Corp.から入手可能である。

40

【0694】

薬量学：インターフェロンは、特定の適応症に依存するスケジュールでの注射により投与する。イントロンAについて、悪性黒色腫の処置は、好ましくは、2000万IU/ m^2 の投与量での4週間に渡る毎週連続5日間の静脈内(IV)輸液での導入処置、続いて1000万IU/ m^2 の投与量での48週間にわたる1週間3回の皮下(SC)注射の維持処置を含む。イントロンAについて、非ホジキンリンパ腫の処置は、好ましくはアントラサイクリン含有化学療法レジメンと組み合わせた、18ヶ月までの毎週3回の500万IU皮下投与のスケジュールである。

【0695】

50

CMLに対するROFERON-Aの推奨される開始投与量は、皮下または筋肉内注射による1日9MIUである。臨床的経験に基づき、短期間耐容性が、処置期間中に、投与の最初の1週間に1日3MIU3日間から1日6MIU3日間から目的投与量の1日9MIUに徐々に増加させることにより改善し得る。ヘアリー細胞白血病に対するROFERON-Aの導入量は1日3MIUを16～24週、皮下または筋肉内注射により投与する。皮下投与は、特に血小板減少性患者(血小板数 $<50,000$)または出血の危険性のある患者に示されるが、これに限定されない。推奨される維持量は、1週間3回(tiw)の3MIUである。

【0696】

PROLEUKINについて、以下のスケジュールが転移腎臓細胞癌腫(転移RCC)または転移黒色腫の成人患者の処置に使用されている(各処置コースは休薬期で分けられた2回の5日処置サイクルからなる): $600,000\text{ IU/kg}$ (0.037 mg/kg) 投与量を、8時間毎に15分IV輸液で最大14回投与する。9日間の休薬に続き、このスケジュールを、1コースあたり28回の投与量を耐容性としてさらに14回繰り返す。

【0697】

サイトカイン活性化剤: 好ましいサイトカイン活性化剤は: (a) 癌腫処置のためのIFN- γ 誘発分子である中外製薬のPicibanil; (b) コロニー刺激因子放出の刺激によりサイトカインネットワークを活性化させる第一からのRomurtide; (c) マイトージェン刺激末梢血単核細胞によるIFN- γ およびIL-2の産生を刺激し、子宮頸腫瘍および肺腫瘍処置に有用である末広茸から単離されたベータ1-3、ベータ1-6 D-グルカンである科研製薬のSizofiran; (d) 肉腫、黒色腫、膵臓腫瘍、乳房腫瘍、肺腫瘍、およびカポジ肉腫の処置のためにIL-17合成およびIL-12放出を刺激するNKアゴニストおよびサイトカイン放出モジュレーターであるLorus Therapeutics IncのVirulizin、(e) 主にTh1サイトカイン産生の免疫応答増加の増強多くの生物学的活性を有し、非小細胞肺癌、肝細胞性癌腫、黒色腫、癌腫、および肺脳および腎臓腫瘍の処置に有用である、合成28-アミノ酸ペプチドであるチモシンアルファ1。

【0698】

3. レチノイドおよびレキシノイド

定義: 用語“レチノイド”は、ここでは、ここに開示の具体的レチノイドだけでなく、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含むような広い意味で使用される用語である。用語“レキシノイド”は、レチノイドX受容体に特異的に結合する合成剤である。

【0699】

技術的背景: トレチノインは、レチノールの内因性代謝物である。それは、ヒト骨髄性細胞株を含むいくつかの造血前駆細胞株において、最終分化を誘発する。急性前骨髄球性白血病(APL)は、染色体15および17間の特異的転座に関連する; レチノイン酸受容体- α は染色体17に位置する。この転座は分化を阻害し、発癌に至るように見える; トレチノインは、高投与量で使用したとき、これに打ち勝ち得る。トレチノインは、APL患者の64-100%に寛解をもたらし、寛解までの時間は通常治療の8-119日である。治療中の獲得耐性は、とりわけ長期投与(4-6ヶ月)で一般的である。アリトレチノインは、レチノイド受容体のRXRサブファミリーに選択的であるように見える9-cis-レチノイン酸誘導体である。この選択性は治療的抗新生物効果を残しながら、胎児暴露での先天性欠損、皮膚および粘膜表面への刺激または骨格異常を含むレチノイド治療の顕著な副作用を低減し得る。局所アリトレチノインはUSでカポジ肉腫の処置に承認されている。ベキサロテン(Targretin; LGD-1069)、レチノイドX受容体(RXR)-選択的抗腫瘍レチノイドの経口およびジェル(局所)製剤は、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)の処置に利用可能である。

【0700】

US 6,127,382、WO 01/70668、WO 00/68191、WO 97/4

10

20

30

40

50

8672、WO97/19052およびWO97/19062(全てAllergan)は、各々癌を含む種々の過増殖性疾患の処置に使用するためのレチノイド様活性を有する化合物を記載する。

【0701】

選択物および特異的態様：本発明に従い使用するために好ましいレチノイドは、特にトレチノイン(全transレチノイン酸)、アリトレチノインおよびベキサロテンを含む、ここに開示の全てのレチノイドを含む。トレチノイン(Retacnyl、Aknoten、Tretin M)はRocheから商品名Vesanoidの下に入手可能であり、例えば、D. A. van Dorp, J. R. Arens, Rec. Trav. Chim. 65, 338(1946); C. D. Robeson et al., J. Am. Chem. Soc. 77, 4111(1955); R. Marbet, DE 2061507; US3746730(1971, 1973、両方ともHoffmann-La Roche)に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。アリトレチノイン(9-cis-トレチノイン、Panrexin)はLigand Pharmaceuticalsから商品名Panretinの下に市販されており、例えばC. D. Robeson et al., J. Am. Chem. Soc. 77, 4111(1955); M. Matsui et al., J. Vitaminol. 4, 178(1958); M. F. Boehm et al., J. Med. Chem. 37, 408(1994)に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。ベキサロテン(Targrexin、Targret)は、エーザイ社から商品名Targretinの下に市販されており、例えばM. F. Boehm et al., WO9321146(1993, Ligand Pharm.); M. L. Dawson et al., US5466861(1995, SRI Int.; La Jolla Cancer Res. Found.)に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。

【0702】

薬量学：トレチノインは、完全寛解後30日間、または最大90日間 $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ～ $45\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を2分割量で有利に投与する。アリトレチノインゲル0.1%は、皮膚KS病変に最初に1日2回適用することにより有利に投与する。

【0703】

ベキサロテンは、最初に $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の1日1回経口用量で有利に投与する。この投与量を、毒性により必要となるならば、 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、次いで $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に調節するか、または、一次的に中止する。処置8週間で腫瘍応答がない場合、および、 $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の初期用量に十分に耐容性であるとき、投与量を注意深くモニタリングしながら $400\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に増やしてよい。ベキサロテンゲルは、最初の1週間、最初は1日おきに適用することにより有利に適用する。この適用頻度を、個々の病巣耐容性に従い、1週間間隔から1日1回に、その後1日3回および最終的に1日4回まで増加してよい。

【0704】

4. モノクローナル抗体

例えば1個以上の細胞表面抗原を含み、これに限定されない全てのモノクローナル抗体を本発明の組合せ剤において使用し得る。抗体特異性を、当業者に既知の多様な技術のいずれかを使用してアッセイまたは決定し得る。

【0705】

定義：ここで使用する用語“モノクローナル抗体”は、任意の供給源からの抗体を意味し、従って完全にヒトのおよび他の種由来の構造または特異性決定エレメントを含むものも含む(そしてこれは、例えば、キメラまたはヒト化抗体と呼び得る)。

【0706】

技術的背景：モノクローナル抗体の使用は、それらが非常に特異的であり、それ故、疾患特異的標的に結合し、影響を与え、それにより伝統的化学療法よりも正常細胞を残し、少ない副作用をもたらすため、現在抗癌化学療法において広く認められている。

【0707】

種々の癌の処置のための抗体化学療法の標的として試験されている細胞の一群は、腫瘍細胞において過剰にまたは異常に発現されているクラスター・デシグネーション(CD)分子、例えば腫瘍細胞表面上で、最も顕著に造血性起源腫瘍で過剰発現されているCD20、CD22、CD33およびCD52を含む細胞表面抗原を担持するものである。CDを

標的とする抗体(抗CD抗体)は、モノクローナル抗体リツキシマブ(別名rituxamab)、トシツモマブおよびゲムツズマブオゾガマイシンを含む。

【0708】

リツキシマブ/rituxamabは、再発、難治性低悪性度または濾胞性リンパ腫を含むB細胞非ホジキンリンパ腫の処置に広範に使用されている、マウス/ヒトキメラ抗CD20モノクローナル抗体である。その商品はまた慢性リンパ性白血病およびリウマチ性関節炎を含む種々の他の適応症のためにも開発中である。リツキシマブ/rituxamabの副作用は、低酸素症、肺梗塞、急性呼吸窮迫症候群、心筋梗塞、心室細動または心原性ショックを含む。トシツモマブは、非ホジキンリンパ腫およびリンパ性白血病の処置のための、ヨウ素-131で標識された細胞特異的抗CD20抗体である。トシツモマブの可能性のある副作用は、血小板減少症および好中球減少症を含む。ゲムツズマブオゾガマイシンはCD33特異的ヒトモノクローナル抗体に結合した細胞毒性剤(カリチアマイシン)である。カリチアマイシンは非常に強力な抗腫瘍剤であり、アドリアマイシンより1,000倍以上強力である。細胞内で放出されたら、カリチアマイシンはDNAの副溝に配列特異的方法で結合し、再配列を受け、フリーラジカルを暴露し、二本鎖DNAの破壊に至り、そして細胞アポトーシス(計画細胞死)に至る。ゲムツズマブオゾガマイシンは、急性骨髄性白血病の第二線処置として使用され、可能性のある副作用はアナフィラキシーのような重症過敏反応、およびまた肝毒性を含む。

【0709】

アレムツズマブ(Millennium Pharmaceuticals、別名Campath)は、TNF-α、IFN-γおよびIL-6の分泌を誘発する慢性リンパ性白血病および非ホジキンリンパ腫の処置に有用なCD52に対するヒト化モノクローナル抗体である。

【0710】

選択物：本発明に従い使用するための好ましいモノクローナル抗体は、アレムツズマブ、CD20、CD22およびCD33を含む抗CD抗体を含む。特に好ましいは、上記の通り抗CD抗体(例えば、CD20、CD22、CD33)を含む細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体である。他の好ましいモノクローナル抗体は、インターロイキン6(IL-6)を標的とするものを含む。

【0711】

特異的態様：一つの態様において、モノクローナル抗体は、クラスター・デシグネーションCD分子、例えば、CD20、CD22、CD33およびCD52に対する抗体である。他の態様において、細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体はリツキシマブ/rituxamab、トシツモマブおよびゲムツズマブオゾガマイシンから選択される。本発明に従い使用し得る他のモノクローナル抗体は、ベバシズマブを含む。

【0712】

製剤例：本発明に従い使用するための細胞表面抗原((複数もある))に対するモノクローナル抗体は、ここに記載の通りCD52抗体(例えばアレムツズマブ)および他の抗CD抗体(例えば、CD20、CD22およびCD33)を含む。好ましいのは、組合せ剤の個々の成分により示される各効果と比較して、例えば、腫瘍細胞増殖に対して有益な有効な効果を示す、細胞表面抗原((複数もある))に対するモノクローナル抗体、例えば抗CD抗体(例えばCD20、CD22およびCD33)を含む治療的組合せ剤である。

【0713】

CD52選択性はまた、特異的リガンドと細胞内で放出されるジフテリア毒素の組合せを介しても達成できる(デニロイキンジフチトクス(denileukin difitox); Ontak)。この試みは皮膚T細胞リンパ腫の処置への使用について承認されており、他のタイプの非ホジキンリンパ腫の処置については治験中である。

【0714】

加えて腫瘍細胞それら自体以外の標的構造もまた癌治療において有効であることが示されている。この試みは、循環血管内皮細胞増殖因子に対するモノクローナル抗体であるベバクジマブ(bevacuzimab)を使用した新血管形成の阻害において最も有効である。この試

10

20

30

40

50

みは広範な悪性腫瘍の処置に有用であり得る。

【0715】

細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体(抗CD抗体)の好ましい例は、リツキシマブ／rituxamab、トシツモマブおよびゲムツズマブオゾガマイシンを含む。リツキシマブ／rituxamabはF Hoffman-La Roche Ltdから商品名Mabtheraの下に市販されており、またはPCT特許明細書WO 94/11026に記載の通り得ることができる。トシツモマブはGlaxoSmithKline plcから商品名Bexxarの下に市販されており、または米国特許明細書5595721に記載の通り得ることができる。ゲムツズマブオゾガマイシンはWyeth Researchから商品名Mylotargの下に市販されており、または米国特許明細書5,877,296に記載の通り得ることができる。

10

【0716】

生物学的活性：モノクローナル抗体(例えば1個以上の細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体)は、好適な抗癌剤として同定されている。抗体は、種々の機構を介して有効である。それらは必須細胞増殖因子または受容体を遮断し、直接アポトーシスを誘発し、標的細胞に結合でき、または放射性同位体および毒素のような細胞毒性ペイロードを送達できる。

【0717】

薬量学：抗CD抗体は、例えば体表面平方メートルあたり5～400mg(mg/m^2)の投与量で投与できる；特にゲムツズマブオゾガマイシンは、例えば約9mg/体表面 m^2 の投与量で投与できる；リツキシマブ／rituxamabは、例えば約375mg/ m^2 の量を、1週間1回、4投与量でIV輸液として投与できる；トシツモマブの投与量は、放射性同位体の適切な送達を確実にするために、年齢、体重、性別および患者の状態のような通常の臨床的パラメータに従い、各患者毎に個々に定量しなければならない。

20

【0718】

これらの投与量は、例えば、処置コースあたり1回、2回またはそれ以上で投与してよく、それを、例えば7日、14日、21日または28日毎に繰り返してよい。

【0719】

5. カンプトテシン化合物

定義：ここで使用する用語“カンプトテシン化合物”は、上記の通りイオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む、ここに記載のカンプトテシンそれ自体またはカンプトテシンのアナログを意味する。

30

【0720】

技術的背景：カンプトテシン化合物は、中国の樹木Camptothecin acuminataおよびインドの樹木Nothapodytes foetidaに由来する水不溶性アルカロイドである親化合物カンプトテシンに関連するまたはそれに由来する化合物である。カンプトテシンは、DNA生合成の強力な阻害活性を有し、種々の実験系において腫瘍細胞増殖に対する高い活性を示している。抗癌治療におけるその臨床的使用は、しかしながら、その高い毒性により著しく限定されており、種々のアナログが、カンプトテシンの毒性を、その抗腫瘍効果の潜在性を保持しながら減らす試みで開発されている。このようなアナログの例は、イリノテカンおよびトポテカンを含む。

40

【0721】

これらの化合物は、DNAトポイソメラーゼIの特異的阻害剤であることが判明している。トポイソメラーゼは真核細胞におけるDNAトポロジーを変えることができる酵素である。それらは重要な細胞性機能および細胞増殖に重要である。真核細胞に2種のトポイソメラーゼ、すなわちタイプIおよびタイプIIが存在する。トポイソメラーゼIは分子量約100,000を有する単量体酵素である。本酵素はDNAに結合し、一過性一本鎖破壊を誘発し、二重螺旋をほどき(またはそれをほどくことを可能にし)、続いて破壊を再び

50

封し、その後DNA鎖から解離する。

【0722】

イリノテカン、すなわち7-エチル-10-(4-(1-ピペリジノ)-1-ピペリジノ)カルボニルオキシ-(20S)-カンプトテシン、およびその塩酸塩、別名CPT 11、は改善された効果および減少した毒性、および優れた水溶性を有することが判明している。イリノテカンは種々の癌、とりわけ結腸直腸癌の処置における臨床的効果が判明している。他の重要なカンプトテシン化合物はトポテカン、すなわち(S)-9-ジメチルアミノメチル-10-ヒドロキシカンプトテシンであり、それは、臨床試験において、数種の固形腫瘍、特に卵巣および頸部癌および小細胞肺癌またはあるいは卵巣癌および非小細胞肺癌腫に対する効果が示されている。

10

【0723】

製剤例：注射による投与のための、そしてカンプトテシン化合物を含む非経腸医薬製剤は、100mgのカンプトテシン化合物の水可溶性塩(例えばEP0321122におよび特にその実施例に記載の化合物)を10mlの滅菌0.9%食塩水に溶解し、次いで該溶液を滅菌し、該溶液を適当な容器に充填することにより製造できる。

【0724】

生物学的活性：本発明の組合せ剤のカンプトテシン化合物は、上記の通りDNAトポイソメラーゼIの特異的阻害剤であり、種々の癌に対する活性を有する。

【0725】

先行技術文献：WO01/64194(Janssen)はファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤とカンプトテシン化合物の組合せ剤を記載する。EP137145(Rhone Poulenc Rorer)は、イリノテカンを含むカンプトテシン化合物を記載する。EP321122(SmithKline Beecham)は、トポテカンを含むカンプトテシン化合物を記載する。

20

【0726】

問題点：カンプトテシン化合物はヒトにおける化学療法剤で広範に使用されているが、それらは全患者または全腫瘍タイプに治療的に有用ではない。それ故、腫瘍増殖に対するカンプトテシン化合物の阻害効果を増加する、およびまた患者への有害な毒性副作用の可能性を減らすための低用量のカンプトテシン化合物を提供する手段の必要性がある。

【0727】

選択物：本発明に従い使用するための好ましいカンプトテシン化合物は、上記のイリノテカンおよびトポテカンを含む。イリノテカンは、例えばRhone-Poulenc Rorerから商品名“Campto”の下に市販されており、例えば欧州特許明細書137145に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。トポテカンは、例えばSmithKline Beechamから商品名“Hycamtin”の下に市販されており、例えば欧州特許321122に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。他のカンプトテシン化合物は慣用の方法で、例えばイリノテカンおよびトポテカンについて記載のものに準じた方法により製造し得る。

30

【0728】

特異的態様：一つの態様において、カンプトテシン化合物はイリノテカンである。他の態様において、カンプトテシン化合物はイリノテカン以外のカンプトテシン化合物、例えばトポテカンのようなカンプトテシン化合物である。

40

【0729】

薬量学：カンプトテシン化合物は、処置コースあたり、体表面積の平方メートルあたり0.1~400mg(mg/m²)、例えば1~300mg/m²の投与量で有利に投与し、特にイリノテカンは、約100~350mg/m²およびトポテカンは約1~2mg/m²で投与する。これらの投与量は、例えば、処置のコースあたり1回、2回またはそれ以上とよしてよく、これは、毎日または7日、14日、21日または28日毎、特に7日、14日、21日または28日毎に繰り返してよい。

【0730】

6. 代謝拮抗剤

50

定義：用語“抗代謝化合物”および“代謝拮抗剤”は同義語として使用され、抗代謝化合物または上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む抗代謝化合物アナログとして定義される。それ故に、ここで言及する抗代謝化合物、代謝拮抗剤としても既知であるが、は、癌細胞の生理学および増殖に重大な代謝過程を妨害する抗癌剤の大きな群を構成する。このような化合物は、DNA合成を阻害するピリミジンまたはプリンヌクレオシドアナログいずれかのヌクレオシド誘導体、およびチミジレートシンターゼおよび/またはジヒドロフォレートレダクターゼ酵素の阻害剤を含む。

10

【0731】

技術的背景：代謝拮抗剤(または抗代謝化合物)は、癌細胞の生理学および増殖に重大な代謝過程を妨害する抗癌剤の大きな群を構成する。このような化合物は、DNA合成を阻害するピリミジンまたはプリンヌクレオシドアナログいずれかのヌクレオシド誘導体、およびチミジレートシンターゼおよび/またはジヒドロフォレートレダクターゼ酵素の阻害剤を含む。抗腫瘍ヌクレオシド誘導体は、種々の癌の処置に長年使用されている。このような誘導体の中で最も古く、最も広く使用されているのは、5-フルオロウラシル(5-FU)であり、それは、結腸直腸、乳房、肝臓および頭頸部腫瘍のような多くの癌の処置に使用されている。

【0732】

20

5-FUの細胞毒性効果を増強するために、ロイコボリンが得られたチミジレートシンターゼ/5-FU複合体を安定化させ、それ故にさらにその阻害を増加させるために使用されている。しかしながら、例えば腫瘍耐性、消化器および血液学的効果を含む毒性、および静脈内投与の必要性を含む種々の因子が5-FUの使用を制限する。全身毒性を減らす、または、腫瘍に到達する活性剤の量を増加させるいずれかにより、5-FUの悪いバイオアベイラビリティに打ち勝つためのおよび5-FUの治療指数を増加させるための提案を含む種々のアプローチが成されている。

【0733】

5-FUを超える改善された治療的利点を提供する一つのこのような化合物はカペシタビンであり、それは化学名[1-(5-デオキシ-β-D-リボフラノシル)-5-フルオロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-4-ピリミジニル]-カルバミン酸ペンチルエステルを有する。カペシタビンは、経口投与後によく吸収され、5-FUの薬理的活性のウドを腫瘍に送達する5-FUのプロドラッグである。5-FUを超える優れた活性を提供する可能性と同様に、それはまた長期間投与で経口治療にも使用できる。

30

【0734】

ゲムシタビンは、ヌクレオシドアナログであり、化学名2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジンを有し、非小細胞肺癌、乳房、卵巣および膵臓癌、特に非小細胞肺癌および膵臓癌を含む種々の癌の処置に使用されている。さらなる抗腫瘍ヌクレオシドはシタラビンおよびフルダラビンを含む。化学名1-β-D-アラビノフラノシルシトシンを有するシタラビン、別名ara-Cは、急性白血病、慢性骨髄球性白血病および赤白血病の処置に有用であることが判明している。化学名1-β-D-アラビノフラノシルシトシンを有するシタラビン、別名ara-Cは、急性骨髄球性白血病、慢性骨髄球性白血病(急性転化期)、急性リンパ性白血病および赤白血病の処置に有用であることが判明している。フルダラビンはDNA合成阻害剤であり、化学名9-β-D-アラビノフラノシル-2-フルオロアデニンを有し、難治性B細胞慢性リンパ性白血病の処置に使用される。抗癌化学療法に使用される他の抗フォレート代謝拮抗剤は、酵素阻害剤ラルチトレキセド、ペメトレキセド、およびメトトレキサートを含む。ラルチトレキセドは、葉酸骨格チミジレートシンターゼ阻害剤であり、化学名N-[5-[N-[(3,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソ-6-キナゾリニル)-メチル-N-メチルアミノ]-2-テノイル]-L-グルタミン酸を有し、進行性結腸直腸癌の処置に使用される。ペメトレキセドはチミジレ

40

50

ートシンターゼおよびトランスフェラーゼ阻害剤であり、化学名N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]-L-グルタミン酸、二ナトリウム塩を有し、中皮腫および以前に処置されている患者の局所進行性または転移非小細胞肺癌(SCLC)の処置に使用される。メトトレキサートは、ジヒドロフォレートレダクターゼ阻害を介してDNA複製を阻害することにより細胞分裂を妨害し、細胞死をもたらす代謝拮抗剤であり、化学名N-[4-[[(2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル]-エチルアミノ]ベンゾイル]-L-グルタミン酸を有し、急性リンパ性白血病の処置、およびまた乳癌、頭頸部の類表皮癌、および肺癌、特に扁平細胞および小細胞型、および進行段階非ホジキンリンパ腫の処置、特に乳癌、頭頸部の類表皮癌、および進行段階非ホジキンリンパ腫の処置に使用される。

10

【0735】

生物学的活性：本発明の組合せ剤の抗代謝化合物は、上記の通り癌細胞の生理学および増殖に重大な代謝過程を妨害し、種々の癌に対する活性を有する。

【0736】

問題点：これらの抗癌剤は、多くの副作用、とりわけ骨髄抑制およびある場合悪心および下痢を有する。それ故、患者への有害な毒性副作用の可能性を減らすために低用量を使用するための手段を提供する必要性がある。

【0737】

選択物：本発明に従い使用するための好ましい抗代謝化合物は、ここに言及する5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、カペシタビン、シタラビンおよびフルダラビンのような抗腫瘍ヌクレオシドおよびラルチトレキセド(ralitrexed)、ペメトレキセドおよびメトトレキサートのような酵素阻害剤を含む。それ故に、本発明に従い使用するための好ましい抗代謝化合物は、ここに記載の5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、カペシタビン、シタラビンおよびフルダラビンを含む抗腫瘍ヌクレオシド誘導体である。本発明に従い使用するための他の好ましい抗代謝化合物は、ラルチトレキセド、ペメトレキセドおよびメトトレキサートを含む酵素阻害剤である。

20

【0738】

5-フルオロウラシルは広範に市販されており、または、例えば米国特許明細書2802005に記載の通り製造できる。ゲムシタビンは、例えばEli Lilly and Companyから商品名Gemzarの下に市販されており、例えば欧州特許明細書122707に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。カペシタビンは、例えばHoffman-La Roche Incから商品名Xelodaの下に市販されており、例えば欧州特許明細書698611に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。シタラビンは、例えばPharmacia and Upjohn Coから商品名Cytosarの下に市販されており、例えば米国特許明細書3116282に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。フルダラビンは、例えばSchering AGから商品名Fludaraの下に市販されており、例えば米国特許明細書4357324に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。ラルチトレキセドは、例えばAstraZeneca plcから商品名Tomudexの下に市販されており、例えば欧州特許明細書239632に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。ペメトレキセドは、例えばEli Lilly and Companyから商品名Alimtaの下に市販されており、例えば欧州特許明細書432677に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。メトトレキサートは、例えばLederle Laboratoriesから商品名メトトレキサート-Lederleの下に市販されており、例えば米国特許明細書2512572に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。本発明の組合せ剤において使用するための他の代謝拮抗剤は、6-メルカプトプリン酸、6-チオグアニン、クラドリビン、2'-デオキシコホルマイシンおよびヒドロキシウレアを含む。

30

40

【0739】

特異的態様：一つの態様において、抗代謝化合物はゲムシタビンである。他の態様において、抗代謝化合物は、5-フルオロウラシルまたはフルダラビン以外の抗代謝化合物、例えばゲムシタビン、カペシタビン、シタラビン、ラルチトレキセド、ペメトレキセドまた

50

はメトトレキサートのような抗代謝化合物である。

【0740】

薬量学：代謝拮抗剤化合物は、上記の因子に依存する投与量で投与する。特定の好ましい代謝拮抗剤のための具体的投与量は、例示の目的で以下に記載する。抗腫瘍ヌクレオシドについて、これらは体表面積平方メートルあたり10～2500mg(mg/m^2)、例えば700～1500mg/ m^2 の1日投与量で有利に投与され、特に5-FUは200～500mg/ m^2 の投与量で、ゲムシタビンは800～1200mg/ m^2 の投与量で、カペシタビンは1000～1200mg/ m^2 の投与量で、シタラビンは100～200mg/ m^2 の投与量でおよびフルダラビンは10～50mg/ m^2 の投与量で投与される。

【0741】

以下の酵素阻害剤について、例は可能な投与量を示す。それ故に、ラルチトレキセドは約3mg/ m^2 の投与量で、ペメトレキセドは500mg/ m^2 の投与量でおよびメトトレキサートは30～40mg/ m^2 の投与量で投与できる。

【0742】

上記の投与量は、一般に処置経過中1回、2回またはそれ以上投与してよく、それは、例えば7日、14日、21日または28日毎に繰り返してよい。

【0743】

7. ビンカアルカロイド

定義：ここで使用する用語“ビンカアルカロイド”は、ビンカアルカロイド化合物または、上記の通りイオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含むビンカアルカロイド化合物のアナログを意味する。

【0744】

技術的背景：本発明の組合せ剤で使用するビンカアルカロイドは、ニチニチソウ植物(*Vinca rosea*)の抽出物に関連するまたはそれに由来する抗腫瘍ビンカアルカロイドである。これらの化合物の中で、ビンブラスチンおよびビンクリスチンは、白血病、リンパ腫および精巣癌の処置のための重要な臨床薬であり、ビンノレルビンは肺癌および乳癌に対する活性を有する。

【0745】

生物学的活性：本発明の組合せ剤のビンカアルカロイド化合物はチューブリンターゲティング剤であり、種々の癌に対する活性を有する。

【0746】

問題点：ビンカアルカロイドでの処置は、顕著な毒性を伴う。例えば、ビンブラスチンは白血球減少をもたらし、それは医薬投与後7～10日で最低に達し、その後、7日以内に回復が起こり、一方、ビンクリスチンはある神経学毒性、例えばしびれおよび四肢の振戦、深部腱反射損失および遠位肢筋系の弱化を証明する。ビンノレルビンは、顆粒球減少症の形である毒性を有するが、軽度の血小板減少症のみであり、他のビンカアルカロイドよりも低い神経毒性である。それ故、腫瘍増殖に対する抗腫瘍ビンカアルカロイドの阻害効果を増加し、また、患者への有害な毒性副作用の可能性を減らすために低用量の抗腫瘍ビンカアルカロイドを提供する手段の必要性が存在する。

【0747】

選択物：本発明に従い使用するための好ましい抗腫瘍ビンカアルカロイドは、ビンデシン、ビンベサル(vinvesir)、ビンブラスチン、ビンクリスチンおよびビンノレルビンを含む。本発明に従い使用するための特に好ましい抗腫瘍ビンカアルカロイドは、上記のビンブラスチン、ビンクリスチンおよびビンノレルビンを含む。ビンブラスチンは、例えば注射用の硫酸塩としてEli Lilly and Coから商品名Velbanの下に入手可能であり、例えば独特許明細書2124023に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。ビンクリスチンは、例えば注射用硫酸塩として、Eli Lilly and Coから商品名Oncovinの下に市

10

20

30

40

50

販されており、例えば上記独特許明細書 2 1 2 4 0 2 3 に記載の通りまたはそれに準じた方法により製造し得る。ビンクリスチンはまた、Onco-TCSTM の名の下にリボソーム製剤としても入手可能である。ビノレルビンは、例えば注射用酒石酸塩として、Glaxo Wellcome から商品名 Navelbine の下に市販されており、例えば米国特許明細書 4 3 0 7 1 0 0 に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。他の抗腫瘍ビンカアルカロイドは慣用法で、例えばビンブラスチン(vinoblastine)、ビンクリスチンおよびビノレルビンについて上記の方法に準じて製造できる。

【0748】

他の好ましいビンカアルカロイドはビンデシンである。ビンデシンは、二量体ニチニチソウ属アルカロイドビンブラスチンの合成誘導体であり、Lilly から商品名 Eldisine の下
10
Lilly 特許 DE 2 4 1 5 9 8 0 (1 9 7 4) におよび C. J. Burnett et al., J. Med. Chem. 21, 88(1978) により記載されている。

【0749】

特異的態様：一つの態様において、ビンカアルカロイド化合物はビンブラスチン(vinoblastine)、ビンクリスチンおよびビノレルビンから選択される。他の態様において、ビンカアルカロイド化合物はビンブラスチン(vinoblastine)である。

【0750】

薬量学：抗腫瘍ビンカアルカロイドは、処置のコースあたり、体表面積平方メートルあたり 2 ~ 3 0 mg(mg/m²) の投与量で、特にビンブラスチンは約 3 ~ 1 2 mg/m² の投与量
20
で、ビンクリスチンは約 1 ~ 2 mg/m² の投与量で、およびビノレルビンは約 1 0 ~ 3 0 mg/m² の投与量で、有利に投与する。これらの投与量は、例えば、処置のコースあたり 1 回、2 回またはそれ以上投与してよく、それは、例えば、1 日、1 4 日、2 1 日または 2 8 日毎に繰り返してよい。

【0751】

8. タキサン(タキソイド)

定義：ここで使用する用語“タキサン化合物”は、タキサン化合物または、上記の通りイオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-
30
オキシドまたは溶媒和物)を含むタキサン化合物のアナログを意味する。

【0752】

技術的背景：タキサンは、タキサン環系を有する化合物群であり、イチイ(Taxus)樹木の特定の種からの抽出物に関連するかまたはそれに由来する。これらの化合物は、腫瘍細胞増殖に対する活性を有することが判明しており、この群のある化合物は種々の癌の処置に臨床で使用されている。それ故に、例えば、パクリタキセルは、イチイ樹木、Taxus brevifolia の樹皮から単離されたジテルペンであり、イチイの針葉および支脈から得られる前駆体である 10-アセチルバッカチン(baccatin)からの部分合成により、または、全合成により製造でき、Holton et al, J. Am. Chem. Soc. 116:1597-1601(1994) および Nicholas et al, Nature 367:630(1994) を参照のこと。パクリタキセルは、抗新生物活性が示され
40
ており、より最近、その抗腫瘍活性が微小管重合体化の促進によることが確立されており、Kumar N.J., Biol. Chem. 256:1035-1041(1981); Rowinsky et al, J. Natl. Cancer Inst. 82:1247-1259(1990); および Schiff et al, Nature 277:655-667(1979) を参照のこと。パクリタキセルは、現在、臨床試験で数種のヒト腫瘍における効果が証明されており、McGuire et al, Ann. Int. Med., 111:273-279(1989); Holmes et al, J. Natl. Cancer Inst. 83:1797-1805(1991); Kohn et al J. Natl. Cancer Inst. 86:18-24(1994); および Kohn et al, American Society for Clinical Oncology, 12(1993) を参照のこと。パクリタキセルは卵巣、乳房および肺癌の処置に使用されており、特に、例えば卵巣癌およびまた乳癌の処置に使用されている。

【0753】

10

20

30

40

50

より最近、アルブミンと複合体化したパクリタキセルのナノモル製剤が、パクリタキセル単独と少なくとも同程度有効であり、少ない骨髄抑制であることが示されている。(A P P ; Abraxane)。グルタミン酸と接合したパクリタキセルも開発中である。

【0754】

臨床で使用されている他のタキサン化合物はドセタキセルであり、それは、進行性乳癌の処置に置ける特定の効果が示されている。ドセタキセルは、パクリタキセルよりも良好な溶解性を賦形剤系において示し、それ故、より容易にその取り扱い、そして医薬組成物において使用できる。

【0755】

生物学的活性：本発明の組合せ剤のタキサン化合物はチューブリンターゲティング剤であり、種々の癌に対する活性を有する。

10

【0756】

問題点：タキサンの臨床的使用は、狭い治療指数が証明されており、多くの患者がその使用に関連する副作用に耐容性ではない。それ故、タキサン化合物の腫瘍増殖に対する活性を増加するため、およびまた患者に有害な毒性副作用の可能性を減らすための低用量のタキサン化合物を提供する手段の必要性がある。水溶液への増加した溶解性を有するタキサンもまた望まれる。

【0757】

選択物：本発明に従い使用するための好ましいタキサン化合物は、ここに記載のパクリタキセルAbraxaneまたはドセタキセルを含む。パクリタキセルは、例えば商品名タキソールの下Bristol Myers Squibbから市販されており、ドセタキセルは商品名タキソテルの下、Sanofi-Aventis(以前はRhone-Poulenc Rorer)から市販されている。両方の化合物および他のタキサン化合物は慣用法で、例えばE P 2 5 3 7 3 8、E P 2 5 3 7 3 9およびW O 9 2 / 0 9 5 8 9に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。

20

【0758】

特異的態様：一つの態様において、タキサン化合物はパクリタキセルである。他の態様において、タキサン化合物はドセタキセルである。

【0759】

薬量学：タキサン化合物は、処置のコースあたり、体表面積あたり、50～400mg(mg/m²)、例えば75～250mg/m²の投与量で、特にパクリタキセルは約175～250mg/m²の投与量でおよびドセタキセルは約75～150mg/m²の投与量で有利に投与する。これらの投与量は、例えば、処置のコースあたり1回、2回またはそれ以上投与してよく、それは、例えば、7日、14日、21日または28日毎に繰り返してよい。

30

【0760】

9. エポチロン

定義：ここで使用される用語“エポチロン”は、パクリタキセルと類似の作用機構を有するが、前臨床モデルにおけるタキサン耐性設定の活性に有益である可能性がある、細胞毒性マクロライドの群を定義するために使用する。エポチロンイクサベピロン、パツピロン、BMS-310705、KOS-862およびZK-EPOは、癌処置の初期臨床試験にある。フェーズI試験は、エポチロンの用量規制毒性が一般に神経毒性および好中球減少症であることを示しているが、パツピロンでの処置試験は、下痢が用量規制であった。イクサベピロンにより誘発されるニューロパシーはスケジュール依存性であり得る。タキサン難治性転移乳癌の応答率は相対的に中程度であるが、イクサベピロンおよびパツピロンはホルモン難治性転移前立腺癌およびタキサン難治性卵巣癌に将来有望な効果を示している。

40

【0761】

技術的背景；エポチロンAおよびBは、元々粘液細菌Sorangium cellulosumの抗菌醗酵産物として単離された。その直ぐ後に、これらの医薬が微小管を安定化し、有糸分裂停止を誘発することが証明された。その細胞毒性活性はタキサンと同じ機構によるが、エポチロンは、2個の重要な利点を有する。第一に、それは多剤耐性ポンプP-グリコプロテイン

50

の基質ではない。第二に、それは製造(その細菌起源のため)および取り扱いが容易である。これらの分子およびそのアナログの、全部であれ部分的であれ、化学合成は、その効果の増強のための修飾を可能にする(Mani et al. *Anticancer Drugs* 2004;15(6):553-8)。数種のエポチロンまたはエポチロン誘導体が細胞株および腫瘍異種移植片に対する効果を示しており、現在臨床試験中である(Goodin et al. *J Clin Oncol* 2004;22(10):2015-25)。微小管安定化剤の同定の予期されない起源は海洋生物である。ラウリマライドおよびイソラウリマライドは、海綿*Cacospongia mycofijiensis*の天然産物であり、P-gp発現細胞株に対してさえ、強いパクリタキセル様活性を有する。両方の点で類似のエリユテロピンは、軟サンゴ*Eleutherobia*種の産物である。

【0762】

生物学的活性；微小管の形成は、ヘテロ二量体 α/β -チューブリンサブユニットの重合体化を含み、 α -および β -チューブリン両方の多くのアイソフォームがヒト細胞に存在する。完全微小管機能は、有糸分裂紡錘体の形成および機能に必要であり、チューブリンサブユニットまたは重合化微小管いずれかに結合する医薬で処置された細胞は紡錘体形成の改変、ならびにアポトーシス誘導と関連する細胞周期のG2/M期での停止を示す。微小管を標的とする化合物は、強力な細胞毒性剤であり、種々の植物および海洋種による微小管標的化合物の近似の発展により例示される。現在開発中の3種のエポチロン、エポチロンB、アザーエポチロンB、およびデスオキシエポチロンBの公表された試験は、これらの化合物が、細胞培養モデルおよび異種移植片における広スペクトル抗腫瘍活性を示すことを示す。さらに、エポチロンは、細胞培養試験で一般にパクリタキセルよりも細胞毒性であり、IC₅₀値は、腫瘍細胞株でナノモル以下または低ナノモル範囲である(Bollag et al. *Cancer Res* 55:2325-2333, 1995;Lee et al. *Clin Cancer Res* 7:1429-1437, 2001;Chou et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:9642-9647, 1998;Newman et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 48:319-326, 2001)。前臨床試験はまた、エポチロンとタキサンの間の薬剤耐性機構に関する重要な差異を証明している。特に、P-グリコプロテインの過剰発現は、細胞培養モデルにおけるエポチロンB、アザーエポチロンB、およびデスオキシエポチロンの細胞毒性にほとんど影響しない。P-グリコプロテイン過剰発現細胞株の中でのエポチロンB、アザーエポチロンB、およびデスオキシエポチロンBの細胞毒性効果の比較は、デスオキシエポチロンBが最も影響を受けず、一方アザーエポチロンBがP-グリコプロテイン発現に最も影響を受けることを示す。しかしながら、P-グリコプロテイン過剰発現細胞株におけるこれらの化合物のIC₅₀の差は、これらの値とこれらの細胞株におけるパクリタキセルのIC₅₀に比べて非常に小さいことは注目すべきである。タキサンに対する臨床的耐性におけるP-グリコプロテイン発現の重要性はまだ未確定であるが、これらの結果は、エポチロンが高レベルのP-グリコプロテイン発現により特徴付けられる悪性腫瘍の患者においてタキサンよりも活性であり得ることを示す。インビボ試験は、エポチロンが種々のスケジュールを使用したパクリタキセル感受性および耐性腫瘍モデルで有効であることを示す。マウスに間欠性の毎日のまたは毎週のスケジュールで静脈内投与したとき、アザーエポチロンBは卵巣、結腸、および乳房異種移植片に非常に有効であり、パクリタキセルに耐性の卵巣異種移植片モデル(Pat-7)で治癒をもたらす。顕著なことに、パクリタキセルと異なり、アザーエポチロンBは、前臨床モデルにおいて経口投与したとき有効である。この現象は、パクリタキセルの悪い吸収をもたらすが、エポチロンではもたらさない、腸粘膜におけるP-グリコプロテインの発現と関係するようである。

【0763】

問題点：感覚ニューロパシーおよび骨髄抑制がエポチロンで報告されている。

【0764】

選択物；既存の構造-活性データは、エポチロンと微小管の間の相互作用のある洞察を提供する。いくつかのグループの結果は、C12-13エポキシドまたはその付近での修飾が、微小管安定化活性に影響を与え得ることを示す(Wartmann and Altmann, *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 2:123-148, 2002)。例えば、エポチロンAのC12位へのメチル基

10

20

30

40

50

の付加はエポチロン B を製造し、それは、インビトロでチューブリン重合化においてエポチロン A またはパクリタキセルより約 2 倍強力である (Kowalski et al. J Biol Chem 272:2534-2541, 1997; Nicolaou et al. Nature 387:268-272, 1997, abstr 428)。加えて、C 1 2 - 1 3 のエポキシドが、デスオキシエポチロン B (別名エポチロン D または K O S - 8 6 2) が C 1 2 - 1 3 エポキシドを欠き、かつインビトロでエポチロン A または B よりも強力な微小管安定化剤であるため、微小管結合に必要なことは明らかである。エポチロンの他の領域の修飾の影響に関する利用可能なデータはほとんどない。C 9 - C 1 2 領域の改変による微小管結合の改善の試みにも関わらず (分子モデリングに基づく)、この領域の改変は細胞毒性活性の損失に至る。対照的に、エポチロン B のラクトン酸素のラクタムへの置換 (アザーエポチロン B、別名 B M S - 2 4 7 5 5 0) は、微小管重合化活性または細胞毒性に影響しない。種々の他のエポチロンアナログが合成されているが、増加した微小管安定化活性は常に細胞毒性をもたらすわけではないことに注目すべきであり、これは、恐らく、細胞性蓄積および代謝安定性のような他の可変因子の重要性のためである (Wartmann and Altmann, Curr Med Chem Anti-Canc Agents 2:123-148, 2002)。実際、デスオキシエポチロン B の C 1 2 位のメチル基のプロパノール基への置換は、白血病性細胞株 C C R F - C E M に対してデスオキシエポチロン B と同程度有効であるが、P - グリコプロテイン過剰発現垂系統に対して顕著に活性が低い化合物をもたらす (デスオキシエポチロン B の 1 7 nmol / L 対プロパノール誘導体の 1 6 7 nmol / L の I C ₅₀) (Chou et al. Proc Natl Acad Sci U S A 95:9642-9647, 1998)。

10

【0765】

20

天然に存在するエポチロンのさらなる修飾が、エポチロン B の C - 2 1 - 置換誘導体である B M S - 3 1 0 7 0 5 のような、溶解性を改善するために成されている (Lee et al. Proc Am AssocCancer Res 43:a3928, 2002)。

【0766】

特異的態様：一つの態様において、エポチロン化合物は B M S - 2 4 7 5 5 0 である。他の態様において、エポチロン化合物はデスオキシエポチロン (eopthilone) であり、他の態様においてエポチロン化合物は B M S - 3 1 0 7 0 5 である。

【0767】

薬量学：B M S - 2 4 7 5 5 0 は、2 1 日毎に 3 時間にわたる 4 0 mg / m² または 3 週間毎に 5 日間毎日 1 時間にわたり投与される 6 mg / m² のいずれかで投与される。一投与量 3 週間毎スケジュールでの最初の 1 8 名の患者の粘膜炎および好中球減少症の頻度のため、投与量は 3 2 mg / m² に減らした。E P O 9 0 6 は、1 トライアルに 3 週間、毎週 2 . 5 mg / m²、その後の 1 週間休薬、および 6 mg / m² 3 週間毎のいずれかで投与する。K O S - 8 6 2 は、3 週間毎の 1 投与量、1 日 3 回 3 週毎、3 週毎固定投与量、および 3 週間の毎週の投与と 1 週間休薬のいずれかで投与する。

30

【0768】

1 0 . 白金化合物

定義：ここで使用する用語“白金化合物”は、白金配位化合物、イオンの形で白金を提供する化合物および、上記の通りイオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N - オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態 (好ましくはその塩または互変異性体または異性体または N - オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体または N - オキシドまたは溶媒和物) を含む白金化合物のアナログを含む、全ての腫瘍細胞増殖阻害性白金化合物を意味する。

40

【0769】

技術的背景：癌化学療法的処置において、シスプラチン (c i s - ジアミノジクロロ白金 (II)) は、種々のヒト固形悪性腫瘍、例えば精巣癌、卵巣癌および頭頸部、膀胱、食道および肺の癌の処置に長年好結果で使用されている。

【0770】

より最近、他のジアミノ - 白金複合体、例えばカルボプラチン (ジアミノ (1, 1 - シクロブタン - ジカルボキシラート) 白金 (II)) も、種々のヒト固形悪性腫瘍の処置における化

50

学療法剤としての効果も示されており、カルボプラチンは卵巣および小細胞肺癌の処置、特に卵巣癌の処置において承認されている。さらなる抗腫瘍白金化合物は、化学名(1,2-ジアミノシクロヘキサン)オキサラート-白金(II)を有する、オキサリプラチン(L-OHP)、第三世代のジアミノ-シクロヘキサン白金ベースの細胞毒性剤である。オキサリプラチンは、例えば、腎臓毒性の欠如およびシスプラチンと比較して癌の前臨床モデルにおける高い効果に基づき、転移結腸直腸癌の処置に使用される。

【0771】

オキサリプラチンは、転移結腸直腸癌の処置のために5-FUと組み合わせて使用されており、上部消化器癌の処置に置いて治験中である。経口白金誘導体は、前立腺癌の処置のために治験中である。

10

【0772】

生物学的活性：本発明の組合せ剤の白金化合物は、種々の癌に対する活性を有する。

【0773】

問題点：シスプラチンおよび他の白金化合物はヒトにおける化学療法剤として広く使用されているが、それらは全患者または全タイプの腫瘍において治療的に有効ではない。さらに、このような化合物は相対的に高投与量レベルで投与する必要がある、それは腎臓損傷、骨髄抑制およびニューロパシーのような毒性問題に至る。また、およびとりわけシスプラチンで、化合物は、種々の程度の患者で悪心および嘔吐を、ならびに白血球減少症、貧血および血小板減少症をもたらし得る。それ故、効果を増加し、また、患者への有害な毒性副作用の可能性を減らすために低用量を使用する手段を提供する必要性がある。

20

【0774】

選択物：本発明に従い使用するために好ましい白金化合物は、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンを含む。他の白金化合物は、クロロ(ジエチレンジアミノ)-白金(II)クロライド；ジクロロ(エチレンジアミノ)-白金(II)；スピロプラチン；イプロプラチン；ジアミノ(2-エチルマロナート)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)マロナート白金(II)；(4-カルボキシフタル)-(1,2-ジアミノシクロヘキサン)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)-(イソシトラート)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)-cis-(ピルバート)白金(II)；オンナプラチン(onnaplatin)；およびテトラプラチンを含む。シスプラチンは、例えば商品名Platinolの下、Bristol-Myers Squibb Corporationから水、滅菌食塩水または他の適当な媒体で構成するための樽松として市販されている。シスプラチンはまた、例えばG. B. Kauffman and D. O. Cowan, Inorg. Synth. 7, 239(1963)に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。カルボプラチンは、例えばBristol-Myers Squibb Corporationから商品名Paraplatinの下に市販されており、例えば米国特許明細書4 1 4 0 7 0 7に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。オキサリプラチンは、例えばSanofi-Synthelabo Incから商品名Eloxatinの下に市販されており、例えば米国特許明細書4 1 6 9 8 4 6に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。他の白金化合物およびそれらの医薬組成物は市販されているおよび／または慣用の技術により製造できる。

30

【0775】

特異的態様：一つの態様において、白金化合物はクロロ(ジエチレンジアミノ)-白金(II)クロライド；ジクロロ(エチレンジアミノ)-白金(II)；スピロプラチン；イプロプラチン；ジアミノ(2-エチルマロナート)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)マロナート白金(II)；(4-カルボキシフタル)-(1,2-ジアミノシクロヘキサン)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)-(イソシトラート)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)-cis-(ピルバート)白金(II)；オンナプラチン；テトラプラチン、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンから選択される。他の態様において、白金化合物はシスプラチン以外の白金化合物、例えばクロロ(ジエチレンジアミノ)-白金(II)クロライド；ジクロロ(エチレンジアミノ)-白金(II)；スピロプラチン；イプロプラチン；ジアミノ(2-エチルマロナート)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)マロナート白金(II)；(4-カルボキシフタル)-(1,2-ジアミノシクロヘキサン)白金(II)

40

50

；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)-(イソシトラート)白金(II)；(1,2-ジアミノシクロヘキサン)-cis-(ピルバート)白金(II)；オンナプラチン；テトラプラチン、カルボプラチンまたはオキサリプラチンのような白金化合物であり、好ましくはカルボプラチンおよびオキサリプラチンから選択される。

【0776】

薬量学：白金配位化合物は、体表面積平方メートルあたり1～500mg(mg/m^2)、例えば50～400 mg/m^2 または500 mg/m^2 (例えば50～400 mg/m^2)の投与量で、特にシスプラチンは約75 mg/m^2 の投与量で、カルボプラチンは約300～500 mg/m^2 の投与量で、例えば300 mg/m^2 で、およびオキサリプラチンは約50～100 mg/m^2 で有利に投与される。これらの投与量は、例えば、処置コースあたり1回、2回またはそれ以上で投与してよく、それを、例えば7日、14日、21日または28日毎に繰り返してよい。

10

【0777】

11. トポイソメラーゼ2阻害剤

定義：ここで使用する用語“トポイソメラーゼ2阻害剤”は、トポイソメラーゼ2阻害剤または、上記の通りイオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む、上記の通りトポイソメラーゼ2阻害剤のアナログを意味する。

20

【0778】

技術的背景：抗癌剤の重要なクラスは、DNA転写および翻訳中に溜まった緊張を解くための二本鎖破壊をもたらす酵素トポイソメラーゼ2の阻害剤である。この酵素の機能を阻害する化合物は、それ故、細胞毒性であり、抗癌剤として有用である。

【0779】

トポイソメラーゼ2阻害剤の中で、とりわけ開発され、癌化学療法において使用されているのは、ポドフィロトキシンである。これらの医薬は、DNAトポイソメラーゼ2との相互作用またはフリーラジカル形成によるDNA鎖破壊の誘導を含む作用機序により作用する。マンドラゴラ植物から抽出されたポドフィロトキシンは、そこから小児科白血病、肺小細胞癌腫、精巣腫瘍、ホジキン疾患、および非ホジキンリンパ腫を含むいくつかのヒト新生物における顕著な治療的活性を示す、2個のグリコシドが開発された親化合物である。ポドフィロトキシンは小児科白血病、肺小細胞癌腫、精巣腫瘍、ホジキン疾患、および大細胞リンパ腫に効果を有する。これらの誘導体は、化学名4'-デメチルエピポドフィロトキシン9-[4,6-O-(R)-エチリデン-β-D-グルコピラノシド]を有するエトポシド(VP-16)、および化学名4'-デメチルエピポドフィロトキシン9-[4,6-O-(R)-2-チエニリデン-β-D-グルコピラノシド]を有するテニポシド(VM-26)である。

30

【0780】

エトポシドおよびテニポシドの両方とも、しかしながら、ある種の毒性副作用、とりわけ骨髄抑制に苦しんでいる。トポイソメラーゼ2阻害剤の他の重要なクラスはアントラサイクリン誘導体であり、それは重要な抗腫瘍剤であり、テトラサイクリン環構造と、グリコシド結合により結合した珍しい糖、ダウノサミンを有することにより特徴付けられる、真菌Streptomyces peuceticus var. caesiusから得た抗生物質およびその誘導体を含む。これらの化合物の中で、最も広く使用されているのは、化学名7-(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-L-リキソヘキソシルオキシ)-9-アセチル-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,9,11-トリヒドロキシ-4-メトキシ-5,12-ナフタセンキノンを有するダウノルビシン、化学名10-[(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-α-L-リキソヘキソピラノシル)オキシ]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11-トリヒドロキシ-8-(ヒドロキシルアセチル)-1-メトキシ-5,12-ナフタセノンを有するドキソルビシン、および化学名9-アセチル-[(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-

40

50

α -L-リキソヘキソピラノシル)オキシ]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,9,11-トリヒドロキシ-5,12-ナフタセノンを含むイダルビシン(ZavedosTM)である。

【0781】

ダウノルビシンおよびイダルビシンは、主に急性白血病の処置に使用され、一方ドキソルビシンは、固形腫瘍、特に乳癌に対して最も広く試験されている。癌化学療法に有用な他のアントラサイクリン誘導体はエピルビシンである。化学名(8S-cis)-10-[(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ- α -L-アラビノ-ヘキソピラノシル)オキシ]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11-トリヒドロキシ-8-(ヒドロキシアセチル)-1-メトキシ-5,12-ナフタセノンを含むエピルビシンは、肝臓のウリジンジホスフェートグルクロノシルトランスフェラーゼによるグルクロン酸抱合を含む異化経路を有するドキソルビシンアナログであり(ドキソルビシンのものと異なる)、これは、その短い半減期および減少した心臓毒性に貢献すると考えられている。本化合物は、頸部癌、子宮内膜癌、進行性乳癌および膀胱の癌腫を含む種々の癌の処置に使用されているが、骨髓抑制および心臓毒性の副作用に苦しんでいる。後者の副作用は、一般に高累積投与量で重篤な心筋症を示すアントラサイクリン誘導体で典型的である。トポイソメラーゼ2阻害剤のさらなるタイプは、化学名1,4-ジヒドロキシ-5,8-ビス[[2-[(2-ヒドロキシアセチル)アミノ]エチル]アミノ]-9,10-アントラセンジオンを含むミトキサントロン酸により代表され、それは多発性硬化症、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病、および乳房、前立腺および肝臓腫瘍の処置に使用されている。他はロソキサントロンおよびアクチノマイシンDである(後者の医薬は別名ダクチノマイシンおよびCosmegen Lyovac(登録商標))。

10

20

【0782】

ミトキサントロンの投与の副作用は骨髓抑制、悪心、嘔吐、口内炎および脱毛症を含む。

【0783】

生物学的活性：本発明の組合せ剤のトポイソメラーゼ2阻害剤は、上記の通り種々の癌に対する活性を有する。

【0784】

問題点：このクラスの細胞毒性化合物は、上記の通り、副作用と関連する。それ故に、患者への有害な毒性副作用の可能性を減らすために、低投与量の使用のための手段の提供が必要である。

30

【0785】

選択物：本発明に従い使用するための好ましいトポイソメラーゼ2阻害剤化合物は、上記で定義の通りアントラサイクリン誘導体、ミトキサントロンおよびポドフィロトキシン誘導体を含む。

【0786】

本発明で使用するために好ましい抗腫瘍アントラサイクリン誘導体は、上記のダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシンおよびエピルビシンを含む。ダウノルビシンは、例えば塩酸塩として、Bedford Laboratoriesから商品名Cerubidineの下に市販されており、例えば米国特許明細書4020270に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。ダウノルビシンの急性骨髄性白血病における治療指数は、その分子をリポソームに封入することにより改善し得る(Daunoxome; Gilead/Diatos)。ドキソルビシンは、例えばPharmacia and Upjohn Coから、商品名アドリアマイシンの下に市販されており、例えば米国特許明細書3803124に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。ドキソルビシン誘導体は、ペグ化ドキソルビシンヒドロクロライドおよびリポソーム封入クエン酸ドキソルビシンを含む。ペグ化ドキソルビシンヒドロクロライドは、Schering-Plough Pharmaceuticalsから商品名Caelyxの名の下に市販されており；非ペグ化リポソーム封入クエン酸ドキソルビシンは、例えばCephalon Europeから商品名Myocetの下に市販されている。イダルビシンは、例えば塩酸塩として、Pharmacia & Upjohnから商品名Idamycinの下に市販されており、例えば米国特許明細書4046878に記載の通り

40

50

、またはそれに準じた方法により製造し得る。エピルビシンは、例えばPharmacia and Upjohn Coから商品名Pharmorubicinの下に市販されており、例えば米国特許明細書4058519に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。ミトキサントロンは、例えばOSI Pharmaceuticalsから、商品名Novantroneの下に市販されており、例えば米国特許明細書4197249に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。

【0787】

他の抗腫瘍アントラサイクリン誘導体は、慣用法で、例えば上記で特異的アントラサイクリン誘導体について記載したものに準じて製造できる。

【0788】

本発明に従い使用するための好ましい抗腫瘍ポドフィロトキシシン誘導体は、上記のエトポシドおよびテニポシドを含む。エトポシドは、例えばBristol-Myers Squibb Coから商品名VePesidの下に市販されており、例えば欧州特許明細書111058に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。テニポシドは、例えばBristol-Myers Squibb Coから商品名Vumonの下に市販されており、例えばPCT特許明細書WO93/02094に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。他の抗腫瘍ポドフィロトキシシン誘導体は慣用法で、例えばエトポシドおよびテニポシドについて上記のものに準じて製造できる。

【0789】

特異的態様：一つの態様において、トポイソメラーゼ2阻害剤はアントラサイクリン誘導体、ミトキサントロンまたはポドフィロトキシシン誘導体である。他の態様において、トポイソメラーゼ2阻害剤は、ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシンおよびエピルビシンから選択される。さらなる態様において、トポイソメラーゼ2阻害剤はエトポシドおよびテニポシドから選択される。それ故に、好ましい態様において、トポイソメラーゼ2阻害剤はエトポシドである。他の態様において、トポイソメラーゼ2阻害剤は、ドキソルビシン以外のアントラサイクリン誘導体、例えばダウノルビシン、イダルビシンおよびエピルビシンのようなトポイソメラーゼ2阻害剤である。

【0790】

薬量学：抗腫瘍アントラサイクリン誘導体は、体表面積平方メートルあたり10～150 mg(mg/m²)、例えば15～60 mg/m²の投与量で、特にドキソルビシンは約40～75 mg/m²の投与量で、ダウノルビシンは約25～45 mg/m²の投与量で、イダルビシンは約10～15 mg/m²の投与量でおよびエピルビシンは約100～120 mg/m²の投与量で有利に投与する。

【0791】

ミトキサントロンは、約21日毎の短静脈内輸液として、約12～14 mg/m²の投与量で有利に投与する。

【0792】

抗腫瘍ポドフィロトキシシン誘導体は、体表面積あたり30～300 mg/m²、例えば50～250 mg/m²の投与量で、特にエトポシドは約35～100 mg/m²の投与量で、およびテニポシドは約50～250 mg/m²の投与量で、有利に投与する。

【0793】

上記の投与量は、一般に処置経過中1回、2回またはそれ以上投与してよく、それは、例えば、7日、14日、21日または28日毎に繰り返してよい。

【0794】

12. アルキル化剤

定義：ここで使用する単数または複数の用語“アルキル化剤”は、アルキル化剤または、上記の通りイオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含むアルキル化剤のアナログを意味する。

【0795】

技術的背景：癌化学療法に使用されるアルキル化剤は、DNAのような生物学的に重要な巨大分子に生理学的条件下で、アルキル基を付与する能力を有する、共通の性質を有する化学物質の多様な群である。窒素マスタードおよびニトロソウレアのようなほとんどの重要な医薬の大部分において、活性アルキル化部分は、インビボで、いくつかは酵素的である複合体分解反応後に産生される。アルキル化剤のほとんどの重要な薬理学的作用は、細胞増殖、特にDNA合成および細胞分裂に関連する基本的機構の望海である。アルキル化剤が、急速に増殖している組織におけるDNA機能および完全性を妨害する能力は、その治療的適用およびその毒性特性の多くの基礎を提供する。クラスとしてのアルキル化剤は、それ故、それらの抗腫瘍活性について試験されており、これらのいくつかは化合物抗癌治療において広く使用されているが、それらは、共通して、骨髄要素およびそれより少ない程度で腸粘膜に対する用量規制毒性をもたらす傾向がある。

10

【0796】

アルキル化剤の中で、ビス-(2-クロロエチル)基の存在により特徴付けられる窒素マスタードは抗腫瘍化合物の重要なグループを代表し、そして化学名2-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリンオキシドを有するシクロホスファミド、化学名4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-ベンゼンブトイック酸を有するクロラムブシルを含む。シクロホスファミドは、臨床的活性の広いスペクトルを有し、非ホジキンリンパ腫、ホジキン疾患、バーキットリンパ腫および乳癌のための多くの有効な医薬組合せ剤の成分として使用される。シクロホスファミドはまた、悪性リンパ腫のための組合せ剤の成分としても使用される。

20

【0797】

イホスファミド(別名ifosphamide)は、シクロホスファミドの構造アナログであり、その作用機序は同一であると考えられる。それは、化学名3-(2-クロロエチル)-2-[(2-クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン-2-オキシドを有し、頸部癌、肉腫、および精巣癌の処置に使用されるが、重篤な尿毒素(urotoxic)効果を有し得る。クロラムブシルは慢性リンパ性白血病および非ホジキンリンパ腫の処置に使用されている。クロラムブシルはまたCLLおよびリンパ肉腫を含む悪性リンパ腫の処置に使用されている。

【0798】

アルキル化剤の他の重要なクラスはニトロソウレアであり、それは、2-クロロエチルカルボニウムイオンの形成を伴う自発的な非酵素的分解を受ける能力により特徴付けられる。このようなニトロソウレア化合物の例は、化学名1,3-ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソウレアを有するカルムスチン(BiCNU(登録商標)またはBCNU)、および化学名1-(2-クロロエチル)シクロヘキシル-1-ニトロソウレアを有するロムスチン(CCNU)を含む。カルムスチンおよびロムスチン各々は、脳腫瘍および消化器新生物の処置において重要な治療的役割を有するが、これらの化合物は、著明な、累積性骨髄抑制の原因となり、それがそれらの治療的価値を制限する。

30

【0799】

アルキル化剤の他のクラスは、ビス-アルカンシルホネート基を有する二機能性アルキル化剤であり、化学名1,4-ブタンジオールジメタンシルホネートを有する化合物ブスルファンにより代表され、慢性骨髄性(骨髄性、骨髄球性または顆粒球性)白血病の処置に使用される。しかしながら、それは、重篤な汎血球減少症をもたらす重篤な骨髄不全を誘発し得る。この特性が、それを血液学的幹細胞移植前のコンディショニング剤としての広範な使用に至らしめている。

40

【0800】

アルキル化剤の他のクラスは、架橋およびDNA合成と機能の阻害に至る、DNAに結合することにより抗腫瘍剤として作用する、3員窒素含有環を含むアジリジン化合物である。このような医薬の例は、*Streptomyces caespitosus*から単離された抗生物質であり、化学名7-アミノ-9 α -メトキシミトサンを有するマイトマイシンである。

【0801】

50

マイトマイシンは、胃、膵臓、結腸および乳房の腺癌、小細胞および非小細胞肺癌の、そして照射との組合せで、頭頸部癌の処置に使用され、副作用は骨髄抑制、腎毒性、間質性肺炎、悪心および嘔吐を含む。

【0802】

生物学的活性：本発明の組合せ剤におけるアルキル化剤の最も重要な薬理学的作用の一つは、前記で定義の細胞増殖に関連する基本的な機構の妨害である。急速に増殖している組織におけるDNA機能および完全性を妨害するこの能力は、種々の癌に対する治療的適用の基礎を提供する。

【0803】

問題点：このクラスの細胞毒性化合物は、上記の通り副作用と関連する。それ故に、患者への有害な毒性副作用の可能性を減らすために低用量を使用する手段を提供する必要性がある。

【0804】

選択物：本発明に従い使用するための好ましいアルキル化剤は、上記の窒素マスタード化合物シクロホスファミド、イホスファミド/ifosphamideおよびクロラムブシルおよびニトロソウレア化合物カルムスチンおよびロムスチンを含む。本発明に従い使用するための好ましい窒素マスタード化合物は、上記のシクロホスファミド、イホスファミド/ifosphamideおよびクロラムブシルを含む。シクロホスファミドは、例えばBristol-Myers Squibb Corporationから商品名Cytosanの下に市販されており、例えば英国特許明細書1 2 3 5 0 2 2に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。クロラムブシルは、例えばGlaxoSmithKline plcから商品名Leukeranの下に市販されており、例えば米国特許明細書3 0 4 6 3 0 1に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。イホスファミド/ifosphamideは、例えばBaxter Oncologyから商品名Mitoxanaの下に市販されており、例えば米国特許明細書3 7 3 2 3 4 0に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。本発明に従い使用するために好ましいニトロソウレア化合物は、上記のカルムスチンおよびロムスチンを含む。カルムスチンは、例えばBristol-Myers Squibb Corporationから商品名BiCNUの下に市販されており、例えば欧州特許明細書9 0 2 0 1 5に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。ロムスチンは、例えばBristol-Myers Squibb Corporationから商品名CeeNUの下に市販されており、例えば米国特許明細書4 3 7 7 6 8 7に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。ブスルファンは、例えばGlaxoSmithKline plcから商品名Myleranの下に市販されており、例えば米国特許明細書2 9 1 7 4 3 2に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。マイトマイシンは、例えばBristol-Myers Squibb Corporationから商品名Mutamycinの下に市販されている。その他は、エストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、ビスクロロエチルニトロソウレア、シクロヘキシルクロロエチルニトロソウレア、メチルシクロヘキシルクロロエチルニトロソウレア、ニムスチン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミドおよびチオテパを含む。

【0805】

特異的態様：一つの態様において、アルキル化剤は、シクロホスファミド、イホスファミド/ifosphamideおよびクロラムブシルから選択される窒素マスタード化合物である。他の態様において、アルキル化剤は、カルムスチンおよびロムスチンから選択されるニトロソウレアである。アルキル化剤は、さらにブスルファンを含む。一つの態様において、アルキル化剤は、マイトマイシンCまたはシクロホスファミド以外の前記で定義の通りである。

【0806】

薬量学：窒素マスタードまたはニトロソウレアアルキル化剤は、体表面積あたり1 0 0 ~ 9 0 0 0、例えば1 0 0 ~ 2 5 0 0 mg(mg/m²)、例えば1 0 0 ~ 5 0 0 0、1 0 0 ~ 2 5 0 0または1 2 0 ~ 5 0 0 mg/m²の投与量で、特にシクロホスファミドは約1 0 0 ~ 5 0 0 0、例えば1 0 0 ~ 5 0 0 mg/m²の投与量で、イホスファミド/ifosphamideは5 0 0 ~ 9 0 0 0 mg/m²、例えば5 0 0 ~ 2 5 0 0 mg/m²の投与量で、クロラムブシ

ルは約 0.1 ~ 0.2 mg/kg の投与量で、カルムスチンは約 150 ~ 200 mg/m² の投与量でおよびロムスチンは約 100 ~ 150 mg/m² の投与量で有利に投与する。ブスルファンのようなビスーアルカンスルホネート化合物について、典型的投与量は 1 - 2 mg/m²、例えば約 1.8 mg/m² であり得る。

【0807】

マイトマイシンのようなアジリジンアルキル化剤は、例えば 15 ~ 25 mg/m²、好ましくは約 20 mg/m² の投与量で投与できる。

【0808】

上記の投与量は、処置のコースあたり、例えば 1 回、2 回またはそれ以上投与してよく、それは、例えば 7 日、14 日、21 日または 28 日毎に繰り返してよい。

【0809】

13. 本発明に従い使用するためのシグナリング阻害剤

定義：ここで使用する用語“シグナリング阻害剤”(または“シグナル伝達阻害剤”)は、シグナリング阻害剤または、上記の通りイオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含むシグナリング阻害剤のアナログを意味する。

【0810】

技術的背景：悪性腫瘍は未制御細胞増殖の産物である。細胞増殖は、増殖促進性および増殖阻害性因子の間の繊細なバランスにより制御される。正常組織において、これらの因子の産生および活性は、臓器の正常な完全性および機能を維持する、制御および調節された方法で増殖している、異なる細胞をもたらす。悪性細胞は、この制御から逸脱している；自然のバランスは崩壊し(種々の機構を介して)、制御されず、異常細胞増殖が起こる。

【0811】

増殖の一つの駆動因子は上皮細胞増殖因子(EGF)であり、EGFの受容体(EGFR)が、肺、乳房、前立腺、結腸、卵巣、頭頸部のものを含む多くのヒト固形腫瘍の発生および進行に関与している。EGFRは4受容体、すなわちEGFR(HER1またはErbB1)、ErbB2(HER2/neu)、ErbB3(HER3)、およびErbB4(HER4)のファミリーのメンバーである。これらの受容体は、細胞膜に属する大タンパク質であり、各々特異的外部リガンド結合ドメイン、経膜ドメインおよび、チロシンキナーゼ酵素活性を有する内部ドメインを有する。EGFがEGFRに結合したとき、それはチロシンキナーゼを活性化し、細胞の増殖および複製を引き起こす反応の引き金を引く。EGFRは、EGFの存在下で過度に分裂し得る多種の癌細胞の表面に異常に高レベルで見られることが判明している。EGFR活性の阻害は、それ故、癌処置における化学療法的研究の標的である。このような阻害は、細胞表面上の標的EGFRの、例えば抗体の使用による直接の相互作用、またはその後のチロシンキナーゼ活性の阻害により行い得る。

【0812】

EGFRを標的とする抗体の例はモノクローナル抗体トラスツマブおよびセツキシマブである。原発性乳癌腫におけるヒト上皮細胞増殖因子受容体2タンパク質(HER2)の増幅が、ある種の患者における悪い予後と相関することが示されている。トラスツマブは非常に精製された組み換えDNA由来ヒト化モノクローナルIgG1カップ抗体であり、それは高親和性および特異性でHER2受容体の細胞外ドメインに結合する。インビトロおよびインビボ前臨床試験は、トラスツマブ単独、またはパクリタキセルもしくはカルボプラチンとの組合せでの投与が、HER2遺伝子産物を過剰発現する乳房腫瘍由来細胞株の増殖を顕著に阻害することを示している。臨床試験において、トラスツマブは乳癌の処置に臨床的活性を有することが示されている。トラスツマブの最も一般的な有害作用は発熱および悪寒、疼痛、無力症、悪心、嘔吐、下痢、頭痛、呼吸困難、鼻炎、および不眠である。特に問題なのは、代替数の患者で可逆性であり得る心筋症の発症である。トラスツマブはHER2タンパク質の過剰発現を示す、初期および転移乳癌、特に転移乳癌の処置

について承認されている。

【0813】

セツキシマブはイロテカン(irotercan)難治性結腸直腸癌(CRC)の処置に、および放射線療法と組み合わせて頭頸部癌の処置に使用されている。転移臓器腫瘍、および非小細胞肺癌を含む種々の他の癌の処置への使用について、単剤でおよび他剤との組合せの両方で治験中でもある。セツキシマブの投与は重篤な副作用を引き起こしえ、それは呼吸困難および低血圧を含み得る。

【0814】

本発明の組合せ剤において使用するための他の適当なモノクローナル抗体は、パニツムマブである。Amgen Inc(以前はImmunex and Abgenix Inc)は、腎臓癌、非小細胞肺癌のための単剤療法、および第一線処置として標準化学療法と組み合わせてCRC、進行性CRCにおける第三線単剤療法として、特に転移結腸直腸癌(MCC)の処置のためにおよび標準化学療法に失敗した患者におけるような癌の処置の可能性について、EGF受容体に対する完全なヒトモノクローナル抗体であるパニツムマブ(ABX-EGF)を開発中である。それ故に、ABX-EGFは単剤治療としてまたは化学療法および放射線療法と組み合わせて、癌処置のための補体非依存的アプローチとして投与できる。

【0815】

ABX-EGFはヒトEGFRに対する完全にヒト化されたIgG2モノクローナル抗体である。ABX-EGFのような完全にヒト化モノクローナル抗体は、相当量のマウスタンパク質を含むキメラ抗体を超えるいくつかの利点を有する。それはヒト抗マウス抗体(HAMA)を産生しない；患者における過敏症反応を誘発する危険性が、それ故、減少され、抗体は増加したインビボ寿命を示すはずである。このような考察は長期投与に重要であり得る。

それはWO 98/50433に記載の通りおよびそれに準じた方法で製造できる。

【0816】

パニツムマブは、1週間に1回0.01～5.0mg/kgの範囲で、2週毎に6.0mg/kgでまたは3週毎に9.0mg/kgの投与量で静脈内輸液により投与し得る。

【0817】

結腸直腸癌患者における第三線単剤療法としてパニツムマブを試験しているフェーズ3中心的試験において、患者はパニツムマブを2週毎に受ける。

【0818】

ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤ティピファルニブは、ras-仲介経路を介するシグナリングを防止し、骨髄性白血病の処置について治験中である。

【0819】

EGFRチロシンキナーゼ活性を標的とする医薬の例は、チロシンキナーゼ阻害剤ゲフィチニブおよびエルロチニブを含む。化学名4-(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン酸を有するゲフィチニブは、非小細胞肺癌の処置に使用される。それは、乳房および結腸直腸癌のようなEGF受容体を過剰発現する他の固形腫瘍についても試験されている。ゲフィチニブを受けている患者が間質性肺疾患および眼刺激を発症し得ることが判明している。化学名N-(3-エチルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-キナゾリン酸を有するエルロチニブもまた非小細胞肺癌の処置に使用されており、臓器腫瘍のような種々の他の固形腫瘍の処置について開発中であり、最も一般的な副作用は発疹、食欲不振および疲労である；報告されているより重篤な副作用は間質性肺疾患である。

【0820】

抗癌研究の標的として注目を浴びている他の増殖因子は、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)である。VEGFは、創傷治癒、網膜症、乾癬、炎症性障害、腫瘍増殖および転移を含む血管新生過程の血管形成の重要なレギュレーターである。試験は、VEGFの過剰発現がヒト悪性疾患の侵襲および転移と強く関連することを示している。

【0821】

細胞表面上の V E G F 抗原を標的とする抗体の例は、V E G F に結合し、阻害する組み換えヒト化モノクローナル I g G 1 抗体であるモノクローナル抗体ベバシズマブである。ベバシズマブは、結腸直腸癌の処置に、例えば化学療法、例えば 5-フルオロウラシルとの組合せで使用されている。ベバシズマブはまた転移乳癌、転移非小細胞肺癌および腎臓細胞癌腫のような他の固形腫瘍の処置の可能性についても開発中である。ベバシズマブと関連する最も重篤な有害事象は、消化器穿孔、高血圧危機、ネフローゼ症候群および鬱血性心不全である。この増殖因子により開始されるシグナル伝達カスケードにおける別の点で V E G F の作用を標的とする開発中の他の治療剤は、スニチニブであり、それは Sugen/Pfizer から商品名 Sutent の下に市販されており、V E G F 受容体のキナーゼ活性を阻害する。Sutent は、フェーズ III 治験で、消化器間質性腫瘍における効果を示している。

10

【0822】

腫瘍発症において重要な他の増殖因子は、細胞表面チロシンキナーゼ受容体 (P D G F R) を通り、増殖、増殖、および分化を含む種々の細胞性機能を刺激するペプチド増殖因子のファミリーを含む血小板由来増殖因子 (P D G F) である。P D G F 発現は、神経膠芽腫および前立腺癌腫を含む多くの種々の固形腫瘍で証明されている。化学名 4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]-N-[4-メチル-3-[[4-(3-ピリジニル)-2-イルピリジニル]アミノ]-フェニル]ベンズアミドメタンスルホネートを有するチロシンキナーゼ阻害剤メシル酸イマチニブは、B c r - A b l 腫瘍性タンパク質および細胞表面チロシンキナーゼ受容体 c - K i t の活性を遮断し、そして、それ自体、慢性骨髄性白血病および消化器間質性腫瘍の処置について承認されている。メシル酸イマチニブはまた P D G F R キナーゼの強力な阻害剤であり、慢性骨髄単球性白血病および多形神経膠芽腫の処置について、これらの疾患における P D G F R における活性化変異の証拠に基づき、現在治験中である。最も頻繁に報告された本医薬関連有害事象は浮腫、悪心、嘔吐、筋痙攣および筋骨格疼痛であった。

20

【0823】

癌化学療法で標的とされるさらなる増殖因子は、細胞増殖の引き金を引く体内化学反応の連鎖反応における重要な酵素である R a f である。この経路の異常活性化は、黒色腫の 2/3 を含むほとんどの癌の発症の共通因子である。R a f キナーゼ作用の阻害により、これらの腫瘍の進行の逆転が可能であり得る。一つのこのような阻害剤はソラフェニブ (別名 BAY 43-9006 および Nexavar) であり、それは化学名 4-(4-(3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ウレイド)フェノキシ)-N2-メチルピリジン-2-カルボキサミドを有する。ソラフェニブは細胞増殖を阻害するための R a f シグナリング経路および腫瘍血管形成を阻害するための V E G F R / P D G F R シグナリングカスケードの両方を標的とする。R a f キナーゼは、R a s 経路における特異的酵素である。R a s 遺伝子における変異は、膵臓癌の 90%、結腸癌の 50% および非小細胞肺癌の 30% 全を含む、ヒト癌の約 20% で起こる。ソラフェニブは、肝臓および腎臓癌を含む多くの癌の処置について治験中である。ソラフェニブの最も一般的な副作用は、疼痛、膨張、手および/または足の赤味、およびまた発疹、疲労および下痢である。

30

【0824】

生物学的活性：本発明の組合せ剤のシグナリング阻害剤は、上記の通り細胞シグナリングタンパク質の特異的阻害剤であり、種々の癌に対する活性を有する。式 I の化合物とシグナリング阻害剤の組合せ剤は、多くのタイプの癌の処置および診断に有益であり得る。シグナリング阻害剤 (例えば Iressa、Avastin、ハーセプチン、または GleevecTM) のような分子を評定とする医薬との組合せ剤は、E G F 受容体、V E G F 受容体、E r b B 2、B C R a b 1、c - k i t、P D G F のような関連分子標的を発現するまたは活性化を有する癌に関連する特定の適用が判明する。そのような腫瘍の診断は、当業者に既知のおよび R T P C R および F I S H のようなここに記載の通りの技術を使用して行い得る。

40

【0825】

問題点：腫瘍増殖に対するシグナリング阻害剤の阻害効果を高めるおよびまた患者への有害な毒性副作用の可能性を減らすための低用量のシグナリング阻害剤の使用を提供する手

50

段の必要性がある。

【0826】

選択物：本発明に従い使用するための好ましいシグナリング阻害剤は、モノクローナル抗体トラスツマブおよびセツキシマブのようなEGFRを標的とする抗体、ゲフィチニブおよびエルロチニブのようなEGFRチロシンキナーゼ阻害剤、ベバシズマブのようなVEGFを標的とする抗体、メシル酸イマチニブのようなPDGFR阻害剤およびソラフェニブのようなRaf阻害剤を含む。

【0827】

好ましいEGFRを標的とする抗体は、モノクローナル抗体トラスツマブおよびセツキシマブを含む。トラスツマブはGenentech Incから商品名ハーセプチンの下に市販されており、または米国特許明細書5821337に記載の通り得ることができる。セツキシマブはBristol-Myers Squibb Corporationから商品名Erbixの下に市販されており、またはPCT特許明細書WO96/40210に記載の通り得ることができる。

10

【0828】

好ましいEGFRチロシンキナーゼ阻害剤はゲフィチニブおよびエルロチニブを含む。ゲフィチニブはAstraZeneca plcから商品名Iressaの下に市販されており、またはPCT特許明細書WO96/33980に記載の通り得ることができる。エルロチニブはGenentech/Rocheから商品名Tarcevaの下に市販されており、またはPCT特許明細書WO96/30347に記載の通り得ることができる。

【0829】

好ましいVEGFを標的とする抗体はベバシズマブであり、それはGenentech Incから商品名Avastinの下に市販されており、またはPCT特許明細書WO94/10202に記載の通り得ることができる。

20

【0830】

好ましいPDGFR阻害剤はメシル酸イマチニブであり、それはNovartis AGから商品名GleevecTM (別名Glivec(登録商標))の下に市販されており、または欧州特許明細書564409に記載の通り得ることができる。

【0831】

好ましいRaf阻害剤はソラフェニブであり、それはBayer AGから入手可能であり、またはPCT特許明細書WO00/42012に記載の通り得ることができる。

30

【0832】

特異的態様：一つの態様において、シグナリング阻害剤はゲフィチニブ(Iressa)である。他の態様において、シグナリング阻害剤はトラスツマブ、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ベバシズマブ、メシル酸イマチニブおよびソラフェニブから選択される。

【0833】

さらなる本発明の組合せ剤は、以下のシグナリング阻害剤を含む：ダサチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、バンデタニブ、バタラニブ(vatalinib)およびCHIR-258、特にダサチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、バンデタニブおよびバタラニブ。

【0834】

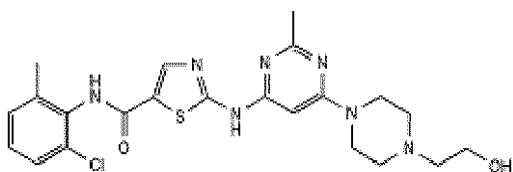
BMSは、慢性骨髄性白血病(CML)、フィラデルフィア染色体陽性(Ph+)急性リンパ芽球性白血病(ALL)および固形腫瘍の1日2回処置の可能性のある、経口多標的キナーゼ阻害剤である開発中のダサチニブ(SprycelまたはBMS-354825)である。本医薬はまた多発性骨髄腫(MM)および他の血液学的悪性腫瘍についても治験中である。ダサチニブは、50-90mgで1日2回投与した臨床試験において、Ph+CMLおよびAMLに対しておよびまたイマチニブ耐性患者において効果が証明されている。血小板減少症および好中球減少症が、とりわけダサチニブの臨床評価中に観察された副作用であった。

40

【0835】

ダサチニブ、Src/Ablキナーゼ阻害剤の構造は下記の通りである：

【化 4 5】



ダサチニブはWO 00 / 0 6 2 7 7 8、WO 2 0 0 5 / 0 7 6 9 9 0 およびWO 2 0 0 5 / 0 7 7 9 4 5 に記載のまたはそれに準じた方法により製造できる。

【0 8 3 6】

Novartisは、白血病の処置の可能性について、BCR-A B L、c - k i t および P D G F を標的とする経口で利用可能なシグナル伝達阻害剤である、ニロチニブ(AMN-107)を開発中である。本化合物は、慢性骨髄性白血病(C M L)および再発または難治性急性リンパ芽球性白血病(A L L)、全身性肥満細胞症または慢性好酸球性白血病(好酸球増加症候群)、難治性消化器間質性腫瘍(G I S T)について治験中である。有害事象は血液学的有害事象、頭痛、疲労、筋肉痙攣、および悪心および嘔吐を含む。初期臨床試験において、4 0 0 mg 程度の投与量を1日2回与え、C M L、A M L および A L L に対する有効性が証明されている。

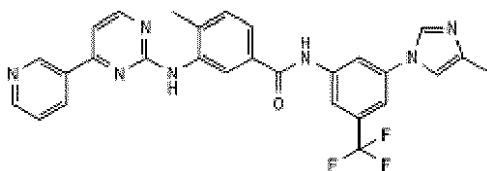
10

【0 8 3 7】

ニロチニブの構造を以下に示す。それは、WO 2 0 0 4 / 0 0 5 2 8 1 およびWO 2 0 0 5 / 0 4 9 0 3 2 に記載のまたはそれに準じた方法により製造できる。

20

【化 4 6】



【0 8 3 8】

バタラニブ(P T K 7 8 7 / Z K 2 2 2 5 8 4)はV E G F 受容体チロシンキナーゼ血管形成阻害剤であり、結腸直腸癌の処置の可能性について、Novartis AG(以前はCiba-Geigy)およびSchering AGによる開発中である。本化合物は結腸直腸癌、転移結腸直腸癌の第一および第二線処置(未処置および前処置転移結腸直腸患者)の治験に入っている。Schering およびNovartisはまた、バタラニブを、他の固形腫瘍、例えば再発したまたは第一線治療に難治性のステージIII b / IV 疾患の患者における第二線単剤療法として、非小細胞肺癌(N S C L C)、腎臓細胞癌および神経膠芽腫において、および前立腺、卵巣、乳房、膵臓および小細胞肺癌の可能性についても治験中である。加えてバタラニブはまた浸潤型加齢黄斑変性症(A M D)についても治験中である。バタラニブは、臨床試験において1日1, 2 5 0 mg までの投与量で評価されている。有害事象は悪心／嘔吐、疲労、運動失調、嗜眠、高血圧、頭痛、眩暈、下痢、高血圧ならびに失神および神経毒性を含む。

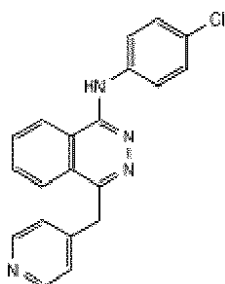
30

【0 8 3 9】

バタラニブ(vatalinib)(構造を以下に示す)は、WO 9 8 / 3 5 9 5 8 に記載の通り、またはその記載に準じて製造できる。

40

【化 4 7】



50

【0840】

E r b B 2 および E G F R デュアルチロシンキナーゼ阻害剤であるラパチニブジトシレート (Tykerb または GW2016/572016) は、固形腫瘍の処置の可能性について GlaxoSmithKline plc (G S K) により開発中である。

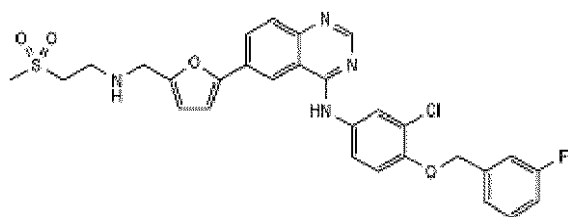
それは、乳房、肺、胃、膀胱および頭頸部癌を含む種々の腫瘍、特に腫瘍が H E R - 2 を発現する、または単剤としてまたはカペシタビンおよびパクリタキセルを含む他の治療との組合せの両方での以前の処置に失敗している、難治性進行性または転移乳癌の処置について治験中である。本化合物はまた腎臓細胞癌、進行性および転移非小細胞肺癌 (N S C L C) および乳癌に関連する脳転移について治験に入っている。初期臨床評価において、ラパチニブは、500 - 1500 mg の投与量および 1 日 2 回投与で 750 - 1250 mg の投与量の範囲にわたる投与量で 1 日 2 回または 1 日 1 回スケジュールで評価されている。副作用は消化器ガス症状、発疹、頭痛および肝臓機能試験異常を含む。

10

【0841】

下記に示す構造のもの (ラパチニブ) のようなキナゾリン化合物、およびジトシレート塩、無水和物または水和物は、W O 0 0 / 2 0 2 5 5 2 および W O 9 9 / 3 5 1 4 6 に記載の方法を使用して、またはそれに準じた方法を使用して、合成できる。

【化48】



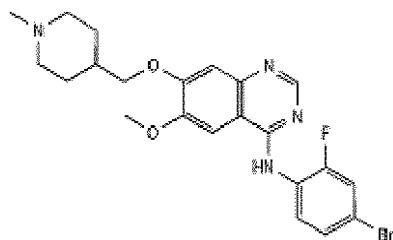
20

【0842】

バンデタニブ (Z D - 6 4 7 4 ; Zactima ; 以前は A Z D - 6 4 7 4) は、甲状腺、肺、乳房、頭頸部、脳 (すなわち神経膠腫) および多発性骨髄腫を含む固形および血液学的腫瘍の 1 日 1 回経口処置の可能性について、AstraZeneca により開発中である。それは、また E G F および R E T 受容体チロシンキナーゼに対しても活性を有する、血管内皮細胞増殖因子 (V E G F) 受容体チロシンキナーゼ) の阻害剤のシリーズの一つである。臨床試験は、単剤療法および組合せで 1 日 100 - 300 mg の範囲の投与量のバンデタニブを試験している。観察された有害作用は発疹、疲労、悪心、下痢、無症候性 Q T c 延長であった。

30

【化49】



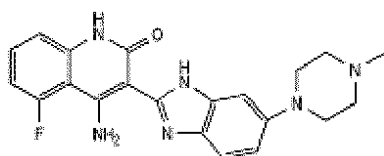
Z D - 6 4 7 4 は、W O 0 1 / 3 2 6 5 1 に記載の通り、およびそれに準じた方法で製造できる。

40

【0843】

C H I R - 2 5 8 (G F K I - 2 5 8 ; 構造を示す) は、種々のタイプの癌の経口処置の可能性のある、強力な V E G F、F G F および P D G F 受容体キナーゼ阻害剤である。Novartis (以前は Chiron) は、急性骨髄性白血病 (A M L) 患者および多発性骨髄腫 (M M) における治験を開始している。

【化 5 0】



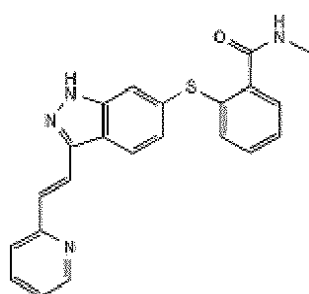
CHIR-258はWO 02/22598およびWO 2005/046590に記載の通りおよびそれに準じた方法で製造できる。

【0844】

本発明の組合せ剤において使用するための他の適当なシグナリング阻害剤は、アクシチニブ(AG-013736)である。Pfizerは、VEGF、PDGFおよびCSF-1受容体チロシンキナーゼの経口阻害剤であるアクシチニブ(AG-13736、AG-013736)を開発しており、それは、Pfizerの全額出資子会社Agouron Pharmaceuticalsにより、癌の処置の可能性のある抗血管形成剤として発見された。それは乳癌、腎臓細胞癌腫(RCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、黒色腫、および癌腫について治験中である。本化合物はまた急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群(MDS)の処置についても治験中である。

10

【化 5 1】



20

それは、WO 2004/087152、WO 2006/048746およびWO 2006/048745に記載の通りおよびそれに準じる方法で製造できる。アクシチニブは5 mg P O B I Dで投与し得る。

【0845】

薬量学：EGFR抗体について、これらは一般に体表面積当たり1～500 mg(mg/m²)の投与量で投与され、トラスツマブは1～5 mg/体表面積m²、特に2～4 mg/m²の投与量で有利に投与され；セツキシマブ(cetuxumab)は、約200～400 mg/m²、好ましくは約250 mg/m²の投与量で有利に投与される。

30

【0846】

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤について、これらは一般に100～500 mgの1日経口投与量で、例えばゲフィチニブは約250 mgの投与量でおよびエルロチニブは約150 mgの投与量で投与される。

【0847】

VEGFモノクローナル抗体ベバシズマブについて、これは一般に約1～10 mg/kg、例えば約5 mg/kgの投与量で投与される。

40

【0848】

PDGF阻害剤イマチニブについて、これは一般に約400～800 mg/日、好ましくは約400 mg/日の投与量で投与される。

【0849】

Raf阻害剤ソラフェニブについて、これは1日800 mgの投与量で投与される。

【0850】

これらの投与量は、例えば、処置コースあたり1回、2回またはそれ以上で投与してよく、それを、例えば7日、14日、21日または28日毎に繰り返してよい。

【0851】

PKA/B阻害剤およびPKB経路阻害剤

50

本発明の組合せ剤において使用するためのシグナリング阻害剤の他の好ましいは、P K A / B 阻害剤およびP K B 経路阻害剤である。

【0852】

P K B 経路阻害剤は、P K B の活性化を阻害する、キナーゼ自体の活性または下流標的を調節する、この経路の増殖性および細胞生存効果を遮断するものである。この経路の標的酵素は、ホスファチジルイノシトール-3 キナーゼ(P I 3 K)、P K B それ自体、ラパマイシンの哺乳動物標的(M T O R)、P D K-1 および p 7 0 S 6 キナーゼおよびフォークヘッド転座因子を含む。P I 3 キナーゼ/P K B / P T E N 経路のいくつかの要素は発癌に関与している。増殖因子受容体チロシンキナーゼに加えて、インテグリン依存性細胞接着およびG-タンパク質共役受容体が、直接的におよびアダプター分子を介して間接的に両方でP I 3 キナーゼを活性化する。P T E N の機能損失(p 5 3 後癌において最も一般的に変異する腫瘍抑制遺伝子)、P I 3 キナーゼの発癌性変異、P I 3 キナーゼの増幅およびP K B の過剰発現が、多くの悪性腫瘍において確立されている。加えて、インシュリン様増殖因子受容体の刺激によるP I 3 キナーゼ/P K B 経路を介した永続性シグナリングが、上皮細胞増殖因子受容体阻害剤に対する耐性の機構である。

【0853】

ヒト腫瘍の一定範囲のp 1 1 0 αをコードする遺伝子における非無作為の、体細胞変異の発現は、変異P I 3 キナーゼ酵素の発癌性役割を示唆する(Samuels, et al., Science, 304 554, April 2004)。p 1 1 0 αにおける変異は、現在まで以下のヒト腫瘍で検出されている：結腸(32%)、肝細胞性(36%)および類内膜(endometroid)および明細胞癌(20%)。p 1 1 0 αは、現在、乳房腫瘍(25-40%)における最も一般的に変異した遺伝子である。フォークヘッドファミリー転座は、急性白血病でしばしば起こる。

【0854】

それ故に、P I 3 キナーゼ/P K B / P T E N 経路は、癌医薬開発の魅力的な標的であり、なぜなら、このような医薬が癌細胞における増殖を阻止し、細胞毒性剤に対する耐性を克服できると予測されるためである。

【0855】

P K B 経路阻害剤の例は、P I 3 K 阻害剤、例えばセマフォア(Semaphore)、S F 1 1 2 6 およびM T O R 阻害剤、例えばラパマイシンアナログを含む。NovartisのR A D 0 0 1 (エベロリムス)は、化合物ラパマイシンの経口で利用可能な誘導体である。本化合物は、免疫抑制剤および抗癌剤としての適用を有する抗増殖剤として開発されている、新規マクロライドである。R A D 0 0 1 は、その活性を、細胞内受容体タンパク質、F K B P-1 2 へのその高親和性を介して、細胞の増殖因子依存性増殖に対して活性を発揮する。得られたF K B P-1 2 / R A D 0 0 1 複合体は、次いで、m T O R と結合して、下流シグナリング事象を阻害する。本化合物は、現在、広範な腫瘍学適応に臨床開発中である。Wyeth PharmaceuticalsのC C I 7 7 9 (テムシロリムス(temsiroleus))およびAriad PharmaceuticalsのA P 2 3 5 7 3 もラパマイシンアナログである。Ariad PharmaceuticalsのA P 2 3 8 4 1 およびA P 2 3 5 7 3 もm T O R を標的とする。Harvardのカルモジュリン阻害剤はフォークヘッド転座阻害剤である。(Nature Reviews drug discovery, Exploring the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery; Bryan T. Hennessy, Debra L. Smith, Prahlad T. Ram, Yiling Lu and Gordon B. Mills; December 2005, Volume 4; pages 988-1004)。

【0856】

定義：用語“P K A / B 阻害剤”は、ここで、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む、タンパク質キナーゼB(P K B)および/またはタンパク質キナーゼA(P K A)阻害または調節活性を有する化合物を定義するために使用する。

【0857】

用語“PKB経路阻害剤”は、ここで、PKBの活性化、キナーゼそれ自体の活性化または下流標的の調節、この経路の増殖性および細胞生存効果を遮断するものである(ここに記載の通りホスファチジルイノシトール-3キナーゼ(P I 3 K)、PKB自体、ラパマイシンの哺乳動物標的(M T O R)、P D K-1およびp 7 0 S 6キナーゼおよびフォークヘッド転座を含む、この経路の1個以上の標的酵素を含む)。

【0858】

技術的背景：K R X-0 4 0 1(ペリホシン/NSC 6 3 9 9 6 6)は、主にPKBリン酸化の阻害を含む細胞膜標的シグナル伝達経路で作用する、合成置換ヘテロ環式アルキルホスホコリンである。K R X-0 4 0 1は、経口抗癌剤の可能性についてフェーズI試験で評価されている。用量規制毒性は悪心、嘔吐および疲労を含んだ。消化器毒性は高投与量で増えた。難治性肉腫におけるフェーズII試験が計画中である。

10

【0859】

A P I-2/T C Nは、腫瘍細胞におけるPKBシグナリング経路の小分子阻害剤である。A P I-2/T C NのフェーズIおよびII臨床試験が進行性腫瘍に対して行われている。A P I-2/T C Nは、肝毒性、高トリグリセリド血症、血小板減少症、および高血糖を含む幾分かの副作用を示した。

【0860】

R X-0 2 0 1は、固形腫瘍処置のためのA K Tタンパク質キナーゼ阻害剤として開発中である。2004年7月、フェーズI試験が進行性悪性腫瘍の患者で開始された。そのデータはR X-0 2 0 1がA k tの過剰発現を阻害し、脳、乳房、頸、肝臓、肺、卵巣、前立腺および胃腫瘍における癌増殖を阻止し、十分に耐受性であった。2005年3月までに、米国オーファンドラッグ資格が、数タイプの固形腫瘍についてR X-0 2 0 1において許可されている。

20

【0861】

エンザスタウリンH C 1(LY317615)は血管形成を抑制し、抗血管形成活性に基づく臨床開発が進行していた。それは選択的PKCβ阻害剤として記載された。それはまた直接抗腫瘍効果も有し、G S K 3 βリン酸化を抑制する。現在、神経膠腫および非ホジキンリンパ腫の処置について試験中である。

【0862】

S R-1 3 6 6 8は、インビトロおよびインビボの両方でホスホ-A K Tを顕著に阻害する、経口活性特異的A K T阻害剤であるとして請求されている。マウスでのインビボ評価は、抗腫瘍活性に必要なより10倍多い投与量で有害作用を示さなかった。

30

【0863】

P X-3 1 6は、PKBのP Hドメインに結合し、それを細胞質内にトラップし、そうしてPKB活性化を防止する、D-3-デオキシホスファチジールミオイノシトールである。抗腫瘍活性は初期異種移植片で見られ、十分に耐受性であった。

【0864】

2,3-ジフェニルキノキサリン核または5,6-ジフェニルピラジン-2(1H)-オン核に基づく、PKBのアロステリック、選択的阻害剤が開発されている(Merck)。

40

【0865】

K R X-0 4 0 1：欧州で実施されたフェーズI毎週投与試験において、推奨されるフェーズII投与量は600 mg/週であった。米国で実施されたその後の試験は、投与量を分け、4~6時間間隔で投与したとき、高用量が十分に耐受性であることが示されている。加えて、K R X-0 4 0 1は、100時間の範囲の非常に長い半減期を有することが示されている。これは、相対的に非毒性で、間欠性の投与スケジュールの可能性を非常に現実的にする。

【0866】

A P I-2のフェーズI試験が、5日連続輸液スケジュールを使用して行われた。投与量は10 mg/s q m/日×5日~40 mg/s q m/日×5日の範囲であった。最初は、コ

50

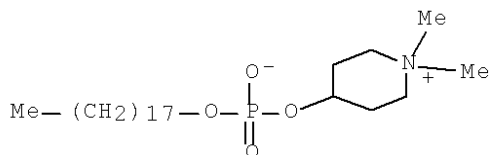
ースを3～4週毎に繰り返した。累積性毒性が顕著になるにつれて、コース間の間隔を6週毎に変えた。フェーズII試験の推奨スケジュールは、6週毎、5日の20mg/sqm/日である。TCN-PのフェーズII試験が、頸の転移または再発扁平細胞癌腫で、5日連続輸液スケジュールで行われた。開始用量は35mg/m²×5日であり、このコースを6週毎に繰り返した。

【0867】

さらなるPKB阻害剤は、Keryx Biopharmaceuticalsのペリホシンを含む。ペリホシンは、ヒト腫瘍細胞株に対して顕著な細胞毒性効果を発揮し、主要なヒト癌の処置について、いくつかフェーズIIで試験中である、経口Akt阻害剤である。KRX-0401(ペリホシン/NSC 639966)は構造：

10

【化52】



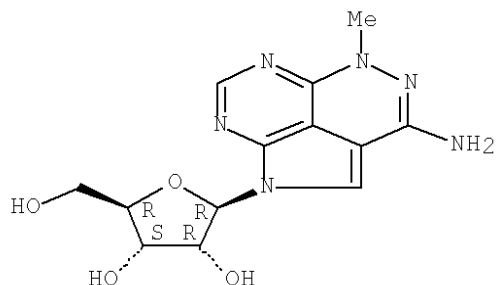
を有する。それは、Aste Medica特許公報DE4222910またはXenoport特許公報US2003171303に従い、製造できる。

【0868】

20

API-2/TCN(トリシリピン)は構造：

【化53】



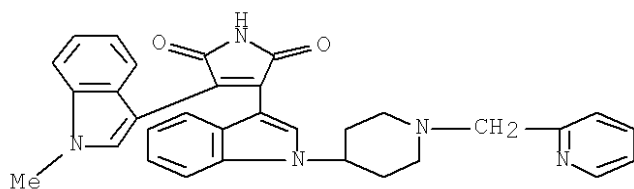
30

を有する。それは、Bodor特許公報WO9200988またはRibapharm特許公報WO2003061385に従い製造できる。

【0869】

エンザスタウリンヒドロクロライドは、構造：

【化54】



40

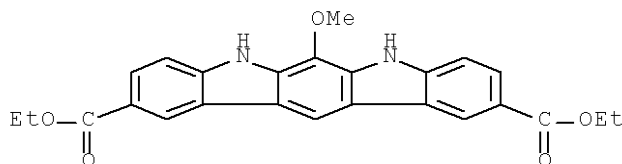
● HCl

を有する。それは、Eli Lilly特許公報WO2004006928に従い製造できる。

【0870】

SR 13668は、構造：

【化 5 5】

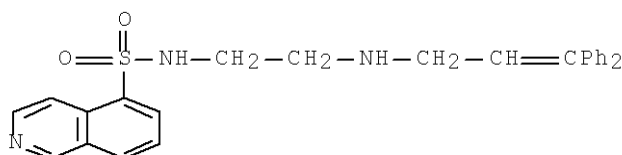


を有する。それは、SRI International特許公報US 2004043965に従い製造できる。

【0871】

NL-71-101は、構造：

【化 5 6】



を有する。それは、Biochemistry(2002), 41(32), 10304-10314またはPeptor特許公報WO 2001091754に従い、製造できる。

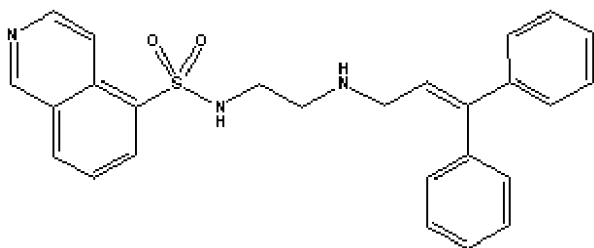
【0872】

DeveloGen(以前はPeptor)は、癌の処置の可能性について、NL-71-101、タンパク質キナーゼB(PKB)阻害剤を開発中である[466579], [539004]。2003年初頭に、本化合物は、リード最適化を受けた(lead optimization)[495463]。2004年2月までに、その会社は、そのタンパク質キナーゼBプログラムのある種の開発権をアウトライセンスすることを求めた[523638]。

【0873】

2002年に、NL-71-101が、PKBの活性を、PKA、PKGおよびPKCよりも阻害し、各々3.7、9、36および104 μMのIC₅₀値であることを示すデータが公開された。NL-71-101は、PKBが50および100 μMの濃度で増幅されているOVCAR-3腫瘍細胞におけるアポトーシスを誘発した[466579]。この化合物は、構造：

【化 5 7】



を有する。

【0874】

特異的態様：意図される態様は、抗癌剤が上記の特異的化合物の1個以上から選択されるPKB阻害剤である、組合せ剤を含む。

【0875】

14. CDK阻害剤

本発明の組合せ剤における補助剤として使用するために好ましいCDK阻害剤は、ここで定義の式(I)の化合物である。しかしながら、本発明の組合せ剤において使用するためのCDK阻害剤はまた、サイクリン依存性キナーゼ阻害または調節活性および／またはグリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK3)阻害または調節活性を有する、以下にさらに詳述する副CDK阻害剤も含む。それ故に、本発明の組合せ剤は、ここに定義の2種以

10

20

30

40

50

上の式(I)の化合物を含み(または本質的にこれらから成り)得る。

【0876】

ここでの式IのCDK化合物に加えて、本発明の組合せ剤は、1個以上の副CDK阻害剤またはモジュレーターを含み得る。このような副CDK阻害剤またはモジュレーターは、ここに記載の種々のCDK阻害剤から選択してよく、好ましい副CDK阻害剤は以下にさらに詳述する。

【0877】

定義：ここで使用する用語“CDK阻害剤”は、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)の活性を阻害または調節する化合物を意味する。

10

【0878】

ここで使用する用語“副CDK阻害剤”は、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)の活性を阻害または調節し、ここに定義の式(I)の構造に従わない化合物を意味する。

20

【0879】

技術的背景：CDKは、細胞周期、アポトーシス、転写、分化およびCNS機能の制御に役割を有する。それ故に、CDK阻害剤は、癌のような増殖、アポトーシスまたは分化の障害が存在する疾患の処置への適用が判明し得る。特にRB+ve腫瘍は、特にCDK阻害剤に感受性であり得る。RB-ve腫瘍もまたCDK阻害剤に感受性であり得る。

【0880】

本発明の組合せ剤において使用し得るCDK阻害剤の例は、セリシクリブ、アルボシジブ、7-ヒドロキシスタウロスポリン酸、JNJ-7706621、BMS-387032(別名SNS-032)、PHA533533、PD332991、ZK-304709、およびAZD-5438を含む。

【0881】

セロスコピチンのR異性体であり、CYC 202としても知られるリシクリブは、化学名(2R)-2-[[9-(1-メチルエチル)-6-[(フェニルメチル)-アミノ]-9H-プリン-2-イル]アミノ]-1-ブタノールを有する。リンパ系白血病、非小細胞肺癌、糸球体腎炎、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、および乳癌を含む種々の癌の処置への可能性について、臨床試験で評価中である。臨床試験で観察された毒性は、悪心/嘔吐および無力症、皮膚発疹および低カリウム血症を含む。他の毒性は、可逆性腎臓障害およびトランスアミナーゼ上昇(transaminitis)、および嘔吐を含む。

30

【0882】

フラボピリドール、HMR 1275またはL 86-8275としても既知であり、化学名5,7-ジヒドロキシ-8-(4-N-メチル-2-ヒドロキシピリジル)-6'-クロロフラボンを有するアルボシジブは、食道、胃、前立腺、肺および結腸の癌、およびまた慢性リンパ性白血病、および多発性骨髄腫、リンパ腫を含む種々の癌の処置の可能性について臨床試験中である；最も一般的な観察された毒性は、下痢、腫瘍疼痛、貧血、呼吸困難および疲労であった。

40

【0883】

UCN-01としても既知の7-ヒドロキシスタウロスポリン酸は、慢性リンパ性白血病、脾臓腫瘍および腎臓腫瘍を含む種々の癌の処置の可能性について臨床試験中である；観察された有害事象は、悪心、頭痛および高血糖を含んだ。

【0884】

化学名N3-[4-(アミノスルホニル)-フェニル]-1-(2,6-ジフルオロベンゾイ

50

ル)－1 H－1, 2, 4－トリアゾール－3, 5－ジアミンを有するJNJ-7706621は、黒色腫および前立腺癌の処置の可能性について前臨床試験中である。化学名N－[5－[[[5－(1, 1－ジメチルエチル)－2－オキサゾリル]－メチル]チオ]－2－チアゾリル]－4－ピペリジンカルボキサミドを有するBMS-387032は、腎臓細胞癌腫、非小細胞肺癌、頭頸部癌および平滑筋肉腫のような転移固形腫瘍の患者の可能性のある抗癌剤として、フェーズ I 試験で評価されている。本医薬は、一次毒性として記される一過性好中球減少症を伴い、十分に耐容性であった。他の副作用は、一過性肝臓アミナーゼ上昇、消化器毒性、悪心、嘔吐、下痢および摂食障害であった。化学名(a S)－N－(5－シクロプロピル－1 H－ピラゾール－3－イル)－a－メチル－4－(2－オキソ－1－ピロリジニル)－ベンゼン－アセトアミドを有するPHA53353は、前立腺、結腸および卵巣の腫瘍のような種々の癌の処置の可能性について前臨床試験中である。化学名8－シクロヘキシル－2－[[4－(4－メチル－1－ピペラジニル)フェニル]アミノ]－ピリド[2, 3－d]ピリミジン－7(8 H)－オンを有するPD332991は、種々の癌の処置の可能性について前臨床試験中である。前臨床データは、それが、非常に選択的で強力なCDK 4阻害剤であることを示唆し、インビボモデルで顕著な腫瘍緩解を示した。

【0885】

ZK-304709は、PCT特許明細書WO 02/096888に記載され、種々の癌の処置の可能性について前臨床試験中である経口デュアル特異性CDKおよびVEGFRキナーゼ阻害剤である。AZD-5438は、固形癌の処置のための前臨床開発中である選択的サイクリン依存性キナーゼ(CDK)阻害剤である。セリシクリブは、例えばPCT特許明細書WO 97/20842に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。アルボシジブは、例えば米国特許明細書4900727に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。7－ヒドロキシスタウロスポリンは、例えば米国特許明細書4935415に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。JNJ-7706621は、例えばPCT特許明細書WO 02/057240に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。BMS-387032は、例えばPCT特許明細書WO 01/44242に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。PHA533533は、例えば米国特許明細書6455559に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。PD332991は、例えばPCT特許明細書WO 98/33798に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。ZK-304709は、例えばPCT特許明細書WO 02/096888に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。

【0886】

選択物および特異的態様：意図される態様は、抗癌剤が上記の特異的化合物の1個以上から選択されるCDK阻害剤である、組合せ剤を含む。それ故に、本発明の組合せ剤において使用するために好ましいCDK阻害剤は、セリシクリブ、アルボシジブ、7－ヒドロキシスタウロスポリン酸、JNJ-7706621、BMS-387032、PHA533533、PD332991およびZK-304709を含む。本発明の組合せ剤において使用するための特定のCDK阻害剤は、セリシクリブ、アルボシジブ、7－ヒドロキシスタウロスポリン酸、JNJ-7706621、BMS-387032、PHA533533、PD332991およびZK-304709を含む。

【0887】

薬量学：CDK阻害剤は、例えば1日量、例えば0.5～2500mg、より好ましくは10～1000mg、またはあるいは0.001～300mg/kg、より好ましくは0.01～100mg/kgで、特にセリシクリブは10～50mgの投与量で；アルボシジブは、上記米国特許明細書4900727に従う投与量で；7－ヒドロキシスタウロスポリンは0.01～20mg/kgの投与量で；JNJ-7706621は0.001～300mg/kgの投与量で；BMS-387032は0.001～100mg/kg、より好ましくは0.01～50mg/kg、および最も好ましくは0.01～20mg/kgの投与量で；PHA533533は10～2500mgの投与量で；PD332991は1～100mg/kgの投与量で；およびZK-304709は0.5～1000mg、好ましくは50～200mgの投与量で投与し得る。

【0888】

10

20

30

40

50

これらの投与量は、例えば、処置コースあたり 1 回、2 回またはそれ以上で投与してよく、それを、例えば 7 日、14 日、21 日または 28 日毎に繰り返してよい。

【0889】

15. COX-2 阻害剤

定義：用語“COX-2 阻害剤”は、ここで、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)酵素の活性を阻害または調節する化合物を定義するために使用する。

10

【0890】

生物学的活性：ここに記載の通り、1 個以上の薬理学的作用を介して作用する COX-2 阻害剤は、好適な抗癌剤として同定されている。

【0891】

技術的背景：最近、癌化学療法において研究は、癌の病因におけるシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)酵素の役割に焦点を当てている。疫学的試験により、関節炎のような状態を処置するために定期的に非ステロイド性抗炎症剤(NSAID)、例えばアスピリンおよびイブプロフェンを摂取するヒトは、結腸直腸ポリープ、結腸直腸癌、および結腸直腸癌による死が低率であることが示されている。NSAIDは、炎症過程において身体により産生され、前癌性組織によりまた産生される、シクロオキシゲナーゼ酵素を遮断する。例えば、結腸癌において、COX-2 レベルの劇的増加が観察される。腫瘍増殖の重要な因子の一つは、その増加したサイズを支持するための血管の供給である。多くの腫瘍は、血管形成と呼ばれる過程である体に癌周囲に新血管網を創成する刺激を与える化学経路を利用する。COX-2 は、この過程に役割を有すると考えられる。それ故、COX-2 阻害が癌処置に有効であり得ると結論付けられ、そして COX-2 阻害剤がこの目的で開発されている。例えば化学名 4-[5-(4-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドを有するセレコキシブは、膀胱および食道癌、腎臓細胞癌腫、頸部癌、乳癌、膵臓癌非ホジキンリンパ腫および非小細胞肺癌を含む種々の癌について治験中である選択的 COX-2 阻害剤である。

20

【0892】

薬量学：COX-2 阻害剤(例えばセレコキシブ)は、例えば、毎日、例えば 100~200 mg の投与量で投与できる。

30

【0893】

これらの投与量はまた処置のコースあたり、例えば 1 回、2 回またはそれ以上投与してもよく、それは、例えば 7 日、14 日、21 日または 28 日毎に繰り返してよい。

【0894】

問題点：最も一般的な有害作用は、頭痛、腹部疼痛、消化不良、下痢、悪心、膨満および不眠である。患者への有害な毒性副作用の可能性を減らすための、低用量の COX-2 阻害剤を使用する手段を提供する必要性がある。

【0895】

選択物および特異的態様：一つの態様において、COX-2 阻害剤はセレコキシブである。セレコキシブは、例えばPfizer Incから商品名Celebrexの下に市販されており、例えばPCT特許明細書WO 95/15316に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。

40

【0896】

他の市販されている2種のCOX-2阻害剤は、Arcoxia(Merckのエトリコキシブ)およびNovartis COX-2阻害剤ルミラコキシブ(Prexige)である。

【0897】

16. HDAC 阻害剤

定義：用語“HDAC 阻害剤”は、ここで、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性

50

体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)の活性を阻害または調節する化合物を定義するために使用する。

【0898】

生物学的活性：ここに記載の通り1個以上の薬理学的作用を介して作用するHDAC阻害剤が、好適な抗癌剤として同定されている。

【0899】

技術的背景：ヒストンの可逆性アセチル化は、DNAへの転写因子の到達性を変えることにより作用する、遺伝子発現の主レギュレーターである。正常細胞において、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)およびヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HDA)は、一体となってヒストンのアセチル化レベルを制御し、バランスを維持する。HDA阻害は、過アセチル化ヒストンの蓄積をもたらし、それが種々の細胞性応答をもたらす。HDA阻害剤(HDAI)は、それらの癌細胞に対する治療的効果について試験されている。HDAI研究の分野での最近の開発は、腫瘍処置に適当な活性化合物を提供している。

10

【0900】

蓄積中の証拠は、HDAIが、他の化学療法剤と組み合わせて使用したとき、より有効であることを示唆する。効果および安全性の両方で、相乗および相加利点がある。化学療法剤とHDAIの組合せ剤の治療的効果は、組合せ剤における各成分の低い安全な投与量範囲をもたらす得る。

20

【0901】

ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤の試験は、これらの酵素が、細胞増殖および分化において重要な役割を有することを示唆する。阻害剤トリコスタチンA(TSA)は、G1およびG2期両方で細胞周期停止を引き起こし、種々の細胞株の形質転換表現型を戻し、フレンド白血病細胞およびその他の分化を誘発する。TSA(およびスベロイルアニリドヒドロキサム酸SAHA)は、マウスにおいて細胞増殖を阻害し、最終分化を誘発し、腫瘍形成を防止することが報告されている(Finnin et al., Nature, 401:188-193, 1999)。

【0902】

トリコスタチンAもまた線維症、例えば肝臓線維症および肝臓硬変(chirrhosis)の処置に有用であることが報告されている(1998年3月11日公開、Geerts et al., 欧州特許出願EP0827742)。

30

【0903】

選択物および特異的態様：本発明に従い使用するための好ましいHDAC阻害剤は、TSA、SAHA、JNJ-16241199、LAQ-824、MGCD-0103およびPXD-101(上記)から選択される。

【0904】

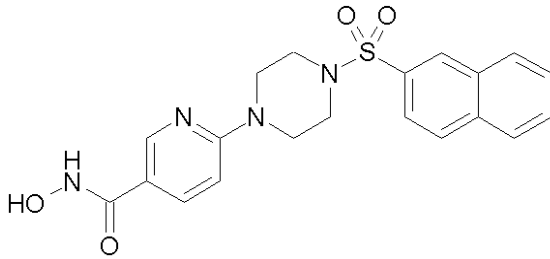
それ故に、本発明における使用のために適当なヒストンデアセチラーゼ(HDAC)の合成阻害剤は、Johnson and Johnson IncのJNJ-16241199、NovartisのLAQ-824、MethylGeneのMGCD-0103、およびProlifixのPXD-101を含む。

40

【0905】

JNJ-16241199は、以下の構造：

【化 5 8】



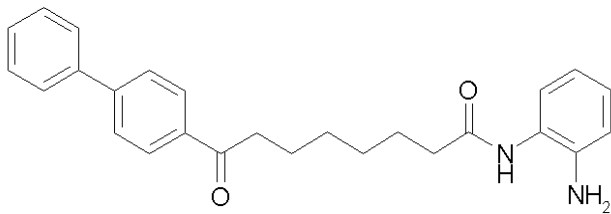
を有する。

【0 9 0 6】

10

MGCD-0103は、以下の構造：

【化 5 9】



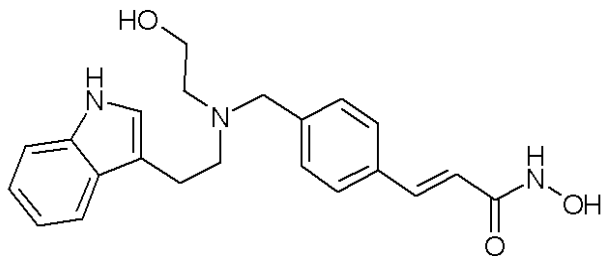
を有する。

【0 9 0 7】

20

LAQ-824は、以下の構造：

【化 6 0】



を有する。

30

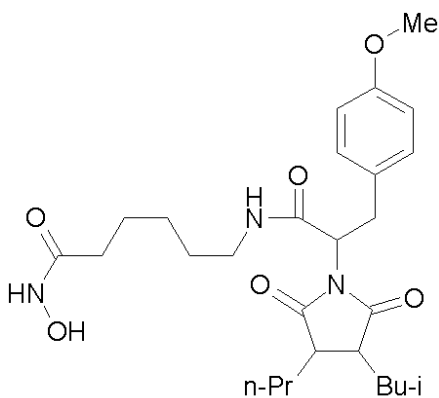
【0 9 0 8】

本発明における使用に適当な他のヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤は、ペプチドキラミドシン(chlamydocin)、およびまたAbbott LaboratoriesのA-173を含む。

【0 9 0 9】

A-173は、以下の構造：

【化 6 1】



40

を有するスクシンイミド大環状化合物である。

【0 9 1 0】

薬量学：一般に、HDAC阻害剤について、治療的有效量は0.005mg/kg～100mg

50

／kg体重、および特に、0.05mg/kg～1.0mg/kg体重であることが意図される。必要量を、1日を通して適当な間隔で2回、3回、4回またはそれ以上の分割量で投与することも適切であり得る。該分割量は、単位投与形態あたり、例えば、0.5～500mg、および特に1.0mg～500mgの活性成分を含む単位投与形態として製剤し得る。

【0911】

17. 選択的免疫応答モジュレーター

選択的免疫応答モジュレーターはレナリドマイドおよびサリドマイドを含む。

【0912】

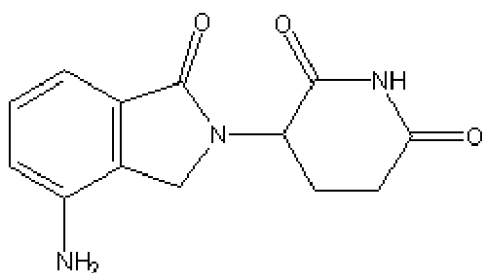
レナリドマイド(Revlimid)は、5q-骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病神経膠腫、皮膚T細胞リンパ腫および上皮性卵巣癌の処置のために開発中である、TNF- α およびインターロイキン-1 β の強力な阻害剤である、Celgeneにより開発された経口サリドマイド誘導体である。

10

【0913】

レナリドマイド(3-(4-アミノ-1-オキシインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン)は、以下の構造：

【化62】



20

を有する。

【0914】

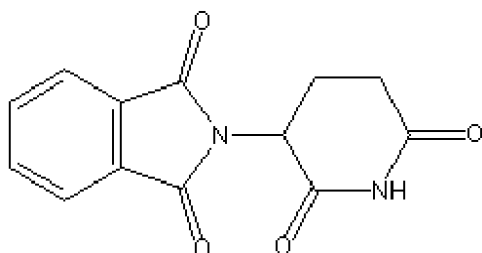
サリドマイドは、その催奇性効果、最も顕著には1960年代に欧州およびカナダでサリドマイドを投与された女性から生まれた12,000名までの小児の四肢変形の報告の結果広く認識されるようになった鎮静および制吐剤である。Celgeneは、サリドマイドを経口TNF- α 阻害剤として開発し、上市している(Pharmionに販売)。大量の臨床的証拠が、数タイプの新生物におけるサリドマイドの抗腫瘍活性の可能性について蓄積しており、再発／難治性多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)および骨髄異形成症候群(MDS)に顕著な活性がある。また、急性骨髄性白血病、骨髄性異形成を伴う骨髄線維症、腎臓細胞癌腫、悪性神経膠腫、前立腺癌、カボジ肉腫および結腸直腸癌腫における生物学的活性の証拠もある。

30

【0915】

サリドマイド(1,3-ジオキソ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)インドリン)は、以下の構造：

【化63】



40

を有する。

【0916】

薬量学：サリドマイドは、耐容性である限り連続して100～800mg/日の投与量で有利に投与され得る。レナリドマイドは、耐容性である限り連続して5～40mg投与量で有利

50

に投与され得る。

【0917】

18. DNAメチラーゼ阻害剤

定義：ここで使用する用語“DNAメチラーゼ阻害剤”または“DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤”は、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む、DNAのメチル化を直接的または間接的に妨害する、中断する、遮断する、調節するまたは阻害する化合物を意味する。それらはまた“低メチル化剤”とも呼ばれる。

10

【0918】

生物学的活性：ここに記載の通り1個以上の薬理学的作用を介して作用するDNAメチラーゼ阻害剤は、好適な抗癌剤として同定されている。

【0919】

技術的背景：癌化学療法の一つの標的はDNA合成であり、それは、腫瘍DNAの適当なメチル化に依存し得る。DNAのメチル化を直接的または間接的に妨害する、中断する、遮断する、調節するまたは阻害する化合物は、それ故、有用な抗癌剤であり得る。

【0920】

DNAメチラーゼ阻害剤テモゾロミドは、多形神経膠芽腫の処置に、および進行性転移悪性黒色腫環歯の第一線処置(例えば進行性転移悪性黒色腫患者の第一線処置)に使用されており、悪性神経膠腫の最初の再発時の処置について治験中され、使用されている。この化合物は、生理学的pHで活性成分化合物、モノメチルトリアゼノイミダゾールカルボキサミド(MTIC)への急速な化学変換を受け、それが、グアニン残基のO⁶位でのDNAメチル化を担う(これは、DNAメチルトランスフェラーゼ発現の抑制に至り、そうして低メチル化をもたらすように見える)。

20

【0921】

問題点：テモゾロミド治療と関連する最も一般的な副作用は、悪心、嘔吐、頭痛、疲労、血小板減少症および便秘である。DNAメチラーゼ阻害剤の阻害効果を増加し、患者への有害な毒性副作用の可能性を減らすための、低用量のDNAメチラーゼ阻害剤の使用の手段を提供する必要がある。

30

【0922】

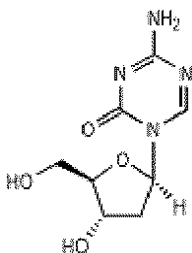
選択物および特異的態様：一つの態様において、DNAメチラーゼ阻害剤はテモゾロミド(3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキシイミダゾ[5,1-d]-a s-テトラジネ-8-カルボキサミド)である。テモゾロミドは、例えばSchering Corporationから商品名Temozarの下に市販されており、例えば独特許明細書3231255に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。

【0923】

本発明の組合せ剤において使用するためのさらなるDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、以下の構造式：

【化64】

40



を有するデシタビン(別名Dacogen)である。

【0924】

SuperGen IncおよびMGI Pharma Incは、DNA上のシトシン残基のメチル化を阻止し、

50

遺伝子プロモーターの低メチル化に至り、それにより沈黙遺伝子を再活性化する、DNAメチルトランスフェラーゼの阻害剤であるデシタビン(Dacogen)を開発している。デシタビン/Dacogenは、インビトロで広範な悪性細胞に対して細胞毒性である。それは、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)および骨髄異形成症候群(MDS)に対して顕著な活性を示す。デシタビン/Dacogenは、骨髄異形成症候群(MDS)および二次性MDS(慢性骨髄単球性白血病、難治性貧血、環状鉄芽球を伴う難治性貧血、過剰な芽球を伴う難治性貧血および形質転換した(in transformation)過剰な芽球を伴う難治性貧血)の処置に適用される。

【0925】

デシタビン/Dacogenは、デオキシシチジン(2'-デオキシ-5-アザシチジンのベーターD-アノマー)のアナログである。それは、デオキシシチジンと、ピリミジン環窒素の5位が窒素で置換されている点で異なる。デシタビンは、デオキシリボースを含み、リボース糖を含むPharmion Corpの5-アザシチジン(Vidaza)である関連アナログとは対照的である。デシタビンは、それ故に、デオキシヌクレオシドであり、RNAではなくDNAに取り込まれ、RNAに取り込まれる5-アザシチジンとは対照的である。デシタビンおよび5-アザシチジンは、ピリミジン環の5位の修飾により、シトシンアラビノシドおよびゲムシタビンのような他のピリミジンアナログと異なる。後者の医薬には存在しないこの明瞭な特性が、DNAメチルトランスフェラーゼの阻害を担う。ピリミジン環の5位に修飾を有する、さらなるアナログであるシュードイソシチジンおよび5-フルオロ-2'-デオキシシチジンも脱メチル化を阻害する。

【0926】

デシタビン/Dacogenは、処置サイクルとして、6週毎に3日日間、8時間毎に3時間にわたる15mg/m²でまたはサイクルとして1週または2週毎のいずれかでの通常20mg/m²/日で送達される1時間輸液の毎日投与スケジュールで投与される。

【0927】

毒性投与量で、デシタビン/Dacogenは白血球減少、血小板減少症および体重減少を生じる。デシタビンの主毒性は骨髄抑制であり、これは投与量および治療期間に比例する。効果は高投与量(>200mg/m²/日)で増強され、そして骨髄抑制は他の細胞毒性剤の併用投与で増強される。好中球減少性感染および骨髄抑制の他の合併症は致命的であることが証明されている。非血液学的副作用は悪心、嘔吐、粘膜炎および脱毛症を含む。

【0928】

デシタビン/Dacogenおよび他のそのアナログはSuperGen IncのUS03432549およびさらhにWO006/017278およびWO2006/037024に概説の通り製造できる。

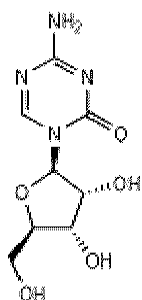
【0929】

本発明の組合せ剤において使用するためのさらなるDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、sc投与される低メチル化剤およびDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤であるアザシチジン(別名5-アザシチジン、5-アザシチジンまたはVidaza)である。それは、難治性貧血(RA)または環状鉄芽球を伴うRA、過剰な芽球を伴うRA、形質転換した過剰な芽球を伴うRAおよび慢性骨髄単球性白血病を含む、全骨髄異形成症候群(MDS)サブタイプの処置に適用される。

【0930】

5-アザシチジン(Vidaza)は、MDS処置のために1日2回皮下でまたはiv経路投与を介して投与される。

【化 65】



【0931】

10

それは、Ceskoslovenska Akademie VedのDE 1 9 2 2 7 0 2、GB 1 2 2 7 6 9 1 およびFR 2 0 0 8 0 4 8 およびPharmionのWO 2 0 0 4 0 8 2 6 1 8、WO 2 0 0 4 0 8 2 6 1 9 およびWO 2 0 0 4 0 8 2 8 2 2 に記載の通り、およびそれに準じた方法で製造できる。

【0932】

薬量学：DNAメチル化剤(例えばテモゾロミド)は、体表面積平方メートル辺り0.5～2.5 mg(mg/m²)、特に約1.3 mg/m²の投与量で投与できる。これらの投与量は、例えば、処置コースあたり1回、2回またはそれ以上で投与してよく、それを、例えば7日、14日、21日または28日毎に繰り返してよい。

【0933】

20

19. プロテアソーム阻害剤

定義：ここで使用する用語“プロテアソーム阻害剤”は、細胞周期に関連するような多くの短命生物学的過程の半減期を直接的または間接的に妨害する、中断する、遮断する、調節するまたは阻害する化合物を意味する。本用語は、それ故、プロテアソーム(他の細胞性タンパク質のターノオーバーに関与する大タンパク質複合体)の作用を遮断する化合物を包含する。本用語はまた、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を包含する。

【0934】

30

生物学的活性：ここに記載の通り1個以上の薬理学的作用を介して作用するプロテアソーム阻害剤は、好適な抗癌剤として同定されている。

【0935】

技術的背景：他のクラスの抗癌剤はプロテアソーム阻害剤である。プロテアソームは、細胞周期に関連するような多くの短命生物学的過程の半減期を制御する。それ故に、プロテアソーム機能不全は、細胞周期の異常な制御および未制御細胞増殖に至り得る。

【0936】

細胞周期は、正および負両方のシグナルにより制御される。正常細胞において、プロテアソームは、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤のような細胞周期を阻害するタンパク質を破壊する。プロテアソーム機能の阻害は、細胞周期停止および細胞死を引き起こす。腫瘍細胞は、一部はそれらが急速に分裂しているため、および一部は、それらの正常制御経路の多くが破壊されているため、正常細胞よりもこの作用に感受性である。正常および癌細胞のプロテアソーム阻害に対する異なる応答の機構は完全には理解されていない。包括的に、癌細胞はプロテアソーム阻害剤により感受性であり、その結果、これらの阻害剤はある種の癌に有効な処置であり得る。

40

【0937】

一つのそのようなプロテアソーム阻害剤は、化学名[(1R)-3-メチル-1-[[[(2S)-1-オキソ-3-フェニル-2-[(ピラジニルカルボニル)アミノ]プロピル]アミノ]ブチル]-ボロン酸を有するボルテゾミブ(bortezomib)である。ボルテゾミブは、プロテアソームの触媒部位内の重要なアミノ酸、すなわちスレオニンと特異的に相互作用する。

50

ボルテゾミブは、多発性骨髄腫およびまた、白血病およびリンパ腫、および前立腺、膵臓および結腸直腸癌腫を含む多くの他の癌の処置にも使用されている。加えてベルケイドは非ホジキンリンパ腫の処置に有用である。

【0938】

問題点：ボルテゾミブの最も一般的な副作用は、悪心、疲労、下痢、便秘、血小板数減少、発熱、嘔吐、および食欲低下である。ボルテゾミブはまた末梢ニューロパシーを引き起こし得る。

それ故に、患者への有害な毒性副作用の可能性を減らすための低用量を使用する手段の提供が必要である。

【0939】

選択物および特異的態様：本発明に従い使用するための好ましいプロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブを含む。ボルテゾミブは、例えばMillennium Pharmaceuticals Incから商品名ベルケイドの下に市販されており、例えばPCT特許明細書WO 96/13266に記載の通り、またはそれに準じた方法により製造し得る。

【0940】

薬量学：プロテアソーム阻害剤(例えばボルテゾミブ)は、例えば100～200mg/m²の投与量で投与できる。これらの投与量は、例えば、処置コースあたり1回、2回またはそれ以上で投与してよく、それを、例えば7日、14日、21日または28日毎に繰り返してよい。

【0941】

抗生物質ブレオマイシンもまた本発明に従う抗癌剤として、細胞毒性剤として使用できる。

【0942】

20. オーロラ阻害剤

本発明の一つの態様において、補助的化合物はオーロラキナーゼの阻害剤である。本発明の組合せ剤において補助剤として使用するのに好ましいオーロラ阻害剤は、ここで定義の式(I')の化合物である。しかしながら、本発明の組合せ剤で使用するためのオーロラ阻害剤は、以下にさらに詳述する補助的オーロラ阻害剤を含む。それ故に、本発明の組合せ剤は、2種以上のここで定義の式(I')の化合物を含み(または本質的にこれらから成り)得る。

【0943】

ここで定義の式(I')のオーロラ阻害剤に加えて、本発明の組合せ剤は1個以上の補助的オーロラ阻害剤またはモジュレーターを含み得る。このような補助的オーロラ阻害剤またはモジュレーターは、ここに記載の種々のオーロラ阻害剤から選択してよく、好ましい補助的オーロラ阻害剤は以下に詳述する。

【0944】

定義：ここで使用する用語“オーロラキナーゼ阻害剤”(または単に“オーロラ阻害剤”)は、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む、ここに記載のオーロラキナーゼアイソフォームA、Bおよび/またはCの何らかの活性を阻害または調節する化合物を意味する。

【0945】

ここで使用する用語“補助的オーロラ阻害剤”は、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む、オーロラキナーゼアイソフォームA、Bおよび/またはCのいずれかの活性阻害または調節し、ここに定義の式(I')の構造に従わない化合物を意味する。

10

20

30

40

50

【0946】

技術的背景：オーロラキナーゼは、細胞周期の制御におよび特に細胞性有糸分裂において役割を有する(それらは、細胞周期の有糸分裂期に重要な役割を有する)。それ故に、オーロラキナーゼ阻害剤は、癌のような増殖、アポトーシスまたは分化の障害が存在する疾患の処置への適用が判明し得る。特に有糸分裂およびまたは紡錘体異常を伴う腫瘍は、特にオーロラキナーゼ阻害剤に感受性であり得る。

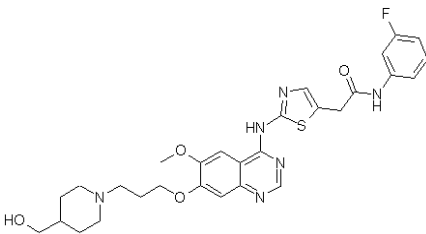
【0947】

オーロラキナーゼの阻害は、有糸分裂過程を実質的に破壊し、オーロラAの阻害により初期有糸分裂効果およびオーロラBの阻害により細胞質分裂の後期異常をもたらすことが示されている。オーロラキナーゼ阻害剤と、有糸分裂または細胞周期チェックポイントを活性化、妨害または調節する医薬との組合せは、細胞を細胞毒性効果に感受性とし、有益組合せ効果が観察される(Anand S, Penrhyn-Lowe S, Venkitaraman AR. Cancer Cell. 2003 Jan;3(1):51-62)。この文脈内で、オーロラキナーゼ阻害剤とタキサン、エポチロンまたはビンカアルカロイドの組合せ剤が有益である。特定のタキサン、エポチロンおよびビンカアルカロイドはここに記載する。

【0948】

補助的オーロラキナーゼ阻害剤の例は、AZD1152、MK0457(VX680)、PHA-739358、MLN-8054、MP-235、特にMK0457(VX680)、PHA-739358、MLN-8054、MP-235を含む。AZD1152は臨床評価中である。AZD1152は、血漿中で急速に活性成分部分AZD1152-HQPAに変わるプロドラッグである(AZD-1152ヒドロキシーQPA、構造を以下に示す)。進行性固体悪性腫瘍患者での初期試験において、AZD1152は、毎週2時間の輸液として投与され、p53非依存性細胞性多核細胞化および倍数性を誘発し、アポトーシスに至る。これらの初期試験は、好中球減少症が用量規制毒性であることを示す(ASCO 2006)。

【化66】

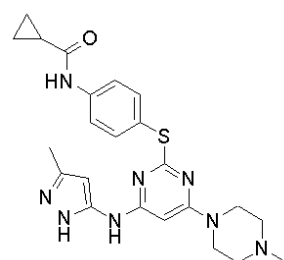


AZD1152およびAZD1152-HQPAは、WO 02/00649に記載の通りまたはそれに準じた方法により製造し得る。

【0949】

MK0457(VX-680)は臨床評価中である。MK0457は、難治性悪性腫瘍患者に28日毎の連続5日間輸液として投与されている。これらの初期試験は、好中球減少症が用量規制毒性であることを示す(ASCO 2006)。

【化67】



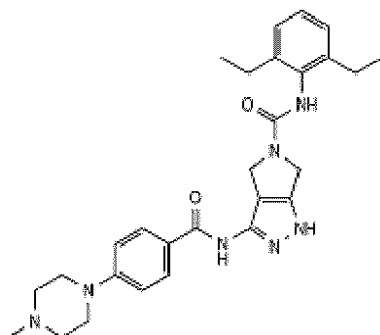
MK0457は、Harrington et al, Nat Med. 2004 Mar;10(3):262-7およびWO 02/057259、WO 02/059111、WO 02/059112、WO 02/062789、WO 02/068415、WO 02/066461、WO 02/050065、WO 02/050066および特にWO 2004/000833に記載の通り、およびそれに準

じた方法により製造し得る。

【0950】

構造を以下に示すPHA-739358は、現在、Nerviano Medical Sciences Srlにより、多施設フェーズ1投与量増加臨床試験で評価中である。

【化68】



10

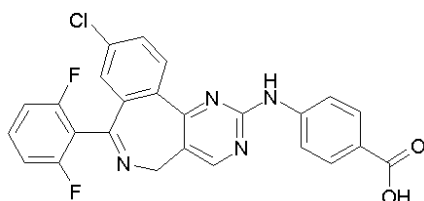
PHA-739358は、Fancelli et al, Journal of Medicinal Chemistry (2005), 48(8), 3080-3084およびWO 02/12242に記載の通り、およびそれに準じた方法により製造し得る。

【0951】

化学名が4-[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ベンゾ[c]ピリミド[4,5-e]アゼピン-2-イルアミノ]-安息香酸であるMLN-8054(構造は下記)は、現在、リンパ腫を含む難治性固形腫瘍の患者での多施設フェーズ1投与量増加臨床試験で評価中である。

20

【化69】



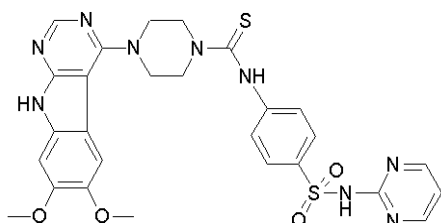
MLN-8054は、WO 2005/111039に記載の通り、およびそれに準じた方法により製造し得る。

30

【0952】

SuperGenは、2006年4月のMontigenの獲得に続き、膵臓癌を含む種々の癌の処置の可能性について、MP-235(HPK-62)(4-(6,7-ジメトキシ-9H-1,3,9-トリアザフルオレン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボチオニック酸[4-(ピリミジン-2-イルスルファモイル)-フェニル]-アミド(構造を示す)を含む、アポトーシスを誘発し、細胞分裂を阻止する一連の小分子オーロラ-2キナーゼ阻害剤について治験している。MP-23は、WO 2005/037825に記載の通り、およびそれに準じた方法により製造し得る。

【化70】



40

【0953】

さらなるオーロラ化合物は、さらなる式(I')の化合物、さらなる式(I'')の化合物およびまたWO 2005/002552(PCT/GB 2004/002824)の式(I)において記載のものを含む、ここで記載のものを含む。WO 2005/002552は、引

50

用により本明細書に包含し、式(I)の化合物への関連は其中で説明されている。

【0954】

21. H s p 9 0 阻害剤

定義：ここで使用する用語 H s p 9 0 阻害剤は、ここに記載の熱ショックタンパク質 9 0 の活性を阻害または調節する化合物を意味する。

【0955】

技術的背景：熱、毒素、照射、感染、炎症、および酸化剤を含む細胞性ストレスに応答して、全細胞は、共通の一連の熱ショックタンパク質(H s p s)を産生する(Macario & de Macario 2000)。ほとんどの熱ショックタンパク質は分子シャペロンとして作用する。シャペロンは、折り畳みの中間段階でタンパク質に結合し、安定化して、タンパク質がその機能的状態に折りたたまれることを可能にする。H s p 9 0 ま、正常条件下で、最も豊富な細胞質 H s p である。2 種の H s p 9 0 のヒトアイソフォーム、主形態 H s p 9 0 α および副形態 H s p 9 0 β がある。H s p 9 0 は、折り畳みの後期段階でタンパク質に結合し、そのタンパク質基質のほとんどがシグナル伝達に関与する点で、他の H s p s と区別される。H s p 9 0 の N 末端ポケットでの A T P 結合が加水分解されることが示されている。この A T P a s e 活性は、クライアントタンパク質の構造変化を可能にするのに必要な H s p 9 0 の構造変化をもたらす。

【0956】

H s p 9 0 の活性化は、種々の他のシャペロンタンパク質との相互作用を介してさらに制御され、H s p 7 0、H i p、H o p、p 2 3、および p 5 0 c d c 3 7 を含む他のシャペロンとの複合体で単離できる。多くの他のコシャペロンタンパク質もまた H s p 9 0 に結合することが証明されている。H s p 9 0 が、正常細胞における“潜在的”複合体とは逆に、腫瘍細胞において主に“活性化”マルチシャペロン複体内でみられるとのいくつかの証拠もある。

【0957】

癌表現型と関連する遺伝的不安定性が、非天然または変異タンパク質の産生の増加に至る。ユビキチン経路もまた、非天然またはミスフォールドタンパク質から、これらの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り、細胞を保護する。変異タンパク質は、本来天然ではなく、それ故、構造不安定性を示し、そしてシャペロン系に対する増加した要求を示す可能性がある(Giannini et al., Mol Cell Biol. 2004;24(13):5667-76)。

【0958】

報告されている H s p 9 0 クライアントタンパク質の数は現在 1 0 0 を超える。そのクライアントタンパク質の多くが細胞シグナリング増殖および生存に関与するため、H s p 9 0 は、腫瘍学標的として主に興味の対象となっている。細胞増殖および生存に関与する H s p 9 0 タンパク質キナーゼクライアントタンパク質は、以下を含む；細胞性 S r c (c - S r c)、E r b B 2 (H e r 2 / n e u)、ポロ様キナーゼ (P l k s)、A k t (P K B)、c - R a f、B - R A F、M e k、上皮細胞増殖因子受容体 (E G F R)、F M S 様チロシンキナーゼ 3 (F L T 3)、c - m e t、C d k 1、C d k 2、C d k 4、および C d k 6、W e e - 1、変異 p 5 3、低酸素症誘導型因子 1 α (H I F - 1 α)。

【0959】

H s p 9 0 阻害剤の例は、ハービマイシン、ゲルダナマイシン (G A)、17-AAG、例えば Kos-953 および CNF-1010、17-DMAG (Kos-1022)、CNF-2024 (経口プリン)、および IPI-504、特に 17-AAG、例えば Kos-953 および CNF-1010、17-DMAG (Kos-1022)、CNF-2024、および IPI-504 を含む。好ましい化合物は、ゲルダナマイシンアナログ、例えば 17-AAG、例えば Kos-953 および CNF-1010、17-DMAG (Kos-1022)、および IPI-504 である。

【0960】

アンサマイシン抗生物質ハービマイシン、ゲルダナマイシン (G A) および 1 7 - アリルアミノ - 1 7 - デスメトキシゲルダナマイシン (17-AAG) は、A T P の結合を遮断し、成熟複合体への変換を阻止する A T P 結合部位阻害剤である (Grenert et. al., 1997. J Biol

10

20

30

40

50

Chem., 272:23834-23850)。H s p 9 0 が遍在性に発現されるにもかかわらず、G A およびそのアナログは、正常細胞株に比して、腫瘍由来のH s p 9 0 に高い結合親和性を有する(Kamal et. al., Nature 2003;425:407-410)。G A はまた異種移植片マウスモデルにおいて、腫瘍細胞において強力な細胞毒性活性を示し、高濃度で腫瘍内に隠れる(Brazidec J. Med. Chem. 2004, 47, 3865-3873)。さらにH s p 9 0 のA T P - a s e 活性は癌細胞で増加しており、これらの細胞における増加したレベルのストレスの指標である。H s p 9 0 遺伝子増幅はまた癌の後期段階で起こることも報告されている(Jolly and Morimoto JNCI Vol. 92, No. 19, 1564-1572, 2000)。

【0961】

17-AAG(NSC-330507、17-アリルアミノゲルダナマイシン)は、ゲルダナマイシンの注射可能半合成誘導体であり、メリーランド大学で同定され、癌の処置の可能性について、Kosan Biosciencesにより、National Cancer Institute (NCI)およびUK Institute of Cancer Researchと協同で開発されているH s p 9 0 のポリケチド阻害剤である。17-AAGの試験は黒色腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫(NHL)およびホジキンリンパ腫(HL)でおよびイマチニブ(q v)との組合せ治療として慢性骨髄性白血病(CML)で始まっている。

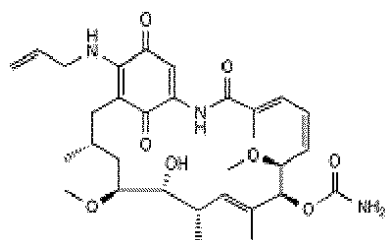
10

【0962】

17-AAGの構造を以下に概説する。それは、W O 0 2 / 3 6 5 7 4 に記載の通り、およびその記載に準じる方法により製造できる。

【化71】

20



【0963】

KOS-953は、元の製剤で使用したDMSO卵レシチン媒体を、患者耐容性を改善し、より安定性を提供する目的で置き換えた、Kosanにより開発された17-AAG製剤である。これは、W O 2 0 0 5 / 1 1 0 3 9 8 に記載の通り、およびその記載に準じる方法により製造できる。

30

【0964】

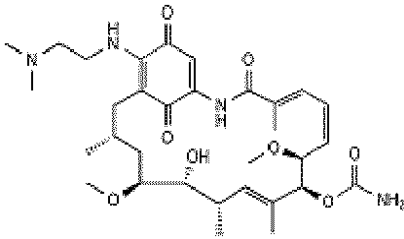
Conformaは、癌のiv処置の可能性について17-AAG(q v)の、無有機溶媒脂質ベースの製剤であるCNF-1010を開発している。これはW O 0 3 / 0 2 6 5 7 1、W O 0 2 / 0 6 9 9 0 0 およびW O 2 0 0 6 / 0 5 0 3 3 3 に記載の通り、およびその記載に準じる方法により製造できる。17-AAGの経口製剤は、ConformaのU S 2 0 0 6 / 0 0 6 7 9 5 3 に記載されている。

【0965】

17-DMAG(17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシンヒドロクロライド、NSC-707545; 構造を示す)は、17-AAG(q v)のアナログである。それは水溶性ゲルダナマイシン誘導体であり、進行性固形腫瘍について治験中である。Kosanは、National Cancer Institute(NCI)の許可の下、固形腫瘍の処置の可能性について、KOS-1022(17-DMAG)のiv製剤を開発中である。Kosanはまた、同じ適応症でKOS-1022(q v)の経口製剤を開発中である。

40

【化 7 2】



それはWO 03 / 013430に記載の通り、およびその記載に準じる方法により製造できる。

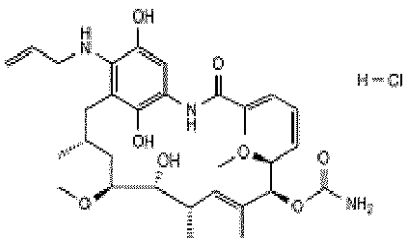
【0966】

Infinityは、癌の処置の可能性について、iv投与のための水性製剤に可溶性である17-AG(qv)のさらなるアナログであるHsp90阻害剤IPI-504を開発している。Infinityは、IPI-504の試験を多発性骨髄腫(MM)、および消化器間質性腫瘍(GIST)で開始しており、本化合物は他の血液学的癌および固形腫瘍への可能性を有する。

【0967】

18,21-ジデヒドロ-17-デメトキシ-18,21-ジデオキソ-18,21-ジヒドロキシ-17-(2-プロペニルアミノ)-ゲルダナマイシン塩酸塩と呼ばれる17-AGの還元形態、IPI-504の構造を以下に示す。それは、WO 2005 / 063714に記載の通り、およびその記載に準じる方法により製造できる。

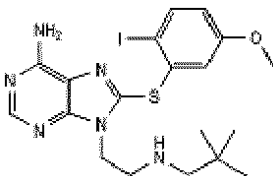
【化 7 3】



【0968】

Conforma Therapeuticsは、癌の処置の可能性について、合成経口Hsp90阻害剤であるCNF-2024を開発している。CNF-202は経口プリンアナログである。

【化 7 4】



それは、J Med Chem(2006)49:817-828に記載の通り製造できる。

【0969】

22. チェックポイントターゲティング剤

細胞増殖周期は、細胞が最初にその染色体を複製し、次いで細胞分裂または細胞質分裂を受ける、複雑な過程である。この周期の種々の段階で、全ての適当な事象が起こるまでさらなるサイクルの進行を阻止するための機構が存在する。これは、それが必要な連続的方法でサイクルを介して進行するため、細胞のDNAの完全性を確実にする。一つのこのようなチェックポイントが有糸分裂で起こることが知られている。これは有糸分裂または紡錘体チェックポイントと種々に呼ばれる。細胞は、このチェックポイントで全染色体がそれらの中心体を介して適切に有糸分裂紡錘体に結合するまで保持される。このチェックポイントの異常は、癌細胞で典型的である娘細胞における正倍数体表現型または染色体アンバランスに至る。いくつかの癌治療は、このチェックポイントを破壊し、染色体誤整列または早発性細胞質分裂を引き起こし、腫瘍細胞の優先的な死をもたらすチェックポイ

10

20

30

40

50

ントの活性化により作用することが知られている。例えばタキサンおよびエポチロンは、正常紡錘体収縮過程を阻止する、紡錘体微小管の安定化を引き起こすクラスの医薬である。ビンカアルカロイドは、微小管における主要タンパク質であるチューブリン上の作用を介して紡錘体形成を阻止するように作用する他のクラスの医薬である。白金化合物および5-FUのようなヌクレオシドアナログを含む、DNA損傷または破壊されたDNA複製を引き起こす医薬は、チェックポイントでの細胞停止およびその後の細胞死をもたらす。それ故、それらは、その治療的作用に機能的チェックポイントを必要とする。

【0970】

オーロラキナーゼは、細胞周期の有糸分裂期に重要な役割を有する。オーロラキナーゼの阻害は、有糸分裂過程を実質的に破壊し、オーロラAの阻害により初期有糸分裂効果およびオーロラBの阻害により細胞質分裂の後期異常をもたらすことが示されている。オーロラキナーゼ阻害剤有糸分裂または細胞周期チェックポイントを活性化、妨害または調節する医薬との組合せは細胞を細胞毒性効果に感受性とし、有益組合せ効果が観察されと考えられている(Anand S, Penrhyn-Lowe S, Venkitaraman AR. Cancer Cell. 2003 Jan;3(1):51-62)この文脈内で、オーロラキナーゼ阻害剤とタキサン、エポチロンまたはビンカアルカロイドの組合せ剤が有益である。特定のタキサン、エポチロンおよびビンカアルカロイドはここに記載する。

【0971】

さらなるチェックポイントターゲティング剤は、チェックポイントでの細胞停止およびその後の細胞死をもたらす、DNA損傷または破壊されたDNA複製を引き起こす、白金化合物および5-FUのようなヌクレオシドアナログを含む。この文脈内でオーロラキナーゼ阻害剤と白金化合物およびヌクレオシドアナログの組合せは、それらが、細胞毒性効果に対して細胞を感作するため、有益であると期待される。特定の白金化合物およびヌクレオシドアナログはここに記載する。

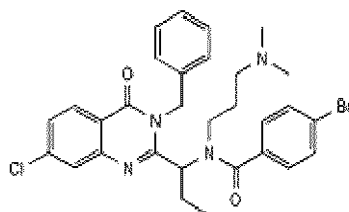
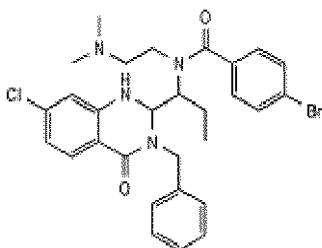
【0972】

細胞周期チェックポイントを活性化、妨害または調節し、本発明のオーロラ阻害剤との組合せで特に有益であることがまた期待される、さらなるチェックポイントターゲティング剤は、ポロ様キナーゼ阻害剤(P1ks)、CHKキナーゼ阻害剤、BUBキナーゼファミリー阻害剤およびカイネシン阻害剤を含む。ポロ様キナーゼは、M期中の細胞周期進行の重要なレギュレーターである。P1ksは有糸分裂紡錘体装置の集合、およびCDK/サイクリン複合体の活性化に関与する。P1k1は、Cdc25Cのリン酸化および活性化を介してCDKのチロシン脱リン酸化を制御する。次に、CDK1活性化は、紡錘体形成およびM期への侵入をもたらす。Chk1およびChk2のようなチェックポイントキナーゼの重要性はここに記載する。

【0973】

有糸分裂チェックポイントの妨害に作用し、それ故、本発明の化合物と有益に組合せ得る他の開発中の医薬は、ポロ様キナーゼ阻害剤(例えばBI-2536)、CHKキナーゼ阻害剤(例えばイロフルベン(CHK2阻害剤)、7-ヒドロキシスタウロスポリン(UCN-01、CHK1およびPKC両方の阻害剤)およびPD-321852)、BUBキナーゼファミリーの阻害剤、およびカイネシン阻害剤(別名有糸分裂カイネシン紡錘体タンパク質(KSP)阻害剤)、例えばCK0106023、CK-0060339およびSB-743921(構造を下記に示す)を含む。

【化75】

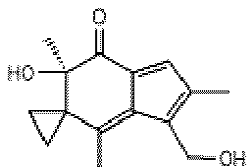


CK0106023、CK-0060339およびSB-743921は、WO 01 / 30768およびWO 01 / 98278に記載の通りおよびそれに準じた方法で、製造および使用できる。

【0974】

CHKキナーゼ阻害剤はイロフルベン、UCN-01およびPD-321852を含む。イロフルベン(構造を示す)は、卵巣、前立腺、肝細胞性、乳房、肺および結腸癌、および神経膠腫を含む難治性および再発腫瘍の処置の可能性のための、*Omphalotus illudens*マッシュルームからの毒素であるilludin S由来の半合成化合物である。これは、WO 98 / 05669に記載の通り、およびそれに準じた方法で合成できる。

【化76】

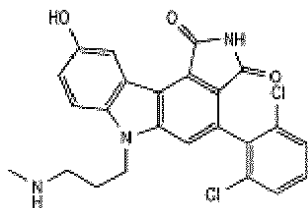


10

【0975】

PD-321852、チェックポイントキナーゼChk I阻害剤(構造を示す)は、癌の治療の可能性についてPfizerにより治験されている。

【化77】



20

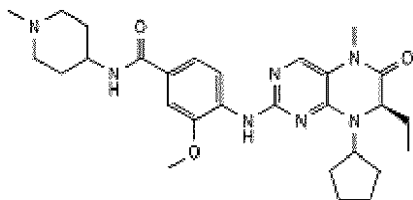
それは、WO 01 / 53274、WO 01 / 53268および特にWO 03 / 091255に記載の通りまたはそれに準じた方法で、製造および使用できる。

【0976】

固形腫瘍の処置の可能性のある、セリンスレオニンキナーゼポロ様キナーゼ-1 (PLK-1) 阻害剤である、BI-2536(構造を以下に示す)。それは、WO 2004 / 076454、WO 2006 / 018220、WO 2006 / 018221およびWO 2006 / 018222に記載の通りまたはそれに準じた方法で、製造および使用できる。

30

【化78】



【0977】

加えて、G2/M期で細胞を停止させるチェックポイントターゲティング剤もまた、類似の有益な効果を得るために、本発明のオーロラキナーゼ阻害剤と組合せ得る。それ故、白金化合物およびCDK阻害剤は、それ故、本発明の組合せ剤との組合せにおいて有益であることが期待され、それ故さらなるチェックポイントターゲティング剤である。特定の白金化合物およびCDK阻害剤はここに記載する。

40

【0978】

それ故に本発明に従い使用するためのチェックポイントターゲティング剤の例は、白金化合物、ヌクレオシドアナログ、CDK阻害剤、タキサン、ビンカアルカロイド、ポロ様キナーゼ阻害剤、CHKキナーゼ阻害剤、BUBキナーゼファミリー阻害剤およびカインシン阻害剤、特に白金化合物、ヌクレオシドアナログ、タキサンおよびビンカアルカロイド、より具体的にタキサンおよびビンカアルカロイドのような、有糸分裂チェックポイント

50

トを標的とするチェックポイントターゲティング剤を含む。特定の本発明の組合せ剤は、シスプラチンまたはビンブラスチンまたはタキソールまたは5FU、特にタキソールを含む。

【0979】

23. DNA修復阻害剤

DNA修復阻害剤はPARP阻害剤を含む。

【0980】

定義：用語“PARP阻害剤”は、ここで、上記の通り、イオン性、塩、溶媒和物、異性体、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体およびその被保護形態(好ましくはその塩または互変異性体または異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物、およびより好ましくは、その塩または互変異性体またはN-オキシドまたは溶媒和物)を含む、ポリアデノシンジホスフェートルボース(ポリ(ADP-リボース))核酵素のファミリーの活性を阻害または調節する化合物を定義するために使用する。それらはまた“DNA修復阻害剤”と呼び得る。

【0981】

生物学的活性：PARP阻害剤は化学増感剤(例えば抗癌治療後のDNA修復を阻止することによる)としての役割を有し、抗癌処置に対する包括的患者応答の増強に役割を有し得る。PARP阻害剤はまた、腫瘍がDNA修復に内因性の欠損を有する患者における抗癌剤として孤立して作用し得る。

【0982】

技術的背景：PARP酵素は、200を超えるADP-リボース単位から成り得る分枝ポリマーであるポリ(ADP-リボース)を合成する。ポリ(ADP-リボース)のタンパク質アクセプターは、DNA完全性の維持に直接的または間接的に関与する。それらは、ヒストン、トポイソメラーゼ、DNAおよびRNAポリメラーゼ、DNAリガーゼ、およびCa²⁺およびMg²⁺依存性エンドヌクレアーゼを含む。PARPタンパク質は多くの組織で高レベルに、最も顕著に免疫系、心臓、脳および生殖系細胞で発現される。正常生理学的条件下、PARP活性はほとんどない。しかしながら、DNA損傷は、500倍までのPARPの即時の活性化を引き起こす。

【0983】

PARPは、損傷DNAフラグメントにより活性化され、活性化されると、100までのADP-リボース単位の、ヒストンおよびPARP自体を含む種々の核タンパク質への結合を触媒する。3-アミノベンズアミドのようなPARP阻害剤は、例えば、過酸化水素または電離放射線に応答して総括的DNA修復に影響する。DNA鎖破壊修復におけるPARPの中心的役割は、とりわけ電離放射線により直接的、または、メチル化剤、とりわけテモゾロミド、トポイソメラーゼI阻害剤およびシスプラチンおよびブレオマイシンのような他の化学療法剤により誘導されたDNA損傷部の酵素的修復後間接的に、よく確立される。ノックアウトマウス、トランスドミナント阻害モデル(DNA-結合ドメインの過剰発現)、アンチセンスおよび小分子量阻害剤を使用した種々の試験が、DNA損傷導入後の修復および細胞生存におけるPARPの役割を証明している。PARP酵素活性の阻害は、DNA傷害処置に対する腫瘍細胞の感受性を増強するはずである。

【0984】

PARP阻害剤は、放射線感作(低酸素)腫瘍細胞に有効であり、腫瘍細胞が照射治療後の潜在的致死およびDNAの致死下の損傷から回復することを、おそらく、DNA鎖破壊の再結合を阻止し、いくつかのDNA損傷シグナリング経路に影響することにより、妨害する。PARP阻害剤は癌処置に使用されている。最近のこの分野の総合的なレビューがLi and Zhang in IDrugs 2001, 4(7):804により刊行されている。

【0985】

選択物および特異的態様：本発明に従い使用するための好ましいPARP阻害剤は、Bayerから入手可能なベンダムスチン(5-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-1-メチル-2-ベンゾイミダゾール酪酸または α -[1-メチル-5-[ビス(.ベータ.-クロロエチル)

アミノ]-2-ベンゾイミダゾリル]酪酸)、Inotek PharmaceuticalsのINO-1001(Pardex)、BiPar SciencesのBSI-201、PfizerからのAG-014699、および小野薬品のONO-2231(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ネート)を含む。

【0986】

薬量学：PARP阻害剤は、ベンダムスチンについて、21日周期にわたる、30～60分輸液での20-100mg、例えば80-120mg/m² ivの1日投与量により有利に投与される。— 重要なPARP阻害剤は、転移黒色腫におけるフェーズIII組合せ臨床試験中であるPfizer製品である。それは、21日投与サイクルで1～5日に静脈内投与される？

10

【0987】

24. G-タンパク質共役受容体(GPCR)の阻害剤

好ましいGPCRは、アトラセンタン(3-ピロリジンカルボン酸、4-(1,3-ベンゾジオキソ1-5-イル)-1-[2-(ジブチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-(4-メトキシフェニル)-、[2R-(2.アルファ., 3.ベータ., 4.アルファ.)]-)である。Abbott Laboratoriesのアトラセンタンは、前立腺腫瘍処置のための強力なおよび選択的エンドセリンA受容体アンタゴニストである。神経膠腫、乳房腫瘍、肺腫瘍、脳腫瘍、卵巣腫瘍、結腸直腸腫瘍および腎臓腫瘍のような他の癌タイプにおける生物学的活性の証拠がある。

20

【0988】

薬量学：アトラセンタンは、例えば1日10mgの経口投与量で有利に投与される。

【0989】

抗癌剤組合せ剤

本発明の組合せ剤は、2種以上の副化合物を含んでよい。そのような態様において、副化合物は抗癌剤であってよい。加えて、本発明の組合せ剤は2種以上の補助的化合物を含んでよい。そのような態様において、補助的化合物は抗癌剤であり得る。そのような態様において、2種以上の抗癌剤は、カルボプラチン、シスプラチン、タキソール、タキソテール、ゲムシタビン、およびビノレルビンから独立して選択される。好ましくは2種以上のさらなる抗癌剤は、カルボプラチン、タキソールおよびビノレルビン、またはカルボプラチンおよびタキソールである。

30

【0990】

式(I)または(I')の化合物とカルボプラチン、タキソールおよびビノレルビンの組合せ剤または式(I)または(I')の化合物とカルボプラチンおよびタキソールの組合せ剤は、特に非小細胞肺癌の処置に適当である。

【0991】

あるいは、式(I)または(I')の化合物と白金剤、タキソール、タキソテール、ゲムシタビン、ペメトレキセド、マイトマイシン、イホスファミド、ビノレルビン、エルロチニブおよびベバシズマブの組合せ剤または式(I)または(I')の化合物とカルボプラチンおよびタキソールまたはシスプラチンおよびゲムシタビンの組合せ剤は、特に非小細胞肺癌の処置に適当である。

40

【0992】

一つの態様において、2種以上の抗癌剤は、5-FU、ロイコボリン酸、オキサリプラチン、CPT 11、およびベバシズマブから独立して選択される。好ましくは、2種以上の抗癌剤は5-FU、ロイコボリンとCPT 11または5-FU、ロイコボリンとオキサリプラチンである。

【0993】

式(I)または(I')の化合物と5-FU、ロイコボリンおよびCPT 11の組合せ剤または式(I)または(I')の化合物と5-FU、ロイコボリンおよびオキサリプラチンの組合せ剤は特に結腸癌の処置に適当である。加えて、各々ベバシズマブとの、式(I)または(I')の化合物と5-FU、ロイコボリンおよびCPT 11の組合せ剤または式(I)

50

または(I')の化合物と5-FU、ロイコボリンおよびオキサリプラチンの組合せ剤は、特に結腸癌の処置に適當である。

【0994】

一つの態様において、2種以上の抗癌剤は、メトトレキサート、タキサン、アントラサイクリン例えばドキソルビシン、ハーセプチン、ラパチニブ、ペバシズマブ、ミトキサントロン(mitoxantrone)、エポチロン酸、5-FU、およびシクロホスファミドから独立して選択される。他の態様において、2種以上の抗癌剤は、メトトレキサート、タキサン、アントラサイクリン例えばドキソルビシン、ハーセプチン、5-FU、およびシクロホスファミドから独立して選択される。一つの態様において、2種以上の抗癌剤は、タキサン、アントラサイクリン例えばドキソルビシン、ハーセプチン、5-FU、およびシクロホスファミドから独立して選択される。一つの態様において、2種以上の抗癌剤は、5-FU、メトトレキサート、シクロホスファミドおよびドキソルビシンから独立して選択される。好ましくは2種以上の抗癌剤は5-FU、メトトレキサートおよびシクロホスファミドまたは5-FU、ドキソルビシンおよびシクロホスファミドまたはドキソルビシンおよびシクロホスファミドである。

10

【0995】

式(I)または(I')の化合物と5-FU、メトトレキサートおよびシクロホスファミドの組合せ剤、または式(I)または(I')の化合物と5-FU、ドキソルビシンおよびシクロホスファミドの組合せ剤、または式(I)または(I')の化合物とドキソルビシンおよびシクロホスファミドの組合せ剤は、特に乳癌の処置に適當である。

20

【0996】

一つの態様において、2種以上の抗癌剤は、シクロホスファミド、ドキソルビシン(ヒドロキシダウノルビシン)、ビンクリスチン、およびプレドニゾンから独立して選択される。他の態様において、2種以上の抗癌剤は、シクロホスファミド、ドキソルビシン(ヒドロキシダウノルビシン)、ビンクリスチン、ボルテゾミブ、リツキシマブおよびプレドニゾンから独立して選択される。好ましくは2種以上の抗癌剤はシクロホスファミド、ドキソルビシン(ヒドロキシダウノルビシン)、ビンクリスチンおよびプレドニゾン、またはシクロホスファミド、ビンクリスチンおよびプレドニゾンであり、リツキシマブを伴いまたは伴わない。好ましくは2種以上の抗癌剤はシクロホスファミド、ドキソルビシン(ヒドロキシダウノルビシン)、ビンクリスチンおよびプレドニゾン、またはシクロホスファミド、ビンクリスチンおよびプレドニゾンである。

30

【0997】

式(I)または(I')の化合物とシクロホスファミド、ドキソルビシン(ヒドロキシダウノルビシン)、ビンクリスチンおよびプレドニゾンの組合せ剤は、特に非ホジキンリンパ腫(および特に高悪性度非ホジキンリンパ腫)の処置に適當である。式(I)の化合物とシクロホスファミド、ドキソルビシン(ヒドロキシダウノルビシン)、ビンクリスチン、リツキシマブ、およびプレドニゾンの組合せ剤もまた、特に非ホジキンリンパ腫(および特に高悪性度非ホジキンリンパ腫)の処置に適當である。

【0998】

式(I)または(I')の化合物とシクロホスファミド、ビンクリスチンおよびプレドニゾンの組合せ剤は、特に非ホジキンリンパ腫(および特に低悪性度非ホジキンリンパ腫)の処置に解くに適當である。式(I)の化合物とシクロホスファミド、ビンクリスチン、リツキシマブ、およびプレドニゾンの組合せ剤もまた、特に非ホジキンリンパ腫(および特に低悪性度非ホジキンリンパ腫)の処置に特に適當である。

40

【0999】

一つの態様において、2種以上の抗癌剤は、ビンクリスチン、ドキソルビシン、およびデキサメサゾンから独立して選択される。他の態様において、2種以上の抗癌剤は、ビンクリスチン、サリドマイド、ドキソルビシン、ボルテゾミブおよびデキサメサゾンから独立して選択される。好ましくは2種以上の抗癌剤はビンクリスチン、ドキソルビシンおよびデキサメサゾンである。

50

【1000】

式(I)または(I')の化合物とビンクリスチン、ドキソルビシン、サリドマイドおよびデキサメサゾンの組合せ剤は、特に多発性骨髄腫の処置に適當である。加えて、式(I)または(I')の化合物とビンクリスチン、ドキソルビシンおよびデキサメサゾンの組合せ剤は、特に多発性骨髄腫の処置に適當である。

【1001】

一つの態様において、2種以上の抗癌剤は、:(a)フルダラビンおよびrituxamabまたは(b)フルダラビン、アルメンツザマブ(almentuzamab)およびrituxamabから独立して選択される。好ましくは2種以上の抗癌剤はフルダラビンおよびrituxamabである。

【1002】

式(I)または(I')の化合物とフルダラビンおよびrituxamabの組合せ剤は、特に慢性リンパ性白血病の処置に適當である。

【1003】

一つの態様において、本発明の組合せ剤は、所望によりトポイソメラーゼ阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、DNA結合剤、モノクローナル抗体、シグナル伝達阻害剤および微小管阻害剤(チューブリンターゲットティング剤)、例えばシスプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、イリノテカン、フルダラビン、5FU、タキサンおよびマイトマイシンCから選択される2種以上の組合せを除外する。

【1004】

一つの態様において、本発明の組合せ剤は、抗アンドロゲン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDAC)、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤、プロテアソーム阻害剤、DNAメチル化阻害剤およびCDK阻害剤から選択される少なくとも1個の抗癌剤を含む。

【1005】

疾患特異的抗癌剤組合せ剤多発性骨髄腫

特に多発性骨髄腫の処置に適當であるのは、式(I)の化合物と:(a)モノクローナル抗体(例えばインターロイキン6を標的とするもの);(b)プロテアソーム阻害剤(例えばボルテゾミブ);(c)プロテアソーム阻害剤およびコルチコステロイド(例えばベルケイドおよびデキサメサゾン);および(d)コルチコステロイド、アルキル化剤およびレノリダミド(lenolidamide)/サリドマイド(例えばプレドニゾロン酸、メルファランおよびサリドマイド)の組合せ剤である。

【1006】

黒色腫

特に黒色腫の処置に適當であるのは式(I)の化合物と:(a)DNAメチラーゼ阻害剤/低メチル化剤(例えばテモゾロミド);(b)アルキル化剤(例えばダカルバジンまたはホテムスチン);および(c)DNAメチラーゼ阻害剤/低メチル化剤(例えばテモゾロミド)およびDNA修復阻害剤/PARP阻害剤の組合せ剤である。

【1007】

乳癌

特に乳癌の処置に適當であるのは、式(I)の化合物と:(a)モノクローナル抗体(例えばトラスツマブおよびベバシズマブ(bevacizumab));(b)モノクローナル抗体(例えばトラスツマブおよびベバシズマブ(bevacizumab))およびタキサン;および(c)代謝拮抗剤(例えばカペシタビン)およびシグナリング阻害剤(例えばラパチニブ)の組合せ剤である。

【1008】

前立腺癌

特に前立腺癌の処置に適當であるのは、式(I)の化合物とホルモンおよびG-タンパク質共役受容体阻害剤の組合せ剤である。

【1009】

非小細胞肺癌(NSCLC)

10

20

30

40

50

特にNSCLCの処置に適當であるのは、式(I)の化合物と：(a)白金化合物およびタキサン；および(b)白金化合物および代謝拮抗剤の組合せ剤である。

【1010】

特異的本発明の組合せ剤

特定の本発明の組合せ剤は、以下の2種以上の抗癌剤を含む：

癌(および特に急性骨髄性白血病)処置のために、2種以上の抗癌剤はアントラサイクリン酸、Arac(別名シタラビン)、6-メルカプトプリン酸、チオプリン酸、メトトレキサート、ミトキサントロン酸、ダウノルビシン、イダルビシン、ゲムツズマブオゾガマイシン、および顆粒球コロニー刺激因子の2種以上から独立して選択される。加えて、癌(および特に急性骨髄性白血病)処置のために、2種以上の抗癌剤はアントラサイクリン酸、Arac(別名シタラビン)、6-メルカプトプリン酸、メトトレキサート、ミトキサントロン酸、ダウノルビシン、イダルビシン、ゲムツズマブオゾガマイシンおよび顆粒球コロニー刺激因子の2種以上から独立して選択される。あるいは、2種以上の抗癌剤は、アントラサイクリン酸、Arac(別名シタラビン)、ダウノルビシン、イダルビシン、ゲムツズマブオゾガマイシンおよび顆粒球コロニー刺激因子の2種以上から独立して選択され得る。

10

【1011】

癌(および特に乳癌)処置のために、2種以上の抗癌剤はベバシズマブ、タキサン、メトトレキサート、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、タモキシフェン、ドキソルビシン、ハーセプチン、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、エピルビシンおよびカペシタビン、特に5-FU、メトトレキサートおよびシクロホスファミド；5FU、ドキソルビシンおよびシクロホスファミド；またはドキソルビシンおよびシクロホスファミドから独立して選択される。好ましくは、癌(および特に乳癌)処置のために、2種以上の抗癌剤は、タキサン、メトトレキサート、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、タモキシフェン、ドキソルビシン、ハーセプチン、5-フルオロウラシル、シクロホスファミド、エピルビシンおよびカペシタビン、特に5-FU、メトトレキサートおよびシクロホスファミド；5FU、ドキソルビシンおよびシクロホスファミド；またはドキソルビシンおよびシクロホスファミドから独立して選択され得る。

20

【1012】

典型的投与レジメンは以下を含む：

- ・シクロホスファミド、 100 mg/m^2 PO 毎日x14日、ドキソルビシン、 30 mg/m^2 IV1日目&8日目およびフルオロウラシル、 500 mg/m^2 IV1日目&8日目、28日毎、例えば6周期まで反復
- ・シクロホスファミド、 600 mg/m^2 IV 1日目およびドキソルビシン、 60 mg/m^2 IV 1日目、21日毎、例えば4周期まで反復

30

【1013】

癌(および特に慢性リンパ性白血病(CLL))処置のために、2種以上の抗癌剤はアレムツズマブ、クロラムブシル、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン(prednisolone)、フルダラビン、ミトキサントロンおよびリツキシマブ/rituxamab、特にフルダラビンおよびrituxamabから独立して選択される。好ましくは、癌(および特に慢性リンパ性白血病(CLL))処置のために、2種以上の抗癌剤は、クロラムブシル、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン(prednisolone)、フルダラビン、ミトキサントロンおよびリツキシマブ/rituxamabから独立して選択される、特にフルダラビンおよびrituxamabである。

40

【1014】

癌(および特に慢性骨髄性白血病(CML))処置のために、2種以上の抗癌剤はヒドロキシウレア、シタラビン、およびイマチニブから独立して選択される。加えて、癌(および特に慢性骨髄性白血病(CML))処置のために、2種以上の抗癌剤はヒドロキシウレア、シタラビン、インターフェロナーアルファおよびイマチニブから独立して選択される。あ

50

るいは癌(および特に慢性骨髄性白血病(CML))処置のために、2種以上の抗癌剤はヒドロキシウレア、シタラビン、ダサチニブ、ニロチニブおよびイマチニブから独立して選択される。

【1015】

癌(および特に結腸癌処置)のために、2種以上の抗癌剤はセツキシマブ、5-フルオロウラシル、パントズマブ(pantuzumab)、ロイコボリン酸、イリノテカン、オキサリプラチン、ラルチトレキセド(raltirexed)、カペシタビン、ベバシズマブ、オキサリプラチン、CPT 11から独立して選択される。あるいは癌(および特に結腸癌処置)のために、2種以上の抗癌剤はセツキシマブ、5-フルオロウラシル、ロイコボリン酸、イリノテカン、オキサリプラチン、ラルチトレキセド(raltirexed)、カペシタビン、ベバシズマブ、オキサリプラチン、CPT 11、特に5-フルオロウラシル、ロイコボリンおよびCPT 11またはフルオロウラシル、ロイコボリンおよびオキサリプラチンから独立して選択される。

10

【1016】

あるいは、癌(および特に結腸癌処置)のために、2種以上の抗癌剤は5-フルオロウラシル、ロイコボリン酸、イリノテカン、オキサリプラチン、ラルチトレキセド(raltirexed)、カペシタビン、ベバシズマブ、オキサリプラチン、CPT 11およびAvastin、特に5-フルオロウラシル、ロイコボリンおよびCPT 11またはフルオロウラシル、ロイコボリンおよびオキサリプラチンから独立して選択される。

20

【1017】

典型的投与レジメンは以下を含む：

- ・フルオロウラシル、 $400-425\text{ mg/m}^2$ IV 1～5日目およびロイコボリン、 20 mg/m^2 IV 1～5日目、28日毎、例えば6周期反復
- ・イリノテカン、90分にわたる $100-125\text{ mg/m}^2$ IV 1日目、8日目、15日目&22日目、ホリニン酸、 20 mg/m^2 IV 1日目、8日目、15日目&22日目、およびフルオロウラシル、 $400-500\text{ mg/m}^2$ IV 1日目、8日目、15日目&22日目、疾患進行するまで42日毎反復
- ・オキサリプラチン、120分にわたる 500 mL のD5Wで 85 mg/m^2 IV 1日目、ホリニン酸、120分にわたる 200 mg/m^2 IV 1日目&2日目、フルオロウラシル、 400 mg/m^2 IVポーラス、ホリニン酸後、1日目&2日目、次いでフルオロウラシル、22時間にわたり 600 mg/m^2 CIV 1日目&2日目、12日毎、12周期まで反復

30

【1018】

癌(および特に多発性骨髄腫処置)のために、2種以上の抗癌剤はビンクリスチン、ドキソルビシン、サリドマイド、デキサメサゾン、メルファラン、プレドニゾン、シクロホスファミド、エトポシド、パミドロネート、ゾレドロネートおよびボルテゾミブ、特にビンクリスチン、ドキソルビシンおよび、デキサメサゾンから独立して選択される。あるいは、癌(および特に多発性骨髄腫処置)のために、2種以上の抗癌剤はビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメサゾン、メルファラン、プレドニゾン、シクロホスファミド、エトポシド、パミドロネート、ゾレドロネートおよびボルテゾミブ、特にビンクリスチン、ドキソルビシンおよびデキサメサゾンから独立して選択される。

40

【1019】

癌(および特に非ホジキンリンパ腫処置)のために、2種以上の抗癌剤はシクロホスファミド、ドキソルビシン/ヒドロキシダウノルビシン、ビンクリスチン/Onco-TCS(V/O)、プレドニゾン酸、メトトレキサート、シタラビン、ブレオマイシン、エトポシド、リツキシマブ/rituximab、フルダラビン、シスプラチン、およびifosfamide、特にシクロホスファミド、ドキソルビシン(ヒドロキシダウノルビシン)、高悪性度NH Lのためにビンクリスチンおよびプレドニゾンまたは低悪性度NH Lのためにシクロホスファミド、ビンクリスチンおよびプレドニゾンから独立して選択される。

【1020】

50

癌(および特に非小細胞肺癌(N S C L C))処置のために、2種以上の抗癌剤は、ペバシズマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、マイトマイシン、ビンブラスチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビンおよびビノレルビン、とりわけタキソール、ビノレルビンおよびカルボプラチンまたはタキソールおよびカルボプラチンから独立して選択され得る。あるいは癌(および特に非小細胞肺癌(N S C L C))処置のために、2種以上の抗癌剤は、ペバシズマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、ビンブラスチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビンおよびビノレルビンから独立して選択され得る。癌(および特に非小細胞肺癌(N S C L C))処置のために特に好ましいのは、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、マイトマイシン、ビンブラスチン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビンおよびビノレルビン、とりわけタキソール、ビノレルビンおよびカルボプラチンまたはタキソールおよびカルボプラチンから独立して選択される2種以上の抗癌剤である。特に2種以上の抗癌剤は、ゲムシタビンおよびシスプラチンから独立して選択される。

10

【1021】

典型的投与レジメンは、以下を含む：

- ・ゲムシタビン、 1000 mg/m^2 IV 1日目、8日目 & 15日目、およびシスプラチン、 $75-100\text{ mg/m}^2$ IV 1日目、28日毎4-6周期反復
- ・パクリタキセル、3時間にわたる $135-225\text{ mg/m}^2$ IV 1日目およびカルボプラチン、AUC 6.0 IV 1日目、21日毎4-6周期反復
- ・ドセタキセル、 75 mg/m^2 IV 1日目、およびカルボプラチン、AUC 5 または 6 IV 1日目、21日毎4-6周期反復
- ・ドセタキセル、 75 mg/m^2 IV 1日目、およびシスプラチン、 75 mg/m^2 IV 1日目、21日毎4-6周期反復

20

【1022】

癌(および特に卵巣癌)処置のために、2種以上の抗癌剤は白金化合物(例えばシスプラチン、カルボプラチン)、タキソール、ドキソルビシン、リボソームドキソルビシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、メルファランおよびミトキサントロンから独立して選択される。

30

【1023】

癌(および特に前立腺癌)処置のために、2種以上の抗癌剤はミトキサントロン酸、プレドニゾン、ブセレリン酸、ゴセレリン酸、ビカルタミド、ニルタミド、フルタミド、シプロテロン酢酸塩、メゲストロール/メゲストレル、ジエチルスチルボエストロール、ドセタキセル、パクリタキセル、ゾレドロン酸およびタキソテールから独立して選択される。あるいは、癌(および特に前立腺癌)処置のために、2種以上の抗癌剤はミトキサントロン酸、プレドニゾン、ブセレリン酸、ゴセレリン酸、ビカルタミド、ニルタミド、フルタミド、シプロテロン酢酸塩、メゲストロール/メゲストレル、ジエチルスチルボエストロール、ドセタキセル、パクリタキセル、ゾレドロン酸、プレドニゾロンおよびタキソテールから独立して選択される。

40

【1024】

医薬製剤

組合せ剤中の活性化合物(例えば式(I'))の化合物または1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアまたは全てその塩(例えば乳酸塩またはクエン酸塩)を単独で投与することが可能であるが、それらを、本発明の少なくとも1種の活性成分化合物を、1個以上の薬学的に許容される担体、アジュバント、賦形剤、希釈剤、増量剤、緩衝液、安定化剤、防腐剤、平滑剤、または当業者に既知の他の物質および所望により他の治療的または予防医薬；例えば化学療法に関連する副作用のいくつかを減少または軽減する医薬と共に含む、医薬組成物(例えば製剤)の形でそれらを提供するのが好ましい。そのような医薬の具体例は、制吐剤および化学療法関連好中球減少症を予防または期間を短くする

50

医薬および血液細胞または白血球細胞の減少に起因する合併症を予防する医薬、例えばエリスロポエチン(EPO)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、および顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を含む。

【1025】

それ故に、本発明は、さらに、上記で定義の医薬組成物、および上記で定義の式(I)または(I')の化合物または1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアまたは乳酸塩またはクエン酸塩のような全てのその塩と、ここに記載の1個以上の薬学的に許容される担体、賦形剤、緩衝液、アジュバント、安定化剤、または他の物質を混合することを含む、そのような医薬組成物の製造方法を提供する。

10

【1026】

ここで使用する用語“薬学的に許容される”は、合理的な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／危険比を伴い、過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答、または他の問題もしくは合併症無し、対象(例えばヒト)組織と接触させて使用するのに適当な、化合物、物質、組成物、および／または投与形態に関する。核担体、賦形剤などもまた、製剤中の他の成分と適合性である点で“許容”されなければならない。

【1027】

従って、さらなる局面において、本発明は、医薬組成物の形の、ここに定義の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの乳酸塩またはクエン酸塩またはそれらの混合物を含む、組合せ剤を提供する。

20

【1028】

本医薬組成物は、経口、非経腸、局所、鼻腔内、眼、耳、直腸、腔内、または経皮投与に適する任意の形であり得る。組成物が非経腸投与を意図するとき、それらは、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下投与用に、または注射、輸液または他の送達手段による標的臓器または組織への直接送達のために製剤し得る。送達はボラス注射、短時間輸液または長時間輸液によるものであり得て、受動送達または適当な輸液ポンプの利用を介するものであってよい。

【1029】

非経腸投与に適する医薬製剤は、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤および製剤を意図されるレシピエントの血液との等張にする溶質を含み得る水性および非水性滅菌注射溶液；および懸濁化剤および濃化剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁液を含む。これらの例は、R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230に記載されている。加えて、それらは、共溶媒、有機溶媒混合物、シクロデキストリン包摂剤、乳化剤(エマルジョン製剤の形成および安定化のため)、リポソーム形成用リポソーム成分、重合ゲル形成用ゲル化可能(gellable)ポリマー、凍結乾燥保護剤および、とりわけ活性成分を可溶性形態で安定化するためのおよび製剤を意図するレシピエントの血液と等張にするための薬剤の組合せを含み得る。本製剤は、単位投与量または複数回投与量容器、例えば密閉アンプルおよびバイアルに提示してよく、使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを必要とする、フリーズ・ドライ(凍結乾燥)条件で貯蔵し得る。

30

40

【1030】

イオン化可能な医薬分子は、本医薬のpKaが製剤pH値から十分に離れているならば、pH調節により所望の濃度で可溶化できる。許容される範囲は、静脈内および筋肉内投与にはpH2-12であるが、皮下はpH2.7-9.0の範囲である。溶液pHは、本医薬の塩形態、塩酸または水酸化ナトリウムのような強酸／塩基、またはグリシン、クエン酸、酢酸、マレイン酸、コハク酸、ヒスチジン、リン酸、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(TRIS)、または炭酸から形成される緩衝溶液を含み、これに限定されない緩衝液により制御する。

【1031】

50

水溶液および水溶性有機溶媒／界面活性剤の組合せ(すなわち、共溶媒)は、しばしば注射可能製剤で使用される。注射可能製剤に使用する水溶性有機溶媒および界面活性剤は、プロピレングリコール酸、エタノール、ポリエチレングリコール 300、ポリエチレングリコール 400、グリセリン、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP; Pharmasolve)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、Solutol HS 15、Cremophor EL、Cremophor RH 60、およびポリソルベート 80 を含み、これらに限定されない。このような製剤は、通常、しかし常にではなく、注射前に希釈する。

【1032】

プロピレングリコール酸、PEG 300、エタノール、Cremophor EL、Cremophor RH 60、およびポリソルベート 80 は、完全に有機水混和性の溶媒であり、市販の注射可能製剤に使用される界面活性剤であり、互いに組合せて使用できる。得られた有機製剤は、通常、IV ボーラスまたは IV 輸液前に少なくとも 2 倍希釈する。

【1033】

あるいは増加した水溶解性を、シクロデキストリンとの分子包接を介して達成できる。

【1034】

リポソームは、外脂質二層膜および内水性コアから成り、 $<100\text{ }\mu\text{m}$ の全体的直径を有する閉じた球状小胞である。疎水性レベルによって、中程度に疎水性の医薬を、本医薬がリポソームに封入されるか、または間に入るならば、リポソームにより可溶化できる。疎水性医薬はまた、本医薬分子が脂質二層膜の必須部分となるならば、リポソームにより可溶化でき、その場合、本疎水性医薬は、脂質二層の脂質部分に溶解される。典型的リポソーム製剤は、水と、 $5-20\text{ mg/ml}$ のリン脂質、等張化剤(isotonicifier)、 $\text{pH } 5-8$ 緩衝液、および所望によりコレステロールを含む。

【1035】

本製剤は、単位投与量または複数回投与量容器、例えば密閉アンプルおよびバイアルに提示してよく、使用直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加のみを必要とする、フリーズ・ドライ(凍結乾燥)条件で貯蔵し得る。

【1036】

本医薬製剤は、ここで定義の式(I')の化合物または 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアまたはその乳酸塩またはクエン酸のような全てのその塩の凍結乾燥により製造できる。凍結乾燥は組成物をフリーズ・ドライする工程を意味する。フリーズ・ドライおよび凍結乾燥は、それ故、同義語として使用する。典型的方法は、化合物を可溶化し、得られた製剤を浄化し、滅菌濾過し、無菌的に凍結乾燥に適する容器(例えばバイアル)に移す。バイアルの場合、それらはリオ・ストッパー(lyo-stoppers)で部分的に封をする。本製剤を凍結するまで冷却し、標準条件下で凍結乾燥に付し、次いで密閉して封をして、安定で、乾燥した凍結乾燥製剤を形成する。本組成物は、典型的に、例えば凍結乾燥物の重量に基づいて、5%未満、例えば 1 重量%未満の低残留水含量を含む。

【1037】

本凍結乾燥製剤は、他の賦形剤、例えば、濃化剤、分散剤、緩衝液、抗酸化剤、防腐剤、および張性調節剤を含んでよい。典型的緩衝液は、リン酸、酢酸、クエン酸およびグリシンを含む。抗酸化剤の例は、アスコルビン酸、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、モノチオグリセロール、チオウレア、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシシアニソール、およびエチレンジアミンテトラ酢酸を含む。防腐剤は、安息香酸およびその塩、ソルビン酸およびその塩、パラ-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、フェノール、クロロブタノール、ベンジルアルコール、チメロサル、塩化ベンザルコニウムおよび塩化セチルピリジニウムを含み得る。先に記載の緩衝液、ならびにデキストロースおよび塩化ナトリウムは、必要であれば張性調節に使用できる。

【1038】

増量剤は、凍結乾燥技術において、工程を容易にするおよび／またはバルクおよび／ま

たは凍結乾燥ケーキの機械的完全性を提供するために一般に使用される。増量剤は、本化合物またはその塩と共凍結乾燥したとき、物理的に安定な凍結乾燥ケーキ、より最適なフリーズ・ドライ工程および急速でおよび完全な再構成を提供する、自由に水可溶性であり、固体粒子状の希釈剤である。増量剤はまた溶液を等張にするために使用し得る。

【1039】

水溶性増量剤は、典型的に凍結乾燥に使用される、任意の薬学的に許容される不活性固体物質であり得る。このような増量剤は、例えば、グルコース、マルトース、スクロース、およびラクトースのような糖；ソルビトールまたはマンニトールのようなポリアルコール；グリシンのようなアミノ酸；ポリビニルピロリジンのようなポリマー；およびデキストランのようなポリサッカライドを含む。

10

【1040】

増量剤の重量対活性成分化合物の重量は、典型的に約1対約5、例えば約1対約3の範囲内、例えば約1対2の範囲内である。

【1041】

あるいはそれらは、溶液形態で提供でき、それは濃縮し、適当なバイアルみ密閉し得る。投与形態の滅菌は、製剤過程の適当な段階での濾過を介してまたはバイアルおよびそれらの中身のオートクレーブにより得る。供給された製剤は、送達前にさらなる希釈または調製、例えば適当な滅菌輸液パックへの希釈が必要であってよい。

【1042】

即席の注射溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製し得る。

20

【1043】

非経腸注射用の本発明の医薬組成物はまた、薬学的に許容される滅菌水性または非水溶液、分散、懸濁液またはエマルジョンならびに使用直前に滅菌注射可能溶液または分散に再構成するための滅菌粉末も含み得る。適当な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒または媒体の例は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセロール、プロピレングリコール酸、ポリエチレングリコール酸、等)、カルボキシメチルセルロースおよび適当なそれらの混合物、植物油(例えばオリーブ油)、およびオレイン酸エチルのような注射可能有機エステルを含む。適当な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティング物質の使用により、分散の場合必要な粒子径の維持により、および界面活性剤の使用により維持できる。

30

【1044】

本発明の組成物はまた防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤のようなアジュバントを含み得る。微生物の作用の予防は、種々の抗細菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸等の包含により確実にし得る。糖、塩化ナトリウム等のような等張剤の包含も望ましい。注射可能医薬形態の持続した吸収は、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンのような吸収を遅延させる薬剤の包含により達成し得る。

【1045】

化合物が水性媒体に安定ではないかまたは水性媒体に低溶解性であるならば、それは有機溶媒中の濃縮物として製剤できる。その後、この濃縮物を水性系で低濃度に希釈し、投薬中の短時間の間充分に安定であり得る。それ故、他の局面において、そのまま投与されるか、または、より一般的に投与前に適当なIV賦形剤(食塩水、デキストロース；緩衝されているか、緩衝されていない)で希釈される、完全に1個以上の有機溶媒からなる非水溶液を含む、医薬組成物を提供する(Solubilizing excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, 21(2), 2004, p201-230)。溶媒および界面活性剤の例は、プロピレングリコール酸、PEG 300、PEG 400、エタノール、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP、Pharmasolve)、グリセリン、Cremophor EL、Cremophor RH 60およびポリソルベートである。特定の非水溶液は、70-80%プロピレングリコール酸、および20-30%エタノールからなる。一つ特定の非水溶液は、70%プロピレングリコール酸、および30%エタノールからな

40

50

る。他は80%プロピレングリコールおよび20%エタノールからなる。一般に、これらの溶媒は組合せて使用し、通常IVボラスまたはIV輸液前に少なくとも2倍希釈する。ボラスIV製剤のための典型的量はグリセリン、プロピレングリコール酸、PEG300、PEG400について~50%、およびエタノールについて~20%である。IV輸液製剤のための典型的量は、グリセリンについて~15%、DMAについて3%、およびプロピレングリコール酸、PEG300、PEG400およびエタノールについて~10%である。

【1046】

本発明の一つの好ましい態様において、本医薬組成物は、例えば注射または輸液による、静脈内投与に適当な形である。静脈内投与のために、本溶液はそのまま投与でき、または投与前に輸液バッグ(0.9%食塩水または5%デキストロースのような薬学的に許容される賦形剤を含む)に注入できる。

【1047】

他の好ましい態様において、本医薬組成物は皮下(s.c.)投与に適当な形である。

【1048】

経口投与に適当な医薬投与形態は錠剤、カプセル剤、カプレット剤、ピル剤、ロゼンジ剤、シロップ剤、液剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤および懸濁液、舌下錠、ウェハー剤またはパッチ剤および頬側パッチ剤を含む。

【1049】

式(I')の化合物または1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアまたは乳酸塩またはクエン酸塩のような全てのその塩を含む医薬組成物は、既知技術に従い製剤でき、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USAを参照のこと。

【1050】

それ故に、錠剤組成物は、単位投与量の活性成分化合物と、糖または糖アルコール酸、例えば；ラクトース、スクロース、ソルビトールまたはマンニトール；および／または炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、またはセルロースまたはメチルセルロース、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のようなその誘導体、およびコーンデンプンのようなデンプンのような非糖由来希釈剤のような不活性希釈剤または担体を含み得る。錠剤はまた、ポリビニルピロリドン、崩壊剤(例えば架橋カルボキシメチルセルロースのような膨張性架橋ポリマー)、平滑剤(例えばステアレート)、防腐剤(例えばパラベン)、抗酸化剤(例えばBHT)、緩衝化剤(例えばリン酸またはクエン酸緩衝液)、およびクエン酸／重炭酸混合物のような発泡剤のような結合および造粒剤のような標準成分も含み得る。このような賦形剤は既知であり、ここで詳細を記載する必要はない。

【1051】

カプセル製剤は、硬ゼラチンまたは軟ゼラチンの種類であってよく、固体、半固体、または液体形態の活性成分を含み得る。ゼラチンカプセルは、動物ゼラチンまたはその合成もしくは植物由来均等物から形成できる。

【1052】

固体投与形態(例えば；錠剤、カプセルなど)はコーティングしてもしなくてもよいが、典型的にコーティング、例えば保護フィルムコーティング(例えば蠟またはワニス)または放出制御コーティングを有する。コーティング(例えばEudragitTMタイプポリマー)は、活性成分を、胃腸管内の望む位置に放出するように設計できる。それ故に、コーティングは、胃腸管内のあるpH条件で分解し、それにより化合物を胃または回腸または十二指腸で選択的に遊離するように選択できる。

【1053】

コーティングの代わりに、またはそれに加えて、本医薬は、胃腸管の種々の酸性もしくはアルカリ性条件下で、化合物を選択的に放出するのに適合し得る、放出制御剤、例えば

10

20

30

40

50

放出遅延剤を含む固体マトリックス中に提示できる。あるいは、本マトリックス剤または放出遅延コーティングは、投与薬剤が胃腸管を通るに連れて実質的に連続的に腐食される、腐食性ポリマー(例えばマレイン無水物ポリマー)の形を取り得る。さらなる選択肢として、活性成分化合物は、化合物の放出の浸透性制御を提供する送達系に製剤できる。浸透性放出および他の遅延放出または持続放出製剤は、当業者に既知の方法で製造できる。

【1054】

本医薬組成物は、約1%～約95%、好ましくは約20%～約90%活性成分を含む。本発明の医薬組成物は、例えば、アンプル、バイアル、坐薬、糖衣錠、錠剤またはカプセルの形のような単位用量形態であり得る。

【1055】

経口投与用医薬組成物は、活性成分と固体担体を合わせ、望むならば得られた混合物を造粒し、望むならばまたは必要であるならば、適当な賦形剤の添加後、該混合物を錠剤、糖衣錠コアまたはカプセルに加工することにより得ることができる。それらを、活性成分が定量で核酸または放出するのを可能にする可塑性担体に包含することも可能である。

【1056】

局所使用のための組成物は、軟膏、クリーム、スプレー、パッチ、ゲル、液滴およびインサート(例えば眼内インサート)を含む。このような組成物は、既知の方法に従い製剤できる。

【1057】

非経腸投与用組成物は、典型的に滅菌水性または油性溶液または微懸濁液として提示され、または注射用滅菌水で即席に製造するための、微滅菌粉末で提供してよい。

【1058】

直腸または腔内投与用製剤の例は、例えば、活性成分化合物を含む、成形可能な、または蠟状物質から形成され得る、ペッサリーおよび坐薬を含む。

【1059】

吸入投与用組成物は、吸入可能粉末組成物または液体または粉末スプレーの形を取って浴、粉末吸入器またはエアロゾル分配器を使用して標準形態で投与できる。このようなデバイスは既知である。吸入投与のために、粉碎製剤は、典型的に活性成分化合物をラクトースのような不活性固体粉碎希釈剤と共に含む。

【1060】

本医薬製剤は、患者に処置の全コースを一パッケージ、通常ブリスターパックに含む“患者パック”で提示し得る。患者パックは、薬剤師が大量支給品から患者用支給品を分ける伝統的処方よりも、患者が常に患者パック内に含まれる、通常患者処方剤には存在しないパッケージインサートを利用できる点で有利である。パッケージインサートの存在は、医師の指示に対する患者のコンプライアンスを改善することが示されている。

【1061】

本組合せ剤またはその構成成分(例えば式(I'))の化合物または1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアまたは乳酸塩またはクエン酸塩のような全てのその塩)は、一般に単位投与形態で提示され、そのようなものとして、典型的に所望のレベルの生物学的活性を提供するために充分量の化合物を含む。例えば、経口投与を意図する製剤は、0.1mg～2gの活性成分、または1ng～2mgの活性成分を含み得る。この範囲内で、特定の部分範囲の化合物は0.1mg～2gの活性成分(より一般的には10mg～1g、例えば、50mg～500mgまたは1μg～20mg(例えば1μg～10mg、例えば0.1mg～2mgの活性成分)である。

【1062】

経口組成物について、単位投与形態は1mg～2g、より典型的に10mg～1g、例えば50mg～1g、例えば100mg～1gの活性成分化合物を含み得る。

【1063】

本活性成分化合物は、それを必要とする患者(例えばヒトまたは動物患者)に、所望の治

10

20

30

40

50

療的効果を達成する充分量で投与する。

【1064】

処置方法

本発明の組合せ剤は、サイクリン依存性キナーゼ、グリコーゲンシンターゼキナーゼー3およびオーロラキナーゼが仲介する疾患状態または状態の範囲の予防または処置に有用である。このような疾患状態および状態の例は上記である。

【1065】

本組合せ剤は、一般にそのような投与を必要とする対象、例えばヒトまたは動物患者、好ましくはヒトに投与する。

【1066】

本組合せ剤は、典型的に治療的または予防に有用であり、一般に非毒性である量で投与する。しかしながら、ある状況では(例えば生命を脅かす疾患の場合)、本発明の組合せ剤を投与する利点が、何らかの毒性効果または副作用より勝る可能性があり、その場合、本組合せ剤を、ある程度の毒性を伴う量で投与することが望ましいと見なされ得る。

【1067】

本発明の組合せ剤の構成化合物は、有益な治療的効果を維持するために長期間にわたり投与してよく、または短期間だけ投与してもよい。あるいはそれらはパルスまたは連続方法で投与してよい。

【1068】

組合せ剤に存在する式(I)または(I')の化合物の典型的1日投与量は、100pg~100mg/体重kg、より典型的に5ng~25mg/体重kg、およびより一般的には1ng~15mg/kg(例えば1ng~10mg、およびより典型的に1μg/kg~20mg/kg、例えば1μg~10mg)であるが、必要であれば高投与量または低投与量を投与してよい。本化合物は、毎日または、例えば2日、または3日、または4日、または5日、または6日、または7日、または10日または14日、または21日、または28日毎の反復で投与できる。

【1069】

本発明の組合せ剤の構成化合物は、例えば1~1500mg、2~800mg、または5~500mg、例えば2~200mgまたは10~1000mgの範囲で投与でき、投与量の具体例は10、20、50および80mgを含む。本化合物は、各日に1回または1回以上投与してよい。本化合物は連続的に投与してよい(すなわち処置レジメンの休薬期間なく毎日)。あるいは、本化合物を間欠性に、すなわち処置レジメンの期間を通して一週間のような一定期間連続的に摂取し、次いで1週間のような一定期間休薬し、次いでさらに1週間のような一定期間摂取するおおよびなどで投与してよい。間欠性投与に関する処置レジメンの例は — 1回以上のサイクル、例えば2、3、4、5、6、7、8、9または10回以上のサイクルで — 投与が、1週間投薬、1週間休薬；または2週間投薬、1週間休薬；または3週間投薬、1週間休薬；または2週間投薬、2週間休薬；または4週間投薬、2週間休薬；または1週間投薬、3週間休薬のサイクルであるレジメンを含む。

【1070】

本化合物の1日投与量の例は、ここで定義の式(I)または(I')の化合物、例えば化合物Iの乳酸塩を1mg/m²/日~100mg/m²/日、特に1mg/m²/日~10mg/m²/日、より具体的に3~6mg/m²/日(2.5~5mg遊離塩基/m²/日に相当)の出発投与量または2.5mg/m²/日~1.5g/m²/日、特に25mg/m²/日~600mg/m²/日、より具体的に200~500mg/m²/日、例えば250mg/m²/日または45~200mg/m²/日、例えば45~150mg/m²/日または56~185mg/m²/日(45~150mg遊離塩基/m²/日に相当)のような化合物Iの乳酸塩の有効な投与量を含むが、必要であれば高投与量または低投与量を投与してよい。

【1071】

一つの特定の投与スケジュールで、患者は、化合物またはその塩、例えば式(I)の化合物の連続IV輸液を2時間~120時間、例えば2~96時間、特に24~72時間受け、

10

20

30

40

50

その処置を1～3週毎のような所望の間隔で繰り返す。

【1072】

より具体的に、患者は、化合物またはその塩の連続IV輸液を、1日24時間の期間、5日間受け、その処置を毎週繰り返すか、または24時間の輸液を受け、処置を毎週繰り返すか、または48時間の輸液を受け、処置を2週毎に繰り返すか、または72時間の輸液を受け、処置を3週毎に繰り返す。

【1073】

他の特定の投与スケジュールにおいて、患者は、化合物の輸液をIVボラスとして2時間1日1回、1週間、1、2、または3週毎または2時間にわたり1、2、または3週毎に受ける。

【1074】

1.5 g/m²/日のような高投与量を、1～2週毎の24～48時間連続IV輸液のような頻繁な休業期がある投与レジメンを使用して、投与し得る。低投与量を、1～3週毎の48～72時間連続IV輸液のような、より持続した(それでもなお周期的な投薬/休業)投与のレジメンを使用して投与し得る。

【1075】

特に、式(I')の化合物または1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアまたは乳酸塩またはクエン酸塩のような全てのその塩、特に乳酸塩を、患者に250 mg/m²/日で、3週毎の連続IV輸液により72時間投与し得る。

【1076】

他の態様において、式(I')の化合物または1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアまたは乳酸塩またはクエン酸塩のような全てのその塩、特に乳酸塩を、患者に5日処置周期にわたり投与し得る。

【1077】

最終的に、投与する化合物量、投与レジメンおよび使用する組成物タイプは、処置する疾患または生理学的状態の性質に比例し、医師の裁量による。

【1078】

従って、当業者は、一般的知識を介して、使用すべき投与レジメおよび組合せ治療を知る。好ましい投与の方法および程度および組合せ剤の各成分の各投与量およびレジメンは、投与する特定の式(I')の化合物および2種以上のさらなる抗癌剤、その投与経路、処置する特定の腫瘍および処置する特定の宿主に依存することは認識されよう。投与の最適な方法および程度、および投与量およびレジメンは、慣用の方法を使用して、およびここに記載した情報を考慮して、当業者が容易に決定できる。

【1079】

ここに定義の本発明の組合せ剤は、特定の疾患状態、例えば前記で定義の癌のような新生物疾患の処置用の1種以上の他の化合物とさらに組合せおよび/または投与し得る。本発明の組合せ剤と一緒に(同時または異なる時間間隔いずれであれ)投与し得る他の治療剤または処置は、以下を含むが、これに限定されない：

- ・トポイソメラーゼI阻害剤
- ・代謝拮抗剤
- ・チューブリンターゲットティング剤
- ・DNA結合剤およびトポイソメラーゼII阻害剤
- ・アルキル化剤
- ・モノクローナル抗体
- ・抗ホルモン
- ・シグナル伝達阻害剤
- ・プロテアソーム阻害剤
- ・DNAメチルトランスフェラーゼ

10

20

30

40

50

・ サイトカインおよびレチノイド
・ クロマチン標的治療
・ 放射線療法、および
・ 他の治療的または予防剤；例えば化学療法に関連する副作用のいくつかを減らすまたは軽減する薬剤。そのような薬剤の具体例は、制吐剤および化学療法関連好中球減少症を予防または期間を短くする医薬および血液細胞または白血球細胞の減少に起因する合併症を予防する医薬、例えばエリスロポエチン(EPO)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、および顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を含む。また包含されるのは、ビスホスホネート剤、例えばゾレドロネート、パミドロネートおよびイバンドロネートのような骨再吸収を阻害する医薬、炎症性応答を抑制する医薬(例えばデキサメ
10
タゾン、プレドニゾン、およびプレドニゾロン)および、天然ホルモンソマトスタチンのものを模倣した医薬特性を有する長時間作用型オクタペプチドであるオクトレオチド酢酸塩を含む、脳ホルモンソマトスタチンの合形成態のような先端巨大症における増殖ホルモンおよびIGF-Iの血中レベルを低下させるために使用する医薬である。さらに包含されるのは、葉酸、またはホリニン酸それ自体のレベルを低下させる医薬のための解毒剤として使用されるロイコポリン酸のような医薬および浮腫および血栓塞栓性事象を含む副作用の処置に使用できる酢酸メゲストロールのような医薬である。

【1080】

本発明の組合せ剤に存在する化合物各々は、ここに種々のスケジュールでおよび異なる経路で投与してよい。

【1081】

式(I)の化合物および副化合物は同時でも連続的でもよい。連続して投与するとき、それらは、短い間隔で(例えば5-10分の期間にわたり)または長い間隔で(例えば1時間、2時間、3時間、4時間またはそれ以上離れて、または必要であればそれより長い時間でさえ離れて)投与してよく、厳密なレジメンは治療剤の特性に比例する。

【1082】

本発明の組合せ剤はまた、放射線療法、光学的治療、遺伝子治療；手術および規定食のような非化学療法的処置と組み合わせて投与してもよい。

【1083】

副化合物との組合せ治療のために、式(I)の化合物および1個、2個、3個、4個またはそれ以上の副化合物を、例えば、2個、3個、4個またはそれ以上の副化合物を含む投与形態と一緒に製剤できる。別法として、本発明の組合せ剤の構成化合物を別々に製剤し、
30
所望により使用指示書と共に、キットの形でそれらを提示する。

【1084】

当業者は、一般的知識を介して、使用すべき投与レジメンおよび組合せ剤治療を知っているであろう。

【1085】

診断方法

本発明の組合せ剤の投与前に、患者は、該患者が罹患しているまたは罹患している可能性のある疾患または状態が、オーロラおよび／またはサイクリン依存性キナーゼに対する
40
活性を有する化合物での処置に感受性であるか否かをスクリーニングしてよい。

【1086】

例えば、患者から採取した生物学的サンプルを、該患者が罹患しているまたは罹患している可能性のある癌のような状態または疾患が、CDKの過活性化または正常CDK活性に対する経路の感作に至る遺伝的異常または異常なタンパク質発現により特徴付けられるものであるか否かを決定するために分析し得る。CDK2シグナルの不活性化または感作をもたらすこのような異常の例は、サイクリンEの上方制御(Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13):12695-705)またはp21またはp27欠損、またはCDC4変異体の存在(Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978)
50

:77-81)を含む。C D C 4 変異体またはサイクリン E の上方制御、特に過剰発現または p 2 1 または p 2 7 の欠損を伴う腫瘍は、特に C D K 阻害剤に感受性であり得る。それに代えてまたはそれに加えて、患者から採取した生物学的サンプルを、該患者が罹患しているまたは罹患している可能性のある癌のような状態または疾患が、オーロラキナーゼの上方制御により特徴付けられ、それ故、特にオーロラ阻害剤にあり得るか否かを決定するために分析してよい。用語上方制御は、遺伝子増幅(すなわち多遺伝子コピー)および転写効果により増加した発現、および過活性および変異による活性化を含む活性化を含む、上昇した発現または過剰発現を意味する。

【1087】

それ故に、患者をオーロラキナーゼの過剰発現、上方制御または活性化に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に付してよく、または患者をサイクリン E の上方制御、または p 2 1 または p 2 7 欠損、または C D C 4 変異体の存在に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に付してよい。用語診断はスクリーニングを含む。マーカーにより、我々は、例えば、オーロラまたは C D C 4 の変異を同定するための D N A 組成の測定を含む、遺伝的マーカーを含む。用語マーカーはまた、オーロラまたはサイクリン E の酵素活性、酵素レベル、酵素状態(例えばリン酸化されているかいないか)を含む、上方制御に特徴的なマーカーおよび前記タンパク質の m R N A レベルを含む。サイクリン E の上方制御、または p 2 1 または p 2 7 の欠損を伴う腫瘍は、特に C D K 阻害剤に感受性であり得る。腫瘍は、優先的に処置前にサイクリン E の上方制御、または p 2 1 または p 2 7 の欠損についてスクリーニングし得る。それ故に、患者を、サイクリン E の上方制御、または p 2 1 または p 2 7 の欠損に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に付し得る。

【1088】

診断試験は、典型的に腫瘍生検サンプル、血液サンプル(脱落腫瘍細胞の単離および富化)、便生検サンプル、痰、染色体解析、胸水、腹水、または尿から選択される生物学的サンプルで行う。

【1089】

S T K 遺伝子(オーロラキナーゼ A のための遺伝子)の I l e 3 1 変異体を担持する亜集団部分を構成する個体が、ある種の癌形成に対する感受性が増加していることが判明している、Ewart-Toland et al., (Nat Genet. 2003 Aug;34(4):403-12)参照。それ故に、癌に罹患しているそのような個体は、オーロラキナーゼ阻害活性を有する化合物の投与による恩恵を受ける。癌に罹患している、または罹患しているかもしれない患者は、それ故、I l e 3 1 変異体亜集団部分を構成するか否かを決定するためにスクリーニングし得る。加えて、ヒト結腸直腸癌および子宮内膜癌における C D C 4 (別名 F b w 7 または Archipelago)変異が存在することが、判明している、Rajagopalan et al(Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81)、参照(Spruck et al, Cancer Res. 2002 Aug 15;62(16):4535-9)。C D C 4 に変異を担持する個体の同定は、該患者が特に C D K 阻害剤での処置に適当であることを意味し得る。腫瘍は、優先的に処置前に C D C 4 変異体の存在についてスクリーニングし得る。本スクリーニング法は、典型的に直接配列決定、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ解析、または変異体特異的抗体を含む。

【1090】

全てのアイソフォームを含むオーロラの活性化変異体またはオーロラの上方制御を伴う腫瘍は、特にオーロラ阻害剤に感受性であり得る。腫瘍は、優先的に処置前にオーロラの上方制御または I l e 3 1 変異体を担持するオーロラについてスクリーニングし得る(Ewart-Toland et al., Nat Genet. 2003 Aug;34(4):403-12)。Ewart-Toland et alは、ヒト結腸腫瘍において優先的に増幅され、異数性の程度と関連する S T K 1 5 の共通遺伝的変異体(アミノ酸置換 F 3 1 I をもたらす)を同定した。これらの結果は、ヒト癌感受性における S T K 1 5 の I l e 3 1 変異体の重要な役割と一致する。特に、オーロラ A のこの多型は、乳癌腫を発症する遺伝的モディファイヤーであることが示唆されている(Sun et al, Carcinogenesis, 2004, 25(11), 2225-2230)。

【1091】

オーロラA遺伝子は、多くの癌、例えば乳房、膀胱、結腸、卵巣、膵臓で頻繁に増幅されている染色体20q13領域に位置する。この遺伝子増幅を有する腫瘍の患者は、特にオーロラキナーゼ阻害を標的とする処置に感受性であるはずである。

【1092】

タンパク質、例えばオーロラアイソフォームの変異および上方制御および染色体20q13増幅の同定および解析方法は当業者に既知である。スクリーニング方法は、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)またはインサイチュ・ハイブリダイゼーションのような標準方法を含み、これに限定されない。

【1093】

RT-PCRによるスクリーニングにおいて、腫瘍中のmRNAレベルを、mRNAのcDNAコピーを作成し、続いてPCRによりcDNAを増幅することにより評価する。PCR増幅方法、プライマーの選択、および増幅条件は、当業者に既知である。核酸操作およびPCRは、例えばAusubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc., or Innis, M.A. et al., eds. *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diego. *Reactions and manipulations involving nucleic acid techniques are also described in Sambrook et al., 2001, 3rd Ed, Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Pressに記載の通り、表受ン方法を使用して行う。あるいはRT-PCR用の市販キット(例えばRoche Molecular Biochemicals)を使用してよく、米国特許4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659、5,272,057、5,882,864、および6,218,529に記載の方法論を使用してよく、引用により本明細書に包含させる。

【1094】

mRNA発現評価のためのインサイチュ・ハイブリダイゼーション技術の例は、蛍光インサイチュ・ハイブリダイゼーション(FISH)(Angerer, 1987 *Meth. Enzymol.*, 152:649参照)である。

【1095】

一般に、インサイチュ・ハイブリダイゼーションは、以下の主要な工程を含む：(1)分析する組織の固定；(2)標的核酸への到達性を高め、非特異的結合を減らすためのサンプルのハイブリダイゼーション前処理；(3)核酸混合物の生物学的構造または組織中の核酸へのハイブリダイゼーション；(4)ハイブリダイゼーションで結合していない核酸フラグメントを除去するためのハイブリダイゼーション後洗浄、および(5)ハイブリダイズ核酸フラグメントの検出。このような適用に使用すべきプローブは、典型的に、例えば、放射性同位体または蛍光レポーターで標識されている。好ましいプローブは、ストリンジェント条件下で標的核酸と特異的ハイブリダイゼーションを可能にするのに十分に長く、例えば、約50、100、または200ヌクレオチド〜約1000またはそれ以上のヌクレオチドである。FISHを行うための標準方法は、F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc and *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M. S. Bartlett in *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: *Methods in Molecular Medicine*に記載されている。

【1096】

あるいは、mRNAから発現したタンパク質産物を、腫瘍サンプルの免疫組織化学、マイクロタイタープレートでの固相免疫アッセイ、ウェスタンブロット法、2次元SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、ELISA、フローサイトメトリーおよび特異的タンパク質の検出について当分野で既知の他の方法により評価し得る。検出方法は、部位特異的抗体の使用を含む。当業者は、サイクリンEの上方制御、またはp21またはp27の欠損の検出またはCDC4変異体、オーロラ上方制御およびオーロラ変異体の検出のための全てのこのような既知技術が、本願に適用できることを認識するであろう。

【1097】

それ故に、これらの技術の全ては、本発明の化合物での処置に特に適する腫瘍の同定のためにも使用し得る。

【1098】

CDC4変異体またはサイクリンE上方制御、特に過剰発現またはp21またはp27の欠損を有する腫瘍は、本発明の組合せ剤の成分として特にCDK阻害剤に感受性である。腫瘍は、優先的に処置前に、サイクリンEの上方制御、特に過剰発現(Harwell RM, Mull BB, Porter DC, Keyomarsi K.; J Biol Chem. 2004 Mar 26;279(13):12695-705)またはp21またはp27の欠損またはCDC4変異体についてスクリーニングし得る(Rajagopalan H, Jallepalli PV, Rago C, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Lengauer C.; Nature. 2004 Mar 4;428(6978):77-81).

10

【1099】

マンツル細胞リンパ腫(MCL)患者は、ここに概説した診断試験を使用して本発明の化合物での処置について選択し得る。MCLは、CD5およびCD20共発現を含む小～中程度のサイズのリンパ球増殖、攻撃的で不治の臨床的経過、および頻繁なt(11;14)(q13;q32)転座により特徴付けられる、非ホジキンリンパ腫の明確な臨床病理的存在物である。マンツル細胞リンパ腫(MCL)で見られるサイクリンD1 mRNA過剰発現は、重要な診断マーカーである。Yatabe et al(Blood. 2000 Apr 1;95(7):2253-61)は、サイクリンD1陽性をMCL診断基準の一つとして入れるべきであり、この不治の疾患の革新的治療は、この新基準に基づき探索すべきであると提唱している。Jones et al(J Mol Diagn. 2004 May;6(2):84-9)は、マンツル細胞リンパ腫(MCL)診断の助けとしてサイクリンD1(CCN D1)発現のための実時間、定量的、逆転写PCRアッセイを開発している。Howe et al(Clin Chem. 2004 Jan;50(1):80-7)は、実時間定量的RT-PCRを使用してサイクリンD1 mRNA発現を評価し、CD19 mRNAに対して標準化したサイクリンD1 mRNAの定量的RT-PCRを、血液、髄、および組織におけるMCLの診断に使用できることを発見している。あるいは、乳癌患者は、上記に概説した診断試験を使用して、本発明の組合せ剤での処置について選択し得る。腫瘍細胞は一般にサイクリンEを過剰発現し、乳癌においてサイクリンEが過剰発現されていることが示されている(Harwell et al, Cancer Res, 2000, 60, 481-489)。それ故、乳癌は、特にここに提供したCDK阻害剤で処置し得る。

20

【1100】

本発明の組合せ剤投与前に、患者を、患者が罹患しているまたは罹患している可能性のある疾患または状態が以下のものであるか否かを決定するためにスクリーニングし得る：

A. BCR-abl、VEGFR、PDGFR、EGFR、Flt3、JAK(例えばJAK2またはJAK3)、C-abl、PDK1、Chk(例えばChk1またはChk2)、FGFR(例えばFGFR3)、Ret、Eph(例えばEphB2またはEphB4)、またはSrc(例えばcSrc)であるキナーゼが仲介する疾患状態または状態；または
B. 癌細胞が以下のものである薬剤耐性キナーゼ変異を含む癌：

- (a) スレオニンゲートキナーゼ変異；または
- (b) 薬剤耐性ゲートキナーゼ変異；または
- (c) イマチニブ耐性変異；または
- (d) ニロチニブ耐性変異；または
- (e) ダサチニブ耐性変異；または
- (f) KITのT670I変異；または
- (g) PDGFRのT674I変異；または
- (h) EGFRのT790M変異；または
- (i) AblのT315I変異；または

C. BCR-abl、c-kit、PDGF、EGF受容体またはErbB2の変異形態である変異分子標的を発現する癌；または

D. 他の癌医薬と結合または相互作用するが、式(I)または(I')の化合物とは結合または相互作用しないタンパク質の領域に置ける変異を含むキナーゼ、例えばc-abl、c

30

40

50

－k i t、P D G F R－ベータおよびP D G F R－アルファを含むP D G F R、およびE G F R (E r b B 1)、H E R 2 (E r b B 2)、E r b B 3、およびE r b B 4のようなE r b Bファミリーメンバー、E p h A 1、E p h A 2、E p h A 3、E p h A 4、E p h A 5、E p h A 8、E p h A 10、E p h B 1、E p h B 2、E p h B 3、E p h B 5、E p h B 6を含むエフリン受容体ファミリーメンバー、c－S r cおよびT Y K 2のようなJ A Kから選択される変異キナーゼが仲介する疾患ファミリーのキナーゼ；

および、本発明の組合せ剤での処置に感受性である疾患状態または状態。

【1101】

特定の態様において、本発明の組合せ剤投与前に、患者を、患者が罹患しているまたは罹患しているかもしれない疾患または状態が、B C R－a b l、V E G F R、P D G F R、E G F R、F l t 3、J A K (例えばJ A K 2またはJ A K 3)、C－a b l、P D K 1、C h k (例えばC h k 1またはC h k 2)、F G F R (例えばF G F R 3)、R e t、E p h (例えばE p h B 2またはE p h B 4)、またはS r c (例えばc S r c)またはここで定義のそれらの変異形態、および特にC－a b lおよびJ A Kキナーゼに対する活性を有する本発明の組合せ剤での処置に感受性であるか否かを決定するためにスクリーニングしてよい。

【1102】

患者から採取した生物学的サンプルを、該患者が罹患しているまたは罹患している可能性のある癌のような状態または疾患が、遺伝的異常 (例えば上記の通りキナーゼ変異形態を含む) またはキナーゼ過活性化または正常キナーゼ活性に対する経路の感作に至る異常なタンパク質発現により特徴付けられるものであるか否かを決定するために分析し得る。あるいはまたは加えて、患者から採取した生物学的サンプルを、該患者が罹患しているまたは罹患している可能性のある癌のような状態または疾患が、特定のキナーゼの情報制御により特徴付けられ、それ故に、特にそのキナーゼの阻害剤に感受性であり得るものであるか否かを決定するために分析してよい。用語上方制御は、遺伝子増幅 (すなわち多遺伝子コピー) および転写効果により増加した発現、および過活性および変異による活性化を含む活性化を含む上昇した発現または過剰発現を含む。

【1103】

キナーゼB C R－a b l、V E G F R、P D G F R、E G F R、F l t 3、J A K (例えばJ A K 2またはJ A K 3)、C－a b l、P D K 1、C h k (例えばC h k 1またはC h k 2)、F G F R (例えばF G F R 3)、R e t、E p h (例えばE p h B 2またはE p h B 4)、またはS r c (例えばc S r c)またはここで定義のそれらの変異形態の場合、患者から採取した生物学的サンプルを、該患者が罹患しているまたは罹患している可能性のある癌のような状態または疾患が、キナーゼ該キナーゼレベルまたは活性の情報制御または正常キナーゼ活性に対する経路の感作、またはキナーゼリガンドレベルまたはキナーゼリガンド活性のようなキナーゼシグナリング経路の上方制御またはキナーゼ活性化の下流の生化学的経路の上方制御に至る遺伝的異常または異常なタンパク質発現により特徴付けられるものであるか否かを決定するために分析し得る。

【1104】

キナーゼシグナルの不活性化または感作に至るこのような異常の例は、アポトーシス経路の欠失または阻害、受容体またはリガンドの上方制御、または受容体またはリガンドの変異体、例えばP T K変異体の存在を含む。

【1105】

F G F R 1、F G F R 2またはF G F R 3の変異体F G F R 1の上方制御、特に過剰発現、またはF G F R 2またはF G F R 3の機能獲得型変異体を有する腫瘍は、特にF G F R阻害剤に感受性であり得る。

【1106】

例えば、F G F R 2における点突然変異由来機能獲得型は、多くの状態で同定されている (Lemonnier, et al., J. Bone Miner. Res., 16, 832-845(2001))。加えて、異所性に発現したまたは脱制御された、構成的に活性なF G F R 3受容体に至る染色体転座または

10

20

30

40

50

点突然変異のような F G F R 3 受容体チロシンキナーゼの遺伝的異常が同定されており、多発性骨髄腫、膀胱および頸部癌腫のサブセットと関連する (Powers, C.J., et al., Endocr. Rel. Cancer, 7, 165(2000))。P D G F 受容体の特定の変異 T 6 7 4 I はイマチニブ処置患者において同定されている。

【1107】

加えて、8 p 1 2 - p 1 1 . 2 の遺伝子増幅が、小葉乳癌 (C L C) 症例の ~ 5 0 % で証明されており、これが F G F R 1 の増加した発現と関連することを示した。F G F R 1 に対する s i R N A、または本受容体の小分子阻害剤での予備試験は、この増幅を担持する細胞株は、特にこのシグナリング経路の阻害に特に感受性であることを示す (Reis-Filho et al. Clin Cancer Res. 2006 12(22):6652-6662)。

10

【1108】

あるいは、患者から採取した生物学的サンプルを、特定のキナーゼ (例えば B C R - a b l、V E G F R、P D G F R、E G F R、F l t 3、J A K (例えば J A K 2 または J A K 3)、C - a b l、P D K 1、C h k (例えば C h k 1 または C h k 2)、F G F R (例えば F G F R 3)、R e t、E p h (例えば E p h B 2 または E p h B 4)、または S r c (例えば c S r c) またはここで定義のそれらの変異形態、および特に C - a b l および J A K キナーゼ) の負レギュレーターまたはサブレッサーの欠損について分析してよい。この文脈内で、用語 “欠損” は、レギュレーターまたはサブレッサーをコードする遺伝子の欠失、遺伝子の切断 (例えば変異による)、遺伝子転写産物の切断、または転写産物の不活性化 (例えば点突然変異による) または他の遺伝子産物による隔離を含む。

20

【1109】

それ故に、患者は、キナーゼ過剰発現、上方制御または活性化に特徴的なマーカーを検出するための診断試験に付し得る。用語診断はスクリーニングを含む。マーカーにより、我々は、特定のキナーゼの変異を同定するための D N A 組成の測定を含む、遺伝的マーカーを含む。用語マーカーはまた、キナーゼの酵素活性、酵素レベル、酵素状態 (例えばリン酸化されているかいないか) を含む、上方制御に特徴的なマーカーおよび前記タンパク質の m R N A レベルを含む。用語上方制御は、遺伝子増幅 (すなわち多遺伝子コピー) および転写効果により増加した発現、および過活性および変異による活性化を含む活性化を含む、上昇した発現または過剰発現を意味する。

【1110】

30

診断試験は、典型的に腫瘍生検サンプル、血液サンプル (脱落腫瘍細胞の単離および富化)、便生検サンプル、痰、染色体解析、胸水、腹水、頬側スメア (spear) s、生検サンプルまたは尿から選択される生物学的サンプルで行う。

【1111】

より具体的に、患者は、B C R - a b l、V E G F R、P D G F R、E G F R、F l t 3、J A K (例えば J A K 2 または J A K 3)、C - a b l、P D K 1、C h k (例えば C h k 1 または C h k 2)、F G F R (例えば F G F R 3)、R e t、E p h (例えば E p h B 2 または E p h B 4)、または S r c (例えば c S r c) またはここで定義のそれらの変異形態、および特に C - a b l および J A K キナーゼの上方制御に特徴的なマーカーを件巢 y つするための診断試験に付してよい。用語診断はスクリーニングを含むマーカーにより、我々は、特定のキナーゼの変異を同定するための D N A 組成の測定を含む、遺伝的マーカーを含む。用語マーカーはまた、キナーゼの酵素活性、酵素レベル、酵素状態 (例えばリン酸化されているかいないか) を含む、上方制御に特徴的なマーカーおよび前記タンパク質の m R N A レベルを含む。

40

【1112】

タンパク質の変異および上方制御の同定および解析方法は、当業者に既知である。スクリーニング方法は、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R) または蛍光インサイチュ・ハイブリダイゼーション (F I S H) のようなインサイチュ・ハイブリダイゼーションのような標準方法を含み、これに限定されない。

【1113】

50

BCR-abl、VEGFR、PDGFR、EGFR、Flt3、JAK(例えばJAK2またはJAK3)、C-abl、PDK1、Chk(例えばChk1またはChk2)、FGFR(例えばFGFR3)、Ret、Eph(例えばEphB2またはEphB4)、またはSrc(例えばcSrc)またはここで定義のそれらの変異形態、および特にC-ablおよびJAKキナーゼのようなキナーゼに変異を有する個体の同定は、該患者が、当該キナーゼの阻害剤での処置に特に適当であることを意味する。腫瘍は、優先的に処置前にキナーゼ変異体の存在についてスクリーニングしてよい。スクリーニング法は、典型的に直接配列決定、オリゴヌクレオチドマイクロアレイ解析、または変異体特異的抗体または上記のRT-PCRおよびFISH技術の使用を含む。

【1114】

加えて、例えばBCR-abl、VEGFR、PDGFR、EGFR、Flt3、JAK(例えばJAK2またはJAK3)、C-abl、PDK1、Chk(例えばChk1またはChk2)、FGFR(例えばFGFR3)、Ret、Eph(例えばEphB2またはEphB4)、またはSrc(例えばcSrc)またはここで定義のそれらの変異形態、および特にC-ablおよびJAKキナーゼのようなキナーゼの変異形態は、例えば、上記の通りPCRを使用した腫瘍生検による直接配列決定および直接PCR産物を配列決定する方法を使用して同定できる。当業者は、上記タンパク質の過剰発現、活性化または変異の検出のための全てのこのような技術が本願に適用できることを認識しよう。

【1115】

特に、本発明の組合せ剤投与前に、患者は、該患者が罹患しているまたは罹患しているかもしれない疾患または状態が、Flt3、JAK、C-abl、PDK1、Chk1、およびChk2に対する活性を有する化合物での処置に感受性であるものであるか否かを決定するためにスクリーニングしてよい。これらの技術もまたFlt3、JAK、C-abl、PDK1、Chk1、およびChk2キナーゼ上方制御または変異体が原因の疾患または状態のスクリーニングのために使用してもよい。これらの技術もまたVEGFRキナーゼの上方制御または変異体が原因の疾患または状態のスクリーニングに使用してもよく、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)またはインサイチュ・ハイブリダイゼーションのような標準方法を含み、これに限定されない。

【1116】

本発明の他の態様において、本発明の組合せ剤投与前に、患者を、該患者が罹患しているまたは罹患しているかもしれない疾患または状態が、FGFR、ret、Eph、cSRC、VEGFR、PDGFRキナーゼに対する活性を有する本発明の化合物での処置に感受性であるものか否かを決定するためにスクリーニングしてよい。これらの技術もまたGFR、ret、Eph、cSRC、VEGFR、PDGFRキナーゼの上方制御または変異体が原因の疾患または状態のスクリーニングに使用し得る。

【1117】

加えて、例えば、VEGFR2の、変異形態を、例えば、上記の通りPCRを使用した腫瘍生検による直接配列決定および直接PCR産物を配列決定する方法を使用して同定できる。当業者は、上記タンパク質の過剰発現、活性化または変異の検出のための全てのこのような技術が本願に適用できることを認識しよう。

【1118】

VEGFRのようなタンパク質の異常なレベルは、例えばここに記載のアッセイのような、標準酵素アッセイを使用して測定できる。活性化または過剰発現はまた、Chemicon Internationalから入手可能なもののようなアッセイでチロシンキナーゼ活性を測定することにより、組織サンプル、例えば、腫瘍組織においてまた検出できる。目的のチロシンキナーゼは、サンプル融解物から免疫沈降し、その活性を測定する。

【1119】

アイソフォームを含むVEGFRの過剰発現または活性化を測定するための他の方法は、微小血管密度の測定を含む。これは、例えばOrre and Rogers(Int J Cancer 1999 84(2)101-8)により記載された方法を使用して測定できる。アッセイ方法はまたマーカーの使

10

20

30

40

50

用を含み、例えば V E G F R の場合、それらは C D 3 1、C D 3 4 および C D 1 0 5 を含む(Mineo et al. J Clin Pathol. 2004 57(6)591-7)。

【1120】

F L T 3 の活性化変異は、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群(M D S)で頻繁におよび急性リンパ芽球性白血病(A L L)のある症例で見られる。F L T 3 活性化変異体を有する癌患者は、F L T 3 阻害剤に最も感受性であるものの指標として、長さ変異または内部縦列重複変異の存在をスクリーニングできる。

【1121】

チロシンキナーゼ J A K 2 活性化変異は真性多血症、本態性血小板血症および骨髄線維症を伴う骨髄性異形成で観察されている。ここに記載の方法を使用して、これらの変異を担持する患者を同定し得る。

【1122】

B C R - a b l の耐性変異、例えば T 3 1 5 I を発現する細胞を担持する腫瘍を有する患者は、ここに記載の方法を使用して同定できる。

【1123】

それ故、加えて、ここに記載の方法は、J A K 2 の変異、例えば V 6 1 7 F、F L T 3 活性化変異、C - A b l 変異体、例えば T 3 1 5 I の診断に使用し得る。

【1124】

さらなる態様において、本発明の組合せ剤は、フィラデルフィア染色体陽性(P h +)である患者および／または腫瘍および／または白血病の処置に使用し得る。これは変化した染色体 2 2 をもたらす染色体 9 と 2 2 の間で起こる転座である。この転座は、しばしば、B C R - a b l 転座と呼ばれるが、ここで記載のもの、特に F I S H を含む当業者に既知のもののよな細胞遺伝学的方法により識別でき、本発明の組合せ剤での処置に適当な患者の同定に使用する。

【1125】

本発明の組合せ剤が、有糸分裂チェックポイント欠損と直接関係するオーロラキナーゼの阻害剤を含むため、本発明の組合せ剤は、特に染色体完全性の欠損、有糸分裂紡錘体欠損または疾患進行の顕在化の倍数性を示す白血病に罹患している患者の処置に適し得る。

【1126】

遺伝的不安定性は、異数性に終わる多くの白血病における共通の特性である。中心体異常は、最近、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、ホジキンならびに非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病および多発性骨髄腫を含む数種の異なる血液学的悪性腫瘍において記載されている。多くの固形腫瘍と同様、一方で中心体異常および他方で核型異常ならびに臨床的攻撃性の相関が骨髄性悪性腫瘍、慢性リンパ性白血病および少なくともあるタイプの非ホジキンリンパ腫に存在するように見える。

【1127】

複合体染色体異常は、原発性骨髄異形成症候群(M D S)または急性骨髄性白血病(A M L)の患者の 3 0 % までに存在し、悪い予後に関連する。複雑な核型における特異的変異は、慣用の細胞遺伝学単独では定義が困難である。再発異常のより分かりやすい見方が、骨髄サンプル上の選択プローブとのスペクトル核型分析(S K Y)および蛍光インサイチュ・ハイブリダイゼーション(F I S H)を使用したとき、得ることができる(Cancer Genet. Cytogenet., 2006,165(1), 51-63, Trost D et al)。特異的ブレイクポイントおよび欠失の詳細な解析は、既知腫瘍サプレッサー遺伝子または癌遺伝子を担持する特異的染色体バンドの再発性の関与を明らかにできる。S K Y および F I S H に類似した詳細な方法での大量の M D S および A M L 症例の解析は、新規サブグループが、それらの遺伝子変化に従い同定できるか否かを明らかにする。臨床的パラメータとの相関は、遺伝的サブグループの予後的意義を明らかにし得る。M D S において、例えば、International Prognostic Scoring System は、M D S の患者の生存および急性骨髄性白血病への転換のリスクを確実に概算するスコアリングシステムを作成するために、芽球パーセンテージ、核型、および血球減少の数を合わせる。この一般に受け入れられるスコアリングシステムは、しばし

10

20

30

40

50

ば F A B または World Health Organization 形態学基準と組み合わせて、より完全な臨床像および可能な最も正確な予後評価を提供する (Semin Oncol. 2005 Aug;32(4 Suppl 5):S3-10, Bennett)。

【1128】

遺伝的不安定性は、急性骨髄性白血病 (A M L) における共通の特性であり (Blood, 2003, 101(1), 289-91, Neben et al) および中心体異常が、多くのヒト腫瘍における異数性の可能性のある原因として記載されている。中心体異常が A M L における細胞遺伝学的発見と相関するか否かを調べるために、一組の A M L サンプルを、ペリセントリンに対する中心体特異的抗体を使用して試験した。分析した A M L サンプルは、末梢血単核細胞と比較して数的および構造的な中心体異常を示した。正常染色体数の A M L サンプルと比較して、数的および構造的な中心体異常の程度は、多くの染色体変化を伴うサンプルで高かった。中心体異常の頻度を細胞遺伝学的に定義された危険群内で分析したとき、全 3 危険群において中心体異常の程度の間に相関が見られた。これらの結果は、中心体欠損が A M L の染色体異常におよびそれにより予後に関与し得ることを示す。

10

【1129】

それ故に、当業者に既知の多くの技術を使用して、腫瘍または白血病が染色体異常と関連するか否かを決定し得る。

【1130】

それ故、本発明の一面は、患者が、染色体異常を示す疾患、特に癌に罹患しているか否かを検出し、それらを本発明の組合せ剤で処置する方法である。

20

【1131】

本発明は、さらに、患者が染色体異常を示す白血病に罹患しているか否かを診断し、次いで本発明の組合せ剤を投与する、方法を提供する。

【1132】

本発明のさらなる局面は、癌に罹患しているまたは罹患している疑いのある患者における癌を予防または処置する (または軽減するかその発生率を低下させる) 方法であって (i) 患者を、該患者が染色体異常を有するか否かを決定するための診断試験に付し; そして (i i) 患者が該染色体異常を有するとき、その後、該患者に、オーロラキナーゼ阻害活性を有するここで定義の本発明の組合せ剤を投与することを含む、方法である。

【1133】

30

抗真菌使用

さらなる局面において、本発明は、副化合物および式 (I) または (I') の化合物およびそれらのサブグループを含む (またはそれらから本質的になる) 組合せ剤の抗真菌剤としての使用を提供する。

【1134】

本発明の組合せ剤は、動物医薬 (例えばヒトのような哺乳動物の処置において)、または植物の処置 (例えば農学および園芸学において)、または一般的抗真菌剤として、例えば防腐剤および消毒剤として使用し得る。

【1135】

一つの態様において、本発明は、ヒトのような哺乳動物における真菌感染の予防または処置に使用するための、ここで定義の組合せ剤の使用を提供する。

40

【1136】

また提供されるのは、ヒトのような哺乳動物における真菌感染の予防または処置に使用するための医薬の製造のための、ここで定義の組合せ剤の使用である。

【1137】

例えば、本発明の組合せ剤は、多くの生物の中で、とりわけカンジダ属、トリコフィトン属、ミクロスポルム属またはエピデルモフィトン属が原因の局所真菌感染による感染、または、カンジダ・アルビカンスが原因の粘膜感染 (例えば鰐口瘡および膺カンジダ症) に罹患している、またはその危険性のあるヒト患者に投与し得る。本発明の組合せ剤はまた、例えば、カンジダ・アルビカンス、クリプトコッカス・ネオフォルマンس、アスペルギ

50

ルス・フラバス、アスペルギルス・フミガーツス、コクシジオイデス(Coccidioides)、パラコクシジオイデス属、ヒストプラズマまたはプラストミセスが原因の全身性真菌感染の処置にも投与できる。

【1138】

他の局面において、本発明は、ここで定義の式(I)または(I')の化合物およびそれらのサブグループを、副医薬および農学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、農学(園芸学を含む)使用のための抗真菌組成物を提供する。

【1139】

本発明は、さらに、真菌感染を有する動物(ヒトのような哺乳動物を含む)、植物または種子の処置方法であって、該動物、植物または種子、または該植物もしくは種子の場所を、有効量のここで定義の組合せ剤で処置することを含む、方法を提供する。

10

【1140】

本発明はまた植物または種子における真菌感染の処置方法であって、該植物または種子を、抗真菌有効量のここで定義の組合せ剤を含む殺菌組成物で処理することを含む、方法も提供する。

【1141】

差次的スクリーニングアッセイを使用して、非ヒトCDK酵素に対する特異性の化合物を選択し得る。真核病原体のCDK酵素に特異的に作用する化合物は、抗真菌または抗寄生虫剤として使用できる。カンジダCDKキナーゼ阻害剤、CKSIをカンジダ症の処置に使用できる。抗真菌剤を、前記で定義のタイプの感染、または白血病およびリンパ腫の患者、免疫抑制性治療を受けているヒト、および真性糖尿病またはAIDSのような素因となる状態を有する患者のような消耗したまたは免疫抑制された患者、ならびに非免疫抑制患者に一般的に起こる日和見感染に対して使用できる。

20

【1142】

文献に記載のアッセイを使用して、カンジダ症、アスペルギルス症、ムコール症、プラストミセス症、ゲオトリクム症、クリプトコッカス症、黒色分芽菌症、コクシジオイデス症、コンジオスポロシス(conidiosporosis)、ヒストプラズマ症、マズラ菌症、リノスポリジウム症(rhinosporidiosis)、ノカルジア症、パラ放線菌症(paraactinomycosis)、ペニシリウム症、モニリア症(monoliasis)、またはスポロトリクム症のような真菌症に關与している少なくとも1種の真菌の阻害に結友であり得る医薬のスクリーニングに使用できる。差次的スクリーニングアッセイは、アスペルギルス・フミガーツス、アスペルギルス・フラバス、アスペルギルス・ニガー、アスペルギルス・ニデュランス、またはアスペルギルス・テレウス(terreus)のような酵母からクローン化されたCDK遺伝子の使用により、アスペルギルス症の処置における治療的価値を有し得る抗真菌剤を同定でき、または、真菌性感染がムコール症であるとき、CDKアッセイは、リゾプス・アリザス(arrhizus)、リゾプス・オリザエ、アブシディア・コリムビフェラ(corymbifera)、アブシディア・ラモサ(ramosa)、またはムコルプシラス(Mucorpusillus)のような酵母に由来し得る。他のCDK酵素の供給源は、病原体ニューモシスティス・カリニを含む。

30

【1143】

例示として、本化合物の抗真菌活性のインビトロ評価は、特定の微生物の増殖が起きない、適当な培地中の試験化合物の濃度である最小発育阻止濃度(M.I.C.)の決定により行い得る。実際には、各々特定の濃度で包含された試験化合物を有する一連の寒天プレート、例えば、カンジダ・アルビカンスの標準培養に接種し、次いで、各プレートを適当な期間、37℃でインキュベーションする。次いで、真菌の増殖の存在または不存在について試験し、適当なM.I.C.値を記す。あるいは、液体培養における濁度アッセイを実施でき、このアッセイの例を概説するプロトコールは以下の実施例に見ることができる。

40

【1144】

本化合物のインビボ評価を、真菌、例えば、カンジダ・アルビカンスまたはアスペルギルス・フラバスの株を接種されているマウスへの、一連の投与レベルの腹腔内または静脈内注射または経口投与により実施できる。本化合物の活性を、マウスの処置群および未処

50

置群の真菌感染の増殖のモニタリングにより評価できる(組織学または感染から真菌を再生することにより)。活性は、化合物が、感染の致死効果に対して50%保護を提供する投与レベル(PD₅₀)の観点で測定できる。

【1145】

ヒト抗真菌使用について、ここで定義の組合せ剤を、単独で、または意図する投与経路および標準業務に従い選択した担体と混合して投与できる。それ故に、例えば、それらは経口、非経腸、静脈内、筋肉内または皮下で、“医薬製剤”の表題のセクションで上記の製剤の手段により投与してよい。

【1146】

ヒト患者への経口および非経腸投与のために、1日投与レベルは、経口または非経腸経路のいずれかで投与するときの組合せ剤の効果によって、0.01~10mg/kg(分割量で)であり得る。組合せ剤の錠剤またはカプセルまたはその成分組成物は、例えば、5mg~0.5gの活性成分化合物を、適当である限り1回または2回以上の投与のために含み得る。医師は、いずれにしても、この患者に最も適当である実際の投与量(有効量)を決定でい、それは、特定の患者の年齢、体重および応答により変化する。

【1147】

あるいは、抗真菌組合せ剤を坐薬またはペッサリーの形で投与でき、またはそれらを局所的にローション、溶液、クリーム、軟膏または散布剤(dusting powder)の形で適用してよい。例えば、それらを、ポリエチレングリコールまたは液体パラフィンの水性エマルジョンからなるクリームに包含できる；またはそれらを、白色蠟または白色軟パラフィン基剤からなる軟膏に、1および10%の濃度で、必要であるならば安定化剤および防腐剤と共に包含できる。

【1148】

上記の治療的使用に加えて、このような差次的スクリーニングアッセイと共に開発された抗真菌剤は、例えば、食品の防腐剤、家畜の体重増加を促進するための添加剤、または非生存物質の処理のための殺菌剤、例えば、医療器具および病室の除染剤として使用できる。類似の方法で、哺乳動物CDKおよびショウジョウバエCDK5遺伝子のような昆虫CDKの阻害の比較(Hellmich et al. (1994)FEBS Lett 356:317-21)は、ここに記載の化合物からのヒト/哺乳動物および昆虫酵素で区別される阻害剤の選択を可能にする。従って、本発明は、ショウジョウバエのような昆虫の管理に使用するためののような、殺虫剤における本発明の組合せ剤の使用および製剤を明らかに意図する。

【1149】

さらに他の態様において、一定のCDK阻害剤の対象を、哺乳動物酵素に対する植物CDKの阻害特異性に基づいて、本発明の組合せ剤に使用するために選択できる。例えば、植物CDKを、1個以上のヒト酵素との差次的スクリーニングに付し、植物酵素を阻害する最大の選択性の化合物を選択することができる。それ故に、本発明は、落葉剤等の形態でのような、農学的適用のための対象CDK阻害剤の製剤を特に意図する。

【1150】

農学および園芸学目的で、本発明の組合せ剤は、特定の使用および意図する目的に適して製剤された組成物の形で使用し得る。それ故に、本化合物は、散布剤、または顆粒、種子粉衣、水溶液、分散またはエマルジョン、ディップ、スプレー、エアロゾルまたはスモークの形で適用してよい。組成物はまた分散可能粉末、顆粒またはグレインの形、または使用前に希釈する濃縮物の形で供給してもよい。このような組成物は、農学および園芸学において既知であり、許容されるこのような慣用の担体、希釈剤またはアジュバントを踏見得て、それらは慣用法に従い製造できる。本組成物はまた他の活性成分、例えば、除草または殺虫活性を有する化合物またはさらなる殺真菌剤を含み得る。本化合物および組成物は多くの方法で適用でき、例えばそれらは直接植物葉、幹、枝、種子または根にまたは土壌もしくは他の生育媒体に適用でき、そしてそれらは疾患を除くだけでなく、植物または種子を攻撃から保護するために予防的に使用してよい。例示として、本組成物は0.01~1重量%の活性成分を含む。野外使用のために、活性成分の可能性のある適用割合は5

10

20

30

40

50

0～5000 g／ヘクタールである。

【1151】

本発明はまた森林腐敗性真菌の制御および植物が生育する土壌、苗のための水田、または水耕栽培用水の処置における本発明の組合せ剤の使用も意図する。本発明によりまた意図されるのは、貯蔵穀物および他の非植物場所を真菌感染から保護するためのここで定義の組合せ剤の使用である。

【図面の簡単な説明】

【1152】

【図1】WO2006／070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の実施例69に記載の通りの1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基二水和物の熱楕円プロット(thermal ellipsoid plot)である。

10

【1153】

【図2】WO2006／070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の実施例69に記載の通りの1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基二水和物のパッキング・ダイアグラムを示す。

【1154】

【図3】WO2006／070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の実施例70に記載の通りの1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基のXRPDパターンを示す。

20

【1155】

【図4】WO2006／070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の205～209頁の実施例71に記載の通りの1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩の熱楕円プロットを示す。

【1156】

【図5】WO2006／070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の205～209頁の実施例71に記載の通りの1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩のパッキング・ダイアグラムを示す。

30

【1157】

【図6】WO2006／070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の209～211頁の実施例72に記載の通りの1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩の出発および安定性試験したサンプルのXRPDパターンを示す。

【1158】

【図7】WO2006／070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の209～211頁の実施例72に記載の通りの1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基(FB1)の出発および安定性試験したサンプルのXRPDパターンを示す。

40

【1159】

【図8】WO2006／070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の209～211頁の実施例72に記載の通りの1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基二水和物(FB2)の出発および安定性試験したサンプルのXRPDパターンを示す。

50

【1160】

【図9】実施例に記載の通り、0.01 μM 化合物Iの存在下および非存在下で、3濃度のタキソールについてHCT 116細胞で行った組合せ剤スクリーニングアッセイの結果を示す。計算した多重度の理論値の線を比較のために示す。

【1161】

【図10】実施例に記載の通り、0.01 μM 化合物Iの存在下および非存在下で、3濃度のシスプラチンについてHCT 116細胞で行った組合せ剤スクリーニングアッセイの結果を示す。計算した多重度の理論値の線を比較のために示す。

【1162】

【図11】実施例に記載の通り、0.01 μM 化合物Iの存在下および非存在下で、3濃度の5-FUについてHCT 116細胞で行った組合せ剤スクリーニングアッセイの結果を示す。計算した多重度の理論値の線を比較のために示す。

10

【1163】

【図12】実施例に記載の通り、0.01 μM 化合物Iの存在下および非存在下で、3濃度のビンブラスチンについてHCT 116細胞で行った組合せ剤スクリーニングアッセイの結果を示す。計算した多重度の理論値の線を比較のために示す。

【1164】

【図13】本明細書のどこかに記載されている。

【図14】本明細書のどこかに記載されている。

【図15】本明細書のどこかに記載されている。

20

【図16】本明細書のどこかに記載されている。

【図17】本明細書のどこかに記載されている。

【図18】本明細書のどこかに記載されている。

【図19】本明細書のどこかに記載されている。

【実施例】

【1165】

実施例

説明的実施例を以下に示し、それは3つの別のセットに編集し、内部整合性のために各々番号付けし、各々本発明の組合せ剤に使用した成分の異なるクラスに対応する。セットCの場合、そこに記載されている化合物は、セットBで例示されている化合物の下位集団であることに注意すべきである。各セットにおいて、例は、上に記載および定義の通り所望による補助的化合物との組合せ剤に関して示す。これらの実施例に記載の技術(例えばセットAの実施例85における)は、一般的な適用性のものであり、式(I')の化合物とここに記載の任意の副および／または所望による補助的化合物の組合せに使用し得る。

30

【1166】

セットA：式(I')の化合物に関する実施例

本発明を、以下の実施例に記載の特異的態様を参照してここで説明するが、それに限定されない。

【1167】

実施例において、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)に記載の略語を使用する(特に136-137頁参照)。

40

【1168】

分析的LC-MS系および方法記述

製造した化合物は、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)に明示の系および操作条件を使用して、液体クロマトグラフィーおよび質量分析により特徴付けした。使用した操作条件もWO2006/070195に記載されている(特に137~144頁参照)。

【1169】

各実施例の出発物質は、特記されない限り市販されている。

【1170】

50

種々の例示的式(I')の化合物をWO 2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)に記載の通り製造できる。特に、以下の化合物の製造の実施例はここに具体的に記載するかのように、136～214頁の実施例1～77に記載の化合物の合成に関するWO 2006/070195の内容を引用により本明細書に包含させる：

5-シアノ-2-メトキシ-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ベンズアミド

6-メチル-イミダゾール[2.1-b]チアゾール-5-カルボン酸[3-(5-モルホリン-4-イル(v1)メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミド

2-シアノ-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾ(imida xo) 1-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アセトアミド 10

2-シアノ-2-シクロプロピル-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アセトアミド

N-[3-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-rac-2-モルホリンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

N-[3-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-rac-4イソプロピル-2-モルホリンカルボキサミド

N-[3-(5,6-ジメトキシ-H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-rac-1-メチル-ピペリジン3-カルボキサミド

3-クロロ-N-(5,6-ジメトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル-5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ベンズアミド 20

5-クロロ-2-メトキシ-N-{3-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-ベンズアミド

1-(2,6-ジフルオロベンジル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア

1-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル(v1)]-3-ピリジン-3-イル-ウレア

チオモルホリン-4-カルボン酸[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミド

1-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア 30

1-(4-フルオロフェニル)-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア-塩酸塩

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基および塩

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア乳酸塩

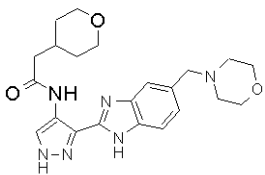
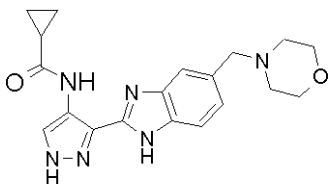
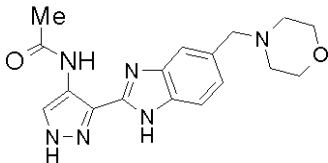
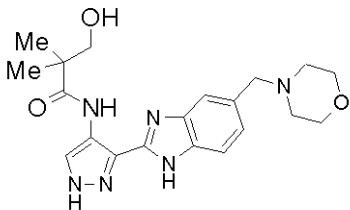
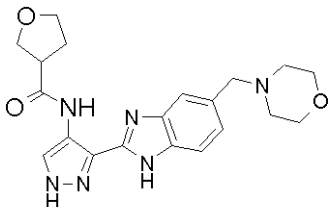
1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩 40

結晶性遊離塩基および結晶性塩形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア

【1171】

以下の表に示す化合物：

【表 2 2】

構造	LC/MS
	$[M+H]^+$ 425 R_t 1.77 酸性
	$[M+H]^+$ 365 R_t 2.45 塩基性
	$[M+H]^+$ 339 R_t 2.21 塩基性
	$[M+H]^+$ 399 R_t 1.74 酸性
	$[M+H]^+$ 397 R_t 1.64 酸性

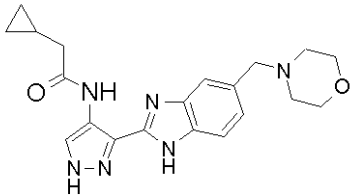
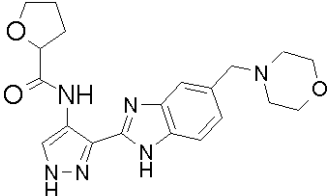
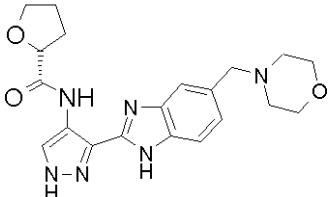
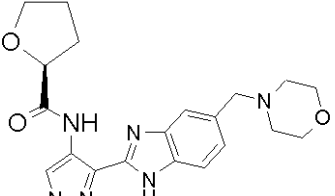
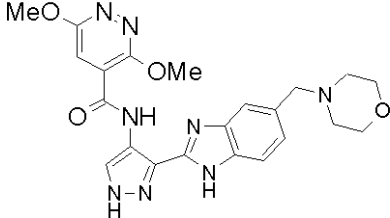
10

20

30

40

【表 2 3】

	$[M+H]^+$ 381 R_t 1.85 酸性
	$[M+H]^+$ 397 R_t 1.76 酸性
	$[M+H]^+$ 397 R_t 1.76 酸性
	$[M+H]^+$ 397.24 R_t 1.79 酸性
	$[M+H]^+$ 465.3 R_t 1.99 酸性

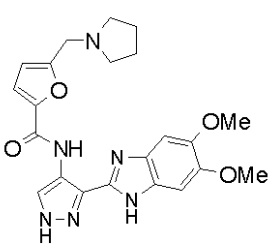
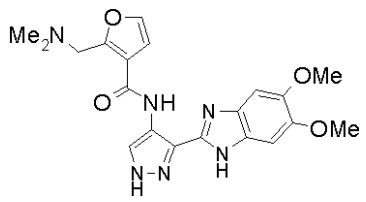
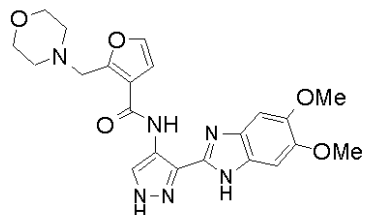
10

20

30

40

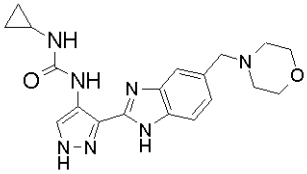
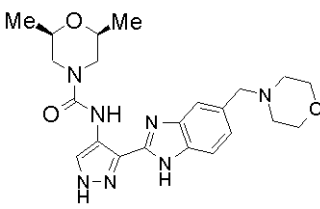
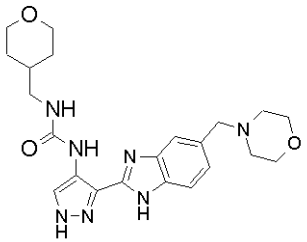
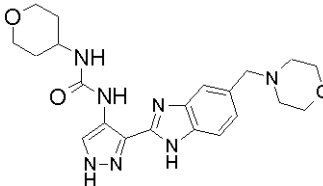
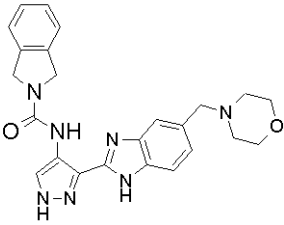
【表 2 4】

	$[M+H]^+$ 437 R_t 2.62 塩基性
	$[M+H]^+$ 411 R_t 1.6 酸性
	$[M+H]^+$ 453.17 R_t 1.75 酸性

10

20

【表 2 5】

	$[M+H]^+$ 382. 24 R_t 1. 59 酸性
	$[M+H]^+$ 440. 31 R_t 1. 84 酸性
	$[M+H]^+$ 440. 34 R_t 2. 20 極性
	$[M+H]^+$ 426. 27 R_t 1. 57 酸性
	$[M+H]^+$ 444 R_t 6. 67 酸性

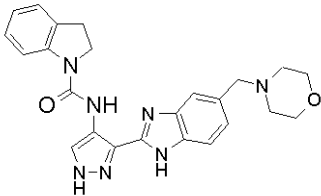
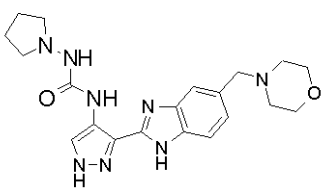
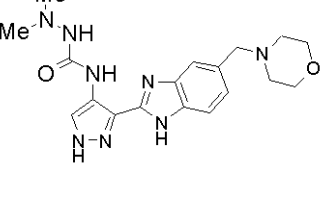
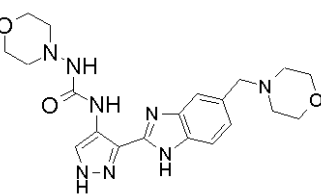
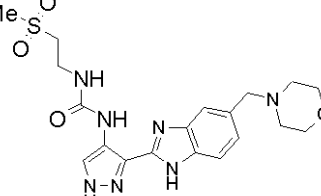
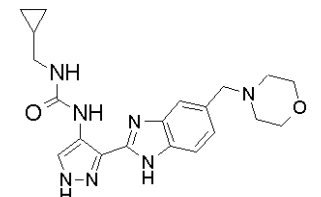
10

20

30

40

【表 2 6】

	$[M+H]^+$ 444 R_t 6.98 酸性
	$[M+H]^+$ 411 R_t 2.45 塩基性
	$[M+H]^+$ 385 R_t 1.60 酸性
	$[M+H]^+$ 427 R_t 1.69 酸性
	$[M+H]^+$ 448 R_t 2.07 塩基性
	$[M+H]^+$ 396 R_t 1.74 塩基性

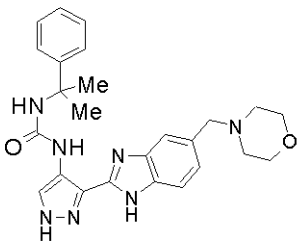
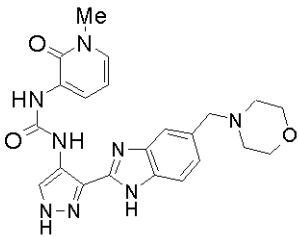
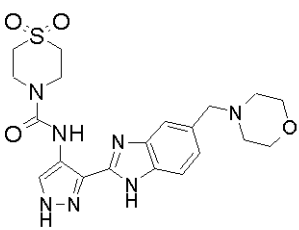
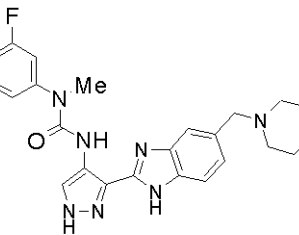
10

20

30

40

【表 2 7】

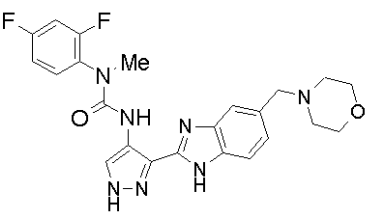
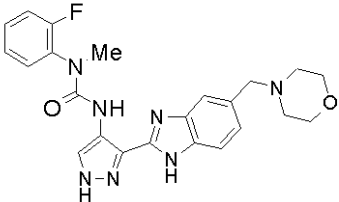
	$[M+H]^+$ 460 R_t 2.03 酸性
	$[M+H]^+$ 449 R_t 2.32 極性
	$[M+H]^+$ 460 R_t 2.22 塩基性
	$[M+H]^+$ 450.24 R_t 2.09 酸性

10

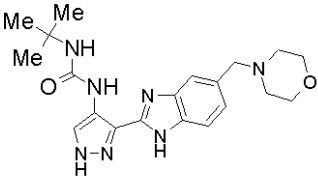
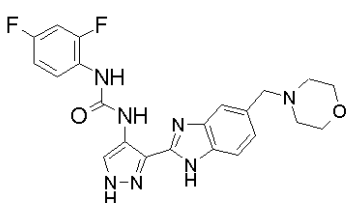
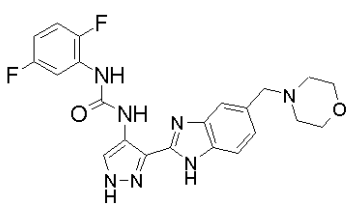
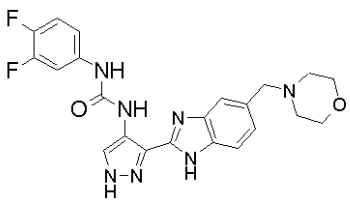
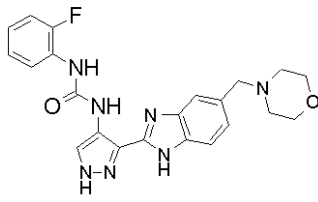
20

30

【表 2 8】

	$[M+H]^+$ 468.38 R_t 1.99 酸性
	$[M+H]^+$ 450.41 R_t 2.68 塩基性

【表 2 9】

	$[M+H]^+$ 398 R_t 1.79 酸性
	$[M+H]^+$ 454 R_t 1.95 酸性
	
	$[M+H]^+$ 452 R_t 2.09 酸性
	$[M+H]^+$ 4.36 R_t 2.68 塩基性

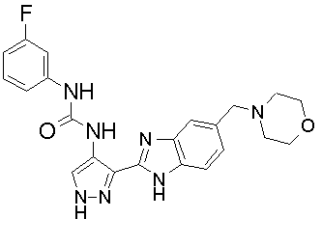
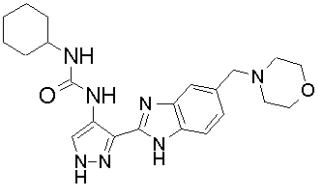
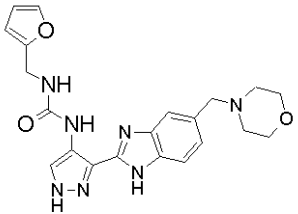
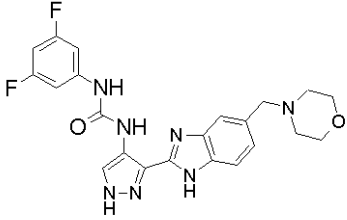
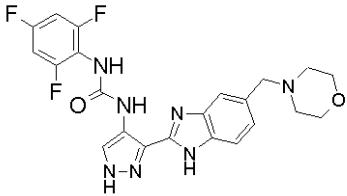
10

20

30

40

【表 3 0】

	$[M+H]^+$ 436 R_t 2.77 塩基性
	$[M+H]^+$ 422 R_t 1.89 酸性
	$[M+H]^+$ 422 R_t 1.65 酸性
	$[M+H]^+$ 452 R_t 2.21 酸性
	$[M+H]^+$ 472 R_t 1.89 酸性

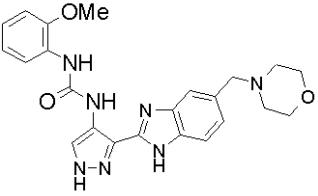
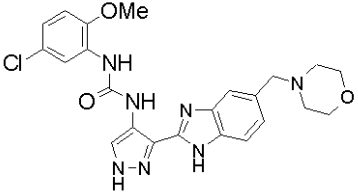
10

20

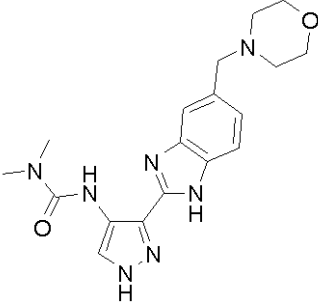
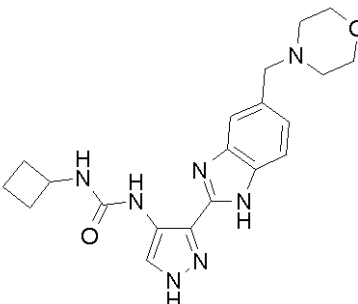
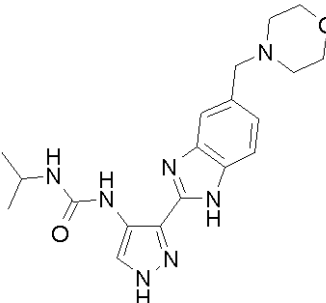
30

40

【表 3 1】

	$[M+H]^+$ 448 R_t 6.28 酸性
	$[M+H]^+$ 482 R_t 7.28 酸性

【表 3 2】

	$[M-H]^+$ ⁻ 368 R_t 2.39 (塩基性方法)
	$[M+H]^+$ ⁺ 396 R_t 2.48 (塩基性方法)
	$[M+H]^+$ ⁺ 384 R_t 2.40 (塩基性方法)

10

20

30

【1172】

1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの酸付加塩の溶解性測定

これは、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の173~175頁の実施例61に記載の通り実施した。

【1173】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの遊離塩基および塩の溶解性測定

これは、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の176~178頁の実施例63に記載の通り実施した。

【1174】

実施例 A

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア乳酸塩の製造

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミ

40

50

ダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア(0.7 g、1.83 mmol)のEtOAc-MeOHに、L-乳酸(166 mg、1.85 mmol)を添加した。混合物を環境温度で攪拌し、次いで真空で減量した。この固体を沸騰EtOH(20 mL)からの再結晶により精製して、乾燥後、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア、L-乳酸塩(0.48 g)を得た。

【1175】

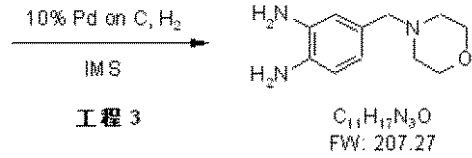
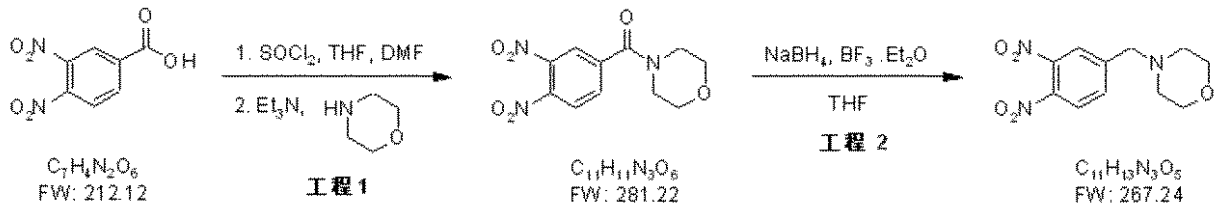
実施例 B

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩の合成

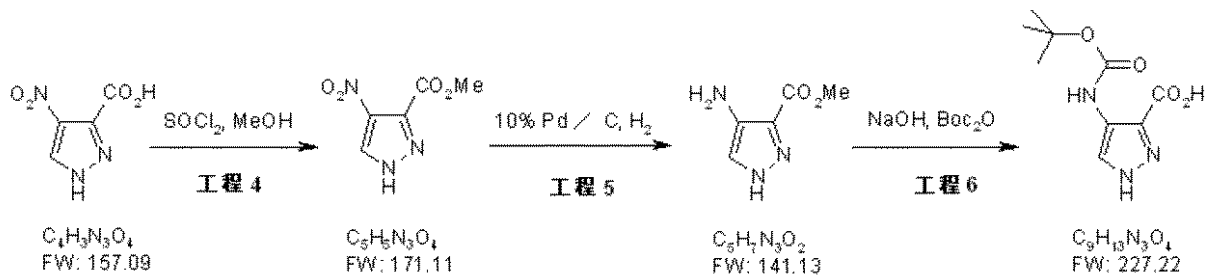
10

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのL-乳酸塩は、以下のスキームに示す合成経路により製造できる。

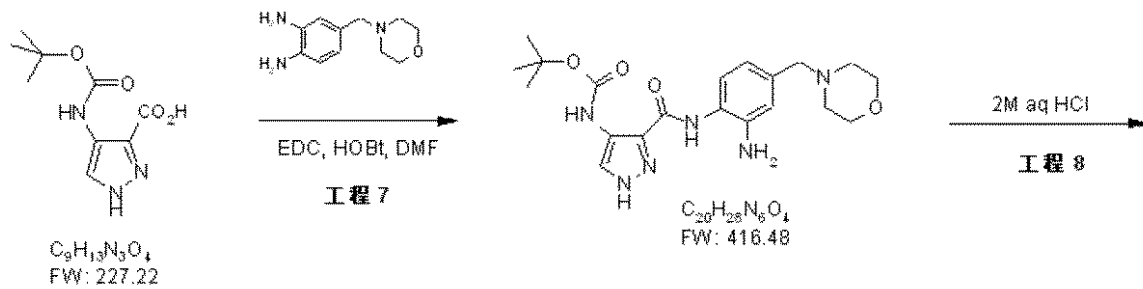
【化 7 9】



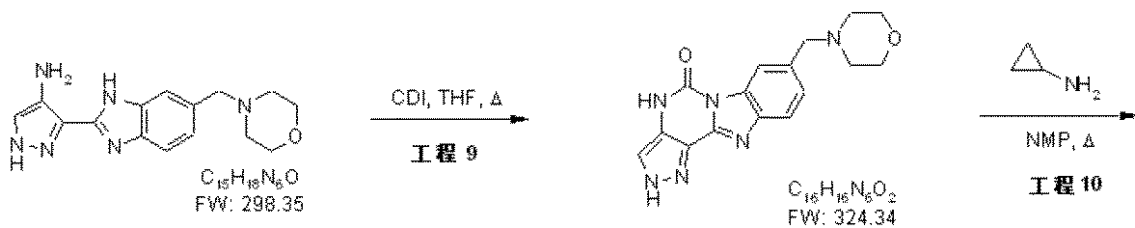
10



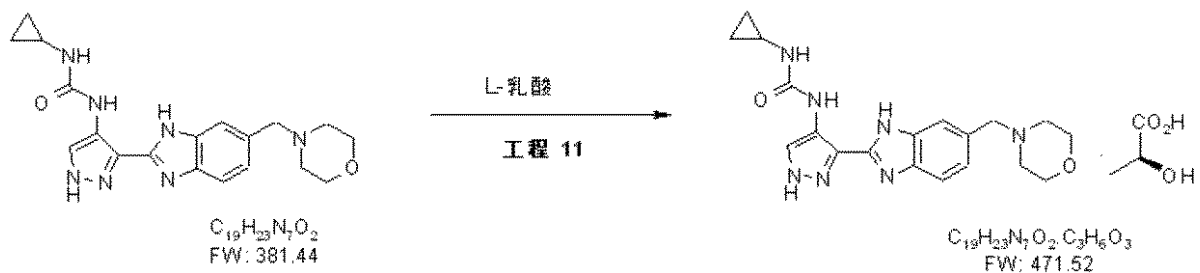
20



30



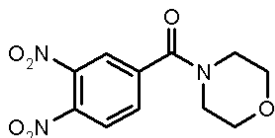
40



【1176】

工程 1 : (3,4-ジニトロフェニル)-モルホリン-4-イル-メタノンの合成

【化 8 0】



3,4-ジニトロ安息香酸(10 g、47 mmol、1 当量)および DMF (0.1 mL) の THF (100 mL) 溶液を塩化チオニル(4.5 mL、62 mmol、1.3 当量)で処理し、次いで 2.5 時間加熱還流した。混合物を氷で冷やし、次いでトリエチルアミン(10 mL、71 mmol、1.1 当量)を、内部温度を < 5 °C に維持しながら 20 分間にわたり添加した。モルホリン(6.2 mL、71 mmol、1.5 当量)を、得られた濃黄色懸濁液に、内部温度を < 10 °C に維持しながら 15 分間にわたり添加した。氷浴を除き、混合物を r.t. に温めた。15 分後、さらにモルホリン(1 mL、11 mmol、0.24 当量)を添加し、混合物を一晩攪拌した。

10

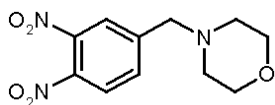
【1177】

混合物を水(250 mL)で希釈し、氷で冷やした。ベージュ色固体を吸引下濾取し、さらに冷水(25 mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて、表題化合物(12.7 g、96%)を得た。

【1178】

工程 2：4-(3,4-ジニトロベンジル)-モルホリンの合成

【化 8 1】



20

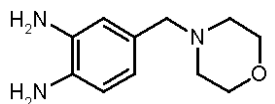
水素化ホウ素ナトリウム(3.36 g、89 mmol、2.1 当量)を挽き、窒素でフラッシュしたフラスコに入れ、THF(120 mL)に懸濁した。0 °C に冷却後、ホウ素トリフルオライドエーテラート(11.3 mL、89 mmol、2.1 当量)をシリンジを介して添加した。この反応は穏やかな発熱性であり、幾分かの水素発生が示された。4-(3,4-ジニトロベンゾイル)モルホリン(11.91 g、42 mmol、1.0 当量)を固体として一度に添加し、容器をさらなる THF (20 mL) で洗浄した。氷浴を除き、懸濁液を r.t. で 3 時間して、その後再び氷で冷却した。メタノール(100 mL)を注意深く添加し(水素発生)、次いで混合物を 1 時間還流した。混合物を真空濃縮し、次いで残渣を酢酸エチル(100 mL)および 1 : 1 飽和重炭酸ナトリウム溶液/水(100 mL)に分配した。有機相を分離し、水(50 mL)、次いで塩水(100 mL)で洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。最初のピカーボネートを、2 回目に酢酸エチル(50 mL)で抽出し、この抽出物を、次いで最初の抽出物と同じ水性洗液で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、合わせ、濃縮して、10.97 g の粗物質を得た。メタノール(45 mL、10 mL 洗浄)からの再結晶により、表題化合物(9.34 g、83%)を得た。

30

【1179】

工程 3：4-モルホリン-4-イルメチルーベンゼン-1,2-ジアミンの合成

【化 8 2】



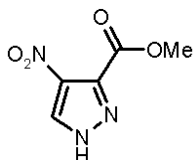
40

4-(3,4-ジニトロベンジル)モルホリン(21 g、101 mmol)をエタノール(0.9 L)に懸濁し、容器を窒素でパージした。10%パラジウム/炭(1.05 g)をエタノール(25 mL)に懸濁し、基質に添加した。混合物を氷で冷やし、次いで雰囲気の水素に変えた。混合物を 15-20 °C に温め、水素化を大気圧で 2 日続けた。容器を窒素でパージし、次いで混合物をセライトを通して濾過し、エタノール(0.3 L)で数回濯いだ。濃縮により表題化合物(15.8 g、97%)を得た。

【1180】

工程 4：4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルの合成

【化 8 3】



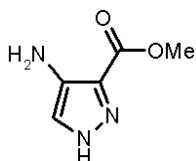
デジタル温度計およびスターラーを備えた 20 L 反応容器に 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.117 Kg、7.11 mol、1 wt) およびメタノール (8.950 L、8 vol) を入れた。反応混合物を窒素下で攪拌し、0～5℃に冷却し、塩化チオニル (0.581 L、8.0 mol、0.52 vol) を 180 分間にわたり添加し、得られた混合物を 18～22℃に温め、その温度で一晩攪拌し、その時間の後、¹H NMR 分析 (d₆-DMSO) は、反応の完了を示した。反応混合物を減圧下 40～45℃で濃縮し、残渣をトルエンで処理し、減圧下、40～45℃で再濃縮して (3 x 2.250 L、3 x 2 vol)、4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルをオフホワイト色固体として得た (1.210 Kg、99.5 % t h)。

10

【1181】

工程 5：4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルの合成

【化 8 4】



20

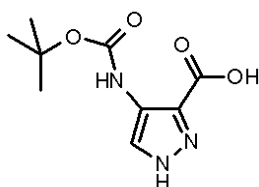
デジタル温度計およびスターラーを備えた 20 L 反応容器にパラジウム／炭素 (10 % 湿ペースト、0.170 Kg、0.14 wt) を窒素下入れた。別の容器に、4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (1.210 Kg、7.07 mol、1 wt) のエタノール (12.10 L、10 vol) 中のスラリーを 30～35℃に温めて溶解させ、溶液を触媒に窒素下添加した。窒素-水素パージシーケンス後、水素の雰囲気を導入し、反応混合物を、28～30℃に、反応完了 (5～10 時間) が ¹H NMR 分析 (d₆-DMSO) で示されるまで維持した。パージサイクル後、反応混合物を、窒素下に濾過し、液体を減圧下で濃縮して、4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (0.987 Kg、98.9 % t h) を得た。

30

【1182】

工程 6：4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の合成

【化 8 5】



40

4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (50.0 g、355 mmol) のジオキサン (500 mL) 中の混合物に、2 M NaOH 水溶液 (213 mL、426 mmol) を添加し、混合物を 50℃に温め、5 時間攪拌した。この混合物に、次いで (BOC)₂O (81.4 g、373 mmol) を、ジオキサンリンズ (100 mL) を使用して添加し、混合物をさらに 5 時間 50℃に温め、次いで環境温度で 14 時間攪拌した。ジオキサンを真空で除去し、水 (1 L) を添加した。混合物を濃 HCl 水溶液を使用して pH～2 にし、形成した固体を濾過により回収し、フィルター上で乾燥させた。固体を、トルエンとの共沸 (×3) を介し、真空オーブンでさらに乾燥させ、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ

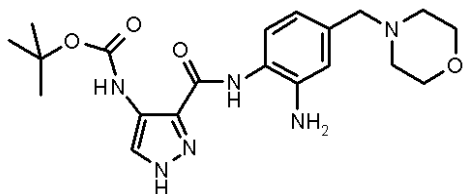
50

－1 H－ピラゾール－3－カルボン酸(70.0 g、87%)を紫色固体として得た。

【1183】

工程7：[3-(2-アミノ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルカルバモイル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

【化86】



10

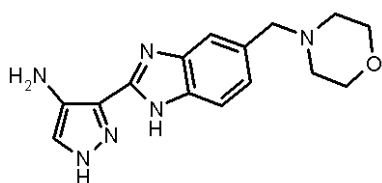
4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1 H－ピラゾール－3－カルボン酸(10.0 g、44.1 mmol)、4-モルホリン-4-イルメチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(10.0 g、48.5 mmol)、EDC(10.14 g、52.9 mmol)およびHOBt(7.15 g、52.9 mmol)のDMF(150 mL)中の混合物を、環境温度で20時間攪拌し、次いで大部分の溶媒を真空で除去した。残渣をEtOAc(150 mL)および飽和水性NaHCO₃(150 mL)に分配し、層を分離し、有機部分を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空で減量して、[3-(2-アミノ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルカルバモイル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－カルバミン酸tert-ブチルエステル(17.6 g、96%)を褐色固体として得た。LC/MS分析は、生成物が～15%のジ-アミドを含むことを示す。これは、¹H NMRにおいて約5%レベルで示される。ジ-アミド開裂する。

20

【1184】

工程8：3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル)－1 H－ピラゾール－4－イルアミンの合成

【化87】



30

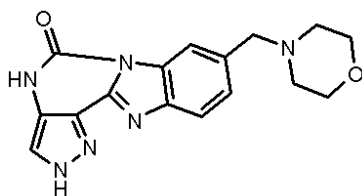
[3-(2-アミノ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルカルバモイル)－1 H－ピラゾール－4－イル]－カルバミン酸tert-ブチルエステル(12.0 g、28.8 mmol)および2 M HCl水溶液(50 mL)の混合物を85℃で14時間加熱し、次いで環境温度に冷却した。固体Na₂CO₃を、pHが～8.5になるまで注意深く添加し、溶液を飽和した。暗色ガム状液体が形成した。混合物を静置し、溶媒をデカントした。残った残渣に、EtOH(60 mL)を添加し、混合物を1時間加熱還流し、次いで熱濾過し、EtOH(2 x 20 mL)で洗浄し、無機残渣を除去した。濾液を真空で減量して、ガラス状固体を得て、それを、次いでEt₂O(60 mL)中で1時間攪拌し、得られた紫色粉末を濾過により回収し、真空で乾燥させて、3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル)－1 H－ピラゾール－4－イルアミン(6.8 g、80%、～90%純度)を得た。

40

【1185】

工程9：7-モルホリン-4-イルメチル-2,4-ジヒドロ-1,2,4,5a,10-ペンタアザ-シクロペンタ[a]フルオレン-5-オンの合成

【化 8 8】

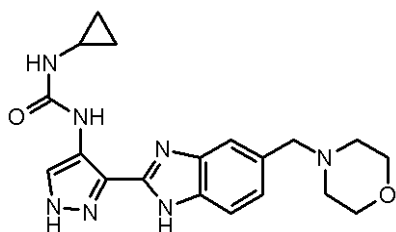


環境温度で攪拌している 3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミン(3.2 g、10.7 mmol)の無水 THF (50 mL)中の混合物に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.78 g、11 mmol)を添加した。混合物を14時間加熱還流し、次いで環境温度に冷却した。形成した固体を濾過により回収し、THF (20 mL)で洗浄し、真空で乾燥させて、7-モルホリン-4-イルメチル-2,4-ジヒドロ-1,2,4,5a,10-ペンタアザ-シクロペンタ[a]フルオレン-5-オン(2.34 g、67%)をピンク色固体として得た。

【1186】

工程 10：1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの合成

【化 8 9】

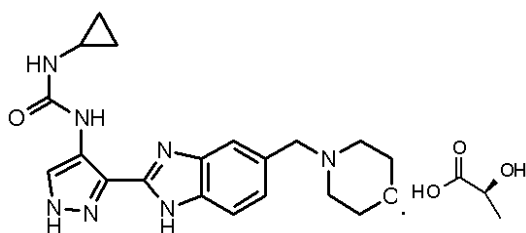


7-モルホリン-4-イルメチル-2,4-ジヒドロ-1,2,4,5a,10-ペンタアザ-シクロペンタ[a]フルオレン-5-オン(10.7 g、32.9 mmol)の NMP (65 mL)中の混合物に、シクロプロピルアミン(6.9 mL、99 mmol)を添加した。混合物を100℃で5時間加熱した。LC/MS分析は、生成物への~75%変換を示し、それ故、さらにシクロプロピルアミン(2.3 mL、33 mmol)を添加し、混合物を100℃で4時間加熱し、次いで環境温度に冷却した。混合物を水(100 mL)で希釈し、EtOAc (100 mL)で抽出した。有機部分を飽和水性NH₄Cl (2 x 50 mL)および塩水(50 mL)で洗浄し、次いで水性部分をEtOAc (3 x 100 mL)で再抽出した。合わせた有機部分をMgSO₄で乾燥させ、真空で減量して、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアをオレンジ色ガラス状固体として得た(9.10 g)。

【1187】

工程 11：1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア、L-乳酸塩の合成

【化 9 0】



1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア(9.10 g、24 mmol)の

EtOAc-iPrOH(1:1、90mL)溶液に、L-乳酸(2.25g、25mmol)を添加した。混合物を環境温度で24時間攪拌し、次いで真空で減量した。残渣をトルエン(100mL)およびEt₂O(100mL)を使用して連続的にスラリーにし、得られた固体を回収し、乾燥させた(8.04g)。

【1188】

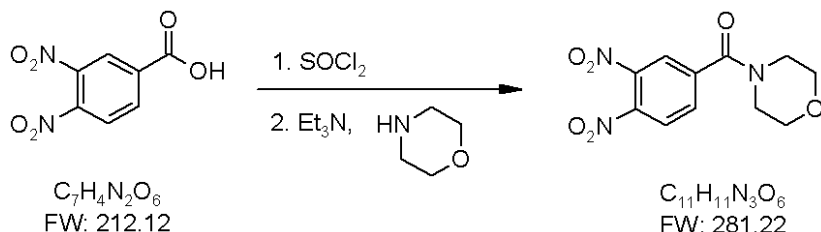
この固体を沸騰iPrOH(200mL)からの再結晶により精製し、乾燥後、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア、L-乳酸塩(5.7g)をベージュ色固体として得た。

【1189】

実施例 C

工程1：(3,4-ジニトロフェニル)-モルホリン-4-イル-メタノンの製造

【化91】

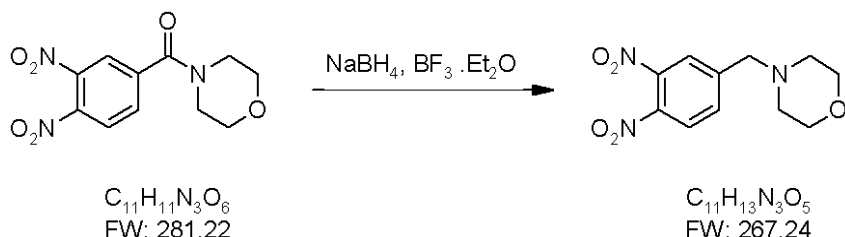


3,4-ジニトロ安息香酸(1.000Kg、4.71mol、1.0wt)、テトラヒドロフラン(10.00L、10.0vol)、およびジメチルホルムアミド(0.010L、0.01vol)を、窒素下でフラスコに入れた。塩化チオニル(0.450L、6.16mol、0.45vol)を20~30℃で添加し、反応混合物を65~70℃に加熱した。反応完了が、¹H NMR分析(d₆-DMSO)で、典型的に3時間以内に検出された。反応混合物を0~5℃に冷却し、トリエチルアミン(1.25L、8.97mol、1.25vol)を0~10℃で添加した。モルホリン(0.62L、7.07mol、0.62vol)を、反応混合物に0~10℃で入れ、スラリーを30分間、0~10℃で攪拌した。反応完了が¹H NMR分析(d₆-DMSO)により示された。反応混合物を15~20℃に温め、水(4.00L、4.0vol)を添加した。この混合物を、次いで水(21.00L、21.0vol)を含む40Lフランジフラスコに15~25℃で入れ、生成物を沈殿させた。フラスコ内容物を、0~5℃に冷却し、その温度で1時間エージングし(aged)、固体を濾過により回収した。フィルターケーキを水(4x5.00L、4x5.0vol)で洗浄し、最終洗液のpHはpH7であることが判明した。湿フィルターケーキをトリエチルアミンヒドロクロライドについて¹H NMRで分析した。フィルターケーキを40~45℃で、真空下、KFによる水含量が<0.2% w/wになるまで乾燥させて、(3,4-ジニトロフェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(1.286Kg、97.0%、KF 0.069% w/w)を黄色固体として得た。

【1190】

工程2：4-(3,4-ジニトロベンジル)-モルホリンの製造

【化92】



(3,4-ジニトロフェニル)-モルホリン-4-イル-メタノン(0.750Kg、2.67mol、1.0wt)およびテトラヒドロフラン(7.50L、10.0vol)を、窒素下でフラスコに入れ、0~5℃に冷却した。ホウ素トリフルオライドエーテラート(0.713L、5.

6.3 mol、0.95 vol)を0～5℃で添加し、懸濁液をこの温度で15～30分間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(0.212 Kg、5.60 mol、0.282 wt)を、90～120分間にわたり6等分で添加した(遅延発熱が最初の量の添加後10～15分間後に示された。これが介しすると、反応混合物を再冷却し、さらなる量を10～15分間隔で添加し、添加間の再冷却を可能にした)。反応混合物を0～5℃で30分間攪拌した。反応完了が¹H NMR分析(d₆-DMSO)により示された。メタノール(6.30 L、8.4 vol)を0～10℃で滴下し、反応混合物をクエンチした(急速ガス発生、幾分発泡)。クエンチした反応混合物を0～10℃で25～35分間攪拌し、次いで20～30℃に温め、その温度で(発熱、固体溶解時ガス/エーテル発生)ガス発生が遅くなるまで攪拌した。混合物を65～70℃に温め、その温度で1時間攪拌した。混合物を30～40℃に冷却し、40～45℃で真空下濃縮して、粗4-(3,4-ジニトロベンジル)-モルホリン(0.702 Kg、98.4%)を黄色/オレンジ色固体として得た。

10

【1191】

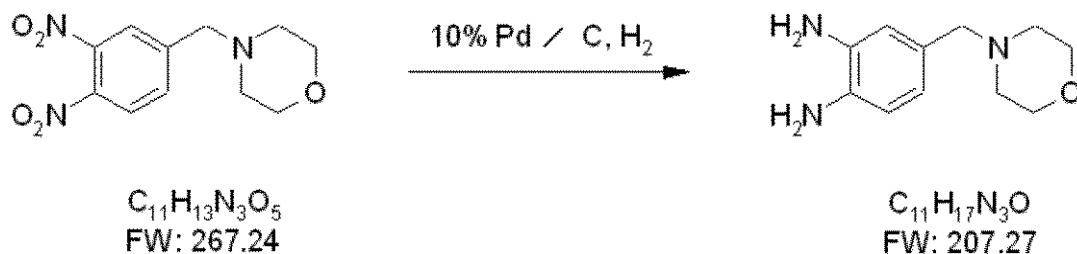
4-(3,4-ジニトロベンジル)-モルホリン(2.815 kg、10.53 mol、1.0 wt)およびメタノール(12.00 L、4.3 vol)を、窒素下でフラスコに入れ、65～70℃に温めた。温度を完全に溶解するまで維持した。次いで混合物を0～5℃に冷却し、その温度で1時間エージングした。固体を濾過により単離した。フィルターケーキをメタノール(2 x 1.50 L、2 x 0.5 vol)で洗浄し、真空下、35～45℃で乾燥させて、4-(3,4-ジニトロベンジル)-モルホリン(2.353 Kg、工程2の導入量に基づき83.5%、工程1材料の総導入量に基づき82.5%全体的収率)を黄色固体として得た。

20

【1192】

工程3：4-モルホリン-4-イル-メチル-ベンゼン-1,2-ジアミンの製造

【化93】



30

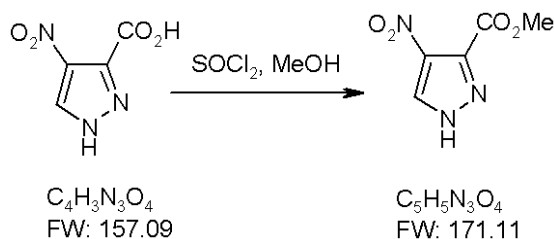
4-(3,4-ジニトロベンジル)-モルホリン(0.800 Kg、2.99 mol、1.0 wt)、およびエタノール(11.20 L、14.0 vol)を適当なフラスコに入れ、5～25℃で攪拌し、真空/窒素パージサイクルを3回行った。10%パラジウム/炭素(10% Pd/C、50%湿ペースト、0.040 Kg、0.05 wt湿重量)をエタノール(0.80 L、1.0 vol)中にスラリー化し、反応に添加した。混合物を10～20℃に冷却し、真空/窒素パージサイクルを3回行った。真空/水素パージサイクルを3回行い、反応を水素雰囲気下、10～20℃で静置した。反応完了は、¹H NMR分析(d₆-DMSO)により、典型的に14～20時間で示された。真空/窒素パージサイクルを3回行い、反応混合物を窒素下、ガラスマイクロファイバー紙で濾過した。フィルターケーキをエタノール(3 x 0.80 L、3 x 1.0 vol)で洗浄し、合わせた濾液および洗液を35～45℃で真空下濃縮乾固して、4-モルホリン-4-イル-メチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(0.611 Kg、98.6%)を褐色固体として得た。

40

【1193】

工程4：4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルの製造

【化 9 4】



4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1.00kg、6.37mol、1.0wt)およびメタノール(8.00L、8.0vol)を、メカニカルスターラー、コンデンサーおよび温度計を備えたフランジフラスコに入れた。懸濁液を0～5℃に窒素下濾過し、塩化チオニル(0.52L、7.12mol、0.52vol)をその温度で添加した。混合物を16～24時間にわたり15～25℃に温めた。反応完了が¹H NMR分析(d_6 -DMSO)により示された。混合物を35～45℃で真空下濃縮した。トルエン(2.00L、2.0vol)を残渣に添加し、35～45℃で真空下除去した。トルエン(2.00L、2.0vol)を使用して共沸を2回繰り返し、4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(1.071Kg、98.3%)をオフホワイト色固体として得た。

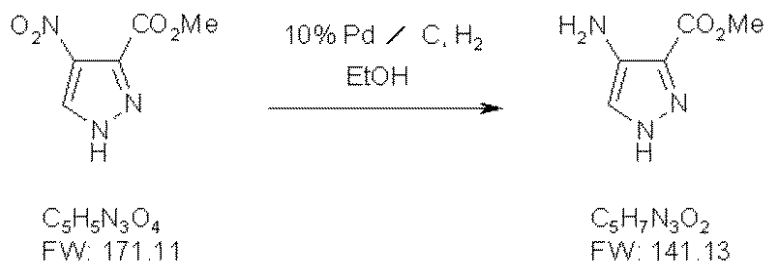
10

【1194】

工程5：4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルの製造

20

【化 9 5】



4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(1.084Kg、6.33mol、1.0wt)およびエタノール(10.84L、10.0vol)の懸濁液を30～35℃に加熱し、完全に溶解するまで維持した。10%パラジウム/炭素(10%Pd/C湿ペースト、0.152Kg、0.14wt)を、別のフラスコに窒素下入れ、真空/窒素パージサイクルを3回行った。4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルのエタノール溶液を触媒に添加し、真空/窒素パージサイクルを3回行った。真空/水素パージサイクルを3回行い、反応を水素の雰囲気下に置いた。反応混合物を28～30℃で¹H NMR分析(d_6 -DMSO)により完全であると考えられるまで攪拌した。混合物を窒素下濾過し、35～45℃で真空下濃縮して、4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(0.883Kg、98.9%)紫色固体として得た。

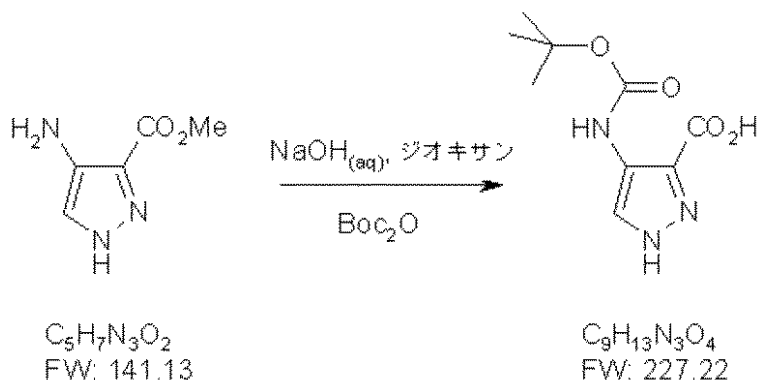
30

【1195】

40

工程6：4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の製造

【化 9 6】



10

4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(1.024Kg、7.16mol、1.0wt)およびジオキサン(10.24L、10.0vol)を、メカニカルスターラー、コンデンサーおよび温度計を備えたフランジフラスコに入れた。2M水酸化ナトリウム水溶液(4.36L、8.72mol、4.26vol)を15~25℃で添加し、混合物を45~55℃に加熱した。温度を、¹H NMR分析(d₆-DMSO)により、反応が完了したと考えられるまで45~55℃に維持した。ジ-tert-ブチルピカレート(Boc無水物、1.667Kg、7.64mol、1.628wt)を45~55℃で添加し、混合物を5~65分間攪拌した。¹H NMR IPC分析(d₆-DMSO)は9%未反応中間体の存在を示した。さらにジ-tert-ブチルピカレート(Boc無水物、0.141Kg、0.64mol、0.14wt)を55℃で添加し、混合物を55~65分間攪拌した。反応完了が¹H NMR分析(d₆-DMSO)により示された。ジオキサンを35~45℃で真空下除去し、水(17.60L、20.0vol)を残渣に添加した。pHを2M塩酸水溶液(4.30L、4.20vol)でpH2に調製し、混合物を濾過した。フルターケーキを水(10.00L、9.7vol)で20~30分間スラリー化し、混合物を濾過した。フルターケーキをヘプタン(4.10L、4.0vol)で洗浄し、パッド上で16~20時間吸引濾過(pulled dry)した。固体をトルエン(5x4.00L、5x4.6vol)と共沸し、次いで真空下、35~45℃で乾燥させて、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1.389Kg、85.4%)紫色固体として得た。

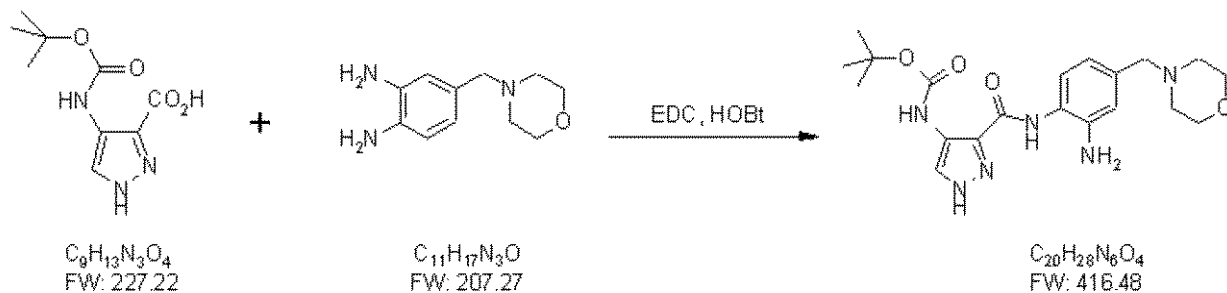
20

30

【1196】

工程7：[3-(2-アミノ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

【化 9 7】



40

+ 位置異性体

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.750Kg、3.30mol、1.0wt)、4-モルホリン-4-yl-メチル-ベンゼン-1,2-ジアミン(0.752Kg、3.63mol、1.0wt)およびN,N'-ジメチルホルムアミド(11.25L、15.0vol)を、窒素下、メカニカルスターラーおよび温度計を備えたフランジフラスコに入れた。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT、0.540Kg、3.

50

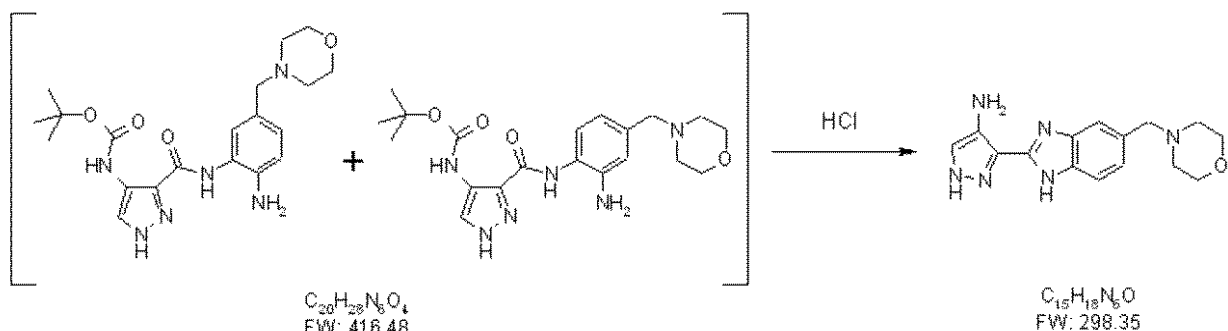
9.6 mol、0.72 wt)を15～25℃で添加した。N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(EDC、0.759 Kg、3.96 mol、1.01 wt)を15～25℃で添加し、混合物をその温度で16～24時間攪拌した。反応完了を¹H NMR分析により決定した。反応混合物を35～45℃で真空下濃縮した。残渣を酢酸エチル(7.50 L、10.0 vol)および飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液(8.03 L、10.7 vol)に分配し、相を分離した。有機相を塩水(3.75 L、5.0 vol)で洗浄し、硫酸マグネシウム(1.00 Kg、1.33 wt)で乾燥させ、濾過した。フルターケーキを酢酸エチル(1.50 L、2.0 vol)で洗浄した。合わせた濾液および洗液を35～45℃で真空下濃縮して、[3-(2-アミノ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.217 Kg、88.6%)を暗褐色固体として得た。

10

【1197】

工程8：3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミンの製造

【化98】



20

2位置異性体混合物として

[3-(2-アミノ-4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルカルバモイル)-1H-ピラゾール-4-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.350 Kg、3.24 mol、1.0 wt)およびエタノール(6.75 L、5.0 vol)を、メカニカルスターラー、コンデンサーおよび温度計を備えたフランジフラスコに入れた。濃塩酸水溶液(1.10 L、13.2 mol、0.80 vol)を15～30℃で窒素下添加し、内容物を、次いで70～80℃に加熱し、この温度で16～24時間維持した。2回目の塩酸(0.11 L、1.32 mol、0.080 vol)を70～80℃で添加し、反応をさらに4時間加熱した。反応完了をHPLC分析で決定した。反応混合物を10～20℃に冷却し、炭酸カリウム(1.355 Kg、9.08 mol、1.0 wt)を、この温度で2回添加した。懸濁液をガス発生が止むまで攪拌し、次いで濾過した。フルターケーキをエタノール(1.35 L、1.0 vol)で洗浄し、濾液を保持した。フルターケーキをエタノール(4.00 L、3.0 vol)で15～25℃で20～40分間スラリー化し、混合物を濾過した。フルターケーキをエタノール(1.35 L、1.0 vol)で洗浄し、全ての合わせた濾液を35～45℃で真空下濃縮した。エタノール(4.00 L、3.0 vol)を残渣に添加し、35～45℃で真空下除去した。テトラヒドロフラン(5.90 L、4.4 vol)を残渣に添加し、10～20分間、15～25℃で攪拌した。得られた溶液を濾過し、フルターケーキをテトラヒドロフラン(1.35 L、1.0 vol)で洗浄し、合わせた濾液を35～45℃で真空下濃縮した。テトラヒドロフラン(5.40 L、4.0 vol)を濃縮物に添加し、35～45℃で真空下除去した。テトラヒドロフラン(5.40 L、4.0 vol)を濃縮物に添加し、35～45℃で真空下除去して、所望の生成物、3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミン(0.924 Kg、95.5%、82.84%、HPLC面積で)を紫色泡状物として得た。

30

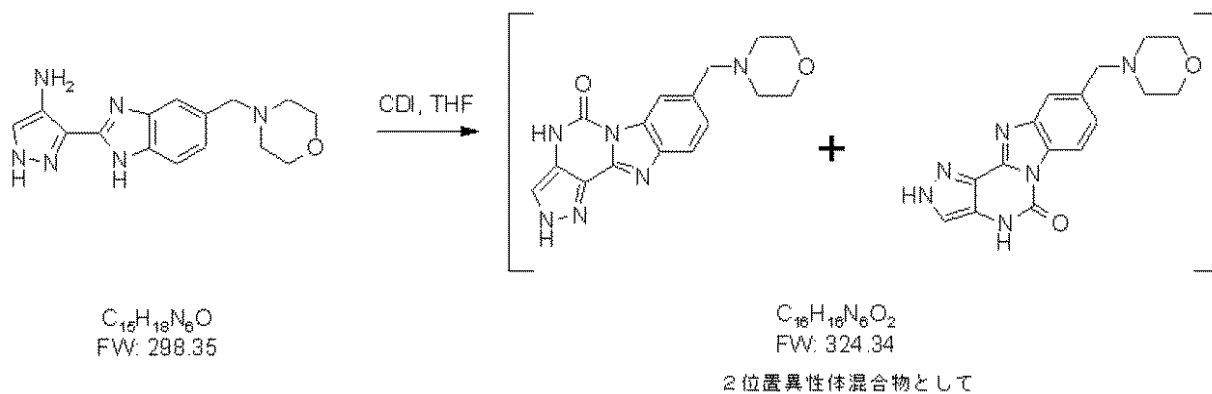
40

【1198】

工程9：7-モルホリン-4-イルメチル-2,4-ジヒドロ-1,2,4,5a,10-ペンタアザ-シクロペンタ[a]フルオレン-5-オンの製造

50

【化 9 9】



10

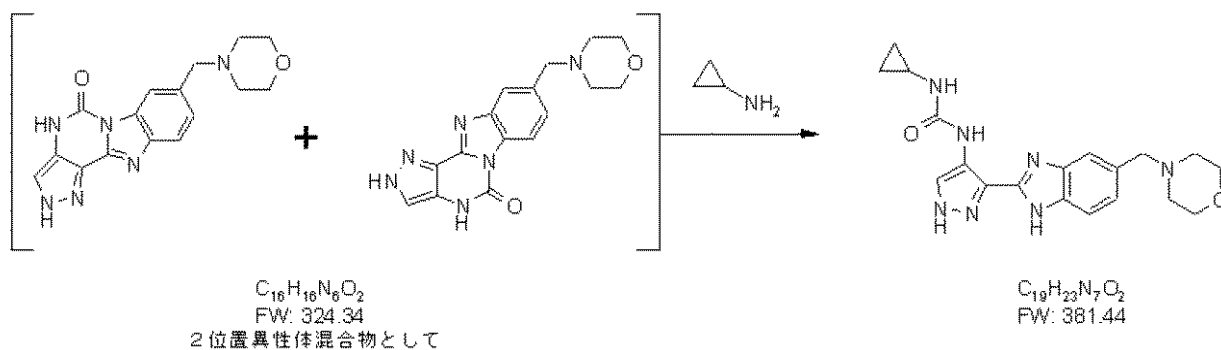
3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミン(0.993Kg、3.33mol、1.0wt)およびテトラヒドロフラン(14.0L、15.0vol)を、メカニカルスターラー、コンデンサーおよび温度計を備えたフレンジフラスコに入れた。内容物を窒素下で15~25℃で攪拌し、1,1'-カルボニルジイミダゾール(0.596Kg、3.67mol、0.60wt)を添加した。内容物を、次いで60~70℃に加熱し、その温度で16~24時間攪拌した。反応完了をTLC分析により決定した。混合物を15~20℃に冷却し、濾過した。フィルターケーキをテトラヒドロフラン(4.00L、4.0vol)で洗浄し、15~30分間吸引乾燥した。固体を35~45℃で真空下乾燥させて、7-モルホリン-4-イルメチル-2,4-ジヒドロ-1,2,4,5a,10-ペンタアザ-シクロペンタ[a]フルオレン-5-オン(0.810Kg、75.0% th、92.19%、HPLC面積で)紫色固体として得た。

20

【1199】

工程10：1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの製造

【化 1 0 0】



30

7-モルホリン-4-イルメチル-2,4-ジヒドロ-1,2,4,5a,10-ペンタアザ-シクロペンタ[a]フルオレン-5-オン(0.797Kg、2.46mol、1.0wt)および1-メチル-2-ピロリジノン(2.40L、3.0vol)を、メカニカルスターラー、コンデンサーおよび温度計を備えたフレンジフラスコに入れた。シクロプロピルアミン(0.279Kg、4.88mol、0.351wt)を15~30℃で窒素下添加した。内容物を95~105℃に加熱し、その温度で16~24時間攪拌した。反応完了を¹H NMR分析で決定した。反応混合物を10~20℃に冷却し、酢酸エチル(8.00L、10.0vol)および飽和水性塩化ナトリウム(2.50L、3.0vol)を添加し、混合物を2~5分間攪拌し、層を分離した。有機相を飽和水性塩化ナトリウム(5.00L、6.0vol)と25~35分間攪拌し、混合物を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチル(0.40L、0.5vol)で洗浄した。フィルターケーキを保持し、濾液を分間液漏斗に移し、層を分離した。この工程をさらに3回繰り返し、保持した固体を有機相と合わせ、混合物を35~45℃で真空下濃縮乾固した。濃縮物をプロパン-2-オール(8.00L、10.0vol)に45~55℃

40

50

で溶解し、活性炭(0.080Kg、0.1wt)を添加した。混合物を45～55℃で30～40分間攪拌し、次いで45～55℃で熱濾過した。フルターケーキをプロパン-2-オール(0.40L、0.5vol)で洗浄した。活性炭(0.080L、0.1wt)を合わせた濾液および洗液に添加し、混合物を45～55℃で30～40分間攪拌した。混合物を45～55℃で熱濾過し、フィルターケーキをプロパン-2-オール(0.40L、0.5vol)で洗浄した。濾液および洗液を35～45℃で真空下濃縮した。酢酸エチル(8.00、10.0vol)および水(2.20L、3.0vol)を濃縮物に25～35℃で添加し、混合物を1～2分間攪拌した。層を分離し、有機相を35～45℃で真空下濃縮した。酢酸エチル(4.00L、5.0vol)を残渣に添加し、35～45℃で真空下濃縮した。酢酸エチル(4.00L、5.0vol)を残渣に添加し、混合物を2～20時間、15～25℃で攪拌した。混合物を0～5℃に冷却し、その温度で90～120分間エージングし、次いで濾過した。フルターケーキを酢酸エチル(0.80L、1.0vol)で洗浄し、15～30分間吸引乾燥した。固体を35～45℃で真空下乾燥させて、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア(0.533Kg、56.8%、93.20%、HPLC面積で)を褐色固体として得た。

【1200】

数バッチの工程9生成物をこの方法で処理し、各バッチの出発物質および生成物の量を表1Aに示す。

【1201】

【表33】

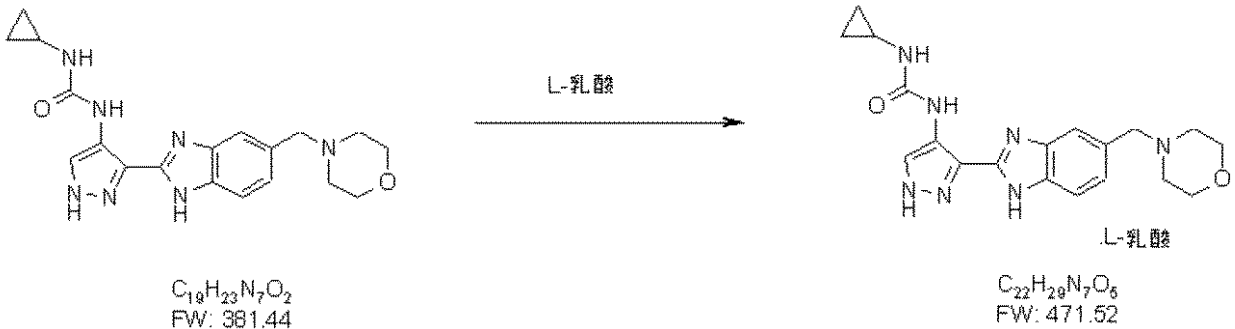
表1A-ウレア形成工程からの収率-工程10

バッチ	7-モルホリン-4-イルメチル-2,4-ジヒドロ-1,2,4,5a,10-ヘンタシア-シクロペンタ[a]フルオレン-5-オン導入量(g)	1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア生成量(g)	HPLC面積による化学純度
1	680	442 55.2%th, 64.9%w/w	91.80
2	882	487 47.0%th, 56.6%w/w	91.21
3	879	445 43.0%th, 50.6%w/w	91.66
4	797	533 56.8%th, 66.8%w/w	93.20

【1202】

工程11: 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアL-乳酸塩の製造

【化 1 0 1】



10

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア(1.859Kg、4.872mol、1.0wt)、プロパン-2-オール(9.00L、5.0vol)および酢酸エチル(8.00L、4.5vol)を、メカニカルスターラーおよび温度計を備えたフランジフラスコに入れた。内容物を窒素下で攪拌し、L-乳酸(0.504Kg、5.59mol、0.269wt)を15~25℃で添加し、続いて酢酸エチル(0.90L、0.5vol)でラインを濯いだ。混合物を15~25℃で120~140分間攪拌した。固体を濾過により単離し、フィルターケーキを酢酸エチル(2x2.00L、2x1.0vol)で洗浄し、20~40分間吸引乾燥した。フィルターケーキをエタノール(33.00L、17.7vol)に75~85℃で溶解し、65~70℃に冷却し、溶液をガラスマイクロファイバー紙を通して浄化した。濾液を15~25℃に冷却し、その温度で2~3時間エージングした。結晶化固体を濾過により単離し、フィルターケーキをエタノール(2x1.00L、2x0.5vol)で洗浄し、少なくとも30分間吸引乾燥した。固体を35~45℃で真空中乾燥させて、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアL-乳酸塩(1.386Kg、58.7%th、99.47%、HPLC面積で)を、暗ピンク色均一固体として得た。

20

【1203】

¹H NMR データ(400 MHz, CD₃OD) δ 8.08(s, 1H, ピラゾール-CH), 7.66(s, 1H, アリール-CH), 7.60(d, J=8.0 Hz, 1H, アリール-CH), 7.29(d, J=8.5 Hz, 1H, アリール-CH), 4.15(q, J=7.0 Hz, 1H, ラクテート-CH), 3.96(s, 2H, ベンジル-CH₂), 3.79-3.77(m, 4H, モルホリノ-(CH₂)₂), 2.82-2.80(m, 4H, モルホリノ-(CH₂)₂), 2.74-2.68(m, 1H, シクロプロピル-CH), 1.38(d, J=7.0 Hz, 3H, ラクテート-CH₃), 0.98(br s, 2H, シクロプロピル-CH₂), 0.68(br s, 2H, シクロプロピル-CH₂)。

30

【1204】

乳酸塩(KBrディスク法)の赤外スペクトルは3229、2972および1660cm⁻¹に特徴的ピークを含む。

【1205】

何も理論に縛られることを望まないが、この赤外ピークは、以下の通りの塩の構造要素に割り当てられ得る：

【表 3 4】

ピーク：	由来：
3229cm ⁻¹	N-H
2972cm ⁻¹	脂肪族C-H
1660cm ⁻¹	ウレアC=O

40

【1206】

実施例 D

WO2006/070195の実施例66に記載の通りの1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-

50

ピラゾール-4-イル]-ウレア L-乳酸塩および上記に概説した製造を、以下の実施例(i)および(ii)に概説する修正法を使用して補填できる。

【1207】

実施例(i)

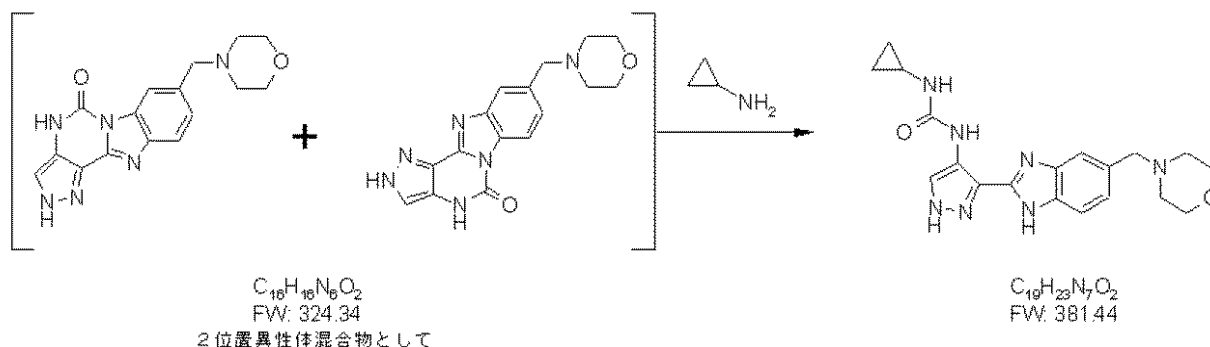
WO2006/070195の実施例66に続いて、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア L-乳酸塩の製造を以下に概説する修正法を使用して補填できる。

【1208】

工程1：1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの製造

10

【化102】



20

7-モルホリン-4-イルメチル-2,4-ジヒドロ-1,2,4,5a,10-ペンタアザシクロペンタ[a]フルオレン-5-オン(1.0wt、WO2006/070195の実施例66に概説の通り製造)およびn-ブタノール、ブチロニトリル、グリコールまたはトルエン(3.0vol)のような溶媒を、メカニカルスターラー、コンデンサーおよび温度計を備えたフランジフラスコに入れ得る。シクロプロピルアミン(0.351wt)を、15~30℃のような温度で、不活性雰囲気、例えば窒素下添加し得る。内容物を、40~105℃、特に40~80℃に加熱し、その温度で16~24時間攪拌し得る。反応完了を¹H NMR分析により決定し得る。反応混合物を、次いで10~20℃に冷却し得る。生成物を、次いで上記実施例66に概説の通り有機-水性抽出法で単離し得て、または貧溶媒、例えばn-ヘプタンの反応混合物への添加のような別の単離方法を用いてよい。これにより反応生成物の沈殿およびその後の濾過が可能となる。固体を、次いで35~45℃で真空下乾燥させて、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアを得ることができる。この工程で、固体を、適当な溶媒、好ましくはクラス2または3溶媒からの再結晶により単離できる。加えて、フラッシュカラムクロマトグラフィーまたはシリカゲルプラグを通した濾過または逆相シリカゲルのような再結晶以外の別の単離方法を生成物の精製に用いてよい。

30

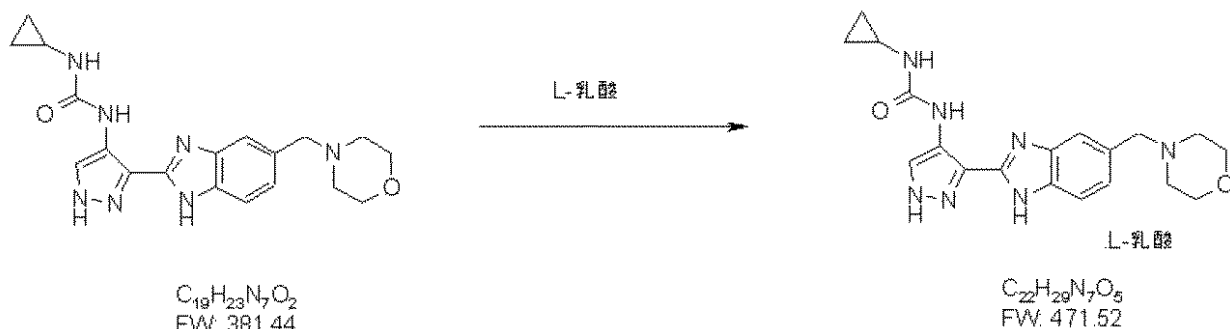
¹クラス3および2溶媒は、Q3C - Tables and List in Guidance for Industry Q3C Impurities: Residual Solvents (Nov 2003, CDER, CBER, FDA, ICH)およびさらに、Impurities: Guideline for Residual Solvents (1997, ICH)に概説される。

40

【1209】

工程2：1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア L-乳酸塩の製造

【化 103】



10

クラス 2 またはクラス 3 溶媒、特にクラス 3 溶媒、例えば水性エタノール (5.0 - 10.0 vol) 中の 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア (1.0 wt) 溶液を、メカニカルスターラーおよび温度計を備えたフランジフラスコに入れ得る。内容物を、不活性雰囲気下、例えば窒素下攪拌し、L-乳酸 (0.269 wt) を、15 ~ 25 °C で添加し、続いて水性エタノール (0.5 vol) のような適当な溶媒でラインを洗浄し得る。混合物を 15 ~ 25 °C で 120 ~ 140 分間攪拌し得る。固体を濾過により、または溶液から塩析させるために n-ブタノールのような貧溶媒の添加の使用により単離し得て、次いで濾過により単離し得る。フィルターケーキを適当な溶媒 (2 x 2.00 L、2 x 1.0 vol) で洗浄し、20 ~ 40 分間吸引乾燥し得る。フィルターケーキを、次いでクラス 2 または

クラス 3 溶媒、特にクラス 3 溶媒 (~3 - 60 vol) に 40 ~ 150 °C で溶解し、40 ~ 70 °C に冷却し、溶液をガラスマイクロファイバー紙を通して浄化し得る。濾液を 15 ~ 25 °C に冷却し、その温度で 2 ~ 3 時間エージングし得る。結晶化固体を濾過により単離し、フィルターケーキを適当な溶媒 (2 x 0.5 - 2 vol) で洗浄し、少なくとも 30 分間吸引乾燥し得る。固体を、次いで 35 ~ 45 °C で真空下乾燥させて、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア L-乳酸塩を得ることができる。加えて、フラッシュカラムクロマトグラフィーまたはシリカゲルプラグを通した濾過または逆相シリカゲルのような再結晶以外の別の精製方法を生成物の精製に用い得る。

20

30

【1210】

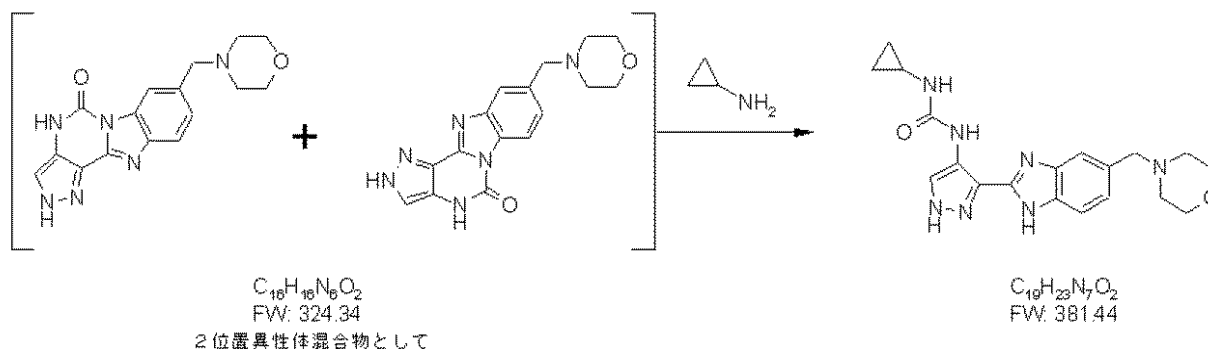
実施例 (ii)

WO 2006/070195 の実施例 66 に続いて、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア L-乳酸塩の製造を以下に概説する修正法を使用して補填できる。

【1211】

工程 1: 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの製造

【化 104】



40

7-モルホリン-4-イルメチル-2,4-ジヒドロ-1,2,4,5a,10-ペンタア

50

ザーシクロペンタ[a]フルオレン-5-オン(1.0wt、WO2006/070195の実施例66において上記に概説の通り製造)および1-メチル-2-ピロリジノン(3.0vol)を、適当なサイズのメカニカルスターラー、コンデンサーおよび温度計を備えたフラスコに入れる。シクロプロピルアミン(0.351wt)を15~30℃で窒素下添加する。内容物を、次いで95~105℃に加熱し、この温度で反応が¹H NMR分析により完了したと判断されるまで攪拌する。完了したら、反応混合物を16~25℃に冷却し、混合物の温度を16~25℃に維持しながら、攪拌している約13%w/w塩化ナトリウム溶液(11.5vol)にゆっくり(約2~3時間)添加する。沈殿が形成する。反応混合物の移動を、16~25℃での1-メチル-2-ピロリジノン(0.5vol)の濯ぎにより完了させる。沈殿した固体を濾過により回収し、水(0.5vol)で洗浄し、取り扱いに相当と考えられるまで濾紙上で吸引乾燥させる。固体を酢酸エチル(5.0vol)および水(6.0vol)に懸濁し、16~25℃で60~70分間攪拌する。固体を濾過により回収し、連続的に酢酸エチル(1.0vol)および混合ヘプタン(2x2.0vol)で洗浄し、取り扱いに相当と考えられるまでフィルター上で乾燥させる。固体を酢酸エチル(4.0vol)に懸濁し、15~25℃で少なくとも60分間攪拌する。固体を濾過により回収し、酢酸エチル(1.0vol)で洗浄し、濾紙上で吸引濾過して、粗1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア(60~80%w/w)を、暗褐色/赤色固体として得る。

10

【1212】

粗1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア(1.0wt)をプロパン-2-オール(15vol)に45~55℃で溶解し、活性炭(DARCO KB)(0.2wt)を入れる。混合物を45~55℃で60~70分間攪拌し、次いで45~55℃で熱濾過する。フィルターケーキをプロパン-2-オール(2.5vol)で洗浄する。活性炭(DARCO KB)(0.2wt)を合わせた濾液および洗液に添加し、混合物を45~55℃で60~70分間攪拌する。混合物を45~55℃で熱濾過し、フィルターケーキをプロパン-2-オール(2.5vol)で洗浄する。合わせた濾液および洗液を35~45℃で真空下濃縮して、所望の生成物、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアを褐色泡状物として、65~100%w/w収率で得る。

20

30

【1213】

工程2: 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアL-乳酸塩の製造

実施例B 工程1(上記)の代替法で得た材料を使用して、塩形成工程を、WO2006/070195の実施例66A 工程11における通りに実施し、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアL-乳酸塩をオフホワイト色固体として得ることができる。

【1214】

結晶性遊離塩基および結晶性塩形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアの合成

40

A. 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア遊離塩基の製造

粗1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア遊離塩基のサンプルを実施例60に概説の通り製造し、最初にシリカゲルカラムクロマトグラフィーで、EtOAc-MeOH(98:2-80:20)で溶出して静止した。得られた遊離塩基のサンプルを、次いで熱メタノールから再結晶して、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-

50

イル]ーウレア遊離塩基の結晶性物質を得た。

【1215】

B. 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレア遊離塩基二水和物の製造

粗1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレア遊離塩基のサンプルをTHFに溶解し、次いで最低量まで真空濃縮した(〜4容積)。この溶液に、水を溶液が濁るまで滴下した(2-4容積)。少量のTHFを添加して、溶液透明性を再確立し、混合物を一晩静置して、結晶性物質を得て、それを空気乾燥して、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレア遊離塩基二水和物を得た。

10

【1216】

C. 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレア塩酸塩の製造

粗1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレア遊離塩基のサンプルを最小量のMeOHに溶解し、次いでEtOAcで希釈した。この溶液に、0℃で、1.1当量のHCl(4Mジオキサン溶液)をゆっくり添加した。添加後、溶液から固体が沈殿し、それを濾過により回収した。固体にMeOHを添加し、混合物を真空で減量した。痕跡量の残留MeOHを除去するために残渣を水から蒸発させ、次いで60℃/0.1mbarで乾燥させて、塩酸塩を得た。

20

【1217】

D. 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレアエタンスルホン酸塩の製造

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレア遊離塩基のMeOH-EtOAc溶液に、1当量のエタンスルホン酸を添加した。混合物を環境温度で攪拌し、次いで真空で減量した。残渣をMeOHに取り込み、この溶液にEt₂Oを添加した。混合物を72時間静置し、形成した固体を濾過により回収し、乾燥させて、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレアエタンスルホン酸塩を得た。

30

【1218】

E. 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレアメタンスルホン酸塩の製造

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレア遊離塩基(394mg)のMeOH-EtOAc溶液に、1当量のメタンスルホン酸(67μl)を添加した。固体が形成し、それを濾過により回収し、EtOAcで洗浄した。固体を最小量の熱MeOHに溶解し、冷却し、次いでEt₂Oでトリチュレートした。固体を72時間静置し、次いで濾過により回収し、MeOHで洗浄して、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレアメタンスルホン酸塩を得た。

40

【1219】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレア遊離塩基および塩の特徴付け

種々の形態の1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ーウレアを特徴付けした。特徴付けに使用した形態は多形および塩安定性の程度を予備的に試験する試験から同

50

定した。さらなる特徴付けのために選択した塩はL-乳酸塩、遊離塩基二水和物、エシル酸塩、遊離塩基および塩酸塩であった。

【1220】

A1. 示差走査熱量測定(DSC)：

サーモグラムを、50ポジションオートサンプラーを備えたTA Instruments Q1000で回収した。エネルギーおよび温度校正標準はインジウムであった。サンプルを10℃/分の速度で10から250℃に加熱した。30ml/分の窒素バージをサンプル上に維持した。2～10mgのサンプルを使用し(特記しない限り)、全サンプルを蓋にピンホールがあるアルミニウムパンに封じ込めた。

【表35】

アイデンティティ	融点(℃)
L-乳酸塩	190℃で開始 194.6℃で最小
遊離塩基二水和物	脱溶媒和物(110℃でピーク到達)
エシル酸塩	何も見られず(350℃まで)
遊離塩基	193℃
塩酸塩	190℃

10

【1221】

A2. さらなる示差走査熱量測定(DSC)：

サーモグラムMettler Toledo 821e Differential Scanning Calorimeterで回収した。サンプルを10℃/分の速度で40℃から300℃に加熱した。80ml/分の窒素バージをサンプル上に維持した。約5～10mgのサンプルを使用し、全サンプルを適当な高圧パンに封じ込めた(例えば小アルミニウム、中圧アルミニウムまたは高圧金メッキパン)。

【表36】

アイデンティティ	融点(℃)
L-乳酸塩(実施例66から製造)	195.7℃で最小
L-乳酸塩(実施例66から製造)	196.3℃で最小

20

【1222】

B. 熱重量分析(TGA)：

サーモグラムを、TA Instruments Q500に集めた。サンプルを10℃/分の速度で加熱した。100ml/分の窒素バージをサンプル上に維持した。典型的に5～20mgのサンプルを、タール塗り(tared)、開放アルミニウムパンに負荷した。

【表37】

アイデンティティ	観察
L-乳酸塩	1.7%非結合溶媒損失、190℃で分解を伴い溶融。
遊離塩基二水和物	4.1%w/wの重量減少(分解前) (1当量の水に相当)
エシル酸塩	4%非結合溶媒の損失、他の明確に同定できる特性なし。
遊離塩基	1.7%非結合溶媒損失、193℃で分解を伴い溶融。
塩酸塩	5.4%非結合溶媒損失、190℃で分解を伴い溶融。

30

40

【1223】

C. 偏光顕微鏡法

サンプルを、画像取り込みのためのデジタルカメラを備えたLeica LM/DM顕微鏡で試験した。少量のサンプルをガラススライド上の浸漬油にマウントし、ガラスカバースリップでカバーした。個々の粒子をできるだけ分け50～500x倍および、λ波プレートと結合した部分的に交差した極性で見た。

50

【表 3 8】

アイデンティティ	観察
L-乳酸塩	不規則結晶性粒子
遊離塩基二水和物	不規則結晶性粒子
エシル酸塩	不規則結晶性粒子
遊離塩基	針状結晶性粒子
塩酸塩	不規則結晶性粒子

【1 2 2 4】

10

D. X R P D (X 線粉末回折)

D 5 0 0 0

X R P D 試験を C u K α 照射 (4 0 kV、4 0 mA)、 $\theta - \theta$ ゴニオメーター、自動ダイバージェンスおよび受信(receiving)スリット、グラフアイト二次的(secondary)単色光分光器およびシンチレーションカウンターを使用したSiemens D5000回折計で行った。データを連続スキャンモードで、 0.02° 2θ または 0.005° 2θ のいずれかのステップサイズで、1秒のステップ時間を使用して、 $2^\circ \sim 30^\circ$ 2θ の角度範囲にわたり回収した。

【1 2 2 5】

20

環境条件下で流したサンプルは、粉砕することなく受け取ったままの粉末を使用して平板検体として調製した。約 2 5 – 5 0 mgのサンプルを穏やかに 1 2 mm直径、0.5 mm深さの空洞を磨いた、ゼロ背景(5 1 0)シリコンウェハーに穏やかにパックした(The Gem Dug out, 1652 Princeton Drive, Pennsylvania State College, PA 16803, USA)。

全 X R P D 分析をDiffrac Plus XRD Commander software v2.3.1を使用して行った。

【1 2 2 6】

Bruker AXS C2 GADDS回折計(G V S から回収したサンプルについて使用)

サンプルについての X 線粉末回折パターンを C u K α 照射 (4 0 kV、4 0 mA)、自動化 X Y Z ステージ、自己サンプルポジショニングのためのレーザービデオ顕微鏡およびHiStar 2次元領域ディテクターを使用してBruker AXS C2 GADDS回折計で獲得した。X 線光学は、0.3 mmのピンホールコリメーターと接続した一Goebel多層膜鏡からなる。

30

【1 2 2 7】

ビームダイバージェンス、すなわちサンプル上の X 線ビームの有効なサイズは約 4 mmであった。 $\theta - \theta$ 連続スキャンモードを $3.2 - 29.8^\circ$ の有効な 2θ 範囲を与える 2 0 cmの距離のサンプルからディテクターへの距離で用いた。サンプルの典型的暴露時間は 1 2 0 秒である。

【1 2 2 8】

サンプルは、粉砕することなく受け取ったままの粉末を使用して平板検体として調製した。約 1 – 2 mgのサンプルを表面を平にするためにガラススライド上に軽く押した。

【1 2 2 9】

X R P D トレースを L-乳酸塩、遊離塩基について記録した。トレースは良好なシグナル対ノイズ比を示し、結晶性物質を示した。

40

【1 2 3 0】

E. 重量分析的蒸気吸着(G V S) :

全サンプルを、CFRSorpソフトウェアを起動させながら、Hiden IGASorp水分収着アナライザーに流した。サンプルサイズは約 1 0 – 2 5 mgであった。水分収着／脱吸着等温線を下記の通り行った。サンプルを部屋の湿度および温度(約 4 0 % R H、2 5 $^\circ$ C)で負荷および非負荷(unloaded)し、その後 X R P D により分析した(Bruker AXS C2 GADDSシステムを使用)。

【1 2 3 1】

標準等温線ランは、4 0 % R Hで出発する一サイクルであった。

50

湿度は以下の通り段にした：

40、50、60、70、80、90

85、75、65、55、45、35、25、15、5、0

10、20、30、40

【1232】

(i) L-乳酸塩

L-乳酸塩のGVS等温線は、サンプルが吸湿性行動を示さず、水和物を形成しないことを示す。GVS実験後の本サンプルのXRPDトレースは、導入物質と一致し、実験中に相変化が起きないことを示す。

【1233】

(ii) 遊離塩基

実験中、サンプル重量は、0% R.Hおよび95% R.H.の間で約9%変化した。これは、サンプルが本質的に吸湿性であることを示す。

【1234】

X線回折による1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア二水和物遊離塩基の結晶構造決定

これは、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の201~204頁の実施例69に記載の通り行った。

【1235】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア遊離塩基のXRPDパターンの決定

これは、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の204~205頁の実施例70に記載の通り行った。

【1236】

1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア乳酸塩の結晶構造の決定

これは、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の205~209頁の実施例71に記載の通り行った。

【1237】

40℃、75% RHでの1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア塩安定性

これは、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の209~211頁の実施例72に記載の通り行った。

【1238】

生物学的活性

活性化CDK2/サイクリンAキナーゼ阻害活性アッセイ(IC₅₀)の測定

本発明の化合物を、WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の211~212頁の実施例73に記載のプロトコールを使用してキナーゼ阻害活性について試験した。

【1239】

活性化CDK1/サイクリンBキナーゼ阻害活性アッセイ(IC₅₀)の測定

WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の212~213頁の実施例74に記載の通り。

【1240】

オーロラAキナーゼアッセイ

WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の213頁の実施例75に記載の通り。

10

20

30

40

50

【1241】

オーロラBキナーゼアッセイ

WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の214頁の実施例76に記載の通り。

【1242】

GSK3-Bキナーゼ阻害活性アッセイ

WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の214頁の実施例77に記載の通り。

【1243】

A. 他のキナーゼ阻害活性アッセイ

これらの酵素に対する阻害活性を、Upstate Discovery Ltdでアッセイした。酵素を、酵素緩衝液(下記表に記載の通り)中、最終濃度の10倍で調製した。酵素を、次いでアッセイ緩衝液中、表に記載の通り種々の基質および $^3^3\text{P-ATP}$ ($\sim 500\text{ cpm/pmol}$)と共にインキュベートした。

【1244】

反応をMg/ATPの添加により開始した。反応を40分間、室温で進行させ、その後5 μl の3%リン酸溶液で停止させた。10 μl の反応混合物をfiltermat AまたはP30 filtermatいずれかに移し、3回75mMリン酸および1回メタノールで洗浄し、その後シンチレーション計測のために乾燥させた。

【1245】

化合物を、以下に詳述する濃度でデュプリケートで全キナーゼに対して試験し、コントロールに対する活性%を計算した。阻害が高いとき、 IC_{50} を決定した。

【表39】

酵素	酵素緩衝液	アッセイ緩衝液	基質	ATP濃度(μM)
c-abl	A	A	50 μM EAIYAAPFAKKK	45
c-abl(T315I)	A	A	50 μM EAIYAAPFAKKK	10
Cdk3	A	A	0.1mg/ml ヒストンH1	200
Cdk6	A	A	0.1mg/ml ヒストンH1	200
Cdk7	A	A	500 μM ペプチド	90
Cdk9	A	A	100 μM KTF CGTPEYLAPEVR REPRILSEEEQEMFRDFDYIAD WC	45
Chk1	A	A	200 μM KKKVSRSGLYRSPSM PENLNRPR	90
Chk2	A	A	200 μM KKKVSRSGLYRSPSM PENLNRPR	70
Flt3	A	A	50 μM EAIYAAPFAKKK	200
Jak2	A	A	100 μM KTF CGTPEYLAPEVR REPRILSEEEQEMFRDFDYIAD WC	45
PDK1	B	B	100 μM KTF CGTPEYLAPEVR REPRILSEEEQEMFRDFDYIAD WC	10
VEGFR2(KDR)	A	A	0.33mg/mlヒスリン塩基性タンパク質	90

A : 20 mM MOPS pH 7.0、1 mM EDTA、0.1 % β -メルカプトエタノール、0.01 % Brij-35、5 % グリセロール、1 mg/ml BSA

B : 50 mM Tris pH 7.5、0.05 % β -メルカプトエタノール、1 mg/ml BSA

アッセイ緩衝液は：

A : 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、10 mM 酢酸Mg

B : 50 mM Tris pH 7.5、0.1 % β -メルカプトエタノール、10 mM 酢酸Mg

【1246】

B. さらにキナーゼ阻害活性アッセイ

これらの酵素に対する阻害活性を、Upstate Discovery Ltdでアッセイした。酵素を、酵素緩衝液(下記表に記載の通り)中、最終濃度の10倍で調製した。酵素を、次いでアッセイ緩衝液中、表に記載の通り種々の基質および ^3H -ATP(~ 500 cpm/pmol)と共にインキュベートした。

【1247】

反応をMg/ATPの添加により開始した。反応を40分間、室温で進行させ、その後5 μ lの3 % リン酸溶液で停止させた。10 μ lの反応混合物をfiltermat AまたはP30 filtermatいずれかに移し、3回75 mM リン酸および1回メタノールで洗浄し、その後シンチレーション計測のために乾燥させた。

【1248】

化合物を、以下に詳述する濃度でデュプリケートで全キナーゼに対して試験し、コントロールに対する活性%を計算した。

【表40】

酵素	酵素緩衝液	アッセイ緩衝液	基質	ATP濃度(μ M)
cSRC	A	A	250 μ M KVEKIGEGTYGVVYK	200
EphB2	A	C	0.1 mg/ml ホリ(Glu, Tyr)4:1	10
EphB4	A	C	0.1 mg/ml ホリ(Glu, Tyr)4:1	10
FGFR3	A	C	0.1 mg/ml ホリ(Glu, Tyr)	15
Jak3	A	A	500 μ M GEEEEYFELVKKK K	10
Ret	A	A	250 μ M KKKSPGEYVNIEFG	70

酵素緩衝液は：

A : 20 mM MOPS pH 7.0、1 mM EDTA、0.1 % β -メルカプトエタノール、0.01 % Brij-35、5 % グリセロール、1 mg/ml BSA

アッセイ緩衝液は：

A : 8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、10 mM 酢酸Mg

C : 8 mM MOPS、pH 7、0.2 mM EDTA、10 mM MnCl_2 、10 mM 酢酸Mg

【1249】

C. EGFRおよびPDGFRキナーゼ阻害活性アッセイ

EGFRおよびPDGFR-ベータ酵素に対する阻害活性を決定した。酵素(Upstateから)を、1xキナーゼアッセイ緩衝液(下記の通り)中最終濃度の2倍で調製した。酵素を、次いで試験化合物、ビオチニル化Flt3基質(ビオチン-DNEYFYV)(Cell Signaling Technology Inc.)およびATPとインキュベートした。60 μ l 反応物を60分間(EGFR)または2.5時間(PDGFR-ベータ)、室温で、プレートシェーカー上で900 rpmでインキュベートし、その後、20 μ lの55 mM EDTA、pH 8で停止させた

。20 μ lの5x検出混合物(50mM HEPES、pH7.5、0.5M KF、0.1% BSA、11.34nM Eu-抗pY(PT66)(PerkinElmer)、94nM SA-XL665(Cisbio))を、次いで各ウェルに添加し、プレートを密閉し、室温で1時間、プレートシェーカー上で900rpmでインキュベートした。プレートを、次いでPackard FusionプレートリーダーでTRFモードで読んだ。

【表41】

酵素	1xアッセイ緩衝液	Flt3基質濃度	ATP濃度
EGFR	A	0.15 μ M	0.9 μ M
PDGFR- β	B	0.15 μ M	30 μ M

10

キナーゼアッセイ緩衝液は：

A：20mM HEPES pH7.5、10mM $MnCl_2$ 、0.1mg/ml BSA、0.01% Triton X-100、1mM DTT、0.1mM オルトバナジン酸ナトリウム

B：20mM MOPS pH7.0、10mM $MnCl_2$ 、0.01% Triton X-100、1mM DTT、0.1mM オルトバナジン酸ナトリウム

【1250】

20

チトクロームP450に対する効果の決定

WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の220～221頁の実施例81に記載の通り。

【1251】

抗増殖性活性

WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の217～218頁の実施例79に記載の通り。

【1252】

A. 一般的コロニー形成アッセイプロトコール

WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の218頁の実施例80に記載の通り。

【1253】

B. 1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアのコロニー形成アッセイプロトコール

WO2006/070195(その内容は引用により本明細書に包含させる)の218～220頁の実施例80に記載の通り。

腫瘍細胞コロニー形成に対する阻害効果

【表42】

起源	起源	IC ₅₀ (nM)	p53状態*
結腸	HCT 116	13	+
	HCT 116 N7	14	-
	HT-29	11	-
	SW620	14	+
卵巣	A2780	7.7	+
肺	A549	12	+
乳房	MC F7	20	+
膵臓	MI A-P a-C a-2	7.8	-

40

50

* +は野生型 p 5 3 の発現を示す；－は p 5 3 の発現がないかまたは p 5 3 が非機能性であることを示す。

【1254】

抗真菌活性の測定

WO 2 0 0 6 / 0 7 0 1 9 5 (その内容は引用により本明細書に包含させる)の 2 2 4 ～ 2 2 5 頁の実施例 8 3 に記載の通り。

【1255】

インビボ全植物真菌感染の制御の生物学的評価のためのプロトコール

WO 2 0 0 6 / 0 7 0 1 9 5 (その内容は引用により本明細書に包含させる)の 2 2 5 頁の実施例 8 4 に記載の通り。

【1256】

赤白血病 (H E L) および慢性骨髄性白血病 (K 5 6 2) 細胞の J A K 2 (例えば S t a t 5) および B c r - A b l (例えば C R K L) の下流基質のリン酸化阻害を測定するためのウェスタンブロット法アッセイ

0.1 % D M S O の最終濃度での化合物処理に続き、細胞を回収し、氷冷 triton 溶解緩衝液に溶解した。溶解物を遠心により浄化し、上清のサンプルをタンパク質測定のために採った。等量のタンパク質溶解物は S D S サンプル緩衝液を有し、D T T を添加し、5 分間沸騰させた。

【1257】

サンプルを S D S P A G E により分解し、ニトロセルロースフィルターにブロックし、5 % 無脂肪乳または同等な遮断緩衝液で遮断し、一晚、リン酸化および非リン酸化タンパク質に特異的な抗体と 4 °C でインキュベートした。使用した二次抗体は抗ウサギおよび抗マウス I g G、H R P 架橋 (Cell Signaling Technology) であり、検出を E C L ^{P L U} ^S 試薬 (Amersham Bioscience) を使用して達成した。使用した他の二次抗体は I R D y e (登録商標) コンジュゲートであり、検出を Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences) を使用して達成した。

【1258】

このプロトコールを使用して、各々赤白血病 (H E L) および慢性骨髄性白血病 (K 5 6 2) 細胞の J A K 2 (例えば S t a t 5) および B c r - A b l (例えば C R K L) の直接下流基質のリン酸化は、細胞を 1 - シクロプロピル - 3 - [3 - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - ウレアで処置したとき阻害されることが示された。結果を以下の表に記載する。

【表 4 3】

下流基質	キナーゼ	1 - シクロプロピル - 3 - [3 - (5 - モルホリン - 4 - イルメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - ウレア
ヒストン H 3 リン酸化	オーロラ	1 0 - 3 0 nM
c r k l リン酸化	B C R - a b l	～ 1 0 0 0 0 nM
S T A T 5 リン酸化	J A K 2	1 0 0 - 3 0 0 nM

【1259】

医薬製剤

(i) 錠剤製剤

式 (I) または (I') の化合物を含む錠剤組成物を、既知方法で 5 0 mg の本化合物と、希釈剤としての 1 9 7 mg のラクトース (B P)、および平滑剤としての 3 mg ステアリン酸マグネシウムを混合し、圧縮して錠剤を形成することにより製造する。

【1260】

(ii) カプセル製剤

カプセル製剤を、1 0 0 mg の a 式 (I) または (I') の化合物と 1 0 0 mg ラクトース

10

20

30

40

50

を混合し、得られた混合物を標準不透明硬ゼラチンカプセルに充填することにより製造する。

【1261】

(iii)注射可能製剤 I

注射による投与のための非経腸組成物を、式(I)または(I')の化合物(例えば塩形態の)を、10%プロピレングリコール含有水に溶解して1.5重量%の活性成分化合物の濃度を得ることにより製造できる。この溶液を、次いで濾過により滅菌し、アンプルに充填し、密閉する。

【1262】

(iv)注射可能製剤II

注射用非経腸組成物を、式(I)または(I')の化合物(例えば塩形態の)(2mg/ml)およびマンニトール(50mg/ml)を水に溶解し、この溶液を滅菌し、密閉可能1mlバイアルまたはアンプルに充填することにより製造できる。

【1263】

(v)注射可能製剤III

注射または輸液によるi.v.送達用製剤を、式(I)または(I')の化合物(例えば塩形態の)を、水に20mg/mlで溶解することにより製造できる。バイアルを、次いで密閉し、オートクレーブにより滅菌する。

【1264】

(vi)注射可能製剤IV

注射または輸液によるi.v.送達用製剤を、式(I)または(I')の化合物(例えば塩形態の)を、緩衝液(例えば0.2M酢酸塩pH4.6)を含む水に20mg/mlで溶解することにより製造できる。バイアルを、次いで密閉し、オートクレーブにより滅菌する。

【1265】

(viii)凍結乾燥製剤 I

ここに定義の通り製剤した式(I)または(I')の化合物またはその塩のアリコート50mLバイアルに入れ、凍結乾燥する。凍結乾燥中、組成物を-45℃で一段階凍結プロコトールを使用して凍結する。温度を-10℃に上げてアニーリングし、次いで凍結させるために-45℃に下げ、続いて+25℃で約3400分間一次の乾燥をさせ、続いて、50℃の温度への段階的増加により二次の乾燥をさせる。一次および二次乾燥中の圧力は80ミリトールに設定する。

【1266】

(viii)凍結乾燥製剤II

ここに定義の通り製剤した式(I)または(I')の化合物またはその塩のアリコート50mLバイアルに入れ、凍結乾燥する。凍結乾燥中、組成物を-45℃で一段階凍結プロコトールを使用して凍結する。温度を-10℃に上げてアニーリングし、次いで凍結させるために-45℃に下げ、続いて+25℃で約3400分間一次の乾燥をさせ、続いて、50℃の温度への段階的増加により二次の乾燥をさせる。一次および二次乾燥中の圧力は80ミリトールに設定する。

【1267】

(ix)静脈内投与IIIに使用するための凍結乾燥製剤

水性緩衝化溶液を、1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアL-乳酸塩を、12.86mg/mlの濃度で、水酸化ナトリウムまたは塩酸で4.5のpHに中和した0.02Mクエン酸緩衝液に溶解することにより調製する。

【1268】

この緩衝化溶液を、粒子状物質を除去するために濾過しながら容器(例えばクラス1ガラスバイアル)に充填し、次いでそれを部分的に密閉する(例えばFlorotecストッパー)。化合物および製剤が十分に安定であるならば、この製剤を121℃で適当な時間オートクレーブすることにより滅菌する。製剤がオートクレーブするためには不安定であるならば

10

20

30

40

50

、それを適当なフィルターを使用して滅菌し、滅菌条件下で滅菌バイアルに充填できる。
 溶液を適当なサイクル：例えば
 凍結 — — 40℃で2時間にわたり凍結し、－40℃で3時間維持。
 一次乾燥 — — 40℃から－30℃まで8時間にわたり勾配、－30℃で7時間維持。
 二次乾燥 — +30℃まで4時間にわたり勾配、+30℃で8－10時間維持
 を使用してフリーズ・ドライする。

【1269】

フリーズ・ドライサイクル完了時に、バイアルを大気圧まで窒素で再充填(back filled)し、ストッパーをし、固定する(例えばアルミニウムクリンプで)。静脈内投与のために、フリーズ・ドライした固体を、0.9%食塩水または5%デキストロースのような薬学的に許容される賦形剤に再構成できる。溶液をそのまま投与でき、または投与前に輸液バッグ(0.9%食塩水または5%デキストロースのような薬学的に許容される賦形剤含有)に入れ得る。

【1270】

(x)皮下注射製剤

皮下投与用組成物を、ここに定義の通りの式(I)または(I')の化合物またはその塩と、医薬グレードコーン油を混合して、5mg/mlの濃度を得ることにより製造する。この組成物を滅菌し、適当な容器に充填する。

【1271】

(xi)静脈内投与IV用凍結乾燥製剤

水性緩衝化溶液を、13mg/mlの1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアL-乳酸塩(10mgの遊離塩基に相当)を、2M 水性水酸化ナトリウムまたは2M 水性塩酸で4.5のpHに中和した20mg/ml クエン酸無水緩衝液に溶解することにより調製する。

【1272】

5mlの1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレアL-乳酸塩(65.9mgのL-乳酸塩を含み、これは52mgの遊離塩基に相当)の約100mM(例えば104mM)クエン酸緩衝液 pH 4.5中の溶液を20mlタイプIガラスバイアルに入れ、凍結乾燥した。溶液を、例えば、下記のような適当な周期を使用してフリーズ・ドライする：

【表44】

工程	サイクル段階	温度(℃)	圧力(mbar)	時間(分)
1	傾斜	－40	n/a	120
2	凍結	－40	n/a	110
3	維持	－40	0.133	60
4	傾斜	0	0.133	90
5	一次乾燥	0	0.133	1380
6	傾斜	35	0	150
7	二次乾燥	35	0	360
8	傾斜	45	0	45
9	二次乾燥	45	0	360
10	最終		バイアルを(純粋)窒素での95%雰囲気にとッパをする。	

【1273】

フリーズ・ドライサイクル完了時に、バイアルを大気圧付近まで窒素で再充填し(例えば直ぐ下(95%))、ストッパーをし、固定する(例えばアルミニウムクリンプで)。静脈内

投与のために、フリーズ・ドライした固体を、0.9%食塩水または5%デキストロースのような薬学的に許容される賦形剤に再構成できる。溶液をそのまま投与でき、または投与前に輸液バッグ(0.9%食塩水または5%デキストロースのような薬学的に許容される賦形剤含有)に入れ得る。

【1274】

治療効果のアッセイ

補助的化合物(化合物II)と組み合わせた式(I)または(I')の化合物(化合物I)の効果を、以下の技術を使用してアッセイできる：

IC₅₀ シフトアッセイ

ヒト細胞株(例えばHCT116、U87MG、A549)からの細胞を、96ウェル組織培養プレートに各々 2.5×10^3 、 6.0×10^3 、または 4.0×10^3 細胞/ウェルの濃度で播種した。細胞を48時間回復させ、その後化合物または媒体コントロール(0.35% DMSO)を以下の通り添加した：

化合物を96時間同時に添加した。

【1275】

合計96時間の化合物インキュベーション後、細胞を、1時間、氷上で氷冷10%(w/v)トリクロロ酢酸で固定し、次いで4回dH₂Oでプレート・ウォッシャー(Labsystems Wellwash Ascent)を使用して洗浄し、空気乾燥した。細胞を、次いで0.4%(w/v)Sulforhodamine B(Sigma)の1%酢酸で20分間、室温で染色し、次いで4回1%(v/v)酢酸で洗浄し、空気乾燥して、その後10mM Tris緩衝液を添加して色素を可溶化した。比色分析生成物をAbs_{490nm}の吸光度をWallac Victor²プレートリーダー(1420マルチラベルカウンター、Perkin Elmer Life Sciences)で読むことにより定量した。種々の濃度の化合物I存在下での化合物IIのIC₅₀を決定した。IC₅₀が有効投与量以下の化合物Iの存在下で下にシフトしたとき、相乗性を決定した。相加性を、化合物IIおよび化合物I併用に対する応答が、2化合物個々の合計と同等な効果をもたらすとき、決定した。アンタゴニスト効果を、IC₅₀の上へのシフトをもたらすとき、すなわち2化合物に対する応答が、2化合物個々の効果の合成よりも低いときと定義した。

【1276】

10

20

【表 4 5】

化合物 II		化合物 I					化合物 I						
	濃度	a	b	c	d	e	对照	a	b	c	d	e	对照
	a												
	b												
	c												
	d												
	e												
	f												
	g												
	对照												

10

20

【1 2 7 7】

組合せ剤の効果の評価の一般的方法

任意の補助的医薬(化合物II-IV)と組み合わせた化合物 1-シクロプロピル-3-[3-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア、L-乳酸塩(“化合物 I”)の効果、以下の技術を使用してアッセイできる：

1. コンビネーションスクリーニングアッセイ

ヒト結腸癌腫細胞株 HCT 116 (ECACC No. 91091005)細胞を、96 ウェル組織培養プレートに 2×10^4 細胞/ml および $200 \mu\text{l}$ /ウェルの濃度で播種した。細胞を、一晚回復させ、その後以下の通り化合物または媒体コントロール(0.2% DMSO)を添加した；

30

【表 4 6】

[illegible]

化合物は以下のスケジュールに従い添加した；

- a) 7 2 時間同時。
b) 化合物 I を 2 4 時間、続いて化合物 II、III または IV をさらに 4 8 時間添加。
c) 化合物 II、III または IV を 2 4 時間、続いて化合物 I をさらに 4 8 時間添加。

【 1 2 7 8 】

合計 72 時間の化合物インキュベーション後、Alamar BlueTMを 10 % (v / v) の最終濃度まで添加し、37 °C で 6 時間インキュベートした。蛍光生成物を Fusion Reader (Perkin Elmer) で d 535 / 25 x (励起) および d 590 / 20 m (放出) で読むことにより定量した。

【 1 2 7 9 】

媒体コントロール(0.2% DMSO)に対するパーセンテージとしての蛍光を、種々の濃度の化合物I存在下で化合物II、IIIまたはIVで処理した細胞サンプルについて決定した。データを、各個々の医薬が直線状用量応答曲線を示すことを仮定した多重度の方法(method of multiplicity)を使用して分析する。この仮定は、多重度の線と呼ばれる理論的曲線の作成を可能にし、それは予測される相加応答を示す。

【 1 2 8 0 】

相加性を、化合物II、IIIまたはIVおよび化合物I併用に対する応答が、2化合物個々の製品から計算した多重度の理論的線とほぼ等しい応答をもたらすならば、決定した。相乗性を、観察された組み合わせた医薬に対する応答が、多重度の理論的線より大きいならば、決定した。拮抗作用を、観察された応答が組合せた医薬に対する応答が多重度の理論的線より小さいならば、決定した。

【 1 2 8 1 】

種々の補助的化合物と組み合わせた化合物 1-シクロプロピル-3-[3-(6-モルホリ
ン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-
イル]-ウレア、L-乳酸塩(“化合物I”)の効果

化合物 1-シクロプロピル-3-[3-(6-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア、L-乳酸塩(“化合物 I”)の 5-FU、ビンブラスチン、パクリタキセル、およびシスプラチンと組み合わせた効果。この実施例において、パクリタキセルの使用は、他のタキソール由来治療剤の代表と見なし、シスプラチンの使用を他の白金ベースの治療剤の代表と見なす。さらにタキサンおよびプラチンの使用は、ここに記載の他のチェックポイントターゲティング剤の使用の代表と見なす。

【 1 2 8 2 】

1. コンビネーションスクリーニングアッセイ

ヒト結腸癌腫細胞株 HCT 116 (ECACC No. 91091005)細胞を、96ウェル組織培養プレートに 2×10^4 細胞/ml および $200 \mu\text{l}$ /ウェルの濃度で播種した。細胞を、一晚回復させ、その後以下の通り化合物または媒体コントロール (0.2% DMSO) を添加した:

【表 4 7】

[illegible]

化合物は以下のスケジュールに従い添加した；

- d) 7 2 時間同時。
e) 化合物 I を 2 4 時間、続いて化合物 II、III または IV をさらに 4 8 時間添加。
f) 化合物 II、III または IV を 2 4 時間、続いて化合物 I をさらに 4 8 時間添加。

【 1 2 8 3 】

合計 72 時間の化合物インキュベーション後、Alamar BlueTMを 10 % (v / v) の最終濃度まで添加し、37 °C で 6 時間インキュベートした。蛍光生成物を Fusion Reader (Perkin Elmer) で d 535 / 25 x (励起) および d 590 / 20 m (放出) で読むことにより定量した。

【 1 2 8 4 】

媒体コントロール(0.2% DMSO)に対するパーセンテージとしての蛍光を、種々の濃度の化合物 I 存在下で化合物 II、III または IV で処理した細胞サンプルについて決定した。データを、各個々の医薬が直線状用量応答曲線を示すことを仮定した多重度の方法を使用して分析する。この仮定は、多重度の線と呼ばれる理論的曲線の作成を可能にし、それは予測される相加応答を示す。

【 1 2 8 5 】

相加性を、化合物II、IIIまたはIVおよび化合物I併用に対する応答が、2化合物個々の製品から計算した多重度の理論的線とほぼ等しい応答をもたらすならば、決定した。相乗性を、観察された組み合わせた医薬に対する応答が、多重度の理論的線より大きいならば、決定した。拮抗作用を、観察された応答が組合せた医薬に対する応答が多重度の理論的線より小さいならば、決定した。

【 1 2 8 6 】

1. タキソール

化合物 I およびタキソールの組合せは、HCT 116 細胞で行ったコンビネーションスクリーニングアッセイにおいて、スケジュールによって相加または相乗を示し、拮抗はなかった。実施例は、 $0.01 \mu\text{M}$ 化合物 I 存在下および非存在下の 3 濃度のタキソールについての図 9 において示す。計算した多重度の理論値の線を比較のために示す。

【 1 2 8 7 】

2. シスプラチン

化合物 I およびシスプラチンの組合せ、HCT 116 細胞で行ったコンビネーションスクリーニングアッセイにおいて、スケジュールによって相加または相乗を示し、拮抗はなかった。実施例は、 $0.01 \mu\text{M}$ 化合物 I 存在下および非存在下の 3 濃度のシスプラチンについての図 10 において示す。計算した多重度の理論値の線を比較のために示す。

【1288】

3. 5-FU

化合物 I および 5-FU の組合せは、HCT 116 細胞で行ったコンビネーションスクリーニングアッセイにおいて、相加または恐らく相乗を示し、拮抗はなかった。実施例は、 $0.01 \mu\text{M}$ 化合物 I 存在下および非存在下の 3 濃度の 5-FU についての図 11 において示す。計算した多重度の理論値の線を比較のために示す。

10

【1289】

4. ビンブラスチン

化合物 I およびビンブラスチンの組合せは、HCT 116 細胞で行ったコンビネーションスクリーニングアッセイにおいて、相加を示し、拮抗はなかった。実施例は、 $0.01 \mu\text{M}$ 化合物 I 存在下および非存在下の 3 濃度のビンブラスチンについての図 12 において示す。計算した多重度の理論値の線を比較のために示す。

【1290】

ゼノグラフ試験

式 (I) の化合物 (1-シクロプロピル-3-[3-(5-モルホリン-4-イルメチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-ウレア) は、単独で、または一般的に使用されている細胞毒性剤、例えばタキサンとの組合せ剤で使したとき、ヒト腫瘍由来細胞株が皮下的に移植されたヌードマウスにおいて抗腫瘍作用を有する。式 (I) の化合物および、例えばパクリタキセル交互の投与スケジュールでの処置は、このような異種移植片の腫瘍増殖を阻害する。個々に最適以下の投与量である本化合物とパクリタキセルの組合せは、腫瘍増殖の書と概を改善し、処置を止めた後腫瘍の再増殖までの時間を延長する。2 剤の組合せ治療の耐容性は個々の効果と比較して低下していなかった。これは、この化合物との組合せ治療が、低い投与量で、すなわち、改善した治療指数で抗腫瘍活性を有することを示す。有効な組合せ剤スケジュールの 1 例は、各週 1 日目のパクリタキセルの毎週投与と、各週 2-5 日目に投与する本化合物の週 4 回投与サイクルの組合せである。

20

30

【1291】

セット B：式 (0) の化合物に関する実施例

本発明を、以下の実施例に記載の特異的態様を参照してここで説明するが、それに限定されない。

【1292】

実施例において、製造した化合物を、WO 2005/012256 の 116 頁に明示の系および操作条件を使用して、液体クロマトグラフィーおよび質量分析 (LC-MS) により特徴付けした。

【1293】

各実施例の出発物質は、特記されない限り市販されている。

40

【1294】

実施例 1

一般方法 A：アミノピラゾールからのアミドの製造

【化 105】



撈拌している適当な 4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸アミド(0.23 mmol)、EDAC(52 mg; 0.27 mmol)およびHOBt(37 mg; 0.27 mmol)の 5 ml の N,N-ジメチルホルムアミド溶液に、対応するカルボン酸(0.25 mmol)を添加し、混合物を次いで室温に一晩静置した。反応混合物を蒸発させ、残渣を分取 LC/MS で精製して、生成物を得た。

【1295】

一般方法 B: tert-ブトキシカルボニル基除去によるピペリジン環窒素の脱保護

N-tert-ブトキシカルボニル(t-Boc)保護基を担持するピペリジン基を含む方法 A(40 mg)を飽和酢酸エチル/HCl で処理し、室温で 1 時間撈拌した。反応混合物から固体が析出し、それを濾取し、エーテルで洗浄し、次いで乾燥させて、25 mg 生成物を得た(LC/MS: $[M+H]^+$ 364)。

【表 48】

実施例 1		方法 A、続いて方法 B	$[M+H]^+$ 383 R_t 1.87

【1296】

実施例 2: 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドヒドロクロライドの製造

2A. 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

2,6-ジクロロベンゾイルクロライド(8.2 g; 39.05 mmol)を、4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(165 B に準じた方法で製造)(5 g; 35.5 mmol)およびトリエチルアミン(5.95 ml; 42.6 mmol)のジオキサン(50 ml)溶液に注意深く添加し、次いで室温で 5 時間撈拌した。反応混合物を濾過し、濾液をメタノール(50 ml)および 2 M 水酸化ナトリウム溶液(100 ml)で処理し、50 °C で 4 時間加熱し、次いで蒸発させた。100 ml の水を残渣に添加し、次いで濃塩酸で酸性化した。固体を濾過により回収し、水(100 ml)で洗浄し、吸引乾燥させて、10.05 g の 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を薄紫色固体として得た。

【1297】

2B. 4-[[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(6.5 g、21.6 mmol)、4-アミノ-1-Boc-ピペリジン(4.76 g、23.8 mmol)、EDC(5.0 g、25.9 mmol)および HOBt(3.5 g、25.9 mmol)の DMF(75 ml)中の混合物を室温で 20 時間撈拌した。反応混合物を真空中で減量し、残渣を酢酸エチル(

100ml)および飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(100ml)に分配した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空で減量した。残渣を5% $\text{MeOH}-\text{DCM}$ ($\sim 30\text{ml}$)に取り込んだ。不溶性物質を濾過により回収し、 DCM で洗浄し、真空で乾燥させて、4-{[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(5.38g)を白色固体として得た。濾液を真空で減量し、残渣を、カラムクロマトグラフィーで、1:2 $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ から EtOAc への勾配を使用して精製し、さらなる4-{[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(2.54g)を白色固体として得た。

10

【1298】

2C. 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
ピペリジン-4-イルアミド

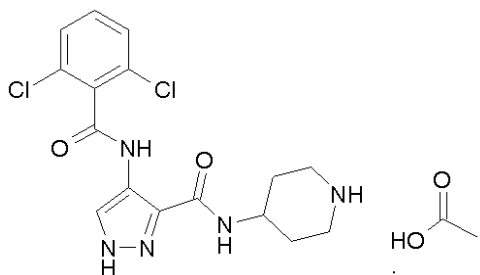
4-{[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(7.9g)の MeOH (50mL)および EtOAc (50mL)の溶液を飽和 $\text{HCl}-\text{EtOAc}$ (40mL)で処理し、次いで $r.t.$ で一晩撹拌した。生成物はメタノールが存在するため結晶化せず、それ故、反応混合物を蒸発させ、残渣を EtOAc でトリチュレートした。得られたオフホワイト色固体を濾過により回収し、 EtOAc で洗浄し、シンター上で吸引乾燥して、6.3gの4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
ピペリジン-4-イルアミドを塩酸塩として得た。(LC/MS: R_t 5.89, $[M+H]^+$ 382/384)。

20

【1299】

実施例3: 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
ピペリジン-4-イルアミド酢酸塩の製造

【化106】



30

環境温度で撹拌している4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド塩酸塩(実施例2C)20.6g、50mmolの水(500ml)溶液に、重炭酸ナトリウム(4.5g、53.5mmol)を添加した。混合物を1時間撹拌し、形成した固体を濾過により回収し、真空でトルエン(x3)と共沸して乾燥させて、対応する遊離塩基の4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドを得た。

40

^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.25(d, 1H), 7.60-7.50(m, 3H), 3.70(m, 1H), 3.00(d, 2H), 2.50(m, 2H), 1.70(d, 2H), 1.50(m, 2H)。

【1300】

撹拌している4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド(10.0g、26.2mmol)のメタノール(150ml)懸濁液に、氷酢酸(15ml、262mmol)を環境温度で添加した。1時間後、透明溶液を得て、それを真空でトルエン(x2)との共沸により減量した。残渣を、次いでアセトニトリル(2x100ml)でトリチュレートし、固体真空で乾燥させて、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド酢酸塩(10.3g)を白色固体として得た。

50

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20(s, 1H), 8.40(d, 1H), 8.35(s, 1H), 7.60-7.50(m, 3H), 3.85(m, 1H), 3.00(d, 2H), 2.60(t, 2H), 1.85(s, 3H), 1.70(d, 2H), 1.55(m, 2H)

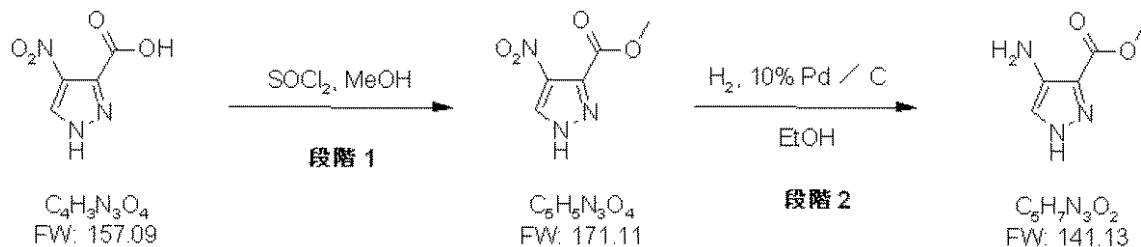
【1301】

実施例4：4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドのメタンスルホン酸塩の合成

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドのメタンスルホン酸塩は、以下のスキームに示す合成経路により製造できる。

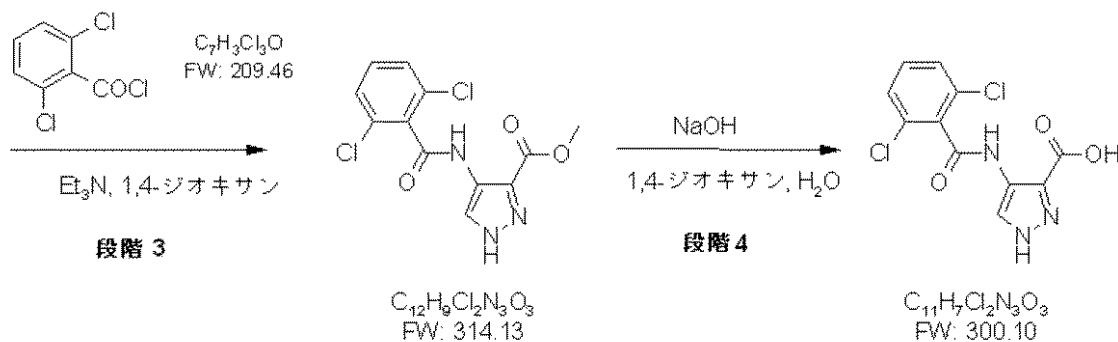
【化107】

10

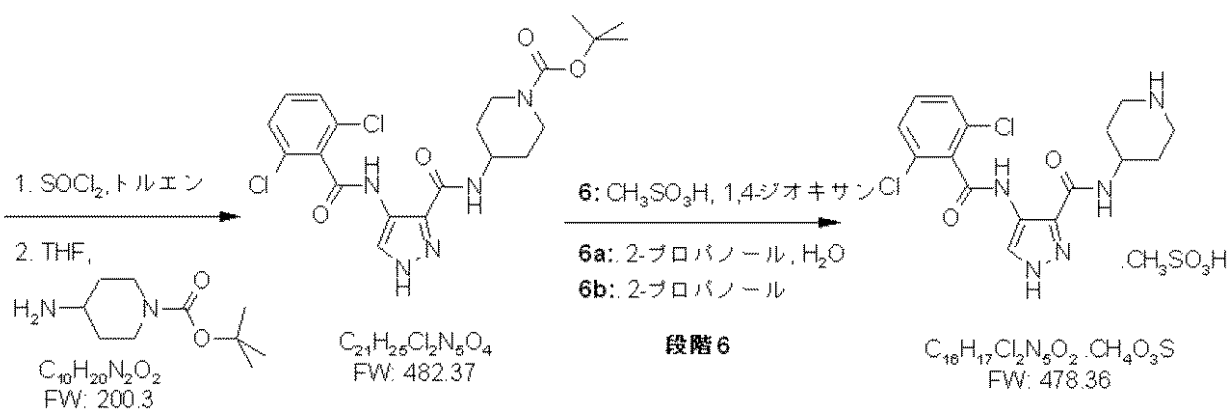


プロパノール

20



30

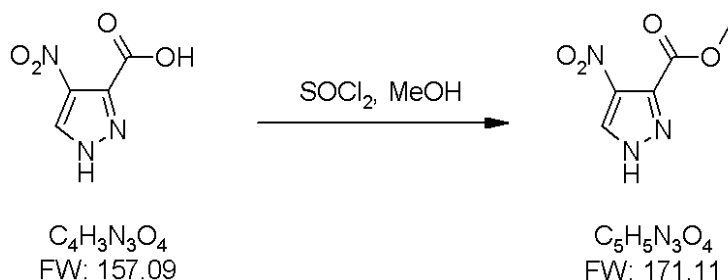


40

【1302】

工程1：4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルの製造

【化 1 0 8】



デジタル温度計およびスターラーを備えた 20 L 反応容器に 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.117 Kg、7.11 mol、1 wt) およびメタノール (8.950 L、8 vol) を入れた。反応混合物を窒素下で攪拌し、0 ~ 5 °C に冷却し、塩化チオニル (0.581 L、8.0 mol、0.52 vol) を 180 分間にわたり添加し、得られた混合物を 18 ~ 22 °C に温め、その温度で一晩攪拌し、その後 ¹H NMR 分析 (d₆-DMSO) は、反応の完了を示した。反応混合物を減圧下 40 ~ 45 °C で濃縮し、残渣をトルエンで処理し、40 ~ 45 °C で減圧下再濃縮 (3 x 2.250 L、3 x 2 vol) して 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルをオフホワイト色固体として得た (1.210 Kg、99.5%)。

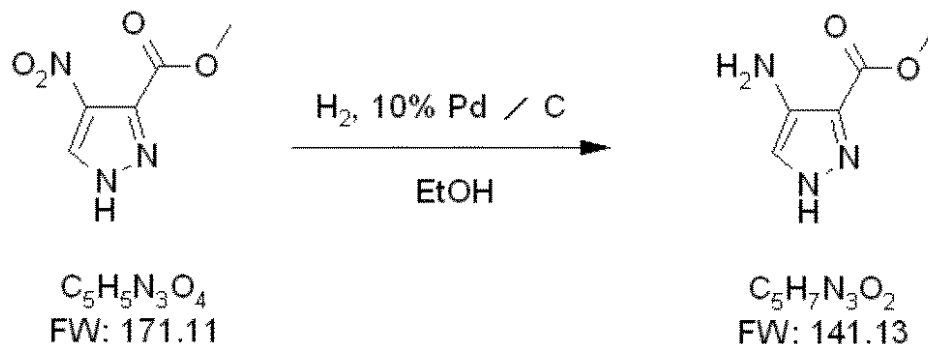
10

【1 3 0 3】

工程 2 : 4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルの製造

20

【化 1 0 9】



デジタル温度計およびスターラーを備えた 20 L 反応容器にパラジウム/炭素 (10% 湿ペースト、0.170 Kg、0.14 wt) を窒素下入れた。別の容器で、4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (1.210 Kg、7.07 mol、1 wt) のエタノール (12.10 L、10 vol) 中のスラリーを 30 ~ 35 °C に温めて溶解させ、溶液を触媒に窒素下添加した。窒素-水素パージシーケンス後、水素の雰囲気を導入し、反応混合物を 28 ~ 30 °C に、反応完了 (5 ~ 10 時間) が ¹H NMR 分析 (d₆-DMSO) で示されるまで維持した。パージサイクル後、反応混合物を、窒素下に濾過し、液体を減圧下で濃縮して、4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (0.987 Kg、98.9%) をえ他。

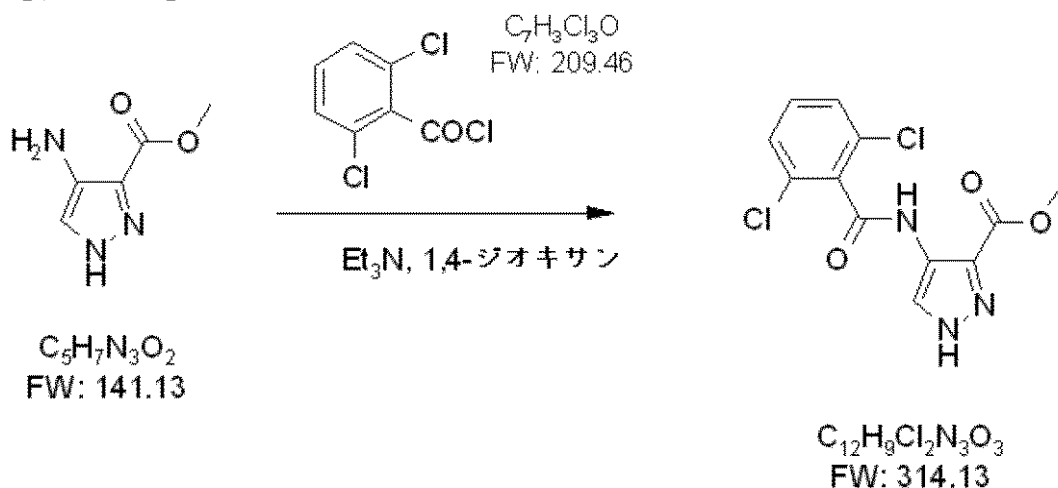
30

【1 3 0 4】

工程 3 : 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルの製造

40

【化 1 1 0】



10

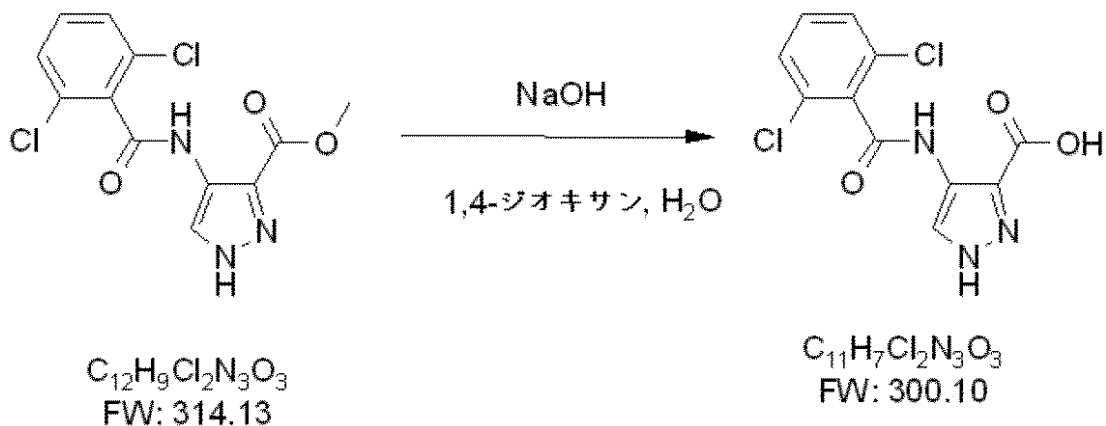
4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(0.634Kg、4.49 mol、1 wt)の1,4-ジオキサン(8.90 L、9 vol)溶液を、窒素下、トリエチルアミン(0.761 L、5.46 mol、1.2 vol)、続いて2,6-ジクロロベンゾイルクロライド(0.710 L、4.96 mol、0.72 vol)で、内部温度が20~25℃の範囲に維持されるように処理した。残留2,6-ジクロロベンゾイルクロライドを1,4-ジオキサン(0.990 L、1 vol)でのラインの濯ぎにより洗浄し、反応混合物を18~25℃で、TLC分析(溶離剤：酢酸エチル：ヘプタン3：1； R_f アミン 0.25、 R_f 生成物 0.65)により完了が示されるまで(16時間)攪拌した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを1,4-ジオキサン(2 x 0.990 L、2 x 1 vol)で洗浄し、合わせた濾液(赤色)を、さらに単離せずに工程4へと進めた。

20

【1305】

工程4：4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の製造

【化 1 1 1】



30

水酸化ナトリウム(0.484Kg、12.1 mol)の水(6.05 L)溶液に、工程3のエステルを一度に添加した(1.099Kg、6.00 L中3.50 mol)。反応混合物を20~25℃で、TLC分析(溶離剤：酢酸エチル：ヘプタン3：1； R_f エステル 0.65、 R_f 工程4 ベースライン)で完了するまで攪拌した。反応混合物を減圧下、45~50℃で濃縮し、油状残渣を水(9.90 L)で希釈し、30℃以下の温度が維持されるように濃塩酸でpH1に酸性化した。得られた沈殿を濾過により回収し、水(5.00 L)で洗浄し、フィルター上で吸引濾過し、続いてヘプタン(5.00 L)で洗浄した。フィルターケーキを20 Lロータリーエバポレーターフラスコに入れ、トルエン(2 x 4.50 L)での共沸により完全に乾燥させて、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を黄色固体として得た(1.044Kg、約99.5%)。

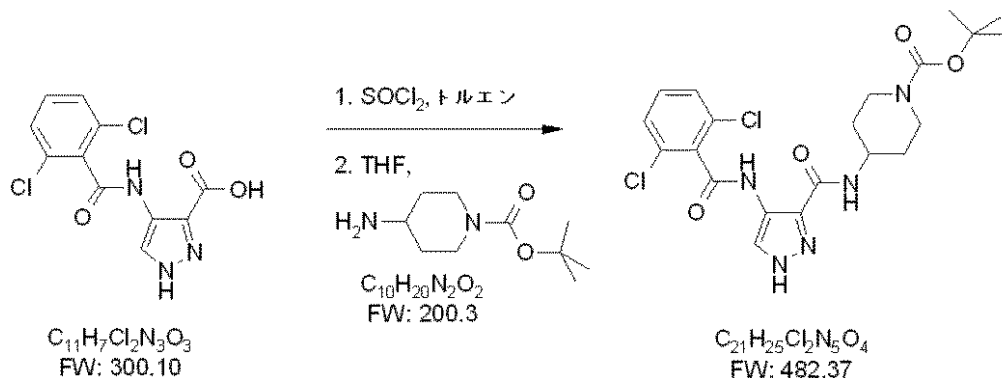
40

50

【1306】

工程5：4-[[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

【化112】



10

工程4生成物(1.0wt)およびトルエン(10.0vol)を、適当なサイズのメカニカルスターラー、滴下漏斗および温度計を備えたフランジフラスコに入れた。内容物を窒素下で16~25℃で攪拌し、塩化チオニル(0.3vol)をゆっくり添加した。内容物を、次いで80~100℃に加熱し、この温度で、反応が¹H NMRにより完全であると判断されるまで攪拌した。さらなるトルエン(10volまで)を、内容物が攪拌するには濃厚になり

20

【1307】

この単離した固体を適当なサイズのフラスコに移し、テトラヒドロフラン(5.0vol)を添加した。内容物を窒素下で16~25℃で攪拌し、トリエチルアミン(0.512vol)を添加した。別のフラスコに、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.704wt)およびテトラヒドロフラン(5.0vol)を入れた。内容物を完全に溶解するまで攪拌し、溶液を、次いで温度を16~30℃に維持しながら反応フラスコに添加した。反応混合物を、次いで45~50℃に温め、内容物をこの温度で¹H NMRにより完了したと判断されるまで攪拌した。内容物を、次いで16~25℃に冷却し、水(5.0vol)を添加した。混合ヘプタン(0.5vol)を添加し、内容物を最大10分間攪拌し、相を分離した。水性相を、次いでテトラヒドロフラン：混合ヘプタン[(9:1)、3x5.0vol]で抽出した。有機相を合わせ、水(2.5vol)で洗浄し、次いで真空下、40~45℃で濃縮した。残渣をトルエン(3x5.0vol)と共沸し、濃縮乾固して、粗工程5生成物。

30

【1308】

この固体を、次いで適当なサイズのフラスコに移し、メタノール：トルエン[(2.5:97.5)、5.0vol]を添加し、スラリーを窒素下で3~18時間攪拌した。内容物を濾過し、フィルターケーキをトルエン(2x0.7vol)で洗浄し、固体を、次いで真空下、40~50℃で乾燥させて、4-[[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルをオフホワイト色固体として得た。

40

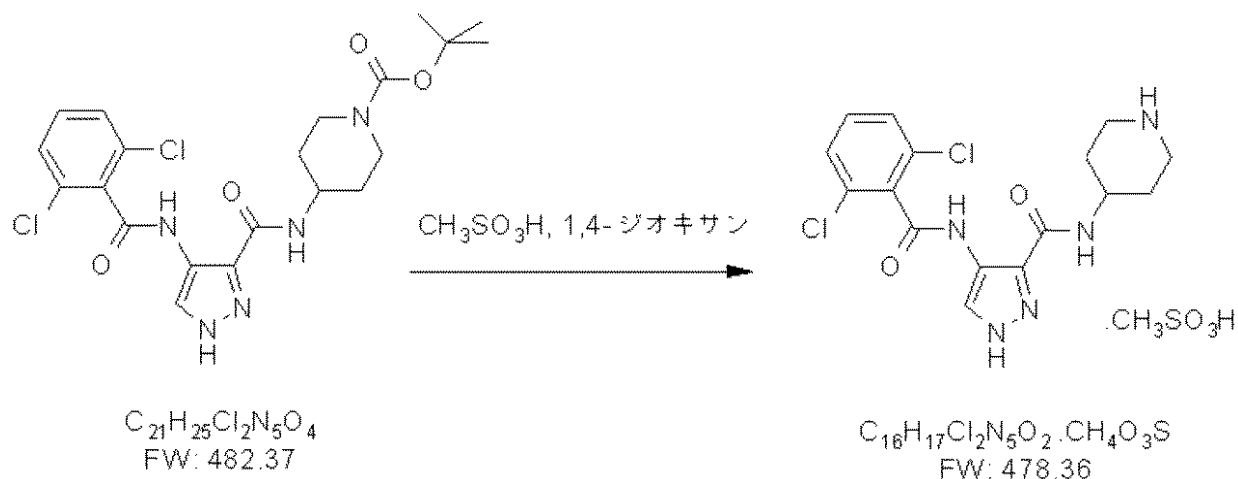
【1309】

2バッチの工程4生成物(0.831kg/バッチ)をこの方法で処理し、2.366kg(88.6%収率)の4-[[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得る。

【1310】

工程6：4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドメタンスルホネートの製造

【化 1 1 3】



10

工程 5 生成物 (1.0 wt) および 1,4-ジオキサン (30.0 vol) を適当なサイズのメカニカルスターラー、滴下漏斗および温度計を備えたフランジフラスコに入れた。内容物を窒素下で攪拌し、80～90℃に加熱した。メタンスルホン酸 (0.54 vol) を 30～60 分間にわたり添加し、内容物を、次いで 95～105℃に加熱し、この温度範囲で ^1H NMR により完了したと判断されるまで攪拌した。完了したら、内容物を 20～30℃に冷却し、得られた沈殿を濾過により回収した。フィルターケーキを 2-プロパノール (2 x 2.0 vol) で洗浄し、フィルター上で 3～24 時間吸引濾過して、粗 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドメタンスルホネートを、自由にりゅうどうするオフホワイト色固体として得た (80.0～120.0 % w/w、不純物または溶質について未補正)。

20

【1 3 1 1】

数バッチの工程 5 生成物をこの方法で処理し、各バッチの出発物質および生成物の量を以下の表 1 に示す。

【1 3 1 2】

【表 4 9】

表 1－脱保護工程からの収率－工程 6

バッチ	(4-[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ)-ピペリジン-1-カルボニル酸tert-ブチルエステル) 導入量(g)	[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル酸ピペリジン-4-イルアミドメタンスルホネート] 生成量(g)	化学純度 (HPLC % 面積)
1	590.0	579.6 99.1%th, 98.2%w/w	97.88
2	521.0	532.7 103.1%th, 102.2%w/w	98.09
3	523.8	511.7 98.5%th, 97.7%w/w	98.17
4	518.4	596.3 116.0%th, 115.0%w/w	98.24
5	563.2	600.1 107.4%th, 106.6%w/w	98.16
6	563.1	565.2 101.2%th, 100.4%w/w	98.49
7	560.4	553.9 99.7%th, 98.8%w/w	98.70
8	569.7	560.6 99.2%th, 98.4%w/w	98.41

【1313】

工程 6 a : 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル酸ピペリジン-4-イルアミドメタンスルホネートの再結晶

工程 6 の生成物を再結晶して、工程 5 の B o c 保護生成物の全ての残留レベルが 0.25 % を超えないことを確実にした。工程 6 生成物の 4 バッチを、以下のプロコトールを使用して再結晶した。

【1314】

粗工程 6 生成物および 2-プロパノール(10.0 vol)を適当なサイズのメカニカルスターラー、滴下漏斗および温度計を備えたフラスコに入れた。内容物を窒素下で攪拌し、75～85℃で加熱した。水(2.5 volまで)を、次いで透明溶液が得られるまで内容物に添加した。内容物を、次いで40～60℃に冷却し、反応容積が約50%に経るまで40～50℃で真空下濃縮した。2-プロパノール(3.0 vol)をフラスコに入れ、内容物を40～50℃で約3.0 volの溶媒が除去するまで濃縮した。この工程を、次いでさらに2回2-プロパノール(2 x 3.0 vol)、水含量をチェックしながら繰り返した。得られたスラリーを、次いで0～5℃に冷却し、この温度で1～2時間攪拌した。内容物を濾過し、フィルターケーキを2-プロパノール(2 x 1.0 vol)で洗浄し、次いで最大24時間フィルター上で吸引濾過した。固体を乾燥トレイに移し、一定重量になるまで45～50℃で真空下乾燥させて、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル酸ピペリジン-4-イルアミドメタンスルホネートをオフホワイト色固体として得た(60.0～100.0 % w/w)。

【1315】

4 バッチの再結晶収率は85.6 %～90.4 %の範囲であり、再結晶生成物の純度は99.29 %～99.39 %の範囲であった。2回目の再結晶がなおさらに純度を上げた。

【1316】

この経路で製造した4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3

ーカルボン酸ピペリジン-4-イルアミドメタンスルホネートは、379.8℃の融点(DSCで)を有した。

【1317】

工程5の残留Boc保護生成物の除去

数例で、メタンスルホン酸塩を酢酸塩緩衝液に溶解したとき、残留する痕跡量のBoc保護遊離塩基からなる微細沈殿が観察された。いくつかの技術を、以下の通り、沈殿を除去するまたは形成を予防するために使用できる。

【1318】

(a) 濾過

メタンスルホン酸塩の200mM 酢酸塩緩衝液中の混合物をバイアルから20mL使い捨てシリンジに滅菌針を使用して吸引し、次いで、臨床的グレード0.2μmフィルター(Sartorius Minisart滅菌使い捨てフィルターユニット)をシリンジに装着した。シリンジのプランジャーをゆっくり押し下げ、濾液を清潔な、透明ガラスバイアルに集めた。バイアルの内容物は、粒子状物質のないメタンスルホン酸塩の透明、無色溶液であった。

【1319】

(b) 水性酸中の加熱

メタンスルホン酸塩およびメタンスルホン酸(0.4当量)の水(10vol)中の混合物を100℃で4時間加熱し、次いで60℃に冷却した。TLCによる分析は、メタンスルホン酸塩が一成分として存在することを示した。2-プロパノール(10vol)を添加し、混合物を40℃に冷却した。混合物を真空で約10容積に減量し、次いでさらに2-プロパノール(10vol)を添加し、混合物を再び10容積に減量した。このサイクルをさらに3回繰り返した。混合物を氷浴で冷却し、形成した固体を濾過により回収し、2-プロパノール(5vol)で洗浄し、真空で乾燥させて、メタンスルホン酸塩をオフホワイト色固体として得た。

【1320】

(c) 有機-水性抽出

メタンスルホン酸塩およびメタンスルホン酸(0.4当量)の水(10vol)中の混合物を100℃で3時間加熱し、次いで環境温度に冷却した。この混合物にTHF-ヘプタン(9:1、10vol)を添加し、得られた混合物を激しく攪拌して溶液とした。層を分離し、水性相をTHF-ヘプタン(9:1、2x10vol)、次いで酢酸エチル(2x10vol)で洗浄した。水性相に2-プロパノール(10vol)を添加し、溶液を真空で約5容積に減量し、次いでさらに2-プロパノール(10vol)を添加し、混合物を再び5容積に減量した。このサイクルをさらに3回繰り返した。形成した固体を濾過により回収し、2-プロパノール(5vol)で洗浄し、真空で乾燥させて、メタンスルホン酸塩をオフホワイト色固体として得た。

【1321】

(d) クロマトグラフィー

クロマトグラフィー技術の使用は、メタンスルホン酸塩から非極性不純物を除去するための経路を提供し得る。逆相方法の使用が、特に有用である。

【1322】

生物学的活性

CDKキナーゼ、GSK-3キナーゼの阻害剤としておよび細胞増殖阻害剤としての化合物(0)、(I⁰)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)およびWO2005/012256(PC T/G B2004/003179)に定義の通りのそれらのサブグループ(およびそれ故、WO2005/012256(PC T/G B2004/003179)の関連する主題を引用によりここに包含する、上記参照)の生物学的活性を、以下に示す実施例により証明する。

【1323】

実施例5：CDK2キナーゼ阻害活性(IC₅₀)の測定

WO2005/012256の213-214頁の実施例246参照(それは引用によ

10

20

30

40

50

り本明細書に包含させる)。

【1324】

実施例6：CDK選択性アッセイ

WO2005/012256の214-215頁の実施例247参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1325】

実施例7A．活性化CDK2／サイクリンAキナーゼ阻害活性アッセイ(IC₅₀)の測定

WO2005/012256の98-99頁の実施例12参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1326】

7B．CDK1／サイクリンBアッセイ

WO2005/012256の216-217頁の実施例248B参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1327】

実施例8：CDK4のアッセイ方法

WO2005/012256の217頁の実施例249参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1328】

実施例9：グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)に対する阻害活性の測定

WO2005/012256の218-219頁の実施例251参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1329】

実施例10：抗増殖性活性

WO2005/012256の100-101頁の実施例15参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1330】

HCT-116細胞株

ヒト結腸癌腫細胞株HCT 116(ECACC No. 91091005)に対するアッセイにおいて、実施例1の化合物は20 μM未満のIC₅₀値を有した。

【1331】

実施例11

補助的化合物5-FU、ゲムシタビン(Gemcitabine)、パクリタキセル、およびIressa(化合物II)と組み合わせた化合物4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド(“化合物I”)の効果を、以下の技術を使用してアッセイした：

IC₅₀シフトアッセイ

ヒト結腸癌腫細胞株HT29(ECACC No. 91072201)細胞を、96ウェル組織培養プレートに5x10³細胞／ウェルの濃度で播種した。細胞を、一晚回復させ、その後以下の通り化合物または媒体コントロール(0.2% DMSO)を添加した；

10

20

30

【表 5 0】

化合物Ⅱ		化合物Ⅰ					化合物Ⅰ						
	濃度	a	b	c	d	e	対照	a	b	c	d	e	対照
	a												
	b												
	c												
	d												
	e												
	f												
	g												
	対照												

化合物は以下のスケジュールに従い添加した；

g) 72 時間同時。

h) 化合物Ⅰを24 時間、続いて化合物Ⅱを48 時間。

i) 化合物Ⅱを24 時間、続いて化合物Ⅰを48 時間。

【1 3 3 2】

合計72 時間の化合物インキュベーション後、Alamar BlueTMを10%(v/v)の最終濃度まで添加し、37℃で6 時間インキュベートした。蛍光生成物をFusion Reader(Pe rkin Elmer)でd 5 3 5 / 2 5 x (励起)およびd 5 9 0 / 2 0 m (放出)で読むことにより定量した。種々の濃度の化合物Ⅰ存在下での化合物ⅡのIC₅₀を決定した。IC₅₀が有効投与量以下の化合物Ⅰの存在下で下にシフトしたとき、相乗性を決定した。相加性を、化合物Ⅱおよび化合物Ⅰ併用に対する応答が、2 化合物個々の合計と同等な効果をもたらすとき、決定した。アンタゴニスト効果を、IC₅₀の上へのシフトをもたらすとき、すなわち2 化合物に対する応答が、2 化合物個々の効果の合成よりも低いときと定義した。

【1 3 3 3】

1. ゲムシタビン

化合物Ⅰおよびゲムシタビン(Gemcitabine)の組合せは、A 2 7 8 0 細胞で行ったIC₅₀シフトアッセイで相加であることが示された。この効果は、化合物を72 時間同時に添加したときまたはゲムシタビンを24 時間、続いて化合物Ⅰをさらに48 時間添加したとき観察された。得られたデータは、同時に添加した0.3 μM 化合物Ⅰの存在下または非存在下でのゲムシタビンに対するIC₅₀ 応答曲線の実施例を使用して、WO 2 0 0 6 / 0 7 7 4 2 4 の図1 および2 に要約する。

【1 3 3 4】

2. パクリタキセル

化合物 I およびパクリタキセルの組合せ剤は、 IC_{50} シフトアッセイでスケジュールによって、相加または相乗を示した。本試験は A 2 7 8 0 細胞で行った。相加効果は、化合物を 7 2 時間同時に添加したとき、相乗効果は、パクリタキセルを 2 4 時間、続いて化合物 I をさらに 4 8 時間添加したとき観察された。得られたデータは、 $0.3 \mu M$ 化合物 I の存在下または非存在下でのパクリタキセルに対する IC_{50} 応答曲線の実施例を使用した WO 2 0 0 6 / 0 7 7 4 2 4 の図 3、4、5 および 6 に要約する。

【1 3 3 5】

3. 5-FU

化合物 I および 5-FU の組合せは、A 2 7 8 0 細胞で行った IC_{50} シフトアッセイで穏やかな相乗であることが示された。この効果は、化合物を 7 2 時間同時に添加したとき観察された。得られたデータは、同時に添加した $0.15 \mu M$ 化合物 I の存在下または非存在下で 5-FU に対する IC_{50} 応答曲線の実施例を使用した WO 2 0 0 6 / 0 7 7 4 2 4 の図 7 および 8 に要約する。

【1 3 3 6】

4. Iressa

化合物 I および Iressa の組合せは、A 2 7 8 0 細胞で行った IC_{50} シフトアッセイで相乗であることが示された。この効果は、化合物を 7 2 時間同時に添加したとき観察された。得られたデータは、 $0.2 \mu M$ 化合物 I の存在下または非存在下で Iressa に対する IC_{50} 応答曲線の実施例を使用した WO 2 0 0 6 / 0 7 7 4 2 4 の図 9 および 1 0 に要約する。これらのデータは HCT 1 1 6 および SKBR 3 細胞株で確認された。

【1 3 3 7】

実施例 1 2

化合物 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド(“化合物 I”)とカンプトテシンの組合せの効果を、以下の技術を使用して評価した：

1. IC_{50} シフトアッセイ

ヒト結腸癌腫細胞株 HT 2 9 (ECACC No. 91072201) 細胞を、9 6 ウェル組織培養プレートに 5×10^3 細胞/ウェルの濃度で播種した。細胞を、一晚回復させ、その後以下の通り化合物または媒体コントロール(0.2% DMSO)を添加した；

10

20

30

【表 5 1】

カンプトデシン		化合物Ⅰ					化合物Ⅰ						
	濃度	a	b	c	d	e	対照	a	b	c	d	e	対照
	a												
	b												
	c												
	d												
	e												
	f												
	g												
	対照												

化合物は以下のスケジュールに従い添加した；

- a) 72 時間同時。
- b) 化合物 I を 24 時間、続いてカンプトテシンを 48 時間。
- c) カンプトテシンを 24 時間、続いて化合物 I を 48 時間。

【1338】

合計 72 時間の化合物インキュベーション後、Alamar BlueTM を 10% (v/v) の最終濃度まで添加し、37℃で 6 時間インキュベートした。蛍光生成物を Fusion Reader (Perkin Elmer) で d535 / 25x (励起) および d590 / 20m (放出) で読むことにより定量した。種々の濃度の化合物 I 存在下でのカンプトテシンの IC₅₀ を決定した。IC₅₀ が有効投与量以下の化合物 I の存在下で下にシフトしたとき、相乗性を決定した。相加性を、カンプトテシンおよび化合物 I 併用に対する応答が、2 化合物個々の合計と同等な効果をもたらすとき、決定した。アンタゴニスト効果を、IC₅₀ の上へのシフトをもたらすとき、すなわち 2 化合物に対する応答が、2 化合物個々の効果の合成よりも低いときと定義した。

【1339】

化合物 I およびカンプトテシンの組合せは、HT29 細胞で行った IC₅₀ シフトアッセイで相加であることが示された。この効果は、化合物を同時に 72 時間またはカンプトテシンを 24 時間、続いて化合物 I をさらに 48 時間添加したときに観察された。類似の相加性が、化合物 I をカンプトテシンの前に添加したときに観察された。得られたデータは、スケジュール (b) での 0.1 mM 化合物 I の存在下および非存在下でのカンプトテシンに対する実施例を使用した WO2006/077424 の図 11 および 12 に要約する (化合物 I 後にカンプトテシン添加)。

【1340】

実施例 13

10

20

30

40

50

化合物 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド(“化合物 I”)とビンブラスチンの組合せの効果を、以下の技術を使用して評価した：

1. IC_{50} シフトアッセイ

ヒト結腸癌腫細胞株 HT 29 (ECACC No. 91072201) 細胞を、96 ウェル組織培養プレートに 5×10^3 細胞/ウェルの濃度で播種した。細胞を、一晚回復させ、その後以下の通り化合物または媒体コントロール(0.2% DMSO)を添加した；

【表 5 2】

ビンブラスチン		化合物Ⅰ					化合物Ⅰ						
	濃度	a	b	c	d	e	対照	a	b	c	d	e	対照
	a												
	b												
	c												
	d												
	e												
	f												
	g												
	対照												

化合物は以下のスケジュールに従い添加した；

d) 72 時間同時。

e) 化合物 I を 24 時間、続いてビンブラスチンを 48 時間。

f) ビンブラスチンを 24 時間、続いて化合物 I を 48 時間。

【1341】

合計 72 時間の化合物インキュベーション後、Alamar BlueTM を 10%(v/v) の最終濃度まで添加し、37℃で 6 時間インキュベートした。蛍光生成物を Fusion Reader(Perkin Elmer)で d535/25x(励起)および d590/20m(放出)で読むことにより定量した。種々の濃度の化合物 I 存在下でのビンブラスチンの IC_{50} を決定した。 IC_{50} が有効投与量以下の化合物 I の存在下で下にシフトしたとき、相乗性を決定した。相加性は、ビンブラスチンおよび化合物 I 併用に対する応答が、2 化合物個々の合計と同等な効果をもたらすとき、決定した。アンタゴニスト効果を、 IC_{50} の上へのシフトをもたらすとき、すなわち 2 化合物に対する応答が、2 化合物個々の効果の合成よりも低いときと定義した。

【1342】

化合物 I およびビンブラスチンの組合せは、A2780 細胞で行った IC_{50} シフトアッセイで相加であることが示された。この効果は、化合物を 72 時間同時に添加したとき

観察されたまたはビンブラスチンを24時間、続いて化合物Iをさらに48時間添加したとき観察された。得られたデータは、同時に添加したと0.3mM 化合物Iの存在下および非存在下でのビンブラスチンに対する IC_{50} 応答曲線の実施例を使用して、以下のWO 2006/077424の図13および14に要約する。

【1343】

実施例14

化合物4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド(“化合物I”)とシスプラチンの組合せの効果を、以下の技術を使用して評価した：

1. IC_{50} シフトアッセイ

ヒト結腸癌腫細胞株HT29(ECACC No. 91072201)細胞を、96ウェル組織培養プレートに 5×10^3 細胞/ウェルの濃度で播種した。細胞を、一晚回復させ、その後以下の通り化合物または媒体コントロール(0.2% DMSO)を添加した；

【表53】

	濃度	化合物I					対照	化合物I					対照
		a	b	c	d	e		a	b	c	d	e	
シスプラチン	a												
	b												
	c												
	d												
	e												
	f												
	g												
	対照												

化合物は以下のスケジュールに従い添加した；

- g) 72時間同時。
- h) 化合物Iを24時間、続いてシスプラチンを48時間。
- i) シスプラチンを24時間、続いて化合物Iを48時間。

【1344】

合計72時間の化合物インキュベーション後、Alamar BlueTMを10%(v/v)の最終濃度まで添加し、37℃で6時間インキュベートした。蛍光生成物をFusion Reader(Pe rkin Elmer)でd535/25x(励起)およびd590/20m(放出)で読むことにより定量した。種々の濃度の化合物I存在下でのシスプラチンに対する IC_{50} を決定した。 IC_{50} が有効投与量以下の化合物Iの存在下で下にシフトしたとき、相乗性を決定した。相加性は、シスプラチンおよび化合物I併用に対する応答が、2化合物個々の合計と同

等な効果をもたらすとき、決定した。アンタゴニスト効果を、 IC_{50} の上へのシフトをもたらすとき、すなわち2化合物に対する応答が、2化合物個々の効果の合成よりも低いときと定義した。

【1345】

化合物Iおよびシスプラチンの組合せA2780細胞で行った IC_{50} シフトアッセイで相加であることが示された。この効果は、化合物を72時間同時に添加したときまたはシスプラチンを24時間、続いて化合物Iをさらに48時間添加したとき観察された。得られたデータは、同時に添加したと0.3mM 化合物Iの存在下および非存在下でのシスプラチンに対する IC_{50} 応答曲線の実施例を使用した、以下のWO2006/077424の図15および16に要約する。

10

【1346】

実施例15

化合物4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド(“化合物I”)とエトポシドの組合せの効果を、以下の技術を使用して評価した：

1. IC_{50} シフトアッセイ

ヒト結腸癌腫細胞株HT29(ECACC No. 91072201)細胞を、96ウェル組織培養プレートに 5×10^3 細胞/ウェルの濃度で播種した。細胞を、一晚回復させ、その後以下の通り化合物または媒体コントロール(0.2% DMSO)を添加した；

20

【表54】

エトポシド		化合物Ⅰ					化合物Ⅰ						
	濃度	a	b	c	d	e	対照	a	b	c	d	e	対照
	a												
	b												
	c												
	d												
	e												
	f												
	g												
	対照												

30

40

化合物は以下のスケジュールに従い添加した；

- j) 72時間同時。
- k) 化合物Iを24時間、続いてエトポシドを48時間。
- l) エトポシドを24時間、続いて化合物Iを48時間。

50

【1347】

合計72時間の化合物インキュベーション後、Alamar BlueTMを10%(v/v)の最終濃度まで添加し、37℃で6時間インキュベートした。蛍光生成物をFusion Reader(Perkin Elmer)でd535/25x(励起)およびd590/20m(放出)で読むことにより定量した。種々の濃度の化合物I存在下でのエトポシドに対するIC₅₀を決定した。IC₅₀が有効投与量以下の化合物Iの存在下で下にシフトしたとき、相乗性を決定した。相加性を、エトポシドおよび化合物I併用に対する応答が、2化合物個々の合計と同等な効果をもたらすとき、決定した。アンタゴニスト効果を、IC₅₀の上へのシフトをもたらすとき、すなわち2化合物に対する応答が、2化合物個々の効果の合成よりも低いときと定義した。

10

【1348】

化合物Iおよびエトポシドの組合せは、A2780細胞で行ったIC₅₀シフトアッセイで相加であることが示された。この効果は、化合物を72時間同時に添加したときまたはエトポシドを24時間、続いて化合物Iをさらに48時間添加したとき観察された。得られたデータは、同時に添加したとき0.075mM 化合物Iの存在下および非存在下でのエトポシドに対するIC₅₀応答曲線の実施例を使用して、以下のWO2006/077424の図17および18に要約する。

【1349】

実施例16：医薬製剤i)凍結乾燥製剤I

式(0)、(I⁰)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)の化合物およびWO2005/012256(PCT/GB2004/003179)に定義の通りのそれらのサブグループ(およびそれ故、WO2005/012256(PCT/GB2004/003179)の関連する主題を引用によりここに包含する、上記参照)のアリコート、50mL バイアルに入れ、凍結乾燥する。凍結乾燥中、組成物を-45℃で一段階凍結プロトコールを使用して凍結する。温度を-10℃に上げてアニーリングし、次いで凍結させるために-45℃に下げ、続いて+25℃で約3400分間一次の乾燥をさせ、続いて、50℃の温度への段階的増加により二次の乾燥をさせる。一次および二次乾燥中の圧力は80ミリトルに設定する。

20

【1350】

ii)注射可能製剤II

注射または輸液によるi.v.送達用製剤を、式(0)の化合物、(I⁰)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)およびここで定義の通りのそれらのサブグループ(例えば塩形態の)を、水に20mg/mlで溶解することにより製造できる。バイアルを、次いで密閉し、オートクレーブにより滅菌する。

30

【1351】

iii)注射可能製剤III

注射または輸液によるi.v.送達用製剤を、式(0)の化合物、(I⁰)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(III)、(IV)、(IVa)、(Va)、(Vb)、(VIa)、(VIb)、(VII)または(VIII)およびここで定義の通りのそれらのサブグループ(例えば塩形態の)の緩衝液(例えば0.2M 酢酸塩pH4.6)を含む水に20mg/mlで溶解することにより製造する。バイアルを、次いで密閉し、オートクレーブにより滅菌する。

40

【1352】

iv)注射可能製剤IV

注射により投与するための非経腸製剤を、式(I)の化合物(例えば塩形態の)の10%プロピレングリコールを含む水に溶解し、1.5重量%の活性成分化合物の濃度を得ることにより製造する。溶液を、次いで濾過により滅菌し、アンプルに充填し、密閉する。

【1353】

(v)注射可能製剤V

50

注射用非経腸組成物を、式(I)の化合物(例えば塩形態で)(2 mg/ml)およびマンニトール(50 mg/ml)を水に溶解し、溶液を滅菌濾過し、密閉可能1 ml バイアルまたはアンプルに充填することにより製造する。

【1354】

(vi)皮下注射製剤VI

皮下投与用組成物を、式(I)の化合物と医薬グレードコーン油を混合し、5 mg/mlの濃度を得ることにより製造する。組成物を滅菌し、適当な容器に充填する。

【1355】

(vii)錠剤製剤

ここに定義した通りの式(I⁰)または(I)の化合物またはその酸付加塩を含む錠剤組成物を、既知方法で50 mgの本化合物と、希釈剤としての197 mgのラクトース(BP)、および平滑剤としての3 mg ステアリン酸マグネシウムを混合し、圧縮して錠剤を形成することにより製造する。

【1356】

(viii)カプセル製剤

カプセル製剤を、100 mgのここに定義した通りの式(I⁰)または(I)の化合物またはその酸付加塩と100 mg ラクトースを混合し、得られた混合物を標準不透明硬ゼラチンカプセルに充填することにより製造する。

【1357】

(ix)凍結乾燥製剤

ここに定義した通りの式(I⁰)または(I)の化合物またはその酸付加塩のアリコート50 mL バイアルに入れ、凍結乾燥する。凍結乾燥中、組成物を-45℃で一段階凍結プロコトールを使用して凍結する。温度を-10℃に上げてアニーリングし、次いで凍結させるために-45℃に下げ、続いて+25℃で約3400分間一次の乾燥をさせ、続いて、50℃の温度への段階的増加により二次の乾燥をさせる。一次および二次乾燥中の圧力は80ミリトールに設定する。

【1358】

(x)静脈内投与の濃縮剤

水性緩衝化溶液を、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドメタンスルホネートを20 mg/mlの濃度で、4.6のpHの0.2 M 酢酸ナトリウム塩/酢酸緩衝液に溶解することにより張性する。

【1359】

この緩衝化溶液を、粒子状物質を除去するために濾過しながら容器(例えばクラス1ガラスバイアル)に充填し、次いで密閉し(例えばFlorotecストッパーの手段により)、固定する(例えばアルミニウムクリンプで)。化合物および製剤が十分に安定であるならば、この製剤を121℃で適当な時間オートクレーブすることにより滅菌する。製剤がオートクレーブするためには不安定であるならば、それを適当なフィルターを使用して滅菌し、滅菌条件下で滅菌バイアルに充填できる。静脈内投与のために、溶液をそのまま投与でき、または投与前に輸液バッグ(0.9%食塩水または5%デキストロースのような薬学的に許容される賦形剤含有)に入れ得る。

【1360】

(xi)カンプトテシン化合物の注射可能製剤

注射による投与のためであり、カンプトテシン化合物を含む非経腸医薬製剤は、100 mgのカンプトテシン化合物の水可溶性塩(例えばEP0321122および特にその実施例に記載の化合物)を10 mlの滅菌0.9%食塩水に溶解し、次いで該溶液を滅菌し、該溶液を適当な容器に充填することにより製造できる。

【1361】

実施例17：X線回折による4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドメタンスルホネートの結晶構造決定

WO2006/077426の81-85頁の実施例2および図1参照(それは引用に

10

20

30

40

50

より本明細書に包含させる)。

【1362】

実施例18：4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド酢酸塩の製造

WO2006/077426の94-95頁の実施例8および図2参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1363】

セットC：式(I''')の化合物に関する実施例

本発明を、以下の実施例に記載の特異的態様を参照してここで説明するが、それに限定されない。

【1364】

実施例において、以下の略語を使用する。

【表55】

AcOH	酢酸
BOC	tert-ブチルオキシカルボニル
CDI	1,1-カルボニルジイミダゾール
DMAW90	溶媒混合物：DCM：MeOH、AcOH、H ₂ O(90：18：3：2)
DMAW120	溶媒混合物：DCM：MeOH、AcOH、H ₂ O(120：18：3：2)
DMAW240	溶媒混合物：DCM：MeOH、AcOH、H ₂ O(240：20：3：2)
DCM	ジクロロメタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド
Et ₃ N	トリエチルアミン
EtOAc	酢酸エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
HOAt	1-ヒドロキシアザベンゾトリアゾール
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
P.E.	石油エーテル
SiO ₂	シリカ
TBTU	N,N,N'-テトラメチル-O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムテトラフルオロボレート
THF	テトラヒドロフラン

【1365】

分析的LC-MS系および方法記述

実施例において、製造した化合物は、以下に示す系および操作条件を使用して、液体クロマトグラフィーおよび質量分析により特徴付けした。異なる同位体を有する原子が存在するとき、および一つの質量が引用されているとき、その化合物について引用した質量はモノアイソトピック質量である(すなわち³⁵Cl；⁷⁹Brなど)。下記の通り数種の系を使用し、これらは非常に類似の操作条件を備え、そしてその下で働くように設定した。使用した操作条件を以下に示す。

【1366】

WatersプラットフォームLC-MS系：

HPLC系：Waters 2795

マススペクトルディテクター：MicromassプラットフォームLC

PDAディテクター：Waters 2996 PDA

分析的酸性条件：溶離剤A：H₂O(0.1%ギ酸)溶離剤B：CH₃CN(0.1%ギ酸)

勾配：3.5分間にわたり5-95%溶離剤B

流速：0.8ml/分

カラム：PhenomenexSynergi 4μ MAX-RP 80A, 2.0x50mm

10

分析的長酸性条件：溶離剤A：H₂O(0.1%ギ酸)溶離剤B：CH₃CN(0.1%ギ酸)

勾配：15分間にわたり0.5-95%溶離剤B

流速：0.4ml/分

カラム：PhenomenexSynergi 4μ MAX-RP 80A, 2.0x150mm

プラットフォームMS条件：

キャピラリー電圧：3.6kV(ES陰性で3.40kV)

コーン電圧：25V

熱源温度：120℃

20

スキャン範囲：100-800amu

スプレーモード：電気スプレー陽性またはスプレー陰性または

スプレー陽性および陰性

【1367】

Waters Fractionlynx LC-MS系：

HPLC系：2767オートサンプラー-2525バイナリー勾配ポンプ

マススペクトルディテクター：Waters ZQ

PDAディテクター：Waters 2996 PDA

分析的酸性条件：

30

溶離剤A：H₂O(0.1%ギ酸)溶離剤B：CH₃CN(0.1%ギ酸)

勾配：4分間にわたり5-95%溶離剤B

流速：2.0ml/分

カラム：PhenomenexSynergi 4μ MAX-RP 80A, 4.6x50mm

Fractionlynx MS条件：

キャピラリー電圧：3.5kV(ES陰性で3.2kV)

コーン電圧：25V(ES陰性で30V)

熱源温度：120℃

40

スキャン範囲：100-800amu

イオン化モード：電気スプレー陽性または電気スプレー陰性または

電気スプレー陽性および陰性

【1368】

質量特異的(mass directed)精製LC-MS系

分取LC-MSは、ここに記載の化合物のような小有機分子の精製に使用される標準的で有効な方法である。液体クロマトグラフィー(LC)および質量分析(MS)の方法は、粗物質の良好な分離およびMSによるサンプルの検出を改善するために変え得る。分取勾配LC法の改善は、種々のカラム、揮発性溶離剤およびモディファイヤー、および勾配を含む。分取LC-MS方法を最適化するための、次いでそれらを化合物の精製に使用するた

50

めの方法は当分野で既知である。そのような方法は、Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9に記載されている。

【1369】

分取LC-MSを介して化合物を精製するための一つのそのような系を以下に記載するが、当業者は、記載のものと別の系および方法を使用し得ることを認識しよう。特に、順相分取LCベースの方法は、ここに記載の逆相方法の代わりに使用される。ほとんどの分取LC-MS系は、逆相LCおよび揮発性酸性モディファイヤーを、これらのアプローチが小分子の精製に非常に有効であり、溶離剤が陽イオン電気スプレー質量分析と適合性であるため、使用する。上記の分析的方法に概説の通り、他のクロマトグラフ溶液、例えば順相LC、あるいは緩衝化移動相、塩基性モディファイヤー等を代わりに使用して、化合物を精製し得る。

10

【1370】

分取LC-MS系：

Waters Fractionlynx系：

・ハードウェア：

2767デュアルループオートサンプラー／フラクションコレクター

20

2525分取ポンプ

カラム選択のためのCFO(カラム流体オーガナイザー)

メークアップポンプとしてのRMA(Waters試薬マネージャー)

Waters ZQ質量分光計

Waters 2996光ダイオードアレイディテクター

Waters ZQ質量分光計

・ソフトウェア：

Masslynx 4.0

・Waters MS稼働条件：

キャピラリー電圧：3.5 kV(ES陰性で3.2 kV)

30

コーン電圧：25 V

熱源温度：120 °C

乗算器：500 V

スキャン範囲：125 - 800 amu

イオン化モード：電気スプレー陽性または

電気スプレー陰性

【1371】

Agilent 1100LC-MS分取系：

・ハードウェア：

オートサンプラー：1100シリーズ“prepALS”

40

ポンプ：分取フロー勾配のための1100シリーズ“PrepPump”およびモディファイヤーをprepポンプに輸送するための1100シリーズ“QuatPump”

UVディテクター：1100シリーズ“MWD”多波長ディテクター

MSディテクター：1100シリーズ“LC-MSDVL”

フラクションコレクター：2 x “Prep-FC”

メークアップポンプ：“Waters RMA”

Agilent活性成分スプリッター

・ソフトウェア：

Chemstation:Chem32

・Agilent MS稼働条件：

50

キャピラリー電圧：4000V(ES陰性で3500V)

フラグメンター／ゲイン：150／1

乾燥ガス流：13.0L／分

ガス温度：350℃

ネブライザー圧：50psig

スキャン範囲：125－800amu

イオン化モード：電気スプレー陽性または

電気スプレー陰性

【1372】

クロマトグラフ条件：

10

・カラム：

1. 低pHクロマトグラフィー：

PhenomenexSynergy MAX-RP, 10μ, 100x21.2mm

(あるいはより極性の化合物にはThermo Hypersil-Keystone HyPurity Aquastar, 5m, 100x21.2mmを使用)

2. 高pHクロマトグラフィー：

PhenomenexLuna C18(2), 10μ, 100x21.2mm

(あるいはPhenomenexGemini, 5μ, 100x21.2mmを使用)

・溶離剤：

1. 低pHクロマトグラフィー：

20

溶媒A：H₂O + 0.1%ギ酸、pH～1.5

溶媒B：CH₃CN + 0.1%ギ酸

2. 高pHクロマトグラフィー：

溶媒A：H₂O + 10mM NH₄HCO₃ + NH₄OH、pH = 9.2

溶媒B：CH₃CN

3. メークアップ溶媒：

MeOH + 0.2%ギ酸(両クロマトグラフィータイプに)

【1373】

・方法：

分析的トレースに従い、最も適当な分取クロマトグラフィータイプを選択した。典型的ルーチン法は分析的LC-MSを、化合物構造に最も適したタイプのクロマトグラフィー(低または高pH)を使用して流すためであった。分析的が良好なクロマトグラフィーを示したら、同じタイプの適当な分取方法を選択した。低および高pHクロマトグラフィー方法の典型的稼働条件は以下の通りである：

30

流速：24ml／分

勾配：一般に全勾配は最初の0.4分工程と95%A + 5%Bを有する。次いで、分析的トレースに従い、良好な分離を達成するために3.6分勾配を選択した(例えば早期保持化合物について5%～50%B；中程度保持化合物について35%～80%Bなど)

洗浄：1.2分間洗浄工程を勾配の最後に行った

再平衡化：2.1分間再平衡化工程を、系を次のランのために準備するために行った

40

メークアップ流速：1ml／分

・溶媒：

全化合物は、通常100%MeOHまたは100%DMSOに溶解した。

【1374】

提供した乗降うから、当業者はここに記載の化合物を分取LC-MSにより精製できる

。

各実施例の出発物質は、特記されない限り市販されている。

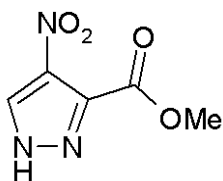
【1375】

実施例 1

・1A. 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

50

【化 1 1 4】



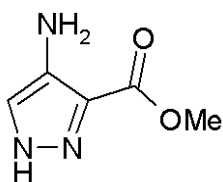
塩化チオニル(2.90 ml、39.8 mmol)を、4-ニトロ-3-ピラゾールカルボン酸(5.68 g、36.2 mmol)のMeOH(100 ml)中の混合物に環境温度でゆっくり添加し、混合物を48時間攪拌した。混合物を真空中で減量し、トルエンとの共沸を介して乾燥させて、4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルを白色固体として得た。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.4(s, 1H), 8.9(s, 1H), 3.9(s, 3H)

【1 3 7 6】

・1 B. 4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

【化 1 1 5】



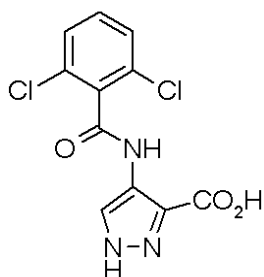
4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルおよび10% Pd/CのEtOH中の混合物を、水素の雰囲気下20時間攪拌した。混合物をセライトのプラグを通して濾過し、真空中で減量し、トルエンとの共沸を介して乾燥させて、4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルを得た。

^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ 7.2(s, 1H), 3.9(s, 3H)

【1 3 7 7】

・1 C. 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【化 1 1 6】



2,6-ジクロロベンゾイルクロライド(8.2 g; 39.05 mmol)を、4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(5 g; 35.5 mmol)およびトリエチルアミン(5.95 ml; 42.6 mmol)のジオキサン(50 ml)溶液に注意深く添加し、次いで室温で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液をメタノール(50 ml)および2 M 水酸化ナトリウム溶液(100 ml)で処理し、50℃で4時間加熱し、次いで蒸発させた。100 mlの水を残渣に添加し、次いで濃塩酸で酸性化した。固体を濾過により回収し、水(100 ml)で洗浄し、吸引乾燥させて、10.05 gの4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を薄紫色固体として得た。(LC/MS: R_t 2.26、 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300/302)。

【1 3 7 8】

・1 D. 4-{[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(6.

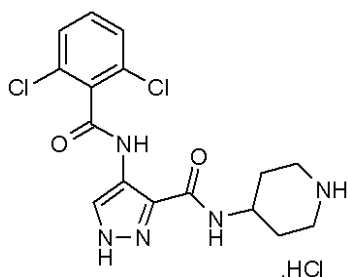
5 g、21.6 mmol)、4-アミノ-1-BOC-ピペリジン(4.76 g、23.8 mmol)、EDC(5.0 g、25.9 mmol)およびHOBt(3.5 g、25.9 mmol)のDMF(75 ml)中の混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物を真空中で減量し、残渣を酢酸エチル(100 ml)および飽和水性重炭酸ナトリウム溶液(100 ml)に分配した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で減量した。残渣を5% MeOH-DCM(~30 ml)に取り込んだ。不溶性物質を濾過により回収し、DCMで洗浄し、真空中で乾燥させて、4-{[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(5.38 g)を白色固体として得た。濾液を真空中で減量し、残渣を、カラムクロマトグラフィーで、1:2 EtOAc/ヘキサンからEtOAcへの勾配を使用して精製し、さらなる4-{[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(2.54 g)を白色固体として得た。

10

【1379】

・1E. 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドヒドロクロライド

【化117】



20

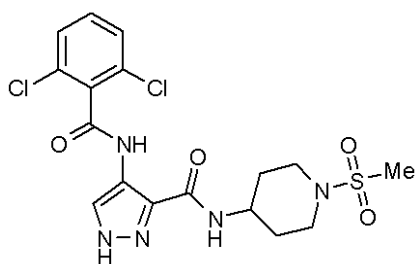
4-{[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]-アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(7.9 g)のMeOH(50 mL)およびEtOAc(50 mL)中の溶液を、飽和HCl-EtOAc(40 mL)で処理し、次いでr.t.で一晩攪拌した。生成物はメタノールが存在するため結晶化せず、それ故、反応混合物を蒸発させ、残渣をEtOAcでトリチュレートした。得られたオフホワイト色固体を濾過により回収し、EtOAcで洗浄し、シンター上で吸引乾燥して、6.3 gの4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドを塩酸塩として得た。(LC/MS: R_t 5.89, [M+H]⁺ 382/384)。

30

【1380】

・1F. 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド

【化118】



40

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドヒドロクロライド(1 mmol)のアセトニトリル(10 ml)中の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(2.2 mmol)、続いてメタンスルホニルクロライド(1 mmol)を添加した。混合物を環境温度で16時間攪拌し、次いで真空中で減量した。残渣を酢

50

酸エチルおよび水に分配し、層を分離し、有機部分を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空で減量して、表題化合物を得た。 $[\text{M}+\text{H}]^+ 460$ R_t 2.67。LC/MS。r.t. 2.67分； m/z 460.11

^1H NMR:(400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.51(s, 1H), 10.20(s, 1H), 8.50(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 7.66-7.56(m, 3H), 3.95-3.89(m, 1H), 3.61(d, $J=12.0$ Hz, 2H), 2.92(s, 3H), 2.84(t, $J=12.0$ Hz, 2H), 1.89-1.86(m, 2H), 1.79-1.70(m, 2H)

【1381】

実施例 2

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-イソプロピル-スルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド

10

WO 2006/077416 の 71 頁の実施例 2 参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1382】

実施例 3

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-エチル-スルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド

WO 2006/077416 の 71 頁の実施例 3 参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1383】

実施例 4

20

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-プロピル-スルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド

WO 2006/077416 の 72 頁の実施例 4 参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1384】

実施例 5

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタン-スルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドおよびその結晶の合成

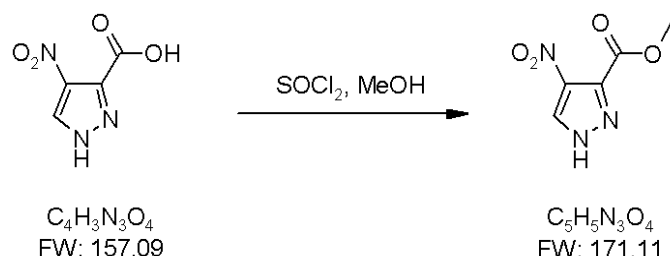
化合物 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタン-スルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドを、上記スキーム 1 および以下に詳述の通り製造する。

30

【1385】

工程 1: 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルの製造

【化 119】



40

4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1.350 Kg、8.59 Mol、1.0 wt) およびメタノール(10.80 L、8.0 vol)を、メカニカルスターラー、コンデンサーおよび温度計を備えたフランジフラスコに入れた。懸濁液を0~5℃に窒素下濾過し、塩化チオニル(0.702 L、9.62 Mol、0.52 vol)をこの温度で添加した。混合物を16~24時間にわたり15~25℃に温めた。反応完了が ^1H NMR分析(d_6 -DMSO)により示された。混合物を35~45℃で真空下濃縮し、トルエン(2.70 L、2.0 vol)を残渣に添加し、35~45℃で真空下除去した。トルエントルエンを使用して共沸を2回繰り返し(2.70 L、2.0 vol)、4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン

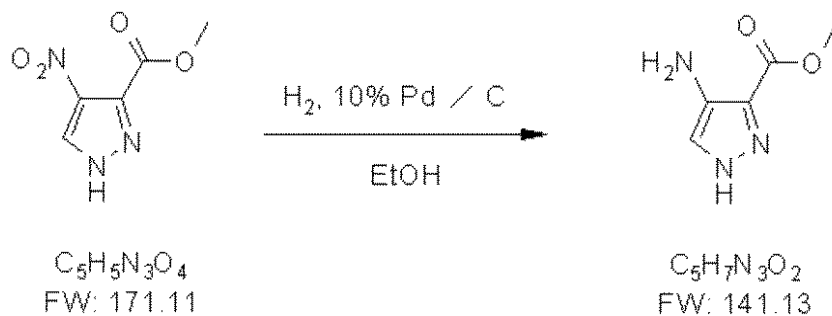
50

酸メチルエステル[1.467Kg、99.8% t h、108.7% w/w、 ^1H NMR(d_6 -DMSO)は構造と一致、溶媒混入無し]をオフホワイト色固体として得た。

【1386】

工程2：4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルの製造

【化120】

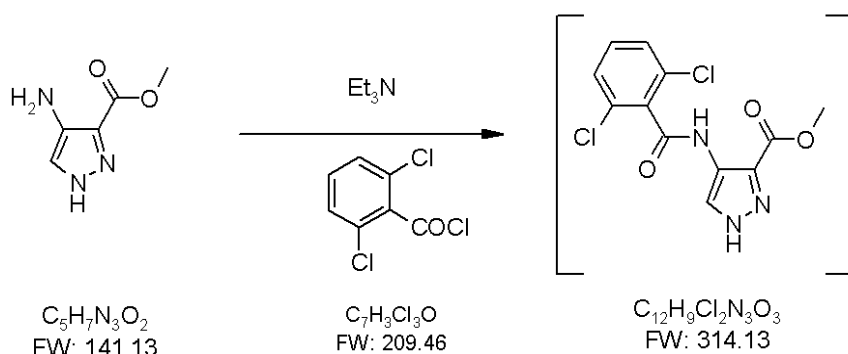


4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(1.467Kg、8.57Mol、1.0wt)およびエタノール(14.70L、10.0vol)の懸濁液を30~35℃に加熱し、完全に愉快するまでこの温度に維持した。10%パラジウム/炭素(10%Pd/C湿ペースト、0.205Kg、0.14wt)を、別のフラスコに窒素下入れ、真空/窒素ページサイクルを行った(x3)。4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルのエタノール溶液を触媒に添加し、真空/水素ページサイクルを行い(x3)、反応を水素の雰囲気下に置いた。反応混合物を28~30℃で、 ^1H NMR分析(d_6 -DMSO)により完了したと見なされるまで攪拌した。混合物を窒素下濾過し、35~45℃で真空下濃縮して、4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル[1.184Kg、97.9% t h、80.7% w/w、 ^1H NMR(d_6 -DMSO)構造と一致、混入エタノール0.27% w/wに対して補正]をオフホワイト色固体として得た。

【1387】

工程3：4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステルの製造

【化121】



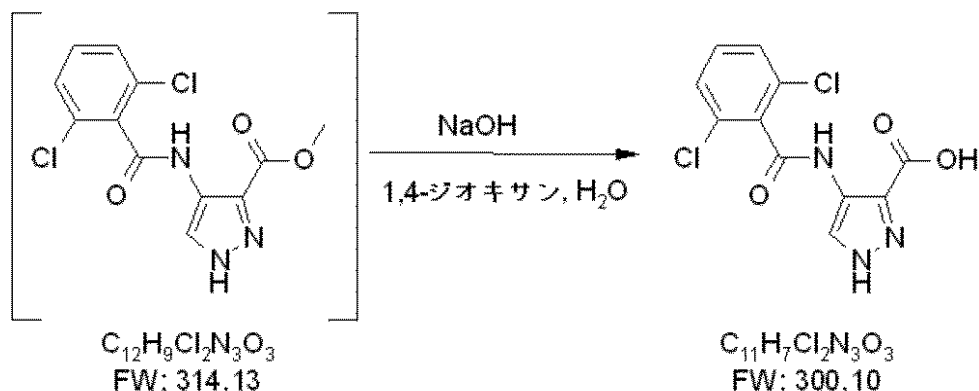
トリエチルアミン(1.42L、10.20Mol、1.2vol)を、4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(1.184Kg、8.39Mol、1.0wt)の1,4-ジオキサン(10.66L、9.0vol)溶液に、15~25℃で窒素下添加した。2,6-ジクロロベンゾイルクロライド(1.33L、9.28Mol、1.12vol)を15~25℃で添加し、その後1,4-ジオキサン(1.18L、1.0vol)でラインを濯ぎ、反応混合物を15~25℃で14~24時間攪拌した。反応完了を ^1H NMR分析で決定した²。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを1,4-ジオキサン(2x1.18L、2x1.0vol)で洗浄し、合わせた濾液を、さらに単離せずに工程4に進めた。

² 反応混合物のサンプルを濾過し、濾液を d_6 -DMSOに溶解し、 ^1H NMRスペクトルを得た。

【1388】

工程 4 : 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
の製造

【化 1 2 2】



10

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(1.308 Kg、4.16 Mol、1.0 wt)の1,4-ジオキサン(6.47 L、5.0 vol)溶液を、一度に、2 M水酸化ナトリウム水溶液(7.19 L、14.38 Mol、5.5 vol)に35~45℃で入れた。反応混合物を15~25℃に14~24時間にわたり冷却した。反応完了をTLC分析により決定した³。反応混合物を45~50℃で真空下濃縮した。得られた油状残渣を水(11.77 L、9.0 vol)で希釈し、濃塩酸水溶液で、15~30℃でpH1に酸性化した。沈殿を濾過により回収し、水(5.88 L、4.5 vol)で洗浄し、フィルター上で吸引濾過し、ヘプタン(5.88 L、4.5 vol)での置換洗浄を付加した。フィルターケーキを20 Lロータリーエバポレーターフラスコに入れ、トルエン(2 x 5.23 L、2 x 4.0 vol)と共に乾燥させて、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸[1.207 Kg、96.6% th、92.3% w/w、¹H NMR(d_6 -DMSO)構造と一致、HPLC面積により98.31%]を黄色固体として得た。

20

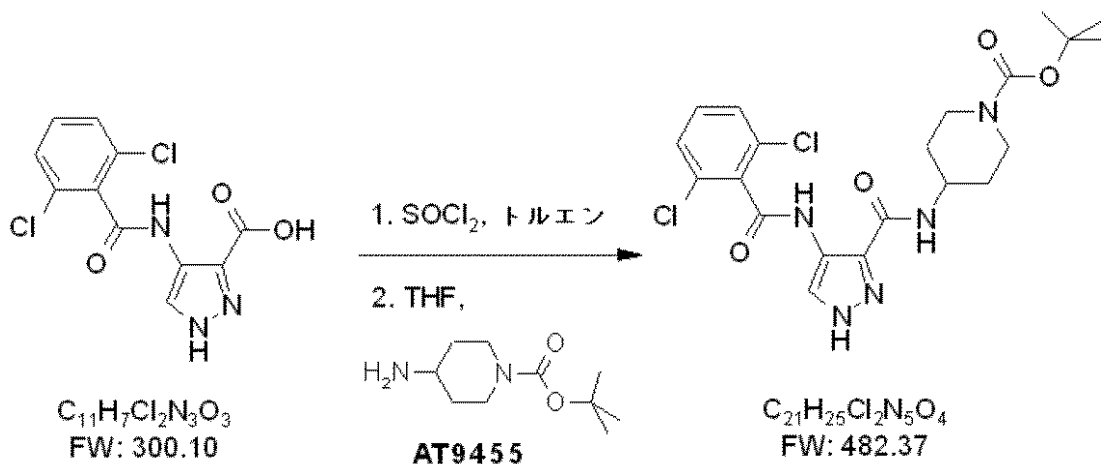
³ 溶離剤：酢酸エチル。UV可視化。R_fエステル0.5、R_f工程40.0

【1389】

30

工程 5 : 4-{[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

【化 1 2 3】



40

塩化チオニル(0.25 L、3.43 Mol、0.3 vol)を、攪拌している4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.806 Kg、2.69 Mol、1.0 wt)のトルエン(8.00 L、10.0 vol)懸濁液に、窒素下、16~25℃で添加した。内容物を、次いで80~100℃に加熱し、その温度で16~24時間攪拌した。

50

反応完了を¹H NMR分析で決定した。反応混合物を40～50℃に冷却し、真空下、45～50℃で濃縮乾固し、残渣を、トルエン(3 x 1.60 L、3 x 2.0 vol)と、真空下45～50℃で共沸乾燥して、白色固体を得た。固体を適当な容器に移し、テトラヒドロフラン(4.00 L、5.0 vol)を添加し、内容物を窒素下で攪拌し、トリエチルアミン(0.42 L、3.01 Mol、0.512 vol)を16～25℃で添加した。4-アミノピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.569 Kg、2.84 Mol、0.704 wt)のテトラヒドロフラン(4.00 L、5.0 vol)溶液を、次いで反応フラスコに16～30℃で添加し、反応混合物を45～50℃に加熱し、その温度で2～16時間攪拌した。反応完了を¹H NMR分析で決定した。反応混合物を16～25℃に冷却し、水(4.00 L、5.0 vol)および混合ヘプタン(0.40 L、0.5 vol)でクエンチした。内容物を最大10分間攪拌し、層を分離し、水性相をテトラヒドロフラン：混合ヘプタン[(9：1)、3 x 4.00 L、3 x 5.0 vol]で抽出した。合わせた有機相を水(1.81 L、2.5 vol)で洗浄し、真空下、40～45℃で濃縮した。残渣をトルエン(3 x 4.00 L、3 x 5.0 vol)と共沸乾燥させて、粗4-[[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(1.257 Kg、97.1% th、156.0% w/w、混入溶媒について0.90% w/w補正)。数バッチの化合物をこの方法で製造し、精製のためにバッチを合わせた。

10

【1390】

粗4-[[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.22 Mol、1.0 wt)、トルエン(12.00 L、4.87 vol)およびメタノール(0.30 L、0.13 vol)を窒素下で3～18時間、16～25℃で攪拌した。固体を濾過により単離し、フィルターケーキをトルエン(2 x 1.60 L、2 x 0.7 vol)で洗浄し、真空下、40～50℃で乾燥させて、4-[[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル[2.242 Kg、86.6% th、139.2% w/w、¹H NMR(d₆-DMSO)一致、HPLC面積で99.41%]をオフホワイト色固体として得た。

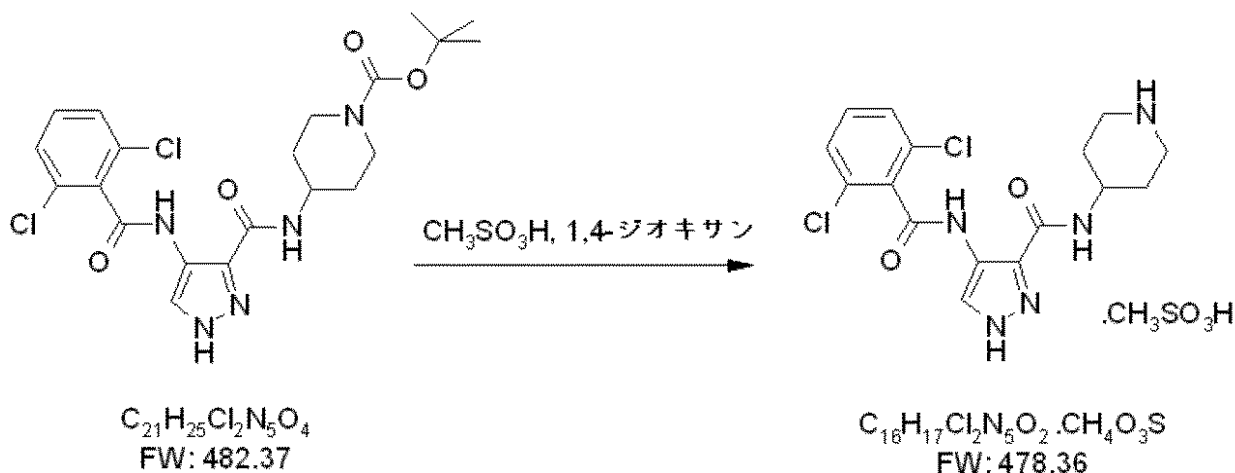
20

【1391】

工程6：4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸
ピペリジン-4-イルアミドメタンスルホネートの製造

30

【化124】



40

4-[[4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボニル]アミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.561 Kg、1.16 Mol、1.0 wt)および1,4-ジオキサン(14.00 L、26.0 vol)を窒素下で攪拌し、80～90℃に加熱した。メタンスルホン酸(0.30 L、4.62 Mol、0.54 vol)を30

50

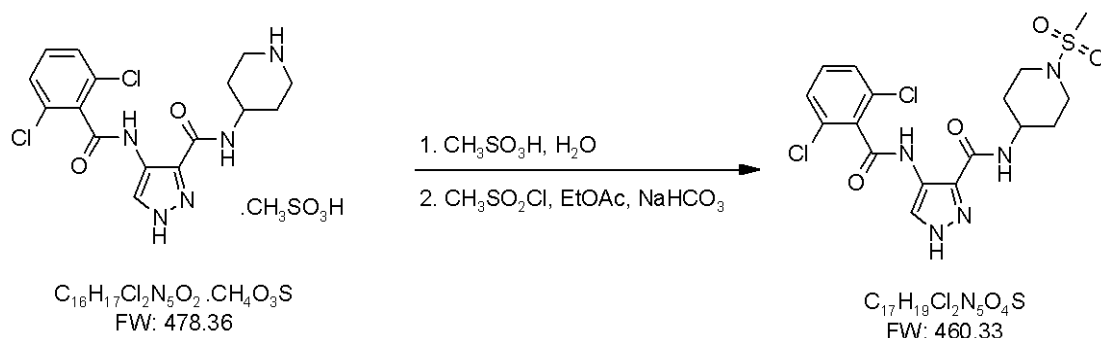
～60分間にわたり、80～90℃で添加し、内容物を95～105℃に加熱し、その温度で1～24時間攪拌した。反応完了を¹H NMR分析で決定した。反応混合物を20～30℃に冷却し、得られた沈殿を濾過により回収した。フィルターケーキをプロパン-2-オール(2 x 1.10 L、2 x 2.0 vol)で洗浄し、フィルター上で3～24時間吸引濾過して、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドメタンスルホネート[0.558 Kg、100.2 % t h、99.4 % w/w、¹H NMR(d₆-DMSO)構造と一致、HPLC面積で98.13 %]をオフホワイト色固体として得た。

【1392】

工程7：4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの製造

10

【化125】



20

メタンスルホン酸(0.055 L、0.85 Mol、0.1 vol)を、攪拌している4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドメタンスルホネート(0.562 Kg、1.17 Mol、1.0 wt)の水(5.60 L、10.0 vol)中の懸濁液に15～40℃で添加した。反応混合物を95～105℃に加熱し、その温度で80～100分間攪拌した。反応完了をHPLC分析で決定した。混合物を15～20℃に冷却し、炭酸水素ナトリウム(1.224 Kg、14.57 Mol、2.18 wt)を15～25℃で、続いて酢酸エチル(4.20 L、7.5 vol)を添加し、温度を必要に応じて15～25℃に調整した。メタンスルホンクロライド(0.455 L、5.88 Mol、0.81 vol)を、120～180分間にわたり、15～25℃で5等分して添加し、反応混合物をさらに30～45分間攪拌した。反応完了をHPLC分析で決定した。酢酸エチルを35～45℃で真空下除去し、得られたスラリーを濾過し、フィルターケーキを水(0.56 L、1.0 vol)で洗浄し、適当なサイズのフラスコに移した。水(2.81 L、5.0 vol)を添加し、混合物を30～40分間、15～25℃で攪拌し、次いで濾過し、フィルターケーキを水(0.56 L、1.0 vol)で洗浄し、パッド上で1～24時間吸引乾燥した。回収固体を真空下、40～50℃で乾燥させて、粗4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド[0.490 Kg、90.7 % t h、87.2 % w/w、¹H NMR(d₆-DMSO)構造と一致、で98.05 %]をオフホワイト色固体として得た。

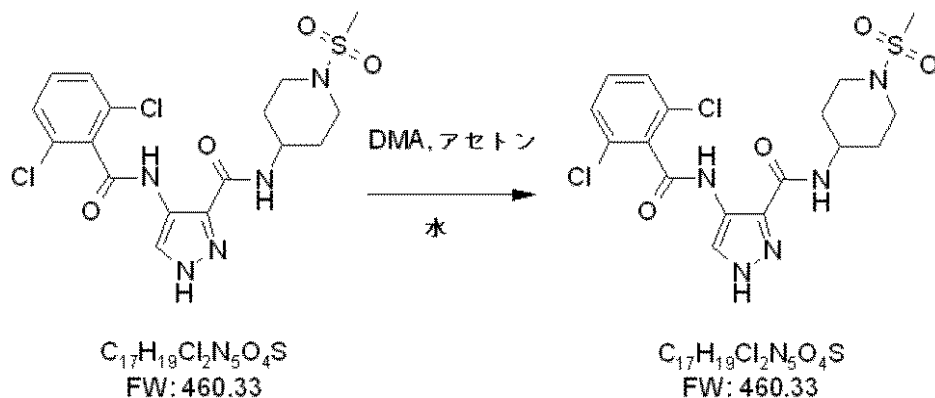
30

【1393】

工程8：4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの再結晶

40

【化 1 2 6】



10

粗 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド(5.506Kg、11.96Mol、1.0wt)、N,N-ジメチルアセトアミド(8.00L、1.5vol)およびアセトン(11.00L、2.0vol)を窒素下で攪拌し、40~50℃に加熱した。得られた溶液をガラスマイクロファイバー紙を通した濾過により浄化し、濾液を60~80℃に加熱した。水(10.50L、2.0vol)を、60~80℃で、還流が続くように添加した。混合物を15~25℃に冷却し、その温度で14~24時間エージングし、結晶化固体濾過により単離し、フィルターケーキを水(6.00L、1.0vol)で洗浄し、適当な容器に移した。水(11.00L、2.0vol)を添加し、混合物を30~40分間、15~25℃で攪拌し、次いで濾過した。フィルターケーキを水(6.00L、1.0vol)で洗浄し、フィルター上で少なくとも30分間吸引乾燥した。固体を真空下、40~50℃で乾燥させて、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド[4.530Kg、82.3%th、82.3%w/w、¹H NMR(d₆-DMSO)構造と一致、HPLC面積により99.29%]を白色固体として得た。

20

【1394】

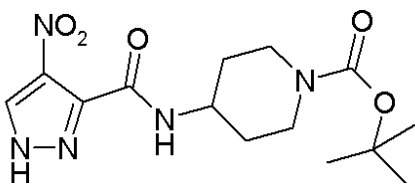
実施例 6

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの別合成法

30

工程1：4-[(4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成

【化 1 2 7】



40

4-ニトロピラゾール-3-カルボン酸(20.0g、127.4mmol)をCH₂Cl₂/DMF(99:1、400mL)に懸濁し、塩化オキサリル(11.6mL、134mmol)で注意深く処理し、次いで室温で16時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、次いでトルエン(x3)と再蒸留して、黄色固体を得た。得られた酸クロライドをジオキサン(400mL)に懸濁し、トリエチルアミン(26.4mL、190mmol)、続いて4-アミノ-1-BOC-ピペリジン(25.0g、125mmol)で処理し、室温で6時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体を回収し、水(500mL)中で攪拌し、次いで再濾過した。回収固体を真空で乾燥させ、トルエンと共沸して、表題化合物(37.6g)を得た。

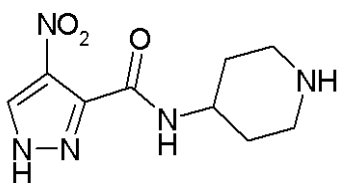
【1395】

工程2：4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミドの

50

合成

【化 1 2 8】



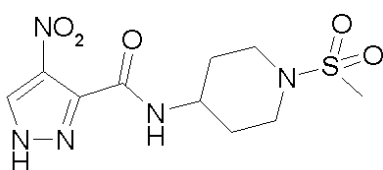
4-[(4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボニル)-アミノ]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(20.0 g、59.0 mmol)をジオキサン-CH₂Cl₂(1:1、400 ml)に懸濁し、4 M HCl のジオキサン溶液(100 mL)で処理した。混合物を室温で16時間攪拌し、形成した固体濾過により回収し、および真空中で乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た(13.8 g)。

10

【1 3 9 6】

工程 3: 4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの合成

【化 1 2 9】



20

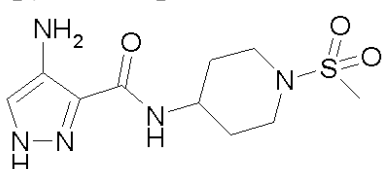
4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸ピペリジン-4-イルアミド(13.7 g、50.0 mmol)のジオキサン-アセトニトリル(1:1、250 mL)懸濁液に、トリエチルアミン(17.4 mL、125 mmol)、続いてメタンスルホンクロライド(4.26 mL、55.0 mmol)を添加した。混合物を45℃で5時間攪拌し、次いで真空中で減量した。残渣に、水(500 mL)を添加し、混合物を20分間攪拌し、固体濾過により回収し、真空中で乾燥させ、トルエン(x 3)と共沸して、表題化合物をオフホワイト色固体として得た(12.8 g)。

【1 3 9 7】

工程 4: 4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの合成

30

【化 1 3 0】



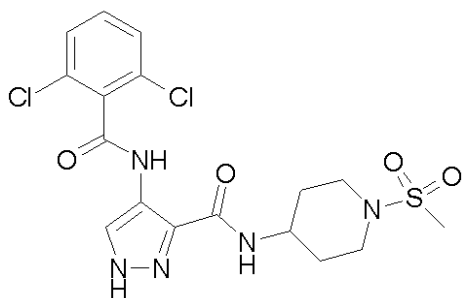
4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド(5.0 g)をDMF(30 mL)に溶解し、10%パラジウム/炭素(0.5 g)で処理し、次いで反応が完了するまで室温および45 psiで水素化した。反応混合物をセライトを通して濾過し、真空中で減量した。残渣を水(200 mL)でトリチュレートし、得られた固体濾過により回収し、真空乾燥し、トルエン(x 3)と共沸して、表題化合物を主生成物として得た(3.5 g)。

40

【1 3 9 8】

工程 5: 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの合成

【化 1 3 1】



4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミド(3.4 g、~10 mmol)およびトリエチルアミン(1.53 mL、11 mmol)のジオキサン(50 mL)中の混合物に、45℃で、2,6-ジクロロベンゾイルクロライド(1.4 mL、10 mmol)をゆっくり添加した。混合物を45℃で2時間加熱し、水(250 mL)に注ぎ、次いでEtOAc(2 x 200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で減量し、P.E-EtOAc(1:0-0:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクション真空中で減量し、残渣を2M 水性NaOH-MeOH(1:1、50 mL)に取り込み、環境温度で2時間撹拌した。MeOHを真空中で除去し、混合物をEtOAcで抽出した。有機部分を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で減量した。残渣をEtOHとの熱スラリーにより精製し、表題化合物をオフホワイト色固体として得た(2.52 g)。

10

20

【1399】

実施例 7

X線回折による4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの結晶構造の決定

結晶を、実施例6に記載の通り製造した化合物4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドのCHCl₃溶液の蒸発により得た。

【1400】

回折実験に使用した結晶は無色であり、寸法0.15 x 0.15 x 0.04 mm³の不規則な形であった。結晶学的データを、Rigaku回転アノードRU3HR、Osmic青色共焦点光学、AF C9 1/4χゴニオメーターおよびRigaku Jupiter CCDディテクターからのCu Kα照射(λ = 1.5418 Å)を使用して、104 Kで測定した。画像を、2θ = 15°での3ωスキャンおよびディテクターと結晶距離f 67 mmで2θ = 90°の4スキャンで回収した。データ回収はCrystalClearソフトウェアにより制御し、画像をDtrekで処理および秤量した。高吸収係数(μ = 4.04 mm⁻¹)のため、データを4次オーダーフーリエ吸収補正(4th order Fourier absorption correction)を使用して補正しなければならなかった。結晶が単斜晶系空間群C2/c(# 15)に属し、結晶格子パラメータa = 9.15、b = 31.32、c = 7.93 Å、β = 113.3°、α = γ = 90°を有することが判明した。一短室温スキャンを行い、結晶格子パラメータおよび対称を確認した。対称は104 Kのものと同等であり、結晶格子パラメータが同等であることが判明した(室温 a = 9.19、b = 31.31、c = 8.09 Å、β = 115.2°)。ユニットセル寸法a、bおよびcは5%の偏差(s.u.、標準不確定度)を有する。

30

40

【1401】

結晶構造は、SHELXS-97において実行された直接方法を使用して解釈した。15.67-0.84 Å(2.82 < θ < 66.54)の分割範囲の合計2682の独特な反射についての強度データを、SHELXL-97による263結晶学的パラメータの会以前に使用した。最終統計学的パラメータは：wR₂ = 0.1749(全データ)、R_F = 0.0663(I > 2σ(I)でのデータ)および適合度S = 1.035であった。

【1402】

遊離塩基の1分子のみが不斉ユニットであることが判明した。その不斉ユニットの元素

50

組成は $C_{17}H_{19}Cl_2N_5O_4S$ であり、結晶の計算した密度は 1.47 Mg/m^3 である。水素原子は幾何学的基礎を作るが、ヘテロ原子結合水素原子の位置は、 $F_o - F_c$ 差の分布図の観察により確認した。水素原子の位置および熱パラメータを、対応する非水素原子に乗るように収縮した。非水素原子の熱運動は、異方性熱因子を模倣した(図 1 3 参照)。

【1 4 0 3】

結晶構造は 1 分子内($N6-H \dots O14 \quad 2.812 \text{ \AA}$)および 1 分子間水素結合を有する(図 1 4 参照)。分子は、分子間 H -結合 $N1-H \dots O22 \quad 2.845 \text{ \AA}$ により鎖内に一緒に連結する。異なる鎖由来のジクロロフェニル部分と一緒に積み重なり、コンパクトな 3D パッキングを形成する。

10

【1 4 0 4】

X 線回折試験により作成した構造の熱楕提示を図 1 3 におよびパッキングダイアグラムを図 1 4 に示す。

【1 4 0 5】

遊離塩基の 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの構造を構成する原子の座標を、以下の表 1 に cif 形式で示す。

【1 4 0 6】

表 1

space group: C2/c (# 15)

20

unit cell at 104K with a, b & c having 5% s.u.:

a = 9.150

b = 31.320

c = 7.930

alpha = gamma = 90.00

beta = 113.30

loop_

_atom_site_label

_atom_site_type_symbol

30

_atom_site_fract_x

_atom_site_fract_y

_atom_site_fract_z

_atom_site_U_iso_or_equiv

_atom_site_adp_type

_atom_site_occupancy

_atom_site_symmetry_multiplicity

_atom_site_calc_flag

_atom_site_refinement_flags

_atom_site_disorder_assembly

40

_atom_site_disorder_group

Cl1 Cl 1.55055(16) 0.20997(4) 1.6202(2) 0.0376(4) Uani 1 1 d . . .

Cl2 Cl 0.97743(17) 0.20548(4) 1.6837(3) 0.0447(5) Uani 1 1 d . . .

S1 S 0.57041(12) 0.07771(3) 0.25572(15) 0.0212(3) Uani 1 1 d . . .

O7 O 1.3597(5) 0.14890(12) 1.8380(5) 0.0376(10) Uani 1 1 d . . .

O14 O 1.0227(4) 0.12633(10) 1.1610(5) 0.0266(8) Uani 1 1 d . . .

O22 O 0.4600(4) 0.04232(10) 0.1911(5) 0.0285(9) Uani 1 1 d . . .

O23 O 0.6695(4) 0.08741(13) 0.1578(5) 0.0282(9) Uani 1 1 d . . .

N1 N 1.2370(5) 0.02604(12) 1.5929(6) 0.0215(9) Uani 1 1 d . . .

H1 H 1.2665 0.0019 1.6538 0.026 Uiso 1 1 calc . . .

50

N2	N	1.1481(5)	0.02788(12)	1.4095(6)	0.0241(10)	Uani	1	1	d	. . .	
N6	N	1.2053(5)	0.13987(12)	1.5365(6)	0.0226(9)	Uani	1	1	d	. . .	
H6	H	1.1513	0.1533	1.4330	0.027	Uiso	1	1	calc	. . .	
N15	N	0.9606(5)	0.05870(11)	1.0508(6)	0.0192(9)	Uani	1	1	d	. . .	
H15	H	0.9804	0.0313	1.0720	0.023	Uiso	1	1	calc	. . .	
N19	N	0.6881(4)	0.06785(12)	0.4705(5)	0.0185(9)	Uani	1	1	d	. . .	
C3	C	1.1279(5)	0.06988(14)	1.3718(7)	0.0196(10)	Uani	1	1	d	. . .	
C4	C	1.2051(5)	0.09437(14)	1.5332(7)	0.0210(10)	Uani	1	1	d	. . .	
C5	C	1.2765(6)	0.06537(16)	1.6738(8)	0.0240(11)	Uani	1	1	d	. . .	
H5	H	1.3393	0.0714	1.7992	0.029	Uiso	1	1	calc	. . .	10
C7	C	1.2811(6)	0.16340(14)	1.6846(7)	0.0243(11)	Uani	1	1	d	. . .	
C8	C	1.2638(7)	0.21135(14)	1.6550(8)	0.0239(11)	Uani	1	1	d	. . .	
C9	C	1.3834(6)	0.23627(16)	1.6278(7)	0.0260(11)	Uani	1	1	d	. . .	
C10	C	1.3723(7)	0.27967(18)	1.6094(8)	0.0331(13)	Uani	1	1	d	. . .	
H10	H	1.4564	0.2955	1.5978	0.040	Uiso	1	1	calc	. . .	
C11	C	1.2352(7)	0.30098(16)	1.6076(8)	0.0333(14)	Uani	1	1	d	. . .	
H11	H	1.2266	0.3311	1.5928	0.040	Uiso	1	1	calc	. . .	
C12	C	1.1136(7)	0.27794(18)	1.6273(8)	0.0354(14)	Uani	1	1	d	. . .	
H12	H	1.0207	0.2921	1.6242	0.043	Uiso	1	1	calc	. . .	
C13	C	1.1291(6)	0.23383(16)	1.6518(8)	0.0321(14)	Uani	1	1	d	. . .	20
C14	C	1.0327(5)	0.08684(14)	1.1863(7)	0.0218(11)	Uani	1	1	d	. . .	
C16	C	0.8492(5)	0.07270(14)	0.8678(7)	0.0184(10)	Uani	1	1	d	. . .	
H16	H	0.7916	0.0985	0.8838	0.022	Uiso	1	1	calc	. . .	
C17	C	0.9342(5)	0.08479(14)	0.7426(7)	0.0211(11)	Uani	1	1	d	. . .	
H17A	H	0.9903	0.0595	0.7223	0.025	Uiso	1	1	calc	. . .	
H17B	H	1.0142	0.1073	0.8019	0.025	Uiso	1	1	calc	. . .	
C18	C	0.8119(5)	0.10120(15)	0.5567(7)	0.0225(10)	Uani	1	1	d	. . .	
H18A	H	0.7612	0.1276	0.5760	0.027	Uiso	1	1	calc	. . .	
H18B	H	0.8665	0.1080	0.4743	0.027	Uiso	1	1	calc	. . .	
C20	C	0.6048(5)	0.05454(15)	0.5920(7)	0.0242(11)	Uani	1	1	d	. . .	30
H20A	H	0.5265	0.0319	0.5305	0.029	Uiso	1	1	calc	. . .	
H20B	H	0.5466	0.0792	0.6132	0.029	Uiso	1	1	calc	. . .	
C21	C	0.7264(6)	0.03785(14)	0.7776(7)	0.0234(11)	Uani	1	1	d	. . .	
H21A	H	0.6712	0.0302	0.8584	0.028	Uiso	1	1	calc	. . .	
H21B	H	0.7798	0.0120	0.7578	0.028	Uiso	1	1	calc	. . .	
C24	C	0.4560(6)	0.12321(16)	0.2544(8)	0.0279(12)	Uani	1	1	d	. . .	
H24A	H	0.5263	0.1479	0.2999	0.042	Uiso	1	1	calc	. . .	
H24B	H	0.3984	0.1181	0.3338	0.042	Uiso	1	1	calc	. . .	
H24C	H	0.3796	0.1288	0.1288	0.042	Uiso	1	1	calc	. . .	

【1407】

40

実施例 8

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタン
 スルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの結晶のX線粉末回折(XRPD)

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メ
 タンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの結晶を、実施例5工程8にに記載の
 再結晶法を使用して製造した。

【1408】

X線粉末回折(XRPD)データ回収用結晶サンプルを、大理石臼により穏やかに引き、
 結晶学的キャピラリー(Hampton Researchから、石英またはガラスタイプ10、0.4ま
 たは0.7mm直径)に導入した。回折パターンを、室温で、Rigaku回転アノードRU3HR

50

、O s m i c 青色共焦点光学、1/4 χ ゴニオメーターおよびRigaku H T C 画像プレートディテクターからのC u K α 照射($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)照射を使用して回収した。2 D 画像を回収し、その間、250mmのディテクターと結晶間で ϕ 軸を回転させた。データ回収を、CrystalGearソフトウェアで回収し、データスキーズ(0.01° または 0.02° 工程において $3-30^\circ$ 範囲の 2θ について方位角 $0 < \chi < 360^\circ$ にわたり強度平均化)により2 D 画像を1 D プロットに変換した(2θ 対強度)。社内プログラムAstexXRPDを1 D XRPDパターンの操作および可視化に使用した(図15)。

【1409】

【表56】

表2. 主ピークの 2θ 、 d 間隔および相対強度

$2\theta / ^\circ$	$d / \text{\AA}$	I
5.63	15.70	24
12.56	7.05	26
13.35	6.63	27
14.89	5.95	18
16.57	5.35	59
16.95	5.23	62
19.53	4.55	37
20.42	4.35	76
20.88	4.25	23
22.66	3.92	100
24.33	3.66	40
24.99	3.56	16

【1410】

実施例9

4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの物理化学試験

4 実施例5工程8の再結晶法により製造した-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの結晶を示差走査熱量測定試験および熱重量分析に付した。

【1411】

示差走査熱量測定試験

約1-3mgのサンプル(正確に秤量)を、アルミニウムDSCパンに入れ、完全な密閉を確実にするためにアルミニウム蓋でクリンプした。サンプルを、次いで液体窒素冷却ユニットを備えたPyris Diamond DSC(Perkin-Elmer)に入れ、安定熱流応答が見られるまで 25°C で平衡化した。 $20\text{ml}/\text{分}$ の流速での乾燥ヘリウムパージガスを使用して不活性雰囲気を生じ、加熱中のサンプル酸化を防止した。サンプルを、次いで $25-400^\circ\text{C}$ で $200^\circ\text{C}/\text{分}$ のスキャン速度でスキャンし、得られた熱流応答(mW)を温度に対して測定した。実験分析前に、装置はインジウム対照標準を使用して温度および熱流較正した。

化合物のDSCスキャンを図16に示す。

【1412】

熱重量分析

約5mgのサンプル(正確に秤量)を、白金TGAパンに入れ、TGA 7重量分析器に負荷した。試験下のサンプルを、次いで $10^\circ\text{C}/\text{分}$ (環境 $\sim 300^\circ\text{C}$)で加熱し、得られた重量変化をモニターした。 $20\text{ml}/\text{分}$ の流速での乾燥窒素パージガスを使用して不活性雰囲気を生じ、加熱中のサンプル酸化を防止した。分析前に、装置を、 100mg 対照標準を使用して重量を較正し、温度をAlumel対照標準を使用して較正した(キューリー点移行温度を使用)。

化合物の重量減少プロファイルを図 17 に示す。

【1413】

結果および結論

得られた DSC サーモグラムから、一つの明確なおよび協同的吸熱性遷移が、約 294.5 – 295 °C での開始が見られ、結晶性格子の熱誘発溶解の指標である。主融解吸熱前に顕著な遷移はなく、サンプルからの化学吸着(結合)揮発性物の損失がほとんど／全くないことを示し、ならびに非結晶内容物の検出可能な存在はなかった。この水和されたまたは溶媒和された状態が存在しないことは TGA (図 17) を使用して確認され、それは、150 °C までの約 0.2 % の質量損失を示した。これは、単に無水結晶性状態で、検出可能な多形不純物または多形遷移が起こらずにこの医薬形態が存在することを示唆する。

10

【1414】

TGA プロット(図 17)は、約 288 °C での顕著な事象を示し、これは主融解遷移前に開始し、わずかな程度の融解前または融解中のサンプルの熱融解部分的分解を示唆する。この分解工程は、300 °C を超える温度で加速された。

【1415】

実施例 10

4 – (2,6 – ジクロロベンゾイルアミノ) – 1H – ピラゾール – 3 – カルボン酸(1 – メタンスルホニル – ピペリジン – 4 – イル) – アミドの蒸気収着／脱着分析

実施例 5 工程 8 の再結晶方法により製造した 4 – (2,6 – ジクロロベンゾイルアミノ) – 1H – ピラゾール – 3 – カルボン酸(1 – メタンスルホニル – ピペリジン – 4 – イル) – アミドの結晶を、このサンプルが水和状態を形成する可能性を試験するために蒸気収着／脱着分析に付した。

20

【1416】

約 20 mg のサンプルをワイヤーメッシュ蒸気収着バランスパンに入れ、‘IgaSorp’ 蒸気収着バランス(Hiden Analytical Instruments)に負荷し、25 + / – 0.1 °C に維持した。サンプルを、次いで 0 % 湿度環境(マスフロー制御装置を使用)に維持することにより、重量変化が記録されなくなるまで乾燥させた。その後、サンプルを、次いで 10 % RH 増分で 0 – 90 % 相対湿度(%RH)の傾斜プロファイルに付し、サンプルを各工程で平衡が達成されるまで維持した(99.5 % 工程完了)。

【1417】

平衡に到達したら、装置内の % RH を次工程に上げ、平衡方法を繰り返した。収着サイクル収量後、サンプルを、次いで同じ方法を使用して乾燥させた。収着／脱着サイクル中の重量変化を次いでモニターし、サンプルの吸湿性性質を決定した。

30

化合物の蒸気収着／脱着プロファイルを図 18 に示す。

【1418】

サンプル(0 % RH での)の最初の乾燥中、分析前に粒子上に存在したゆるく結合した物理的収着または非結合表面吸着水の除去に相当する、約 0.01 % の重量損失が見られた。その後、相対湿度を段階的に 90 % RH に上げ、対応する少量の重量の漸増がもたらされ、90 % RH で平衡時に 0.24 % となった。種々の湿度での貯蔵により見られるこれらの僅かな程度の質量取り込みは、単純に粒子表面上の水の単層の表面吸着の結果であり、真の結晶性水和物形成自主尾はない。これは、本化合物が、吸湿性に関しては物理的に安定であり、高い湿度条件での貯蔵により水和状態に変換しないことを示唆する。

40

【1419】

生物学的活性

実施例 11

活性化 CDK 2 / サイクリン A キナーゼ阻害活性アッセイ(IC₅₀)の測定

WO 2006 / 077416 の 72 – 73 頁の実施例 5 参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1420】

実施例 12

50

活性化CDK1／サイクリンBキナーゼ阻害活性アッセイ(IC₅₀)の測定

WO2006/077416の73頁の実施例6参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1421】

実施例13GSK3-βキナーゼ阻害活性アッセイ

WO2006/077416の73-74頁の実施例7参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1422】

実施例14抗増殖性活性

WO2006/077416の74頁の実施例8参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1423】

実施例15経口バイオアベイラビリティの決定

WO2006/077416の74-75頁の実施例9参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1424】

実施例16ゼノグラフ試験

WO2006/077416の75-76頁の実施例10参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1425】

実施例17比較例

WO2006/077416の76-77頁の実施例11参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1426】

医薬製剤実施例18

WO2006/077416の77-79頁の実施例12参照(それは引用により本明細書に包含させる)。

【1427】

実施例19

ポリビニルピロリドン(PVP)中4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの固体分散を含む医薬製剤

この実施例は、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドBASF ChemTrade GmbH of Burgbernheim, Germany)から入手可能なK30グレードのポリビニルピロリドン(Kollidon K30)の噴霧乾燥固体分散を含む顆粒組成物の製造を記載する。PVPの分子量は44,000-54,000の範囲である。

【1428】

固体分散は、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドをエタノールおよびジクロロメタンの1:1(v/v)混合物に溶解して、50mg/mLの化合物濃度を得て、次いでPVP K30を1:3比の化合物対PVPで添加することにより製造した。

次いで溶質をNiro Mobile Minor 2000スプレードライヤーで乾燥させた。スプレードライヤーから回収した粉末を真空下で乾燥させた。

10

20

30

40

50

【1429】

スプレー乾燥条件は下記の通りであった：

ノズル内径 (I D)：1 mm

管系 I D：3 mm

入口温度：180 °C

排出温度：85 °C

噴霧圧：1.0 bar

プロセスガス流：3.2 mbar(窒素の83 kg／時間)

プロセスガス：窒素

溶液乾燥重量(化合物 + PVP)：1980 g

流速：123 g／分

収率：84.85 %

10

【1430】

スプレー乾燥した固体分散の粒子径分布を、乾燥後、レーザー回折装置を使用して測定し、以下の通り D10、D50 および D90 値を得た：

D10 / μm 17.53

D50 / μm 49.08

D90 / μm 93.26

【1431】

以下の実施例において、PVP 中の 4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドの固体分散を“式(I)の化合物／PVP”と呼ぶ。

20

【1432】

以下の物質を、30秒間、高剪断ミキサーで混合した：

リン酸二カルシウム(EmcompressTM) 32.8 g

ケイ化微結晶性セルロース(ProSolv HD90TM) 10.9 g

式(I)の化合物／PVP 35.2 g

クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-SolTM) 11.1 g

【1433】

粉末混合を、次いでFreundローラーコンパクターを使用して圧縮した。以下の設定がリボンの作成に必要であった：

30

供給速度：60 rpm

ローラー速度：2 rpm

ローラー圧：180 kg f / cm²

【1434】

圧縮粉末のリボンを710 μm 篩いを通して挽き、得られた顆粒を適当な容器に充填した。顆粒塊のアリコート(9.0 g)をさらにAc-Di-Sol(1.0 g)と混合した。サイズ0カプセルに充填できる顆粒塊の量を決定した(軽く充填(flush-filled)およびきつく充填(tightly packed)両方)。結果を以下に要約する。

【表57】

40

カプセル充填重量

軽く充填	きつく充填
282 mg(24.8 mg化合物)	431 mg(37.9 mg)

【1435】

崩壊試験

速溶型蛍光製剤のために、投与形態の崩壊および活性成分の遊離が15分以内に起こることが望まれる。記載のカプセル製剤を、それ故、標準錠剤／カプセル崩壊装置を使用した標準崩壊試験に付した(European Pharmacopoeia, 4th Edition)。蒸留水を崩壊媒体として使用した。崩壊媒体の容積は800 mLであり、温度を37 °C(+/-1 °C)に維持した

50

。製剤の分散／溶解行動の評価を観察のみにより成した。崩壊時間を以下の表に示す。

【表 5 8】

カプセル当たりの式(I)の化合物の量(mg)	崩壊時間(分)
24.8(軽く充填)	4
37.9(きつく充填)	5

【1436】

溶解試験

カプセル製剤の溶解速度を、(1)カプセル封入されていないさらなる賦形剤を含まない固体分散のPVPおよび式(I)の化合物および(2)サイズ0カプセルにきつく充填された固体分散(1)、および(3)製剤サンプルの溶解速度と比較した。

溶解試験は、European Pharmacopoeia, 4th Editionに記載のパドル装置を使用した。

【1437】

溶解試験の結果を図19に示す。図19は、4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(1-メタンシルホニル-ピペリジン-4-イル)-アミドおよびPVPの固体分散を含む数製剤の時間に対する溶解度のグラフであり、ここで、(1)はカプセル封入されていないさらなる賦形剤を含まない固体分散のPVPおよび式(I)の化合物を示し；(2)はサイズ0カプセルにきつく充填された固体分散(1)を示し、そして(3)は製剤サンプルを意味する。

【1438】

結果は、カプセル封入されていない固体分散の溶解がカプセルサンプルの溶解より速いことを示す。きつく充填したカプセル封入サンプルにおいて、PVPは恐らく粒子と一緒に結合させ、それ故に式(I)の化合物の溶解を遅延させる。興味深いことに、製剤サンプルは、非製剤されていない、カプセル封入サンプルと比較して、はるかに速い溶解プロファイルを示し、これは、製剤中の崩壊剤の高い割合が、PVPの結合能に反作用することを示す。

【1439】

実施例 20

抗真菌活性の決定

WO2006/077416の79-80頁の実施例13参照(それは引用により本明細書に包含させる)。式(I)の化合物の抗真菌活性は、以下のプロトコルを使用して決定できる。

【1440】

実施例 21

インビボ全植物真菌感染の制御の生物学的評価のためのプロトコル

WO2006/077416の81頁の実施例14参照(それは引用により本明細書に包含させる)

【1441】

均等物

前記実施例は本発明を説明する目的で提供し、本発明の範囲に何らかの限定を課すと解釈してはならない。多くの修飾および改変が上記のおよび実施例に説明した本発明の特異的態様に本発明の原則から逸脱することなく行うことができることは明らかである。全てのこのような修飾および改変は本明細書に包含されることを意図する。

【 図 1 】

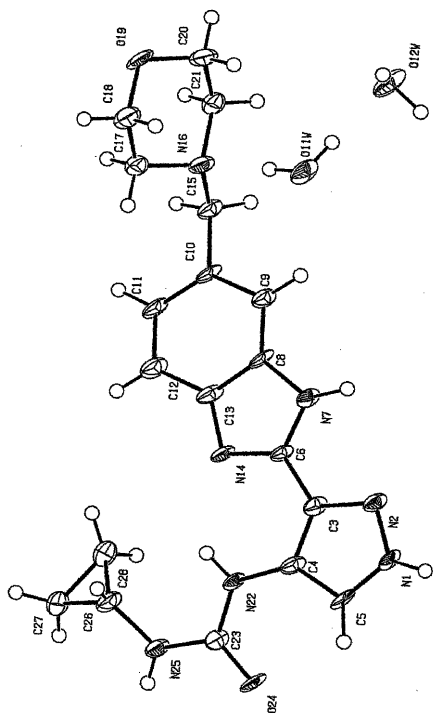


FIGURE 1

【 図 2 】

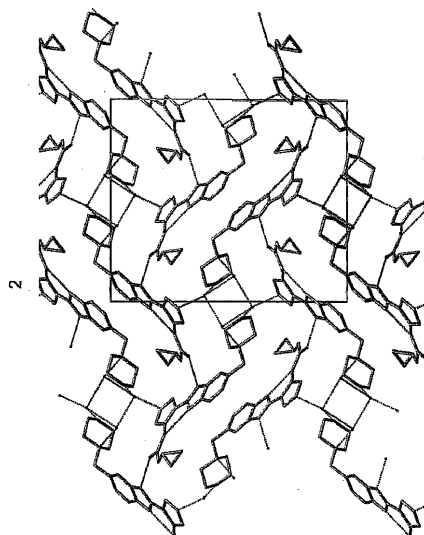


FIGURE 2

【 図 3 】

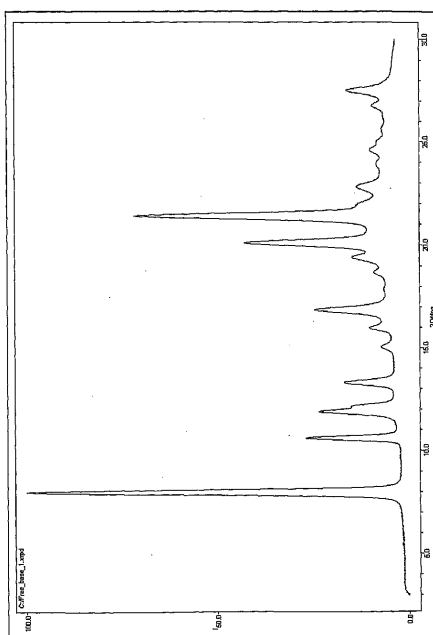


FIGURE 3

【 図 4 】

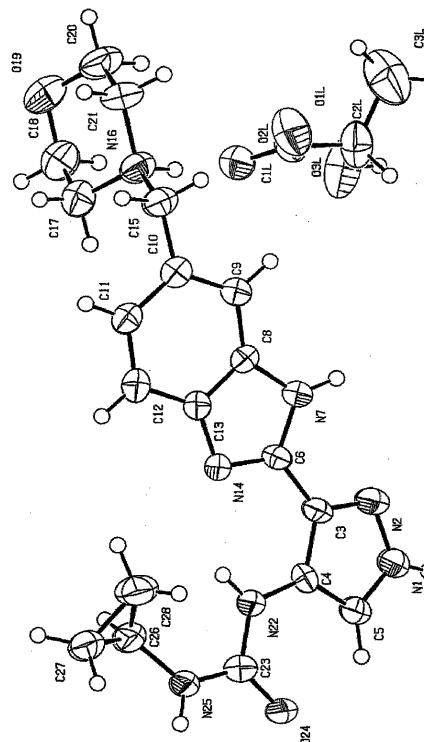


FIGURE 4

【図 5】

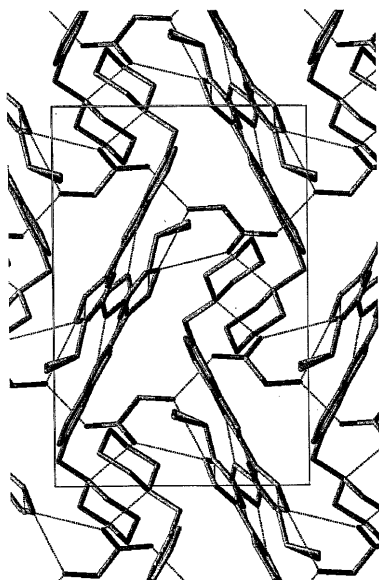


FIGURE 5

5

【図 6】

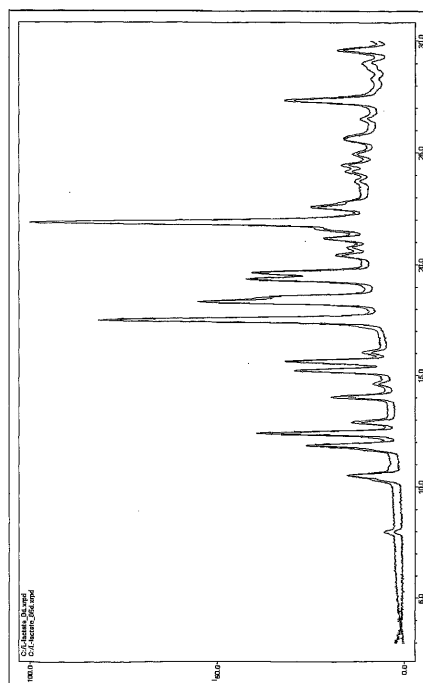


FIGURE 6

【図 7】

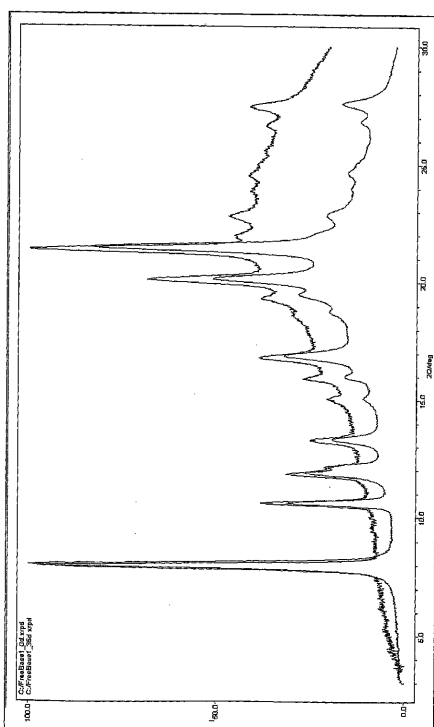


FIGURE 7

【図 8】

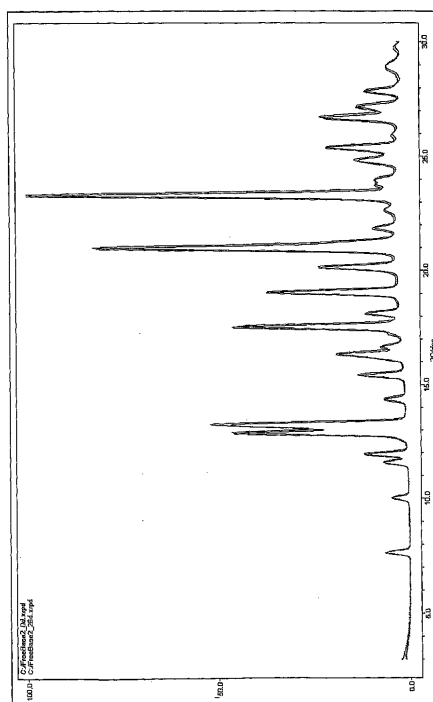
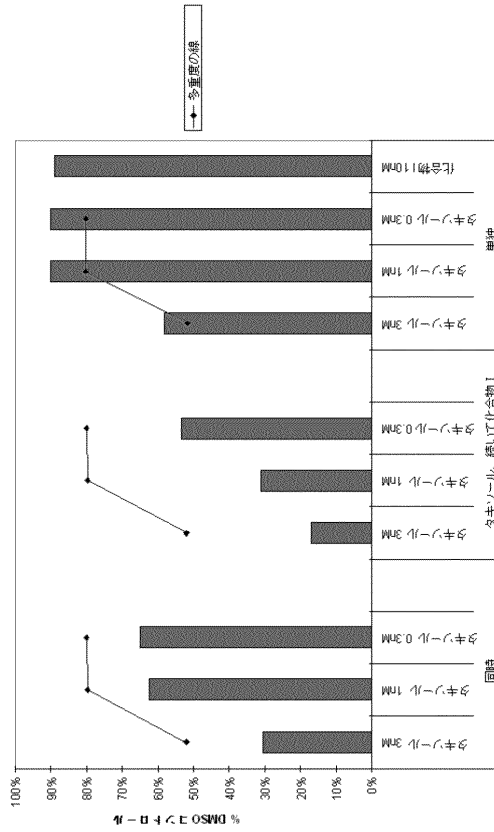


FIGURE 8

【図 9】



【図 10】

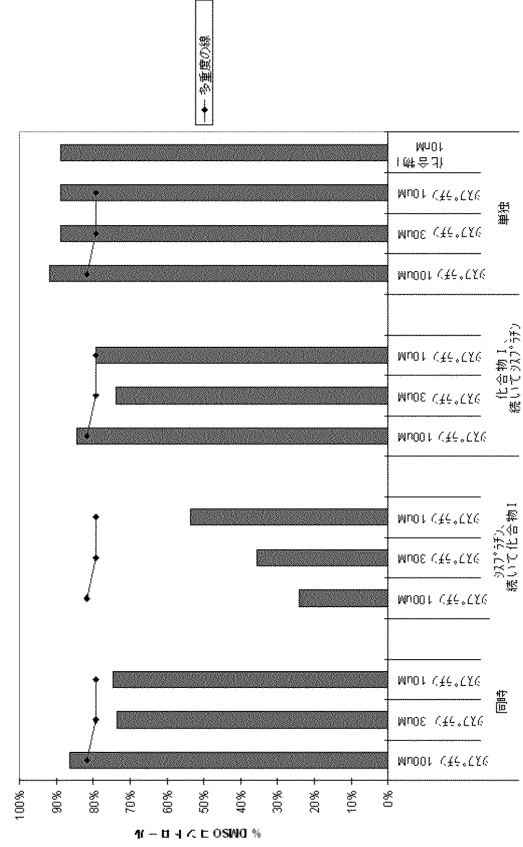


FIGURE 9

FIGURE 10

【図 11】

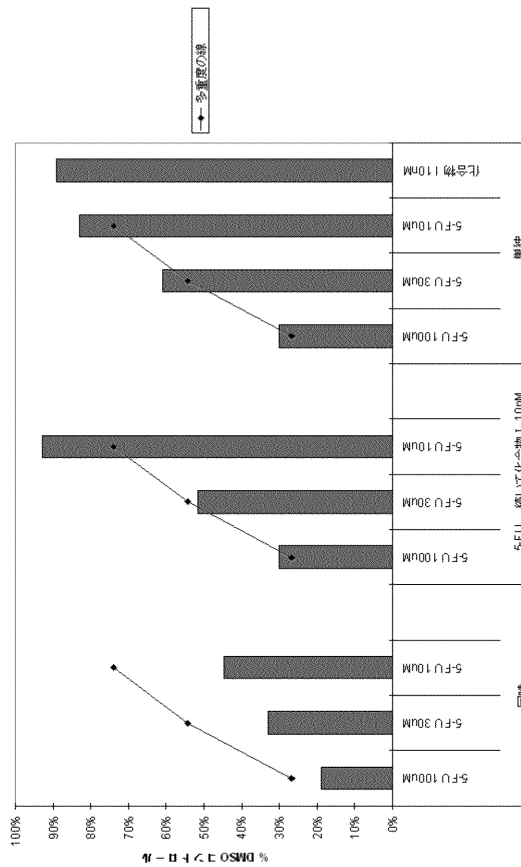


FIGURE 11

【図 12】

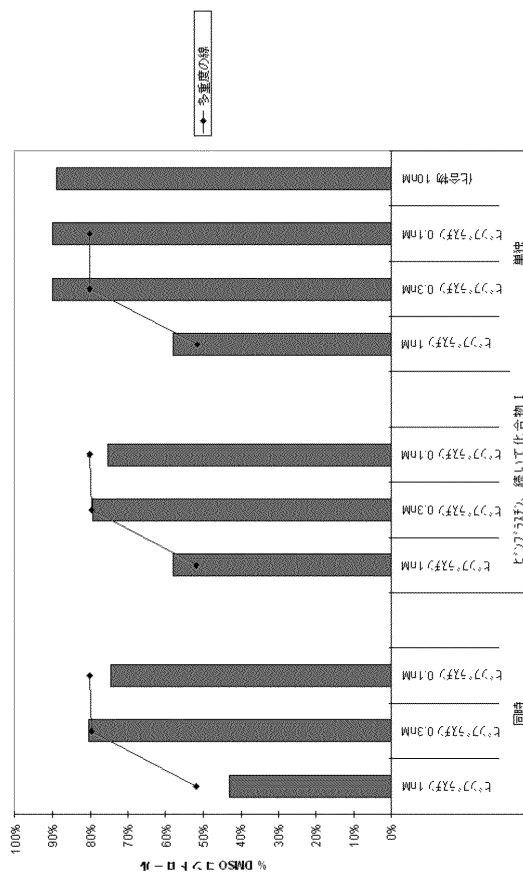


FIGURE 12

【図 13】

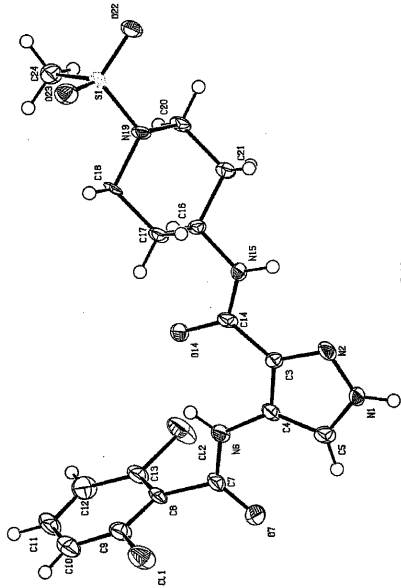


FIGURE 13

【図 14】

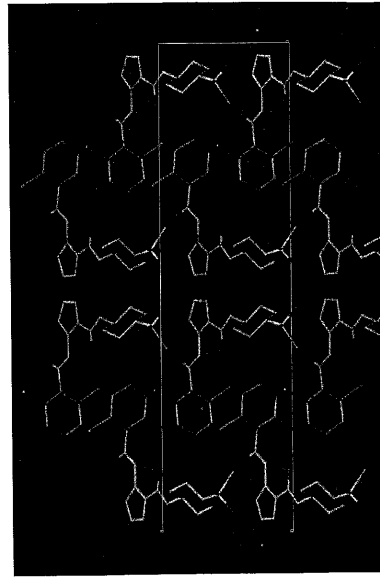


FIGURE 14

【図 15】

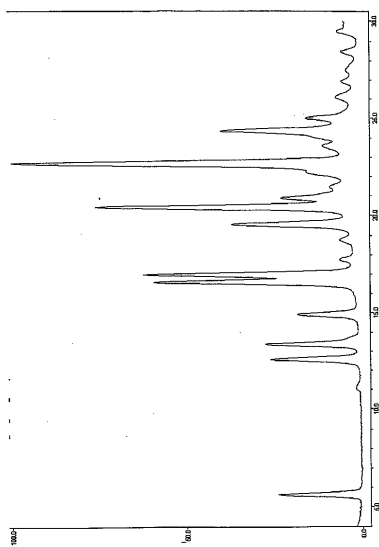


FIGURE 15

【図 16】

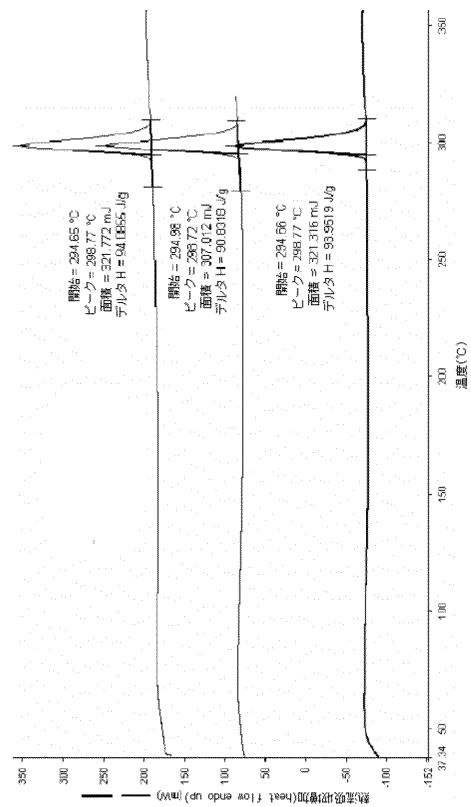


FIGURE 16

【図 17】

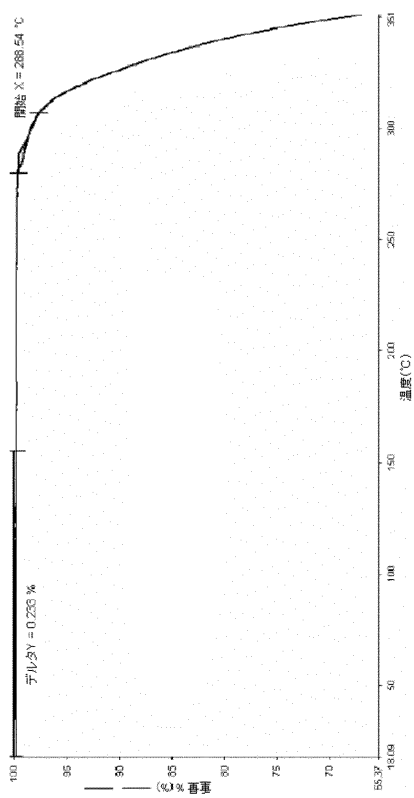


FIGURE 17

【図 18】

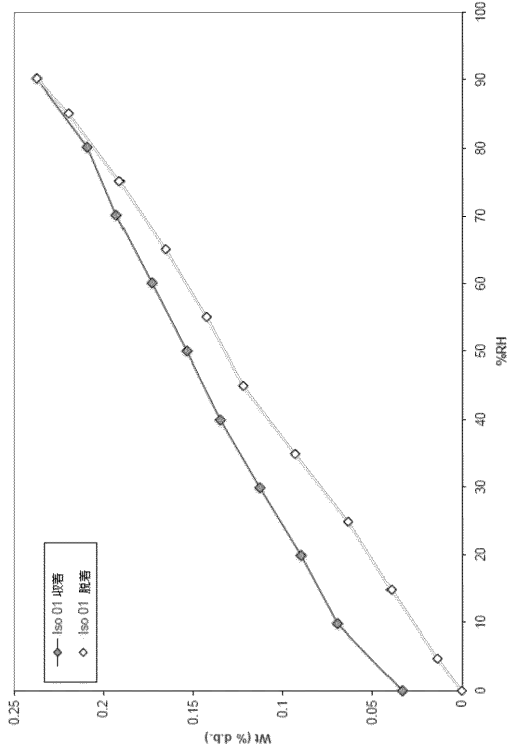
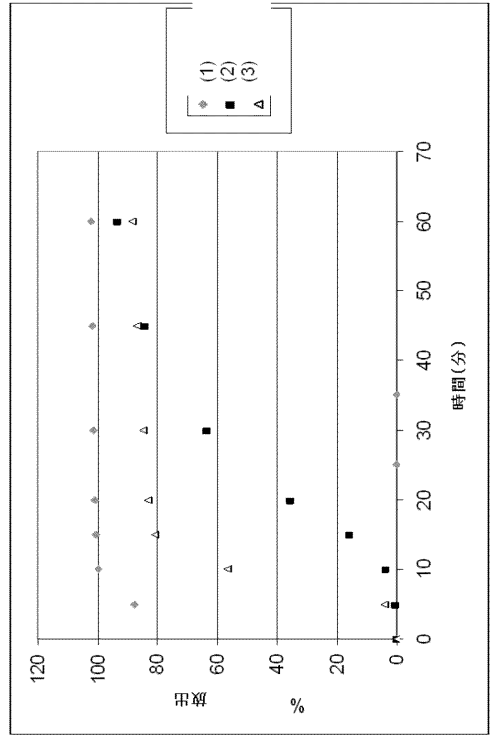


FIGURE 18

【図 19】

FIGURE 19



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/002428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4155 A61K31/416 A61K31/4415 A61K31/445 A61K31/5377 ADD. A61P35/00 A61P43/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/002552 A (ASTEX TECHNOLOGY LTD [GB]; BERDINI VALERIO [GB]; O'BRIEN MICHAEL ALIST) 13 January 2005 (2005-01-13) cited in the application	1-162
Y	the whole document page 15, line 7 - page 37, line 19 claims 1-54	156-267
Y	WO 2005/012256 A (ASTEX TECHNOLOGY LTD [GB]; BERDINI VALERIO [GB]; O'BRIEN MICHAEL ALIST) 10 February 2005 (2005-02-10) cited in the application the whole document page 11, line 1 - page 18, line 21 claims 1-115	1-267
----- -/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *V* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 August 2008		Date of mailing of the international search report 08/08/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Collins, Sally

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB2007/002428

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y.	WO 2005/005414 A (PHARMACIA ITALIA SPA [IT]; GAVINA BERTA DANIELA [IT]; FORTE BARBARA [I] 20 January 2005 (2005-01-20) claims 1-27 page 9, lines 16-24 -----	1-155
P, X	WO 2006/077425 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD [GB]; CURRY JAYNE ELIZABETH [GB]; LYONS JOHN FR) 27 July 2006 (2006-07-27) the whole document -----	163-267

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/002428

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005002552 A	13-01-2005	AU 2004253338 A1	13-01-2005
		CA 2531050 A1	13-01-2005
		EP 1648426 A2	26-04-2006
		JP 2007516194 T	21-06-2007
		KR 20060082847 A	19-07-2006
		MX PA05014223 A	03-07-2006
		US 2007135477 A1	14-06-2007
WO 2005012256 A	10-02-2005	AU 2004261459 A1	10-02-2005
		BR PI0412259 A	22-08-2006
		CA 2532965 A1	10-02-2005
		EP 1651612 A1	03-05-2006
		IS 8310 A	17-02-2006
		JP 2006528163 T	14-12-2006
		KR 20060113637 A	02-11-2006
WO 2005005414 A	20-01-2005	MX PA06000794 A	23-08-2006
		BR PI0411863 A	08-08-2006
		CA 2531751 A1	20-01-2005
		EP 1648884 A2	26-04-2006
WO 2006077425 A	27-07-2006	MX PA06000302 A	18-04-2006
		AU 2006207322 A1	27-07-2006
		CA 2593475 A1	27-07-2006
		CN 101146533 A	19-03-2008
		EP 1845975 A1	24-10-2007
		KR 20070107707 A	07-11-2007
		US 2008161355 A1	03-07-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/7068	(2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/337	(2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/513	(2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/4745	(2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 31/475	(2006.01)	A 6 1 K 31/475	
A 6 1 K 33/24	(2006.01)	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 31/7048	(2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
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	
C 0 7 K 7/08	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 K 14/00	(2006.01)	C 0 7 K 7/08	
C 1 2 Q 1/02	(2006.01)	C 0 7 K 14/00	
C 1 2 Q 1/48	(2006.01)	C 1 2 Q 1/02	
		C 1 2 Q 1/48	Z

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

(74)代理人 100144923

弁理士 中川 将之

(72)発明者 ジェーン・エリザベス・カリ

英国シービー４・０キューエイ、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク４３６番

(72)発明者 ニール・ジェイムズ・ギャラガー

スイス、ツェーハー４０５７バーゼル、クリベックシュトラッセ１４１番、ヴェルク・クリベック

(72)発明者 ジョン・フランシス・ライオンズ

英国シービー４・０キューエイ、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク４３６番

(72)発明者 ニール・トーマス・トンプソン

英国シービー４・０キューエイ、ケンブリッジ、ミルトン・ロード、ケンブリッジ・サイエンス・パーク４３６番

F ターム (参考) 4B063 QA01 QA05 QA18 QQ27 QQ91 QR42 QR57 QS36 QX02 QX07

4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC26 CC28 CC54 CC73 CC75 CC78

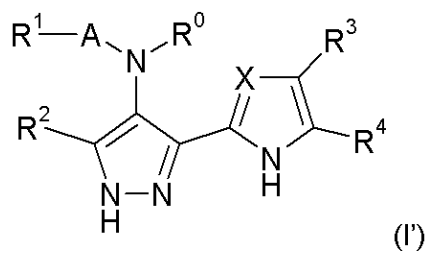
DD10 DD22 EE01

4C084 AA19 AA23 MA02 NA14 ZB261 ZB271 ZC021 ZC201 ZC751

4C086 AA01 AA02 BA02 BC36 BC39 BC43 BC73 BC88 CB21 CB22

EA11	EA17	GA02	GA07	GA12	HA12	HA28	MA02	MA03	MA04
NA14	ZB26	ZB27	ZC02	ZC20	ZC75				
4H045	BA16	BA17	BA19	EA50					

【要約の続き】



の化合物の組合せ剤を提供する。また包含されるのは、成分化合物の結晶形態、それらの製造方法および癌処置におけるそれらの使用である。