

(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2015-514703

(P2015-514703A)

(43) 公表日 平成27年5月21日 (2015.5.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁)

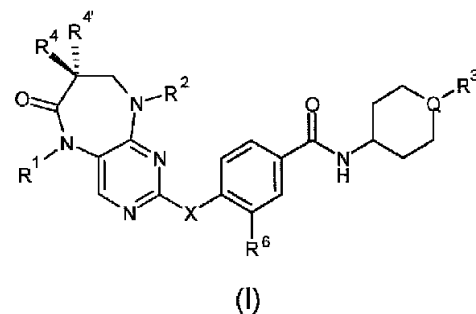
(21) 出願番号	特願2015-502453 (P2015-502453)	(71) 出願人	506138030
(86) (22) 出願日	平成25年3月28日 (2013.3.28)		サイクラセル リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年11月14日 (2014.11.14)		イギリス国 イー1ダブリュー 1エーダ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2013/050816		ブリュー ロンドン イーストスミスフィ
(87) 国際公開番号	W02013/144632		ールド 46-48 タワーブリッジビジ
(87) 国際公開日	平成25年10月3日 (2013.10.3)		ネスセンター 411
(31) 優先権主張番号	1205752.7	(74) 代理人	100107984
(32) 優先日	平成24年3月30日 (2012.3.30)		弁理士 廣田 雅紀
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100102255
			弁理士 小澤 誠次
		(74) 代理人	100096482
			弁理士 東海 裕作
		(74) 代理人	100188352
			弁理士 松田 一弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピリミドジアゼピノンを用いた増殖性疾患の治療

(57) 【要約】

本発明の第1の態様は、増殖性障害の治療に使用するための式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩であって、式中、Xが、NR⁷であり；R¹及びR²がそれぞれ独立に、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；R³が、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される6員ヘテロシクロアルキル基であり、前記ヘテロシクロアルキル基が、1又は2以上の(CH₂)_nR¹⁹基でさらに置換されていてもよく；R⁴及びR^{4'}がそれぞれ独立に、H若しくはアルキルであるか；又はR⁴及びR^{4'}が一緒になって、スピロシクロアルキル基を形成し；Qが、CH又はNであり；R⁶が、OR⁸又はハロゲンであり；nが、1、2、又は3であり；R¹⁹が、H、アルキル、アリール、又はシクロアルキル基であり；R⁷及びR⁸がそれぞれ独立に、H又はアルキルであり；前記化合物が次の投与レジメンに従って投与される、前記使用のための化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する：(i) 約50～約500 nMの血漿中濃度を最大約16時間の期間維持する；又は(ii) 約0.5 μM～

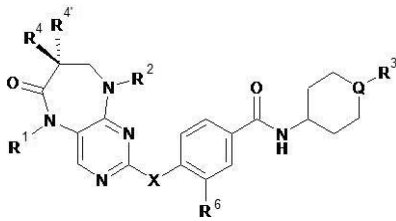


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

増殖性障害の治療に使用するための式 (I)

【化 1】



10

(I)

(式中、

Xは、NR⁷であり；

R¹及びR²はそれぞれ独立に、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；

R³は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される6員ヘテロシクロアルキル基であり、前記ヘテロシクロアルキル基は、1又は2以上の(CH₂)_nR¹⁹基でさらに置換されていてもよく；

R⁴及びR^{4'}はそれぞれ独立に、H若しくはアルキルであるか；又は

R⁴及びR^{4'}は一緒になって、スピロシクロアルキル基を形成し；

20

Qは、CH又はNであり；

R⁶は、OR⁸又はハロゲンであり；

nは、1、2、又は3であり；

R¹⁹は、H、アルキル、アリール、又はシクロアルキル基であり；

R⁷及びR⁸はそれぞれ独立に、H又はアルキルである)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩であって、

前記化合物が次の投与レジメンに従って投与される、前記使用のための化合物又は薬学的に許容されるその塩：

(i) 約50～約500 nMの血漿中濃度を最大約16時間の期間維持する；又は

(ii) 約0.5 μM～約1 μMの血漿中濃度を最大約6時間の期間維持する；又は

30

(iii) 約500 nM以下の最高血漿中濃度(C_{max})を約6時間以内の期間に実現する；又は

(iv) 約200 nM以下の最高血漿中濃度(C_{max})を約16時間以内の期間に実現する；又は

(v) 約0.5 μM～約1 μMの最高血漿中濃度(C_{max})を約6時間以内の実現する。

【請求項 2】

約100～約500 nMの血漿中濃度を最大約16時間の期間、好ましくは最大約14時間の期間、より好ましくは最大約12時間の期間、より好ましくは最大約10時間の期間、より好ましくは最大約8時間の期間、より好ましくは最大約6時間の期間維持する投与レジメンにおいて投与される、請求項1に記載の使用のための化合物。

40

【請求項 3】

約100～約500 nMの血漿中濃度を最大約6時間の期間維持する投与レジメンにおいて投与される、請求項1又は2に記載の使用のための化合物。

【請求項 4】

約100～約500 nMの血漿中濃度を約3～約6時間の期間、より好ましくは約4～6時間の期間、さらにより好ましくは約5～約6時間の期間維持する投与レジメンにおいて投与される、請求項1に記載の使用のための化合物。

【請求項 5】

約50～約250 nM、より好ましくは約50～約200 nMの血漿中濃度を最大約1

50

6 時間の期間維持する投与レジメンにおいて投与される、請求項 1 に記載の使用のための化合物。

【請求項 6】

約 50 ～ 約 250 nM、より好ましくは約 50 ～ 約 200 nM の血漿中濃度を約 10 ～ 約 16 時間の期間、より好ましくは約 12 ～ 16 時間の期間、さらにより好ましくは約 14 ～ 約 16 時間の期間維持する投与レジメンにおいて投与される、請求項 5 に記載の使用のための化合物。

【請求項 7】

約 0.5 μM ～ 約 1 μM の血漿中濃度を約 3 ～ 約 6 時間の期間維持する投与レジメンにおいて投与される、請求項 1 に記載の使用のための化合物。

10

【請求項 8】

約 0.5 μM ～ 約 1 μM の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 6 時間以内、より好ましくは約 3 ～ 約 6 時間以内、より好ましくは約 4 ～ 約 6 時間以内、さらにより好ましくは約 5 ～ 約 6 時間以内を実現する投与レジメンにおいて投与される、請求項 1 に記載の使用のための化合物。

【請求項 9】

約 100 nM ～ 約 500 nM の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 6 時間以内の期間、より好ましくは約 3 ～ 約 6 時間以内の期間、より好ましくは約 4 ～ 約 6 時間以内の期間、さらにより好ましくは約 5 ～ 約 6 時間以内の期間に実現する投与レジメンにおいて投与される、請求項 1 に記載の使用のための化合物。

20

【請求項 10】

約 50 nM ～ 約 200 nM の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 16 時間以内の期間、より好ましくは約 10 ～ 約 16 時間以内の期間、より好ましくは約 12 ～ 約 16 時間以内の期間、さらにより好ましくは約 14 ～ 約 16 時間以内の期間に実現する投与レジメンにおいて投与される、請求項 1 に記載の使用のための化合物。

【請求項 11】

静脈注入によって投与される、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の使用のための化合物。

【請求項 12】

静脈注入によって約 0.04 ～ 約 0.08 mg/kg/分の速度で約 1 ～ 約 4 時間投与される、請求項 1 に記載の使用のための化合物。

30

【請求項 13】

静脈注入によって約 0.02 ～ 約 0.06 mg/kg/分の速度で約 1 ～ 約 2 時間投与される、請求項 1 に記載の使用のための化合物。

【請求項 14】

静脈注入によって約 0.02 ～ 約 0.08 mg/kg/分の速度で約 1 ～ 約 2 時間投与される、請求項 1 に記載の使用のための化合物。

【請求項 15】

静脈注入によって約 0.01 ～ 約 0.04 mg/kg/分の速度で約 1 ～ 約 10 時間投与される、請求項に記載の使用のための化合物。

40

【請求項 16】

ボラス注射によって投与される、請求項 1 に記載の使用のための化合物。

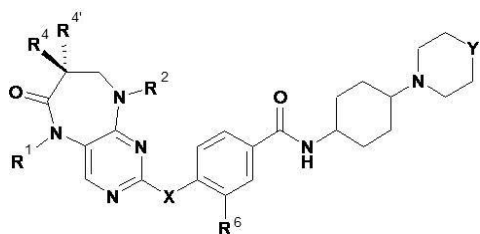
【請求項 17】

2 又は 3 以上のボラス注射によって投与される、請求項 16 に記載の使用のための化合物。

【請求項 18】

式 (Ia)

【化 2】



(I a)

(式中、Yは、O又は $\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{19}$ であり；

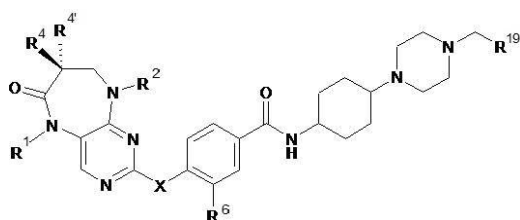
X、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 $\text{R}^{4'}$ 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、n、及び R^{19} は、請求項1に定義した通りである)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項1～17のいずれかに記載の使用のための化合物。

【請求項19】

式 (I b)

【化 3】



(I b)

(式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 $\text{R}^{4'}$ 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^{19} は、請求項1に定義した通りである)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩である、請求項1～18のいずれかに記載の使用のための化合物。

【請求項20】

以下の化合物、

【表 1】

	名称
A1	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A2	4-(9'-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6'-オキソ-6,7,8,9'-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A3	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A4	4-(9'-シクロペンチル-5-メチル-6'-オキソ-6,7,8,9'-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A5	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A6	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((cis)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A7	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A8	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((cis)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド
A9	N-((trans)-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシベンズアミド

10

20

30

40

A10	N-((cis)-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシベンズアミド
A11	4-(9'-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((trans)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド
A12	4-(9'-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((cis)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド
A13	4-(9'-シクロペンチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-ベンズアミド
A14	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((trans)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド
A15	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((cis)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド

10

20

及び薬学的に許容されるその塩から選択される、請求項 1 ～ 19 のいずれかに記載の使用のための化合物。

【請求項 21】

増殖性障害が、がん又は白血病である、請求項 1 ～ 20 のいずれかに記載の使用のための化合物。

30

【請求項 22】

がんが、固形腫瘍である、請求項 21 に記載の使用のための化合物。

【請求項 23】

がんが、非機能性 p 53 タンパク質を含む、請求項 21 に記載の使用のための化合物。

【請求項 24】

がんが、p 53 変異を含む、請求項 21 に記載の使用のための化合物。

【請求項 25】

がんが、乳がん、直腸結腸がん、前立腺がん、食道がん、及び肺がんから選択され、より好ましくは食道がんである、請求項 21 に記載の使用のための化合物。

【請求項 26】

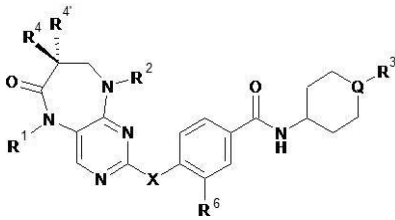
少なくとも 1 種の薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、又は担体と組み合わせて投与される、請求項 1 ～ 25 のいずれかに記載の使用のための化合物。

40

【請求項 27】

増殖性障害を治療する方法であって、対象に、治療有効量の式 (I)

【化 4】



(I)

(式中、

10

Xは、NR⁷であり；R¹及びR²はそれぞれ独立に、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；R³は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される6員ヘテロシクロアルキル基であり、前記ヘテロシクロアルキル基は、1又は2以上の(CH₂)_nR¹⁹基でさらに置換されていてもよく；R⁴及びR^{4'}はそれぞれ独立に、H若しくはアルキルであるか；又はR⁴及びR^{4'}は一緒になって、スピロシクロアルキル基を形成し；

Qは、CH又はNであり；

R⁶は、OR⁸又はハロゲンであり；

nは、1、2、又は3であり；

20

R¹⁹は、H、アルキル、アリール、又はシクロアルキル基であり；R⁷及びR⁸はそれぞれ独立に、H又はアルキルである)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与するステップを含み、

前記化合物が次の投与レジメンに従って投与される、方法：

(i) 約50～約500nMの血漿中濃度を最大約16時間の期間維持する；又は

(ii) 約0.5μM～約1μMの血漿中濃度を最大約6時間の期間維持する；又は

(iii) 約500nM以下の最高血漿中濃度(C_{max})を約6時間以内の期間に実現する；又は(iv) 約200nM以下の最高血漿中濃度(C_{max})を約16時間以内の期間に実現する；又は

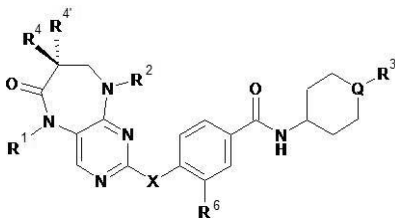
30

(v) 約0.5μM～約1μMの最高血漿中濃度(C_{max})を約6時間以内に実現する。

【請求項 28】

増殖性障害を治療するための医薬品の調製における式 (I)

【化 5】



(I)

(式中、

40

Xは、NR⁷であり；R¹及びR²はそれぞれ独立に、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；R³は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される6員ヘテロシクロアルキル基であり、前記ヘテロシクロアルキル基は、1又は2以上の(CH₂)_nR¹⁹基でさらに置換されていてもよく；R⁴及びR^{4'}はそれぞれ独立に、H若しくはアルキルであるか；又は

50

R^4 及び $R^{4'}$ は一緒になって、スピロシクロアルキル基を形成し；

Q は、CH 又は N であり；

R^6 は、OR⁸ 又はハロゲンであり；

n は、1、2、又は 3 であり；

R^{1-9} は、H、アルキル、アリール、又はシクロアルキル基であり；

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立に、H 又はアルキルである）

の化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用であって、

前記化合物が次の投与レジメンに従って投与される、使用：

(i) 約 50 ～ 約 500 nM の血漿中濃度を最大約 16 時間の期間維持する；又は

(ii) 約 0.5 μ M ～ 約 1 μ M の血漿中濃度を最大約 6 時間の期間維持する；又は

(iii) 約 500 nM 以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 6 時間以内の期間に実現する；又は

(iv) 約 200 nM 以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 16 時間以内の期間に実現する；又は

(v) 約 0.5 μ M ～ 約 1 μ M の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 6 時間以内の実現する。

10

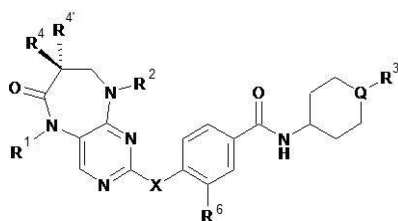
【請求項 29】

次を含むキット：

(a) 請求項 1 に記載の式 (I)

【化 6】

20



(I)

(式中、

X は、NR⁷ であり；

30

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；

R^3 は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される 6 員ヘテロシクロアルキル基であり、前記ヘテロシクロアルキル基は、1 又は 2 以上の (CH₂)_n R^{1-9} 基でさらに置換されていてもよく；

R^4 及び $R^{4'}$ はそれぞれ独立に、H 若しくはアルキルであるか；又は

R^4 及び $R^{4'}$ は一緒になって、スピロシクロアルキル基を形成し；

Q は、CH 又は N であり；

R^6 は、OR⁸ 又はハロゲンであり；

n は、1、2、又は 3 であり；

R^{1-9} は、H、アルキル、アリール、又はシクロアルキル基であり；

40

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立に、H 又はアルキルである）

の化合物又は薬学的に許容されるその塩；

(b) 任意で、少なくとも 1 種の薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、又は担体；及び

(c) 式 (I) の前記化合物を次の投与レジメンに従って投与するための使用説明書：

(i) 約 50 ～ 約 500 nM の血漿中濃度を最大約 16 時間の期間維持する、又は

(ii) 約 0.5 μ M ～ 約 1 μ M の血漿中濃度を最大約 6 時間の期間維持する、又は

(i) 約 500 nM 以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 6 時間以内の期間に実現する、又は

(ii) 約 200 nM 以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 16 時間以内の期間に実現する、又は

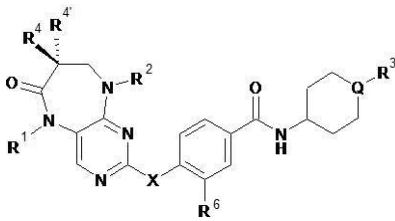
50

(v) 約 0.5 μ M ~ 約 1 μ M の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 6 時間以内に実現する。

【請求項 30】

増殖性障害の治療に使用するための式 (I) :

【化 7】



10

(I)

(式中、

X は、NR⁷ であり；

R¹ 及び R² はそれぞれ独立に、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；

R³ は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される 6 員ヘテロシクロアルキル基であり、前記ヘテロシクロアルキル基は、1 又は 2 以上の (CH₂)_nR¹⁻⁹ 基でさらに置換されていてもよく；

R⁴ 及び R^{4'} はそれぞれ独立に、H 若しくはアルキルであるか；又は

R⁴ 及び R^{4'} は一緒になって、スピロシクロアルキル基を形成し；

Q は、CH 又は N であり；

R⁶ は、OR⁸ 又はハロゲンであり；

n は、1、2、又は 3 であり；

R¹⁻⁹ は、H、アルキル、アリール、又はシクロアルキル基であり；

R⁷ 及び R⁸ はそれぞれ独立に、H 又はアルキルである)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩であって、

前記化合物が、

静脈注入によって約 0.02 ~ 約 0.08 mg/kg/分の速度で約 1 ~ 約 4 時間；又は

静脈注入によって約 0.01 ~ 約 0.04 mg/kg/分の速度で約 1 ~ 約 10 時間投与される、前記化合物又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 31】

静脈注入によって約 0.04 ~ 約 0.08 mg/kg/分の速度で約 1 ~ 約 4 時間投与される、請求項 29 に記載の使用のための化合物。

【請求項 32】

静脈注入によって約 0.02 ~ 約 0.06 mg/kg/分の速度で約 1 ~ 約 2 時間投与される、請求項 29 に記載の使用のための化合物。

【請求項 33】

静脈注入によって約 0.02 ~ 約 0.08 mg/kg/分の速度で約 1 ~ 約 3 時間投与される、請求項 29 に記載の使用のための化合物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、増殖性障害を治療するための投与レジメンに関する。より詳細には、これに限定されるものではないが、本発明は、有益な治療域を有する特定の投与レジメンにおける小分子 P1k1 阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ポロ様キナーゼは、細胞周期進行及び DNA 損傷応答の重要な調節因子であるセリンスレオニンキナーゼのファミリーである (Petronczki et al., Curr Opin Cell Biol 2008

50

Dec; 20(6):650-60; Petronczki et al., Dev. Cell 2008 May; 14(5):646-59;)。P l k 1 はがんにおいて頻繁に過剰発現され、そのレベルは侵襲性と関連し、結果を予測するための予後予測能を有する (Kanaji et al., Oncology, 2006; 70(2):126-33;)。がん細胞増殖は、小分子 P l k 1 阻害剤及び P l k 1 アンチセンス／s i R N A によってインビトロ及びインビボで遮断される (Spankuch et al., Oncogene, 2007 Aug 23; 26(39):5793-807;)。P l k 1 阻害剤は、有糸分裂停止及びアポトーシスの後続誘導を引き起こす。有糸分裂及び細胞分裂における P K L 1 の中心的な役割により、急速に増殖する正常細胞も P l k 1 阻害剤による影響を受ける。その結果、臨床上的 P l k 1 阻害剤は、狭い治療域を示し、顕著な血液毒性を引き起こすことが示された (Schoffski et al., Eur J Cancer, 2012, Jan; 48(2); 179-86;)。治療域を拡張する患者／腫瘍選択マーカー及び治療レジメンの確認は、これらの薬剤の開発の成功に重要である。変異体 T P 5 3 が、P l k 1 阻害剤への感受性に対するそのような予測マーカーの 1 種になり得ることが示された (Degenhardt et al, Clin Exp Metastasis. 2011 Dec;28(8):899-908;)。

10

【0003】

以前、我々は、P l k 1 を強力及び選択的に阻害し、インビトロ及びインビボにおいて強い抗増殖活性を有するピリミドジアゼピノン小分子を同定した (Hollick et al. 2010)。P L K 阻害剤及び増殖性障害の治療におけるそれらの使用は、Cyclacel Limited 社の国際特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 6 7 0 0 0 号パンフレットに記載されている。

【0004】

本発明は、小分子 P L K 阻害剤を用いて増殖性障害を治療する新規な投与レジメンを提供しようとするものである。より詳細には、本発明は、治療期間の短縮及び治療域の改善を可能にする投与レジメンを提供しようとするものである。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】国際特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 6 7 0 0 0 号パンフレット

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献 1】Petronczki et al., Curr Opin Cell Biol 2008 Dec; 20(6):650-60;

【非特許文献 2】Petronczki et al., Dev. Cell 2008 May; 14(5):646-59;

30

【非特許文献 3】Kanaji et al., Oncology, 2006; 70(2):126-33;

【非特許文献 4】Spankuch et al., Oncogene, 2007 Aug 23; 26(39):5793-807;

【非特許文献 5】Schoffski et al., Eur J Cancer, 2012, Jan; 48(2); 179-86;

【非特許文献 6】Degenhardt et al, Clin Exp Metastasis. 2011 Dec;28(8):899-908;

【非特許文献 7】Hollick et al. 2010

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

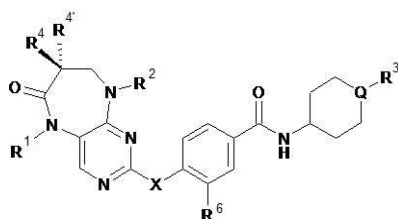
【0007】

本発明の第 1 の態様は、増殖性障害の治療に使用するための式 (I)

【0008】

40

【化 1】



(I)

【0009】

50

(式中、

Xは、 NR^7 であり；

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に、H、アルキル、又はシクロアルキルであり；

R^3 は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びテトラヒドロピラニルから選択される6員ヘテロシクロアルキル基であり、前記ヘテロシクロアルキル基は、1又は2以上の $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{1-9}$ 基でさらに置換されていてもよく；

R^4 及び $\text{R}^{4'}$ はそれぞれ独立に、H若しくはアルキルであるか；又は

R^4 及び $\text{R}^{4'}$ は一緒になって、スピロシクロアルキル基を形成し；

Qは、CH又はNであり；

R^6 は、 OR^8 又はハロゲンであり；

nは、1、2、又は3であり；

R^{1-9} は、H、アルキル、アリール、又はシクロアルキル基であり；

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立に、H又はアルキルである)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩であって、

前記化合物が次の投与レジメンに従って投与される、前記使用のための化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する；

(i) 約50 nM～約500 nMの血漿中濃度を最大約16時間の期間維持する；又は

(ii) 約0.5 μM ～約1 μM の血漿中濃度を最大約6時間の期間維持する；又は

(iii) 約500 nM以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約6時間以内の期間に実現する；又は

(iv) 約200 nM以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約16時間以内の期間に実現する；又は

(v) 約0.5 μM ～約1 μM の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約6時間以内の実現する。

【0010】

本発明の第2の態様は、増殖性障害を治療する方法であって、対象に、上記で定義した、治療有効量の式(I)の化合物又は薬学的に許容されるその塩を、次の投与レジメンに従って投与するステップを含む方法に関する；

(i) 約50 nM～約500 nMの血漿中濃度を最大約16時間の期間維持する；又は

(ii) 約0.5 μM ～約1 μM の血漿中濃度を最大約6時間の期間維持する；又は

(iii) 約500 nM以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約6時間以内の期間に実現する；又は

(iv) 約200 nM以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約16時間以内の期間に実現する；又は

(v) 約0.5 μM ～約1 μM の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約6時間以内の実現する。

【0011】

本発明の第3の態様は、増殖性障害を治療するための医薬品の調製における上記で定義した式(I)の化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用であって、前記化合物が次の投与レジメンに従って投与される、使用に関する；

(i) 約50 nM～約500 nMの血漿中濃度を最大約16時間の期間維持する；又は

(ii) 約0.5 μM ～約1 μM の血漿中濃度を最大約6時間の期間維持する；又は

(iii) 約500 nM以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約6時間以内の期間に実現する；又は

(iv) 約200 nM以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約16時間以内の期間に実現する；又は

(v) 約0.5 μM ～約1 μM の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約6時間以内の実現する。

【0012】

本発明の第4の態様は、次のものを含むキットに関する；

- (a) 上記で定義した式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩；
(b) 場合により、少なくとも 1 種の薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、又は担体；及び
(c) 式 (I) の化合物を次の投与レジメンに従って投与するための使用説明書：
(i) 約 50 nM～約 500 nM の血漿中濃度を最大約 16 時間の期間維持する；又は
(ii) 約 0.5 μ M～約 1 μ M の血漿中濃度を最大約 6 時間の期間維持する；又は
(iii) 約 500 nM 以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 6 時間以内の期間に実現する；又は
(iv) 約 200 nM 以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 16 時間以内の期間に実現する；又は
(v) 約 0.5 μ M～約 1 μ M の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 6 時間以内の実現する。

10

【0013】

本発明の第 5 の態様は、増殖性障害の治療に使用するための上記で定義した式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩であって、前記化合物が静脈注入によって約 0.02～約 0.08 mg/kg/分の速度で約 1～約 4 時間投与される、前記使用のための化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0014】

本発明の第 6 の態様は、増殖性障害の治療に使用するための上記で定義した式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩であって、前記化合物が静脈注入によって約 0.01～約 0.04 mg/kg/分の速度で約 1～約 10 時間投与される、前記使用のための化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

20

【発明を実施するための形態】**【0015】**

前述のように、本発明の第 1 の態様は、増殖性障害の治療に使用するための式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩であって、前記化合物が次の投与レジメンに従って投与される、前記使用のための化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する：

- (i) 約 50 nM～約 500 nM の血漿中濃度を最大約 16 時間の期間維持する；又は
(ii) 約 0.5 μ M～約 1 μ M の血漿中濃度を最大約 6 時間の期間維持する；又は
(iii) 約 500 nM 以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 6 時間以内の期間に実現する；又は
(iv) 約 200 nM 以下の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 16 時間以内の期間に実現する；又は
(v) 約 0.5 μ M～約 1 μ M の最高血漿中濃度 (C_{max}) を約 6 時間以内の実現する。

30

【0016】

これまでに調査された臨床上の Plk1 阻害剤は、非常に狭い治療域を示している。最も一般には、これらの薬剤に関する用量制限毒性及び有害事象は、グレード 3/4 の好中球減少症及び発熱性好中球減少症、血小板減少症、並びに貧血であり、これらは急速に増殖する血液細胞の阻害と関係がある。有利には、この度特許請求する投与レジメンは、高度に制御された短期治療を提供するものである。

40

【0017】

この点に関して、PK 研究から、式 (I) のピリミドジアゼピノン Plk1 阻害剤は、ヒトにおいて、これまでに調査された臨床上の PLK 阻害剤よりも有意に短い半減期を有することが実証された。例を挙げると、MK1496 は、25～47 時間の半減期を有し (Doi T et al. A first-in-human phase I dose-escalation study of MK-1496, first-in-class orally available novel Plk1 inhibitor, in patients with advanced solid tumors; 2011 ASCO Annual Meeting. Abstracts 3012;)、GSK461364 は、9～13 時間の半減期を有し (Olmos D et al., Phase I study of GSK461364, a specific and competitive polo-like kinase 1 inhibitor in patients with advanced solid tumor

50

rs. 2011, Clin Cancer Res, 17, 3420;)、B I 2 5 3 6 は、2 5 時間超の半減期を有し (Gandhi L et al., An open label phase II trial of the Plk1 inhibitor BI2536 in patients with sensitive relapse small cell lung cancer; 2009 ASCO Annual Meeting, Abstract 8108;)、B I 6 7 2 7 は、約 1 1 0 時間の半減期を有する (Gil T et al. Final analysis of a phase I single dose-escalation study of the novel polo-like kinase inhibitor BI6727 in patients with advanced solid tumors; 2010 ASCO Annual Meeting, Abstract 3061;)。対照的に、式 (I) の化合物は、はるかに短い半減期を一般的に有し、これにより治療時間の短縮及び治療域の改善が可能になる。

【 0 0 1 8 】

さらに、この度特許請求する投与レジメンはまた、感受性がん細胞と正常な増殖細胞との間の区別を可能にし、それによって、より良い治療域が実現される。驚くべきことに、式 (I) の化合物を使用して、本出願人は、約 6 時間などの非常に短い治療期間が、がん細胞への強い抗増殖効果を保持しながら、非がん性増殖細胞へのはるかに低い抗増殖効果を有することを発見した。

【 0 0 1 9 】

P l k 1 阻害剤

本発明の使用に適する化合物は、上記の式 (I) によって定義される。

【 0 0 2 0 】

本明細書では、用語「アルキル」は、置換 (モノー又はポリー) されていても非置換でもよい、飽和直鎖及び分岐状アルキル基の両方を含む。好ましくは、アルキル基は、C₁ - C₂₀ アルキル基、より好ましくは C₁ - C₁₅、さらにより好ましくは C₁ - C₁₂ アルキル基、さらにより好ましくは C₁ - C₆ アルキル基、より好ましくは C₁ - C₃ アルキル基である。特に好ましいアルキル基には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、及びヘキシルがある。適切な置換基には、例えば、1 又は 2 以上のハロ、アルコキシ、ニトロ、CN、NH₂、NH (アルキル)、又は N (アルキル)₂ 基がある。好ましくは、アルキル基は、非置換である。

【 0 0 2 1 】

本明細書では、用語「シクロアルキル」は、置換 (モノー又はポリー) されていても非置換でもよい環状アルキル基を指す。好ましくは、シクロアルキル基は、C₃ - C₁₂ シクロアルキル基、より好ましくは C₃ - C₆ シクロアルキル基である。適切な置換基には、例えば、1 又は 2 以上のハロ、アルコキシ、ニトロ、CN、NH₂、NH (アルキル)、又は N (アルキル)₂ 基がある。

【 0 0 2 2 】

本明細書では、用語「アリール」は、置換 (モノー又はポリー) されていても非置換でもよい C₆ - C₁₂ 芳香族基を指す。典型的な例には、フェニル、及びナフチルなどがある。適切な置換基には、例えば、1 又は 2 以上のハロ、アルコキシ、ニトロ、CN、NH₂、NH (アルキル)、又は N (アルキル)₂ 基がある。

【 0 0 2 3 】

本明細書では、用語「ヘテロシクロアルキル」は、1 又は 2 以上のヘテロ原子を含有する環状脂肪族基を指す。好ましいヘテロシクロアルキル基には、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、及びモルホリニルがある。より好ましくは、ヘテロシクロアルキル基は、N-ピペリジニル、N-ピロリジニル、N-ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、及び N-モルホリニルから選択される。

【 0 0 2 4 】

好ましい一実施形態では、化合物は、式 (I a)

【 0 0 2 5 】

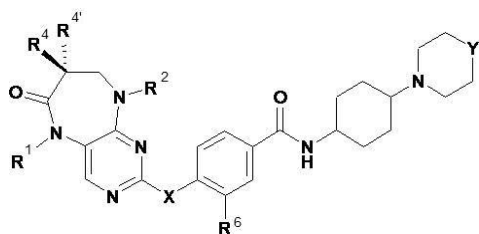
10

20

30

40

【化 2】



(I a)

【0026】

10

(式中、Yは、O又はN-(CH₂)_nR¹⁹であり；
X、R¹、R²、R⁴、R^{4'}、R⁶、R⁷、R⁸、n、及びR¹⁹は、請求項1に定義した通りである)

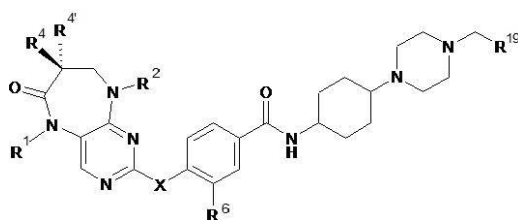
の化合物又は薬学的に許容されるその塩である。

【0027】

好ましい一実施形態では、化合物は、式(I b)

【0028】

【化 3】



20

(I b)

【0029】

(式中、X、R¹、R²、R⁴、R^{4'}、R⁶、R⁷、R⁸、及びR¹⁹は、請求項1に定義した通りである)

の化合物又は薬学的に許容されるその塩である。

30

【0030】

本発明の好ましい一実施形態では、R¹は、H又はアルキル、より好ましくはメチルである。

【0031】

本発明の好ましい一実施形態では、R²は、シクロアルキル、より好ましくはシクロペンチル又はシクロヘキシルである。

【0032】

本発明の好ましい一実施形態では、R⁷は、H又はアルキル、より好ましくはHである。

【0033】

40

本発明の好ましい一実施形態では、R⁴及びR^{4'}はそれぞれ独立に、アルキル、より好ましくはメチルである。

【0034】

本発明の好ましい一実施形態では、R⁴及びR^{4'}は一緒になって、スピロシクロアルキル基、より好ましくはスピロC₃シクロアルキル基を形成する。

【0035】

本発明の好ましい一実施形態では、R⁶は、OR⁸、より好ましくはOMeである。

【0036】

本発明の好ましい一実施形態では、R¹⁹は、シクロプロピルである。

【0037】

50

特に好ましい一実施形態では、本発明による使用のための化合物は、以下のもの：

【0038】

【表1】

	名称	
A1	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	
A2	4-(9'-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6'-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	10
A3	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	
A4	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	20
A5	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	
A6	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((cis)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	30
A7	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	
A8	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((cis)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	
A9	N-((trans)-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシベンズアミド	40

A10	N-((cis)-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシベンズアミド
A11	4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((trans)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド
A12	4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((cis)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド
A13	4-(9-シクロペンチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-ベンズアミド
A14	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((trans)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド
A15	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((cis)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド

10

20

【0039】

及び薬学的に許容されるその塩から選択される。

【0040】

本発明で使用する化合物は、P1k1を阻害することができる。特に好ましい一実施形態では、化合物は、約20 μM未満、より好ましくは約10 μM未満、より好ましくは約5 μM未満、さらにより好ましくは約1 μM又は約0.5 μM未満、より好ましくは約0.1 μM未満、さらにより好ましくは約0.01 μM未満のキナーゼ阻害に関するIC₅₀値を示す。特に好ましい一実施形態では、化合物は、A1、A7、及びA13から選択される。

30

【0041】

投与レジメン

本明細書では、用語「血漿中濃度」は、任意の適切な技術、例えば標準LC-MS/MS分析などで測定した式(I)の化合物の血漿中濃度を指す。この技術のさらなる詳細は、添付の実施例の項に記載している。

【0042】

好ましい一実施形態では、化合物は、約100～約500 nMの血漿中濃度を最大約16時間の期間、好ましくは最大約14時間の期間、より好ましくは最大約12時間の期間、より好ましくは最大約10時間の期間、より好ましくは最大約8時間の期間、より好ましくは最大約6時間の期間維持する投与レジメンにおいて投与する。

40

【0043】

好ましい一実施形態では、化合物は、約100～約500 nMの血漿中濃度を最大約6時間の期間維持する投与レジメンにおいて投与する。

【0044】

好ましい一実施形態では、化合物は、約100～約500 nMの血漿中濃度を約3～約6時間の期間、より好ましくは約4～6時間の期間、さらにより好ましくは約5～約6時

50

間の期間維持する投与レジメンにおいて投与する。

【0045】

本明細書で言及する期間を、式（I）の化合物の血漿中濃度がある濃度を超えて、又はある濃度範囲内に維持されている間の時間、すなわち、血漿中濃度が必要レベルに最初に到達する時間から血漿中濃度が必要レベルよりも低下する時間までの測定された期間として定義する。

【0046】

好ましい一実施形態では、化合物は、約50～約250 nM、より好ましくは約50～約200 nMの血漿中濃度を最大約16時間の期間維持する投与レジメンにおいて投与する。

10

【0047】

好ましい一実施形態では、化合物は、約50～約250 nM、より好ましくは約50～約200 nMの血漿中濃度を約10～約16時間の期間、より好ましくは約12～16時間の期間、さらにより好ましくは約14～約16時間の期間維持する投与レジメンにおいて投与する。

【0048】

好ましい一実施形態では、化合物は、約0.5 μM～約1 μMの血漿中濃度を約3～約6時間の期間維持する投与レジメンにおいて投与する。

【0049】

好ましい一実施形態では、化合物は、約0.5 μM～約1 μMの最高血漿中濃度（C_{max}）を約6時間以内の期間、より好ましくは約3～約6時間以内の期間、より好ましくは約4～約6時間以内の期間、さらにより好ましくは約5～約6時間以内の期間に実現する投与レジメンにおいて投与する。

20

【0050】

本明細書では、用語「C_{max}」は、薬物の投与時から測定した場合の、式（I）の化合物がその最大又はピーク血漿中濃度に到達するのに要した時間を指す。

【0051】

好ましい一実施形態では、化合物は、約100 nM～約500 nMの最高血漿中濃度（C_{max}）を約6時間以内の期間、より好ましくは約3～約6時間以内の期間、より好ましくは約4～約6時間以内の期間、さらにより好ましくは約5～約6時間以内の期間に実現する投与レジメンにおいて投与する。

30

【0052】

好ましい一実施形態では、前記化合物は、約50 nM～約200 nMの最高血漿中濃度（C_{max}）を約16時間以内、より好ましくは約10～約16時間以内、より好ましくは約12～約16時間以内、さらにより好ましくは約14～約16時間以内を実現する投与レジメンにおいて投与する。

【0053】

好ましい一実施形態では、化合物は、静脈注入によって投与する。

【0054】

好ましい一実施形態では、化合物は、静脈注入によって約0.04～約0.08 mg/kg分の速度で約1～約4時間投与する。

40

【0055】

好ましい一実施形態では、化合物は、静脈注入によって約0.02～約0.06 mg/kg分の速度で約1～約2時間投与する。

【0056】

好ましい一実施形態では、化合物は、静脈注入によって約0.02～約0.08 mg/kg分の速度で約1～約2時間投与する。

【0057】

好ましい一実施形態では、化合物は、静脈注入によって約0.01～約0.04 mg/kg分の速度で約1～約10時間投与する。

50

【0058】

好ましい一実施形態では、式（I）の化合物を、静脈注入によって約0.02～約0.04 mg/kg/分の速度で約1～約10時間、より好ましくは1～8時間投与する。

【0059】

好ましい一実施形態では、式（I）の化合物は、化合物A13であり、それを静脈注入によって約0.04～約0.08 mg/kg/分の速度で約1～約4時間投与する。

【0060】

好ましい一実施形態では、式（I）の化合物は、化合物A1であり、それを静脈注入によって約0.02～約0.06 mg/kg/分の速度で約1～約2時間投与する。

【0061】

好ましい一実施形態では、式（I）の化合物は、化合物A7であり、それを静脈注入によって約0.02～約0.08 mg/kg/分の速度で約1～約3時間投与する。

【0062】

好ましい一実施形態では、式（I）の化合物は、化合物A7であり、それを静脈注入によって約0.01～約0.04 mg/kg/分の速度で約1～約10時間投与する。

【0063】

好ましい一実施形態では、化合物をボーラス注射によって投与する。この注射は、静脈内、筋肉内、くも膜下腔内、又は皮下注射によって投与することができる。

【0064】

好ましい一実施形態では、化合物を2又は3以上のボーラス注射によって投与する。例えば、式（I）の化合物を、適切な時間間隔で分けた2又は3以上の別々の注射（例えば、2、3、又は4回の注射）、及び所望の血漿中濃度又はCmax値の実現に適した量で投与することができる。当業者ならば、その共通の一般知識に基づいて、投与回数、時期、及び化合物の適正量を決定し、所望の血漿中濃度又はCmax値を実現することができるであろう。

【0065】

治療的使用

式（I）の化合物は、抗増殖活性を有することが発見され、それにより、がん、白血病、並びに乾癬及び再狭窄症などの未制御細胞増殖に関連する他の障害などの増殖性障害の治療に役立つと考えられている。

【0066】

本明細書では、語句「医薬品の調製」は、さらなる抗増殖剤に対するスクリーニングプログラムにおける、又はそのような医薬品の製造のいずれかの段階におけるその使用に加えて、直接医薬品として上記化合物の1又は2以上を使用することを含む。

【0067】

本明細書で定義するように、本発明の範囲内の抗増殖効果は、インビトロ全細胞アッセイにおける細胞増殖を阻害する能力によって、又は、問題のキナーゼが特定の増殖性障害と関連があると分かっている、キナーゼ阻害活性に基づいて実証することができる。このようなアッセイを使用して、化合物が本発明の状況において抗増殖性であるかどうかを決定することができる。

【0068】

好ましくは、増殖性障害は、がん又は白血病である。増殖性障害という用語は、本明細書では広い意味で使用され、細胞周期の制御が必要とされる任意の障害、例えば、再狭窄症及び心筋症などの心血管障害、糸球体腎炎及びリウマチ性関節炎などの自己免疫障害、乾癬などの皮膚障害、マラリア、肺気腫、及び脱毛症などの抗炎症、抗真菌、抗寄生虫障害が含まれる。これらの障害では、本発明の化合物は、必要に応じて所望の細胞内でアポトーシスを誘発するか、又は静止状態を維持することができる。

【0069】

本発明の化合物は、細胞周期における任意のステップ又は段階、例えば、核膜の形成、細胞周期の休止期（G0）からの脱却、G1進行、染色体脱凝縮、核膜の破壊、S T A R

10

20

30

40

50

T、DNA複製の開始、DNA複製の進行、DNA複製の終結、中心体の重複、G2進行、有糸分裂又は減数分裂機能の活性化、染色体凝縮、中心体の分離、微小管の核形成、紡錘体の形成及び機能、微小管モータータンパク質との相互作用、染色分体の分裂及び分離、有糸分裂機能の不活化、収縮環の形成、並びに細胞質分裂機能を阻害することもある。特に、本発明の化合物は、クロマチン結合、複製複合体の形成、複製ライセンシング、リン酸化又は他の二次修飾活性、タンパク質分解、微小管結合、アクチン結合、セブチン結合、微小管組織化中心核形成活性、及び細胞周期シグナル伝達経路の要素との結合など、ある種の遺伝子機能に影響を及ぼすこともある。

【0070】

本発明の好ましい一実施形態では、増殖性障害は、がん又は白血病、より好ましくはがんである。

【0071】

好ましい一実施形態では、増殖性障害は、固形腫瘍である。

【0072】

別の好ましい実施形態では、増殖性障害は、血液がんである。好ましくは、血液がんは、白血病、より好ましくは進行した白血病又は骨髓異形成症候群(MDS)である。他の例としては、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ球性白血病(ALL)、又は慢性リンパ球性白血病(CLL)がある。

【0073】

本発明の好ましい一実施形態では、がんは、非機能性p53タンパク質を含む。本明細書では、用語「非機能性p53タンパク質」は、p53が不活性、不完全、不足(p53欠損)、非存在、変異体であるか、又は機能が存在しないがんを含む。

【0074】

本発明の好ましい一実施形態では、がんは、p53変異を含む。本明細書では、用語「p53変異」は、p53タンパク質中、又はp53タンパク質をコードするTP3遺伝子中の変異を含むがんを指す。

【0075】

本発明の特に好ましい一実施形態では、がんは、乳がん、直腸結腸がん、前立腺がん、食道がん、及び肺がんから選択され、より好ましくは食道がんである。

【0076】

非常に好ましい一実施形態では、がんは、食道がんである。

【0077】

薬学的組成物

式(I)の化合物(薬学的に許容される塩、エステル、及び薬学的に許容される溶媒和物を含む)を単体で投与することもできるが、これらは通常、特にヒト治療では、薬学的担体、賦形剤、又は希釈剤と混合して投与する。薬学的組成物は、ヒト及び獣医学においてヒト又は動物使用向けとすることができる。

【0078】

本明細書に記載する薬学的組成物の種々多様な形態にとって適切な賦形剤の例は、「Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, (1994), Edited by A Wade and P J Weller」に見出すことができる。

【0079】

治療的使用に関して許容される担体又は希釈剤は、製薬分野で周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)に記載されている。

【0080】

適切な担体の例には、ラクトース、デンプン、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、ソルビトールなどがある。適切な希釈剤の例には、エタノール、グリセロール、及び水がある。

【0081】

10

20

30

40

50

薬学的担体、賦形剤、又は希釈剤の選択は、意図した投与経路及び標準的薬務に関して選択することができる。薬学的組成物は、担体、賦形剤、若しくは希釈剤として、又はこれらに加えて、任意の適切な結合剤（複数可）、滑沢剤（複数可）、懸濁化剤（複数可）、コーティング剤（複数可）、可溶化剤（複数可）を含むことができる。

【0082】

適切な結合剤の例には、デンプン、ゼラチン；グルコースなどの天然糖、無水ラクトース、流動性ラクトース、 β -ラクトース、トウモロコシ甘味料；アカシア、トラガカント、又はアルギン酸ナトリウムなどの天然及び合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、並びにポリエチレングリコールがある。

【0083】

適切な滑沢剤の例には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどがある。

【0084】

保存料、安定化剤、染料、さらにはフレーバリング剤を、薬学的組成物に付与することができる。保存料の例には、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、及び p -ヒドロキシ安息香酸のエステルがある。抗酸化剤及び懸濁化剤も使用することができる。

【0085】

塩／エステル

式（I）の化合物は、塩又はエステル、特に薬学的に許容される塩又はエステルとして存在することができる。

【0086】

式（I）の化合物の薬学的に許容される塩には、適切なその酸付加塩又は塩基塩がある。適切な薬学的塩の概説は、Berge et al, J Pharm Sci, 66, 1-19 (1977)に見出すことができる。例えば、塩は、鉱酸、例えば、硫酸、リン酸、若しくはハロゲン化水素酸などの強い無機酸により；酢酸などの、非置換若しくは置換（例えばハロゲンによる）された1～4個の炭素原子のアルカンカルボン酸などの強い有機カルボン酸により；飽和若しくは不飽和ジカルボン酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸、若しくはテトラフタル酸により；ヒドロキシカルボン酸、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、若しくはクエン酸により；アミノ酸、例えば、アスパラギン酸若しくはグルタミン酸により；安息香酸により；又はメタンスルホン酸若しくは p -トルエンスルホン酸などの、非置換若しくは置換（例えばハロゲンによる）された $(C_1 - C_4)$ -アルキル-若しくはアリールスルホン酸などの有機スルホン酸により形成される。好ましくは、塩は、HCl塩である。

【0087】

エステルは、エステル化されている官能基に応じて、有機酸又はアルコール／水酸化物を使用して形成される。有機酸には、酢酸などの、非置換若しくは置換（例えばハロゲンによる）された1～12個の炭素原子のアルカンカルボン酸などのカルボン酸；飽和若しくは不飽和ジカルボン酸、例えば、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸、若しくはテトラフタル酸；ヒドロキシカルボン酸、例えば、アスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、若しくはクエン酸；アミノ酸、例えば、アスパラギン酸若しくはグルタミン酸；安息香酸；又はメタンスルホン酸若しくは p -トルエンスルホン酸など、非置換若しくは置換（例えばハロゲンによる）された $(C_1 - C_4)$ -アルキル-若しくはアリールスルホン酸などの有機スルホン酸がある。適切な水酸化物には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウムなどの無機水酸化物がある。アルコールには、非置換でも、（例えばハロゲンで）置換されていてもよい1～12個の炭素原子のアルカンアルコールがある。

【0088】

鏡像異性体／互変異性体

前述の本発明のすべての態様において、本発明は、適切な場合、式（I）の化合物の鏡像異性体及び互変異性体すべての使用を含む。当業者なら、光学的性質（1又は2以上の

10

20

30

40

50

キラルの炭素原子)又は互変異性特性を有する化合物を認識するであろう。対応する鏡像異性体及び／又は互変異性体は、当技術分野で公知の方法によって単離／調製することができる。

【0089】

立体及び幾何異性体

式(I)の化合物のいくつかは、立体異性体及び／又は幾何異性体として存在することができ、例えば、これらは、1又は2以上の不斉及び／又は幾何学的中心を有し、したがって、2又は3以上の立体異性体及び／又は幾何学的形態で存在することができる。本発明は、これらの阻害剤の個々の立体異性体及び幾何異性体並びにそれらの混合物のすべての使用を企図している。特許請求の範囲で使用する用語は、適切な機能活性を保持する前記形態を備えたこれらの形態を包含する(ただし同程度である必要はない)。

10

【0090】

本発明はまた、薬剤又は薬学的に許容されるその塩のすべての適切な同位体変形物の使用を含む。本発明の薬剤又は薬学的に許容されるその塩の同位体変形物は、少なくとも1個の原子が、同じ原子番号を有するが、原子質量が自然界で通常見出される原子質量と異なる原子で置き換えられているものとして定義される。薬剤及び薬学的に許容されるその塩に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl などがある。薬剤及び薬学的に許容されるその塩のある種の同位体変形物、例えば、 ^3H 又は ^{14}C などの放射性同位元素が組み込まれたものは、薬物及び／又は基質組織分布研究に有用である。トリチウム化された、すなわち ^3H 、及び炭素14、すなわち ^{14}C の同位元素は、調製及び検出が容易であるために特に好ましい。さらに、重水素、すなわち ^2H などの同位体による置換は、より大きな代謝安定性、例えば、インビボ半減期の延長又は必要投与量の減少から生じるある種の治療的利点をもたらす可能性があり、したがって、ある状況下において好ましいこともある。本発明の薬剤及び本発明の薬学的に許容されるその塩の同位体変形物は、通常、適切な試薬の適正な同位体変形物を使用して、従来の手順によって調製することができる。

20

【0091】

溶媒和物

本発明はまた、式(I)の化合物の溶媒和物形態の使用を含む。特許請求の範囲で使用する用語は、これらの形態を包含する。

30

【0092】

多形体

本発明はさらに、様々な結晶形態、多形形態、及び(無)水和形態での式(I)の化合物の使用に関する。化学化合物が、そのような化合物の合成的調製において使用される溶媒から精製及び／又は単離する方法をわずかに変更することによってこのような形態のいずれかで単離され得ることは製薬業界で十分に確立されている。

【0093】

プロドラッグ

本発明はさらに、プロドラッグ形態での式(I)の化合物の使用を含む。このようなプロドラッグは、通常、ヒト又は哺乳動物である対象に投与すると修飾が逆戻り(reversion)することができるように、1又は2以上の適切な基が修飾されている本発明の化合物である。このような逆戻りは、通常、このような対象に生来存在する酵素によって行われるが、第2の薬剤をこのようなプロドラッグと一緒に投与して、インビボで逆戻りを行うことが可能である。このような修飾の例には、エステル(例えば、上述のいずれか)が含まれ、逆戻りは、エステラーゼなどにより行われ得る。他のこうした系は当業者に周知であろう。

40

【0094】

投与

50

本発明で使用する薬学的組成物は、経口、直腸、経膈、非経口、筋肉内、腹腔内、動脈内、くも膜下腔内、気管支内、皮下、皮内、静脈内、経鼻、経頬、又は舌下の投与経路に適合され得る。

【0095】

経口投与では、圧縮錠剤、ピル、錠剤、ゼラチン質カプセル剤 (gellule)、ドロップ剤、及びカプセル剤が特に使用される。好ましくは、これらの組成物は、一用量当たり 1 ~ 250 mg、より好ましくは 10 ~ 100 mg の有効成分を含有する。

【0096】

他の投与形態は、静脈内、動脈内、くも膜下腔内、皮下、皮内、腹腔内、又は筋肉内に注射することができ、滅菌又は滅菌可能な溶液から調製される液剤又は乳剤を含む。本発明の薬学的組成物はまた、坐剤、膈坐剤、懸濁剤、乳剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、スプレー剤、液剤、又は散布剤の形態をしていてもよい。

10

【0097】

経皮投与の代替手段は、皮膚用パッチ剤の使用による。例えば、有効成分は、ポリエチレングリコール又は流動パラフィンの水性乳剤からなるクリームに組み込むことができる。有効成分はまた、1 ~ 10 重量%の濃度で、白色ワックス又は白色ソフトパラフィン基剤からなる軟膏中に、必要に応じて安定化剤及び保存料などと一緒に組み込むことができる。

【0098】

注射可能な形態は、一用量当たり 10 ~ 1000 mg、好ましくは 10 ~ 250 mg の有効成分を含有することができる。

20

【0099】

組成物は、単位剤形、すなわち単位用量を含有する別個の部分、又は単位用量の複数回分若しくはサブユニットの形態に配合することができる。

【0100】

本発明の非常に好ましい一実施形態では、化合物は、静脈注入によって投与される。

【0101】

本発明の別の非常に好ましい実施形態では、化合物は、1 又は 2 以上のボラス注射によって投与される。

【0102】

投与量

30

当業者なら、不必要な実験を行うことなく、必要な血漿中濃度及び／又は Cmax 値を実現するために、本組成物の 1 種の適切な用量を容易に決定して、対象に投与することができる。一般的には、医師が、個々の患者に最適な実際の投与量を決定し、その投与量は、使用する特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用時間、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与様式及び時期、排泄速度、薬物の組合せ、特定の病状の重症度、並びに個々の受けている治療を含めた様々な因子に依存する。本明細書に開示する投与量は、例示的な平均的ケースである。もちろん、より高い又はより低い投与量範囲が有利となる個々の例もあり、それらは本発明の範囲内である。

【0103】

必要に応じて、薬剤を、体重 1 kg 当たり 0.01 ~ 30 mg、例えば、体重 1 kg 当たり 0.1 ~ 10 mg、より好ましくは 0.1 ~ 1 mg などの用量で投与することができる。

40

【0104】

必要に応じて、薬剤を、体重 1 kg 当たり 0.01 ~ 48 mg、例えば、体重 1 kg 当たり 5 ~ 50 mg、0.5 ~ 5 mg、より好ましくは 2.0 ~ 20 mg の用量で投与することができる。

【0105】

例示的な実施形態では、悪性腫瘍の治療のために患者に 10 ~ 150 mg / 日の用量を 1 又は 2 以上投与する。

50

【0106】

例示的な実施形態では、悪性腫瘍の治療のために患者に50～1500mg／日の用量を1又は2以上投与する。

【0107】

組合せ

特に好ましい実施形態では、本発明の1又は2以上の化合物は、1又は2以上の他の有効剤、例えば市販の既存の抗がん剤と組み合わせて使用される。そのような場合、本発明の化合物は、1又は2以上の他の有効剤と共に連続的に、同時に、又は順次投与することができる。

【0108】

一般に、抗がん剤は、組み合わせて使用する場合に、より効果的となる。特に、併用療法は、主要な毒性、作用機序、及び耐性機序（複数可）の重複を避けるために望ましい。さらに、ほとんどの薬物はまた、最短投薬間隔で、最大耐量で、投与することが望ましい。化学療法薬を組み合わせることの主な利点は、生化学的相互作用を介して、付加的効果又は可能な相乗効果を促進し、また、他の場合では、単剤による初回化学療法に反応したであろう初期腫瘍細胞における耐性の出現が減少する可能性もある。薬物の組合せを選択する際に生化学的相互作用を利用する一例は、ロイコボリンの投与により示され、5-フルオロウラシルの活性細胞内代謝物とその標的であるチミジル酸生成酵素との結合を増大させて、その細胞障害効果を増大させるものである。

【0109】

がん及び白血病の現在の治療では、多くの組合せが使用されている。医療行為のより広範な概説は、E. E. Vokes及びH. M. Golomb編、Springer出版の「Oncologic Therapies」に見出すことができる。

【0110】

有益な組合せは、最初に特定のがんの治療又はそのがん由来する細胞株において有用であると知られているか、有用であると思われる薬剤と共に試験化合物の増殖阻害活性を研究することにより提示されることがある。この手順はまた、薬剤の投与順序、すなわち、その前に、それと同時に、又はその後、を決定するのに使用することができる。このようなスケジューリングは、本明細書で同定するすべての周期作用薬の特徴であり得る。

【0111】

本発明をさらに、以下の非限定的な実施例を用いて例示する。

【実施例】

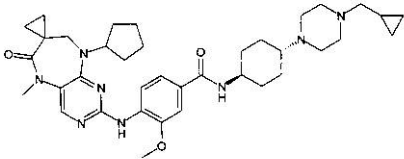
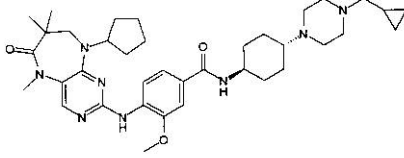
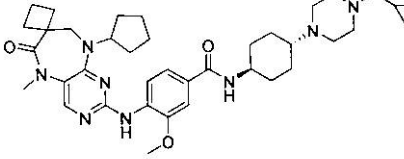
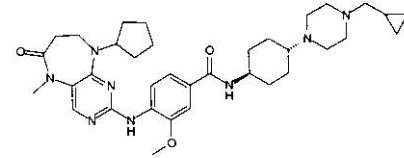
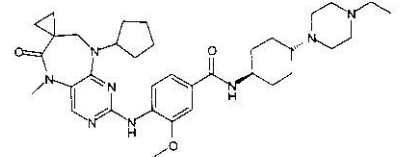
【0112】

化合物調製

本明細書に記載し、以下に示す実施例A1～A15などの式（I）の化合物を、国際特許出願公開第2009040566号パンフレット（Cyclacel Limited社）に記載の方法に従って調製した。

【0113】

【表 2】

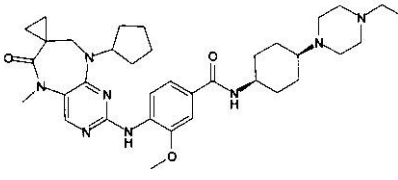
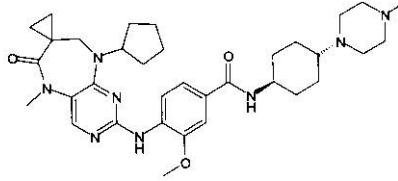
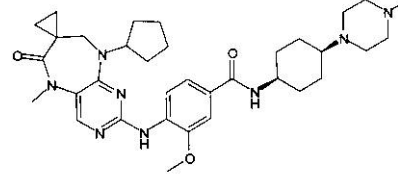
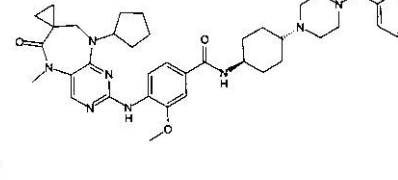
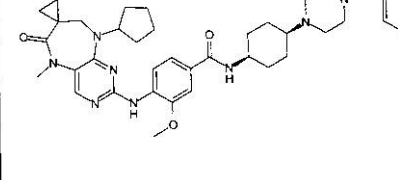
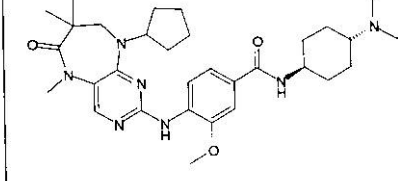
	名称	
A1	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	
A2	4-(9'-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	
A3	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロブタン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	
A4	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	
A5	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	

10

20

30

40

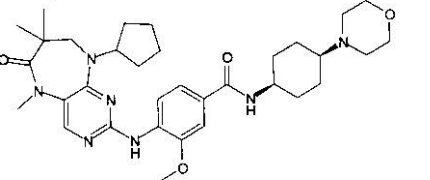
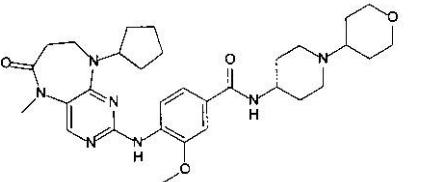
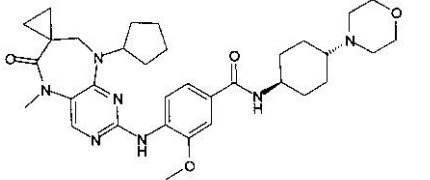
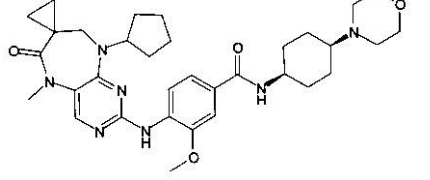
A6	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((cis)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	
A7	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((trans)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	
A8	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-N-((cis)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-3-メトキシベンズアミド	
A9	N-((trans)-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシベンズアミド	
A10	N-((cis)-4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)-4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシベンズアミド	
A11	4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((trans)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド	

10

20

30

40

A12	4-(9-シクロペンチル-5,7,7-トリメチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((cis)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド	
A13	4-(9-シクロペンチル-5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン-2-イルアミノ)-3-メトキシ-N-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-ベンズアミド	
A14	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((trans)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド	
A15	4-(9'-シクロペンチル-5'-メチル-6'-オキソ-5',6',8',9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1,7'-ピリミド[4,5-b][1,4]ジアゼピン]-2'-イルアミノ)-3-メトキシ-N-((cis)-4-モルホリノシクロヘキシル)ベンズアミド	

10

20

【0114】

細胞株

P1k1阻害剤への腫瘍感受性を、食道(OE)細胞株のパネルで研究した。使用した細胞株は、良性Barrett腺癌(CPA)、2種のBarrett腺癌(OE19及びOE33;Sigma Aldrich社)、及び2種の食道扁平上皮癌細胞株(OE21、EACC;及びKYSE-410、EACC)であった。p53変異及び機能状態を、下記の表に示している。

30

【0115】

【表 3】

表 1 : OE 細胞株の p 5 3 変異及び機能状態

特性	CPA	KYSE-410	OE21	OE33	OE19
タイプ	良性 Barrett's	ESCC	ESCC	BAC	BAC
TP53 変異	WT	c.1009C>T	c.269C>T c.270delC	c.404G>A	c.929dupA
p53アミノ 酸変化	Nil	R337C	S90fs31X	C135Y	N310K フレーム
p53機能	有	有	無	無	有

【0116】

さらに、P1k1阻害剤への感受性を、肺（NCI-H1944及びNCI-H2122、ATCC）、結腸直腸（HCT116及びColo205、ECACC）、乳（MCF7、ECACC、MCF10A、ATCC、及びMDA-MB231、ECACC）、前立腺（PC3、ECACC、及びDU-145、ATCC）、白血病（HEL、DSMZ、及びHL-60、ECACC）において研究した。

【0117】

P1k1阻害剤の抗増殖効果

P1k1阻害剤の抗増殖効果を、96ウェルフォーマット薬物ウォッシュアウト／アウトグロースアッセイにおいて研究した。細胞を96ウェルプレートにおいて1.5～2.5×10³細胞／ウェルで播種し、37℃、5%CO₂で一晩インキュベートし、その後、一連の濃度の異なるP1k1阻害剤を各々添加した。細胞を、3～24時間の範囲の様々な期間で化合物と共にインキュベートした。次いで、化合物を含有している培地を細胞から除去し、アッセイ終了まで薬物不含培地と置き換えた。6日目に、製造業者の使用説明書に従い、標準レサズリンベースアッセイを使用して、細胞生存率を評価した（Alamar Blue、AbD Serotec、Oxford、UK）。IC50値は、IDBSソフトウェアを使用して決定した。

【0118】

薬物の血漿中濃度の測定

血漿中濃度は、以下の方法に基づく標準LC-MS/MS分析を使用して測定する。較正及び対照試料は、化合物を含むメタノール/DMSA（50/50 v/v）の500 µg/mL溶液から以下のように調製する。このストック溶液を使用して、濃度200 ng/mL～500,000 ng/mLの、試験項目の希釈標準溶液を調製する。溶液をメタノールで希釈し、使用しない場合はガラス製バイアル中で+4℃で保存する。標準溶液を使用して、対照血漿における較正標準を調製し、最終濃度を血漿100 µl当たり10 ng/mL～5000 ng/mLにする。これらの標準を分析初日に調製し、必要に応じて各分析時に再調製する。内部標準をメタノール/DMSA（50/50 v/v）に溶解させ、標準溶液ではアセトニトリルで1 µg/mLに希釈する。

【0119】

血漿試料を以下の方法で抽出する。各較正、品質管理、及び被検試料50 µlを96ウェルマイクロタイター（microtitre）プレートに移動させる。ダブルブランクを除いた全試料に、1 µg/mLのアセトニトリル中内部標準溶液200 µlを添加する。アセトニトリル200 µlをダブルブランクに添加する。試料を短時間渦動混合し、2128 g

で30分間遠心分離機にかける。回収可能な上清をマイクロタイタープレートの適切なウェルに移動させ、抽出物を約40℃のガス温度の酸素不含窒素で蒸発させる。抽出物を移動相200μLで再構成し、十分に混合する。プレートをシリコンベースの予め穴を開けたウェブシールで封止し、LC-MS/MS分析に使用する。

【0120】

LC-MS/MS分析

LC-MS/MS分析を、以下のクロマトグラフィー条件を使用して行うことができる。

分析カラム：XBridge C₁₈ 50×3mm；2.5μm (Waters Corporation社)

カラム温度：周囲温度

接続管材：PEEK

移動相：10mMの酢酸アンモニウムpH10／メタノール（35／65v／v）

流速：0.3ml／分

注入量：10μl

ループサイズ：20μl

オートサンプラー洗浄液：メタノール／イソプロパノール／アセトン／TFA（40／30／30／0.5 v／v／v／v）

ラック温度：+6℃

【0121】

タンデム質量分析

インターフェース：エレクトロスプレープローブを備えたZスプレーインターフェース

方式：MRM（多重反応モニタリング）

極性：陽極

実行時間：5分

ドウェル時間：0.08秒／遷移

Q1及びQ3分解能：ユニット

毛管電圧：3.5kV

脱溶媒温度：450℃

脱溶媒ガス流（L／時間）：約600L／時間

ソース温度：140℃

コーンガス流（L／時間）：約60L／時間

【0122】

試薬、化学物質、及び溶媒

酢酸アンモニウム：保証グレード

アセトニトリル：HPLCグレード

ジメチルスルホキシド（suphoxide）：保証グレード

水：Milli-Q+ 脱イオン

【0123】

分析機器

オートサンプラー：モデル2777 (Waters/Micromass Corporation社)

デガッサー：モデルAF (Waters/Micromass Corporation社)

HPLCポンプ：モデル1525 (Waters/Micromass Corporation社)

質量分析計：Quattro Premier (Waters/Micromass Corporation社)

【0124】

ディスポーザブル用品

ピペット Microman (Gilson社)

12チャンネル (Rainin社)

分析用天秤 AT261 (Mettler Toledo社)

遠心分離機 Micro Centrifuge 2-16 (Sigma社)

ボルテックスミキサー Clifton Cyclone (Clifton社)

10

20

30

40

50

浄水器 MilliQ+ (Waters社)

【0125】

同等仕様の代替試薬、機器、実験装置、及びディスポーザブル用品を使用してもよい。

【0126】

試薬調製

移動相及び再構成溶媒

HPLCグレードのメタノール650mlを1000mlのDuranボトルに移動させ、10mMの酢酸アンモニウムpH10を350ml添加し、十分に混合する。使用前に10分間超音波処理する。

【0127】

メタノール／水／ギ酸 50／50／0.1 (オートインジェクタ洗浄液)

HPLCグレードのメタノール500mlをMilliQ+脱イオン水500mlに移動させ、ギ酸1mlを添加する。十分に混合する。使用前に10分間超音波処理する。

【0128】

結果

ピリミドジアゼピノン化合物は、BAC及びESCC細胞株の増殖を良性OE細胞株より強力に阻害した。特に、化合物A1、A7、及びA13は、BAC及びESCC細胞株の増殖を良性OE細胞株より少なくとも10倍強力に阻害した。6時間の処理が、がん細胞株と非がん細胞株との間に最大の差をもたらした。化合物BI2536は、すべての時点でがん細胞株と良性細胞株との間にほとんど又はまったく差を示さなかった。ピリミド

【0129】

これまでに調査された臨床上のPlk1阻害剤は、非常に小さな治療域を示していた。最も一般には、これらの薬剤に関する用量制限毒性及び有害事象は、グレード3/4の好中球減少症及び発熱性好中球減少症、血小板減少症、並びに貧血であり、これらは急速に増殖する血液細胞の阻害と関係がある。より良い治療域を実現するには、感受性がん細胞と正常な増殖細胞との間の区別を可能にする高度に制御された短期治療が必要である。Plk1阻害剤の長い消失半減期は不利である。競合する臨床上の分子は、比較的長い半減期を有する：GSK461364；9～13時間 (Olmos D et al., Phase I study of GSK461364, a specific and competitive polo-like kinase 1 inhibitor in patients with advanced solid tumors. 2011, Clin Cancer Res, 17, 3420;)、BI2536；25時間超 (Gandhi L et al., An open label phase II trial of the Plk1 inhibitor BI2536 in patients with sensitive relapse small cell lung cancer; 2009 ASCO Annual Meeting, Abstract 8108;)、BI6727；約110時間 (Gil T et al. Final analysis of a phase I single dose-escalation study of the novel polo-like kinase inhibitor BI6727 in patients with advanced solid tumors; 2010 ASCO Annual Meeting, Abstract 3061;)、MK1496；25～47時間 (Doi T et al. A first-in-human phase I dose-escalation study of MK-1496, first-in-class orally available novel Plk1 inhibitor, in patients with advanced solid tumors; 2011 ASCO Annual Meeting. Abstracts 3012;)。マウスPKデータ (表2) に基づいて、ピリミドジアゼピノンPlk1阻害剤は、ヒトにおいて有意により短い半減期を有し、それにより必要とされる短期治療が可能になることが期待される。

【0130】

10

20

30

40

【表 4】

表 2：本発明の選択化合物並びに従来技術の化合物 B I 6 7 2 7 (Rudolph D e t al. BI6727, a polo-like kinase inhibitor with improved pharmacokinetic profile and broad antitumor activity; 2009, Clin Cancer Res, 15:3094) のマウス P K データ

パラメーター	単位	化合物 A13	化合物 A1	化合物 A7	BI6727*
用量	mg/kg	1	1	1	35
HL_ラムダ_z	時間	0.78	2.89	1.97	46
Cmax	ng/ml	405	478	453	4390
AUCall	時間*ng/ml	164	631	377	
Vz_obs	ml/kg	6713	5304	6937	7600
Cl_obs	ml/時間/kg	5988	1273	2445	600

【 0 1 3 1 】

本発明の範囲及び趣旨から逸脱しない、本発明の記載態様の様々な改変形態及び変更形態は、当分野の技術者には明らかであろう。本発明を特定の好ましい実施形態に関して説明してきたが、特許請求の範囲に記載した本発明は、こうした特定の実施形態に不当に限定されるべきではないことを理解されたい。実際に、関連分野の当業者にとって明らかである本発明を実施するための記載された方式の様々な改変は、以下の特許請求の範囲内にあることが意図されている。

【 0 1 3 2 】

参考文献

1. Petronczki et al., Curr Opin Cell Biol 2008 Dec; 20(6):650-60;
2. Petronczki et al., Dev. Cell 2008 May; 14(5):646-59;
3. Kanaji et al., Oncology, 2006; 70(2):126-33;
4. Spankuch et al., Oncogene, 2007 Aug 23; 26(39):5793-807;
5. Schoffski et al., Eur J Cancer, 2012, Jan; 48(2); 179-86;
6. Degenhardt et al, Clin Exp Metastasis. 2011 Dec;28(8):899-908;
7. Olmos D et al., Phase I study of GSK461364, a specific and competitive polo-like kinase 1 inhibitor in patients with advanced solid tumors. 2011, Clin Cancer Res, 17, 3420;
8. Gandhi L et al., An open label phase II trial of the Plkl inhibitor BI2536 in patients with sensitive relapse small cell lung cancer; 2009 ASCO Annual Meeting, Abstract 8108;
9. Gil T et al. Final analysis of a phase I single dose-escalation study of the novel polo-like kinase inhibitor BI6727 in patients with advanced solid tumors; 2010 ASCO Annual Meeting, Abstract 3061;
10. Doi T et al. A first-in-human phase I dose-escalation study of MK-1496, first-in-class orally available novel Plkl inhibitor, in patients with advanced solid tumors; 2011 ASCO Annual Meeting. Abstracts 3012;
11. Rudolph D et al. BI6727, a polo-like kinase inhibitor with improved pharmacokinetic profile and broad antitumor activity; 2009, Clin Cancer Res, 15:3094.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2013/050816

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K31/5513 A61K31/551
 ADD. A61P35/00

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, 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 2009/040556 A1 (CYCLACEL LTD [GB]; HOLICK JONATHAN JAMES [GB]; JONES STUART DONALD [G] 2 April 2009 (2009-04-02) page 10, lines 2-8 page 29, lines 20-24 page 39, lines 6-12 pages 89-112; compounds 371-391 -----	1-33
X	WO 2008/003958 A2 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; HALSALL CHRISTOPHER THOM) 10 January 2008 (2008-01-10) claims 1, 39, 45 -----	1-21, 26-33

☐ 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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2013

Date of mailing of the international search report

11/06/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Collins, Sally

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2013/050816

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009040556 A1	A1	02-04-2009	CA 2700979 A1	02-04-2009
			CN 101878216 A	03-11-2010
			EP 2205603 A1	14-07-2010
			JP 2010540509 A	24-12-2010
			RU 2010116759 A	10-11-2011
			US 2011046093 A1	24-02-2011
			WO 2009040556 A1	02-04-2009

WO 2008003958 A2	A2	10-01-2008	AR 061850 A1	24-09-2008
			AU 2007270931 A1	10-01-2008
			BR PI0714045 A2	11-12-2012
			CA 2656936 A1	10-01-2008
			CL 19732007 A1	04-04-2008
			CN 101511836 A	19-08-2009
			EC SP099044 A	27-02-2009
			EP 2046793 A2	15-04-2009
			JP 2009542613 A	03-12-2009
			KR 20090038895 A	21-04-2009
			RU 2009103810 A	20-08-2010
			TW 200808325 A	16-02-2008
			US 2008009482 A1	10-01-2008
			UY 30472 A1	29-02-2008
			WO 2008003958 A2	10-01-2008
			ZA 200900073 A	30-06-2010

フロントページの続き

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

(74)代理人 100131093

弁理士 堀内 真

(74)代理人 100150902

弁理士 山内 正子

(74)代理人 100177714

弁理士 藤本 昌平

(74)代理人 100141391

弁理士 園元 修一

(74)代理人 100198074

弁理士 山村 昭裕

(72)発明者 デイヴィス スーザン

イギリス国 アンガス ディーディー2 5アールティアー リフ カーククロフトブレイ7

(72)発明者 ゼレヴァ ダニエラ

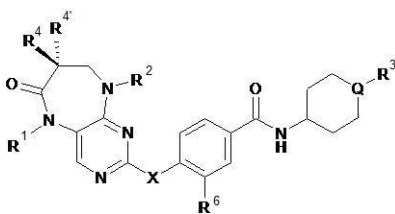
イギリス国 ファイフ ディーディー6 8エヌアール ニューポートオンテイ ウェストエーカー
ースドライブ28

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB11 MA01 MA04 MA66 NA05 NA10 ZB26 ZC20

【要約の続き】

約1 μ Mの血漿中濃度を最大約6時間の期間維持する；又は(iii)約500 nM以下の最高血漿中濃度(C_{max})を約6時間以内の期間に実現する；又は(iv)約200 nM以下の最高血漿中濃度(C_{max})を約16時間以内の期間に実現する；又は(v)約0.5 μ M～約1 μ Mの最高血漿中濃度(C_{max})を約6時間以内の実現する。
さらなる請求項は、この投与レジメンに基づいた治療方法、及びそれに関係するキットに関する。

【化1】



(I)