

(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2013-511526

(P2013-511526A)

(43) 公表日 平成25年4月4日 (2013. 4. 4)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 44 頁)

(21) 出願番号	特願2012-539987 (P2012-539987)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成22年11月17日 (2010. 11. 17)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成24年7月13日 (2012. 7. 13)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/056942		3 5
(87) 国際公開番号	W02011/062939	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成23年5月26日 (2011. 5. 26)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/262, 342	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成21年11月18日 (2009. 11. 18)		弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100104282
(31) 優先権主張番号	61/292, 032		弁理士 鈴木 康仁
(32) 優先日	平成22年1月4日 (2010. 1. 4)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形腫瘍及びその他の悪性腫瘍を治療するための方法及び組成物

(57) 【要約】

癌治療のための、m T O R 及び下流エフェクターのキナーゼ阻害物質、並びにヘッジホッグ経路阻害物質の併用。

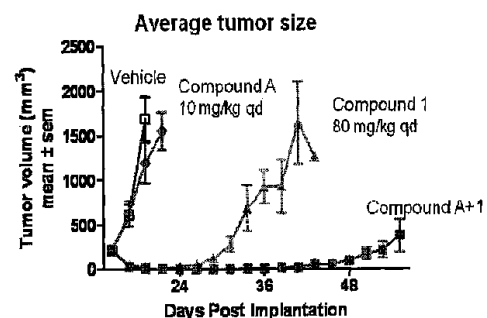


Figure 1

【特許請求の範囲】

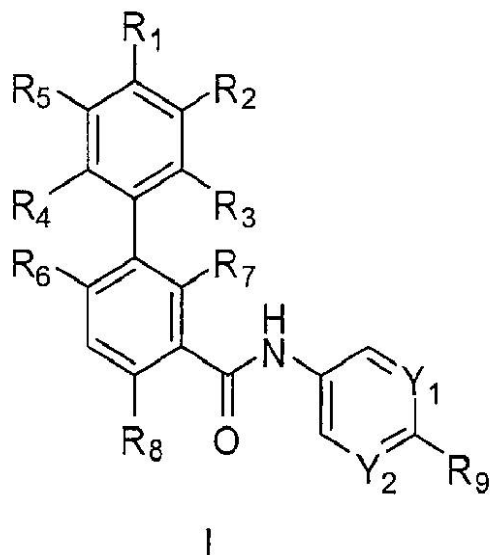
【請求項 1】

S m o o t h e n e d 阻害物質である第 1 の薬剤と、m T O R 阻害物質である第 2 の薬剤と

を含む複合物であって、

前記第 1 の薬剤が、式 I の化合物

【化 1 2】



10

20

[式中、

Y_1 及び Y_2 は、N 及び CR_{10} から独立に選択され； R_{10} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-6} アルコキシ、及び $-OXNR_{10a}R_{10b}$ から選択され； R_{10a} 及び R_{10b} は、水素及び C_{1-6} アルキルから独立に選択され、

R_1 は、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、ジメチルアミノ、 C_{1-6} アルキル - スルファニル、及び任意選択的に最大 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換された C_{3-8} ヘテロシクロアルキルから選択され、

R_2 及び R_5 は、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-6} アルコキシ、及びジメチルアミノから独立に選択され、

R_3 及び R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ及びハロゲン置換 C_{1-6} アルコキシから独立に選択され、又は R_1 と R_2 若しくは R_1 と R_5 のいずれかが、これらの両方が付加したフェニルと共に、 C_{5-10} のヘテロアリールを形成し、

R_6 及び R_7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲン置換 C_{1-6} アルコキシから独立に選択されるが、但し、 R_6 及び R_7 は両方共に水素ではなく、

R_8 は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲン置換 C_{1-6} アルコキシから選択され、

R_9 は、 $-S(O)_2R_{11}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-OR_{11}$ 、 $-NR_{12a}R_{12b}$ 、及び $-R_{11}$ から選択され； R_{11} は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され； R_{12a} 及び R_{12b} は、 C_{1-6} アルキル及びヒドロキシ置換 C_{1-6} アルキルから独立に選択され、

R_9 の前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは

30

40

50

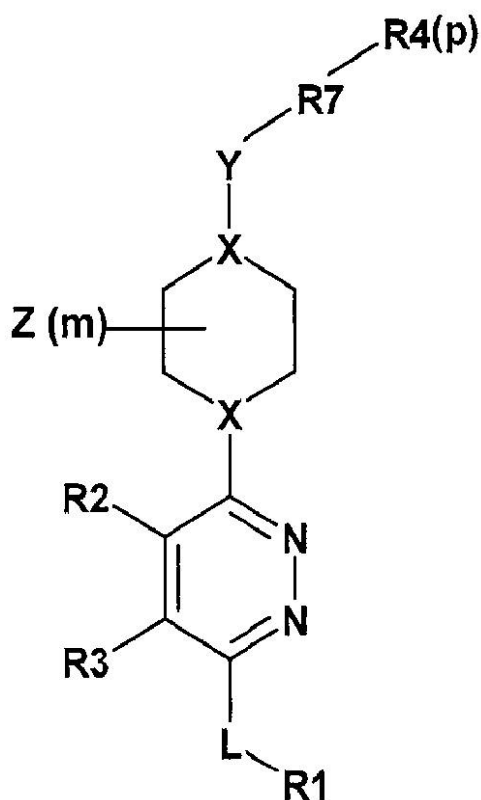
、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_6 \sim 10$ アリール - $C_0 \sim 4$ アルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール - $C_0 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルから独立に選択された 1 個 ~ 3 個の基で任意選択的に置換可能であり、

R_9 の前記アリール - アルキル置換基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、及びメチル - ピペラジニルから独立に選択される 1 個 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される]、若しくはその薬学的に許容される塩、

又は、

式 I I の化合物

【化 13】



(II)

及びその薬学的に許容される塩

[式中、

R_1 は、置換されていなくても置換されていてもよい、 $C_6 \sim 14$ アリール基、又は 5 ~ 14 員ヘテロアリール基であり、

R_2 及び R_3 は、独立に $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルキル OH であり、又は R_2 及び R_3 は閉環した $C_3 \sim 14$ シクロアルキル基を形成し、

L は、単結合、 $C_1 \sim 8$ アルキレン、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_9-$ 、 $-C_1 \sim 8$ アルキル OH -、 $-C_1 \sim 8$ ハロアルキル -、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、又は $-O-$ であり、

X 及び W は、独立に N 又は CR5 であり、及び X 又は W の少なくとも 1 つは N であり、

R_7 は $C_6 \sim 14$ アリール基、5 ~ 14 員ヘテロアリール基、又は 3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基であり、

R_4 は、置換されていても置換されていなくてもよい $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_3 \sim 14$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 14$ アリール基、5 ~ 14 員ヘテロアリール

基、3～14員シクロヘテロアルキル基、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、ハロゲン、 NR_6R_8 、 $C(O)OR_6$ 、 $C(O)NR_6R_8$ 、 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル、ホルミル、アルコシカルボニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルOH、 $C(O)R_6$ 、 SO_2R_6 、 $C(O)NHC_1 \sim 8$ アルキル R_6 、 NR_6R_8 、 $SO_2NR_6R_8$ 、 OCF_3 、 $NHC(O)R_6$ 、 $CH_2OC(O)NR_6R_8$ 、 $CH_2NR_6R_8$ 、 $NHC(O)OR_6$ 、 $NHC(O)NR_6R_8$ 、 $CH_2NH SO_2R_6$ 、 $CH_2NHC(O)OR_6$ 、 $OC(O)R_6$ 、又は $NHC(O)R_6$ であり、

Zは、 $C_1 \sim 8$ アルキル、CN、OH、又はハロゲンであり、

m及びpは独立に0～3であり、

Yは、単結合、 $C_1 \sim 8$ アルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CH(OH)-$ 、又は $-C(O)NR_{10}$ であり、

10

R_5 は、H、ハロゲン、CN、低級アルキル、OH、 OCH_3 、又は OCF_3 であり、

R_1 は、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_6 \sim 14$ アリール基、 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、ハロゲン、 NH_2 、CN、 OCF_3 、OH、 $C(O)NR_6R_8$ 、 $C(O)R_6$ 、 NR_6R_8 、 $NHC(O)R_6$ 、 SO_2R_6 、 $SO_2NR_6R_8$ のうちの1つ又は複数により置換可能であり、

R_9 及び R_{10} は、独立に $C_1 \sim 8$ アルキル又はHであり、

R_6 及び R_8 は、独立にH、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_3 \sim 14$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 14$ アリール基、5～14員ヘテロアリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 8$ アルキルOH、 $C_1 \sim 8$ アルコキシであり、又は1つの原子上の2つの R_6 はヘテロ原子を含む環を形成することができ、

20

R_4 、 R_6 、及び R_8 は、置換されていなくてもよいし、または $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_3 \sim 14$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 14$ アリール基、5～14員ヘテロアリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、 $C_1 \sim 8$ アルキルOH、OH、オキソ、 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル、カルボキシ $C_1 \sim 8$ アルキル、又は $SO_2C_1 \sim 8$ アルキル、ハロゲン、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、のうちの1つ又は複数により置換されていてもよい]、若しくはその薬学的に許容される塩である、前記複合物。

【請求項2】

前記第1の薬剤が、2-メチル-4'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-3-カルボン酸[6-(cis-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド、又はその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の複合物。

30

【請求項3】

前記第1の薬剤が、2-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール、又はその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の複合物。

【請求項4】

前記第2の薬剤が、mTORC1複合体に対して活性なmTORアロステリック阻害物質、又はmTORC1複合体及びmTORC2複合体に対して活性なATP競合的mTOR阻害物質である、請求項1に記載の複合物。

40

【請求項5】

前記第2の薬剤が、AY-22989、エベロリムス、CCI-779、AP-23573、MK-8669、AZD-8055、Ku-0063794、OSI-027、WYE-125132からなる群より選択される、請求項1に記載の複合物。

【請求項6】

前記第2の薬剤が、エベロリムスである、請求項5に記載の複合物。

【請求項7】

前記第1の薬剤が、2-メチル-4'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-3-カルボン酸[6-(cis-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド、又はその薬学的に許容される塩である、請求項6に記載の複合物。

50

【請求項 8】

前記第 1 の薬剤が、2 - [(R) - 4 - (6 - ベンジル - 4 , 5 - ジメチル - ピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ピピラジニル - 5 ' - イル] - プロパン - 2 - オール、又はその薬学的に許容される塩である、請求項 6 に記載の複合物。

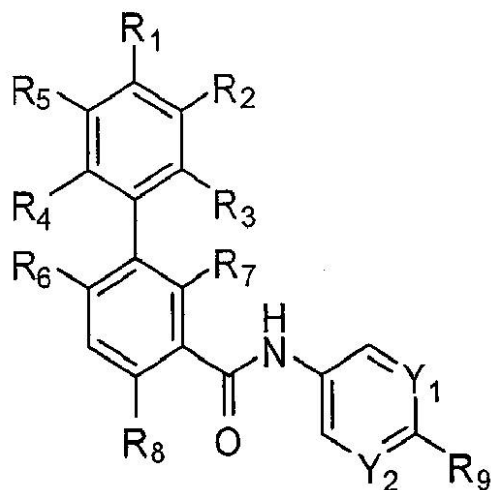
【請求項 9】

S m o o t h e n e d 阻害物質である第 1 の薬剤と、m T O R 阻害物質である第 2 の薬剤とを含む医薬組成物であって、

第 1 の薬剤が式 I の化合物

【化 1 4】

10



20

I

[式中、

Y₁ 及び Y₂ は、N 及び C R₁₀ から独立に選択され；R₁₀ は、水素、ハロゲン、C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルコキシ、及び - O X N R_{10a} R_{10b} から選択され；R_{10a} 及び R_{10b} は、水素及び C₁ ~ 6 アルキルから独立に選択され、

30

R₁ は、シアノ、ハロゲン、C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルコキシ、C₆ ~ 10 アリール、ジメチルアミノ、C₁ ~ 6 アルキル - スルファニル、及び任意選択的に最大 2 個の C₁ ~ 6 アルキル基で置換された C₃ ~ 8 ヘテロシクロアルキルから選択され、

R₂ 及び R₅ は、水素、シアノ、ハロゲン、C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルコキシ、及びジメチルアミノから独立に選択され、

R₃ 及び R₄ は、水素、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ及びハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルコキシから独立に選択され、又は R₁ と R₂ 若しくは R₁ と R₅ のいずれかが、これらの両方が付加したフェニルと共に、C₅ ~ 10 のヘテロアリールを形成し、

40

R₆ 及び R₇ は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、及びハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルコキシから独立に選択されるが、但し、R₆ 及び R₇ は両方共に水素ではなく、

R₈ は、水素、ハロゲン、C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、及びハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルコキシから選択され、

R₉ は、- S (O)₂ R₁₁、- C (O) R₁₁、- O R₁₁、- N R_{12a} R_{12b}、及び - R₁₁ から選択され；R₁₁ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され；R_{12a} 及び R_{12b} は、C₁ ~ 6 アルキル及

50

びヒドロキシ置換 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され、

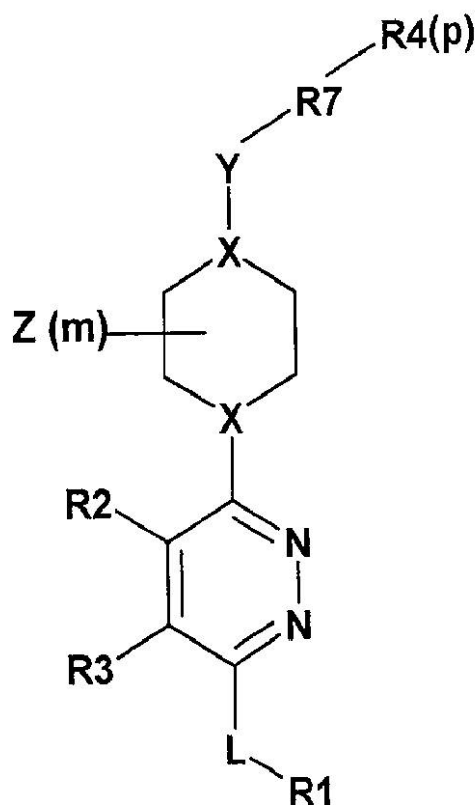
R_9 の前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_6 \sim 10$ アリール - $C_0 \sim 4$ アルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール - $C_0 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 12$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルから独立に選択された 1 個 ~ 3 個の基で任意選択的に置換可能であり、

R_9 の前記アリール - アルキル置換基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ハロゲン置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、及びメチル - ピペラジニルから独立に選択される 1 個 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される]、若しくはその薬学的に許容される塩、

又は、

式 I I の化合物

【化 1 5】



(II)

及びその薬学的に許容される塩

[式中、

R_1 は、置換されていなくても置換されていてよい、 $C_6 \sim 14$ アリール基、又は 5 ~ 14 員ヘテロアリール基であり、

R_2 及び R_3 は、独立に $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_1 \sim 8$ アルキル OH であり、又は R_2 及び R_3 は閉環した $C_3 \sim 14$ シクロアルキル基を形成し、

L は、単結合、 $C_1 \sim 8$ アルキレン、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR_9-$ 、 $-C_1 \sim 8$ アルキル OH -、 $-C_1 \sim 8$ ハロアルキル -、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、又は $-O-$ であり、

X 及び W は、独立に N 又は CR5 であり、及び X 又は W の少なくとも 1 つは N であり、

R_7 は、 $C_6 \sim 14$ アリール基、5 ~ 14 員ヘテロアリール基、又は 3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基であり、

10

20

30

40

50

R 4 は、置換されていても置換されていなくてもよい C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、C₃ ~ 14 シクロアルキル、C₆ ~ 14 アリール基、5 ~ 14 員ヘテロアリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、C₁ ~ 8 アルコキシ、ハロゲン、NR₆R₈、C(O)OR₆、C(O)NR₆R₈、C₁ ~ 8 ハロアルキル、ホルミル、アルコキシカルボニル、C₁ ~ 8 アルキルOH、C(O)R₆、SO₂R₆、C(O)NHC₁ ~ 8 アルキルR₆、NR₆R₈、SO₂NR₆R₈、OCF₃、NHC(O)R₆、CH₂OC(O)NR₆R₈、CH₂NR₆R₈、NHC(O)OR₆、NHC(O)NR₆R₈、CH₂NHSO₂R₆、CH₂NHC(O)OR₆、OC(O)R₆、又はNHC(O)R₆であり、

Z は、C₁ ~ 8 アルキル、CN、OH、又はハロゲンであり、

m 及び p は独立に 0 ~ 3 であり、

Y は、単結合、C₁ ~ 8 アルキレン、-C(O)-、-C(O)O-、-CH(OH)-、又は-C(O)NR₁₀であり、

R 5 は、H、ハロゲン、CN、低級アルキル、OH、OCH₃、又はOCF₃であり、

R 1 は、C₁ ~ 8 アルキル、C₆ ~ 14 アリール基、C₁ ~ 8 ハロアルキル、C₁ ~ 8 アルコキシ、ハロゲン、NH₂、CN、OCF₃、OH、C(O)NR₆R₈、C(O)R₆、NR₆R₈、NHC(O)R₆、SO₂R₆、SO₂NR₆R₈のうちの1つ又は複数により置換可能であり、

R 9 及び R 10 は、独立に C₁ ~ 8 アルキル又はHであり、

R 6 及び R 8 は、独立にH、C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、C₃ ~ 14 シクロアルキル、C₆ ~ 14 アリール基、5 ~ 14 員ヘテロアリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、C₁ ~ 8 ハロアルキル、C₁ ~ 8 アルキルOH、C₁ ~ 8 アルコキシであり、又は1つの原子上の2つのR 6 はヘテロ原子を含む環を形成することができ、

R 4、R 6、及び R 8 は、置換されていなくてもよいし、またはC₁ ~ 8 アルキル、C₃ ~ 14 シクロアルキル、C₆ ~ 14 アリール基、5 ~ 14 員ヘテロアリール基、3 ~ 14 員シクロヘテロアルキル基、C₁ ~ 8 アルキルOH、OH、オキソ、C₁ ~ 8 ハロアルキル、カルボキシC₁ ~ 8 アルキル、又はSO₂C₁ ~ 8 アルキル、ハロゲン、-OCH₃、-OCF₃、-OH、-NH₂のうちの1つ又は複数により置換されていてもよい]、又はその薬学的に許容される塩である、前記医薬組成物。

【請求項 10】

前記第2の薬剤が、AY-22989、エベロリムス、CCI-779、AP-23573、MK-8669、AZD-8055、Ku-0063794、OSI-027、WYE-125132からなる群より選択される、請求項1に記載の複合物。

【請求項 11】

前記第2の薬剤が、エベロリムスである、請求項10に記載の組成物。

【請求項 12】

前記第1の薬剤が、2-メチル-4'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-3-カルボン酸[6-(cis-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド、又はその薬学的に許容される塩である、請求項11に記載の組成物。

【請求項 13】

前記第1の薬剤が、2-[(R)-4-(6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピラジニル-5'-イル]-プロパン-2-オール、又はその薬学的に許容される塩である、請求項11に記載の組成物。

【請求項 14】

ヘッジホッグ経路又はmTORに関連する癌を治療する薬物を製造するための、請求項1から8のいずれか一項に記載の複合物の使用。

【請求項 15】

前記癌が、髄芽細胞腫である、請求項14に記載の使用。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

技術分野

固形腫瘍及び造血器悪性腫瘍を治療するためのmTOR阻害物質及びヘッジホッグ経路阻害物質の組合せ。

【背景技術】

【0002】

ヘッジホッグシグナル伝達経路が、当技術分野において記載されている（例えば、Nybakkenら、Curr. Opin. Genet. Dev. 2002年、第12巻：503～511頁；及びLumら、Science 2003年、第299巻：2039～2045頁を参照）。簡潔には、ヘッジホッグリガンドが存在しない場合には、膜貫通受容体であるPatched (Ptch)は、Smoothened (スムーズド、Smo)に結合し、そしてSmoの機能をブロックする。この阻害はリガンドの存在下で軽減され、これはSmoが、シグナル伝達カスケードを開始するのを可能にし、その結果、転写因子であるGli3が、細胞質タンパク質であるfused (Fu)及びFusedのサブレッサー (SuFu)から放出される。不活性な状態では、SuFuは、Gli3が核に移行するのを阻止する。活性な状態では、Fuは、SuFuを阻害し、Gli3が放出される。Gliタンパク質は核内に移行し、そして標的遺伝子の転写を制御する。

10

20

【0003】

通常は、Hhシグナル伝達は、細胞の増殖、分化、及び胚のパターン形成期間中、厳密に制御されている。しかし、例えば経路を恒常的に活性化させる突然変異により、ヘッジホッグシグナル伝達経路が異常に活性化されると、病理学的な結果を有し得る。例として、Patchedの機能喪失型突然変異が、ゴーリン症候群（皮膚癌及び脳腫瘍のリスクが高い遺伝性症候群で、基底細胞母斑症候群 (BCNS) としても知られている）、及び散発性のBCC、及び髄芽細胞腫に認められるが、一方、Smo及びGliの機能獲得型変異は、基底細胞癌、髄芽細胞腫、及び神経膠芽腫と関連している。基底細胞癌 (BCC) は、皮膚癌の最も一般的な形態であり、90,000人を超える米国人が毎年罹患している。

30

【0004】

Hhの恒常的な活性化が、BCC、髄芽細胞腫（最も一般的な小児脳腫瘍）、横紋筋肉腫、膵臓癌、肺小細胞癌、前立腺癌、及び乳癌において、腫瘍形成を促進することが判明している。腫瘍形成において役割を果たしている他、Hhシグナル伝達は、前立腺癌の転移とも関わっている。Hhシグナル伝達は、腫瘍タイプの多くの追加タイプと関係する可能性があり、かかる関連性は、継続して発見されるものと期待され、これは、世界中の多くの癌センターにおいて活発な研究領域をなしている。

【0005】

これらの癌細胞が増殖するには、Hh経路の活性化が必要であり、またHhシグナル伝達経路をブロックすると、多くの場合癌細胞の増殖が阻害される。確かに、Hh拮抗物質のシクロパミン及び抗Gli1 siRNAは、これらの癌細胞の増殖を有効にブロックすることができ、また異種移植モデルで腫瘍サイズを低減することができ、Hh拮抗物質は、単独で又はその他の薬剤と併用してこれらの癌を治療するための新しい化学療法レジメンを提供し得ることを示唆する。Hh拮抗物質シクロパミンは、動物モデルにおいて前立腺癌の転移を抑制することが明らかにされた。

40

【0006】

Smoの恒常的な活性化が癌（例えば、BCC）を引き起こすこと、及びPtchによる阻害に起因してSmoが放出されると、Smoは発癌性となり得るというエビデンスは、かかる障害の治療で用いられる治療薬として、単独使用又は併用するSmo拮抗物質の有用性を示唆する。（Stoneら、（1996年）Nature、第384巻：129頁）。したがって、ヘ

50

ッジホッグシグナル伝達経路の活性を調節する、例えば、S m o 活性を調節する分子が、治療上有用である。

【 0 0 0 7 】

m T O R (哺乳動物におけるラパマイシンの標的) は、細胞の細胞質内に主として認められるキナーゼタンパク質である。これは、細胞増殖、血管形成、及び細胞代謝と関連する多くの生物学的プロセスの中心的な制御因子として働く。m T O R は、リボソームが含まれ、タンパク質合成に関与する細胞の翻訳機構を主に起動、停止することによりその効果を発揮する。m T O R は、いくつかの細胞シグナル伝達経路が集中する重要な細胞内のポイントである。m T O R は、m T O R よりも上流に位置するこれらの経路を経由して伝達される活性化シグナル又は阻害シグナルに反応して、細胞内でその制御機能を果たす。これらの多様なシグナル伝達経路は、様々な増殖因子 (血管内皮増殖因子 (V E G F) 、血小板由来増殖因子 (P D G F) 、上皮増殖因子 (E G F) 、インシュリン様増殖因子 1 (I G F - 1) を含む) 、ホルモン (エストロゲン、プロゲステロン) 、及び栄養 (グルコース、アミノ酸) 又は酸素が存在する又は存在しないことにより活性化される。1 つ又は複数のこれらのシグナル伝達経路は、多くの異なるタイプの癌を有する患者において、異常に活性化されている可能性があり、その結果、無秩序な細胞増殖、腫瘍血管形成、及び異常な細胞代謝を引き起こす。

10

【 発明の概要 】

【 0 0 0 8 】

本発明は、ヘッジホッグシグナル伝達経路を阻害する第 1 の薬剤と、m T O R を阻害する、すなわちm T O R の下流のエフェクター及びm T O R のキナーゼ活性を阻害する第 2 の薬剤とを含む複合物 (combination) を提供する。別の態様では、本発明は、ヘッジホッグシグナル伝達経路を阻害する治療上有効な量の第 1 の薬剤、m T O R 及び下流のエフェクターのキナーゼ活性を阻害する第 2 の薬剤、及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。

20

【 0 0 0 9 】

こうしたことから、ヒト組織内でヘッジホッグ経路が活性化すると、それは疾患、例えば乾癬及び特別なタイプの癌を引き起こす可能性があり、そのような癌として、悪性リンパ腫 (L M) 、多発性骨髄腫 (M M) 、脳、筋肉、及び皮膚の癌、衰弱、髄芽細胞腫、膵臓腺癌、並びに肺小細胞癌が挙げられるが、但し、これらに限定されない。ヘッジホッグシグナル伝達経路の活性化が増強されると、それは、いくつかの疾患の病理及び / 又は症候の原因となる。したがって、ヘッジホッグシグナル伝達経路の活性を調節する分子は、かかる疾患を治療する際に治療薬として有用である。

30

【 0 0 1 0 】

さらに、本発明は、細胞増殖性の障害、特に癌を治療する薬剤を製造する際の、ヘッジホッグシグナル伝達経路を阻害する第 1 の薬剤、並びにm T O R 及び下流のエフェクターのキナーゼ活性を阻害する第 2 の薬剤、又はそれらの薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を含む、治療上有効な量の複合物の使用を提供する。

【 0 0 1 1 】

本発明の上記組成物及び当該組成物を用いる方法では、本発明の組成物中の第 1 の薬剤は、S m o に結合することができ、また本発明の組成物中の第 2 の薬剤は、m T O R のキナーゼ活性の阻害物質 (inhibitor) である。

40

【 0 0 1 2 】

本発明の上記複合物、組成物、及び当該組成物を用いる方法では、本発明の組成物は、細胞又は組織を含む系に投与され得る。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、ヒト患者又は動物対象に投与され得る。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 3 】

【 図 1 】 化合物 A 及び化合物 1 からなる複合物が P t c h + / - H i c + / - 同種異系移植髄芽細胞腫モデルに与える効果を示す図であり、そして腫瘍体積の低下により、当該複

50

合物が、化合物 1 の抗腫瘍活性に対する抵抗性を防止する又は遅延させることを実証する。

【図 2】 Ptch + / - Hic + / - 同種異系移植髄芽細胞腫モデルにおいて化合物 A 及び化合物 1 からなる複合物の効果を、エンドポイントを達成するまでの時間に関して表し、また化合物 1 の抗腫瘍活性に対する抵抗性を防止する又は遅延させることを示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

発明の詳細な説明

本発明は、限定的ではない下記の代表的な例によりさらに例示されるが、かかる例は、本発明を説明するように意図されており、またそれに関する限定であるとはみなされない。

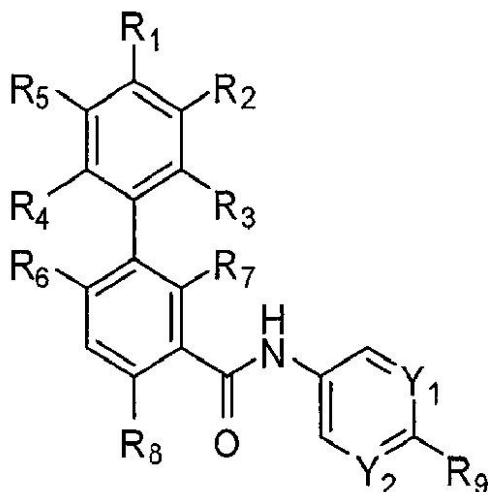
【0015】

式 I の化合物 - Smoothened 阻害物質

1 つの態様では、本発明は、式 I の化合物

【0016】

【化 1】



I

[式中、

Y_1 及び Y_2 は、N 及び CR_{10} から独立に選択され； R_{10} は、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-6} アルコキシ、及び $-OXNR_{10a}R_{10b}$ から選択され； R_{10a} 及び R_{10b} は、水素及び C_{1-6} アルキルから独立に選択され、

R_1 は、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-6} アルコキシ、 C_{6-10} アリール、ジメチルアミノ、 C_{1-6} アルキルスルファニル、及び任意選択的に (optionally) 最大 2 個の C_{1-6} アルキル基で置換された C_{3-8} ヘテロシクロアルキルから選択され、

R_2 及び R_5 は、水素、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン置換 C_{1-6} アルコキシ、及びジメチルアミノから独立に選択され、

R_3 及び R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲン置換 C_{1-6} アルコキシから独立に選択され；又は R_1 と R_2 若しくは R_1 と R_5 のいずれかが、これらの両方が付加したフェニルと共に、 C_{5-10} のヘテロアリールを形成し、

R_6 及び R_7 は、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びハロゲン置換 C_{1-6} アルコキシから独立に選択されるが、但し、 R_6 及び R_7 は両方共に水素ではなく、

R₈ は、水素、ハロゲン、C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、及びハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルコキシから選択され、

R₉ は、- S (O)₂ R₁₁、- C (O) R₁₁、- O R₁₁、- N R_{12a} R_{12b}、及び - R₁₁ から選択され；R₁₁ は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルから選択され；R_{12a} 及び R_{12b} は、C₁ ~ 6 アルキル及びヒドロキシ置換 C₁ ~ 6 アルキルから独立に選択され、

R₉ の前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルコキシ、C₆ ~ 10 アリール - C₀ ~ 4 アルキル、C₅ ~ 10 ヘテロアリール - C₀ ~ 4 アルキル、C₃ ~ 12 シクロアルキル、及び C₃ ~ 8 ヘテロシクロアルキルから独立に選択される 1 個 ~ 3 個の基で任意選択的に置換可能であり、

R₉ の前記アリール - アルキル置換基は、ハロゲン、C₁ ~ 6 アルキル、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、ハロゲン置換 C₁ ~ 6 アルコキシ、及びメチル - ピペラジニルから独立に選択される 1 個 ~ 3 個の基で任意選択的に置換される]、およびその N - オキシド誘導体、プロドラッグ誘導体、保護化誘導体、個別の異性体及び異性体混合物、並びにかかる化合物の薬学的に許容される塩及び溶媒和物（例えば、水和物）を提供する。

【0017】

第 2 の態様では、本発明は、式 I の化合物又は N - オキシド誘導体、その個別の異性体及び異性体混合物；又はその薬学的に許容される塩を、1 つ若しくは複数の適する添加剤と混合して含有する医薬組成物を提供する。

【0018】

式 I の化合物は、ヘッジホッグ経路阻害物質である。好ましい式 I の化合物は、4' - シアノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [4 - (モルホリン - 4 - スルホニル) - フェニル] - アミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [6 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド、4' - シアノ - 2 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - アゼパン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド、4' - メトキシ - 2 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - アゼパン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド、4' - メトキシ - 2 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (4 - シクロヘキシル - フェニル) - アミド、4' - メトキシ - 2 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [6 - (2 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド、4' - ジメチルアミノ - 2 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (4 - シクロヘキシル - フェニル) - アミド、4' - ジメチルアミノ - 2 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミド、6 - クロロ - 4' - ジメチルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - [1 , 4] オキサゼパン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド、6 - クロロ - 4' - ジメチルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド、6 - クロロ - 4' - ジメチルアミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - アゼパン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド、6 - クロロ - 4' - メトキシ - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [6 - (2 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド、6 - クロロ - 4' - メトキシ - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - [1 , 4] オキサゼパン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド、6 - クロロ - 4' - メトキシ - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - アゼパン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド、6 - クロロ - 4' - メトキシ - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド、4' - メトキシ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミド、4' - メトキシ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [6 - (2 - メチル - モルホリン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド、4' - ジメチルアミノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [6 - (2

10

20

30

40

50

50

50

50

- クロロ - 4' - シアノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [6 - (2 , 6 - ジメチル - モル
 ホリン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド、4' - シアノ - 6 - エチル - ビフ
 エニル - 3 - カルボン酸 [6 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - ピリジン
 - 3 - イル] - アミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 { 6 -
 [4 - (3 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリジン - 3 - イル } -
 アミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 { 6 - [4 - (2 - ト
 リフルオロメトキシ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリジン - 3 - イル } - ア
 ミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 { 6 - [4 - (3 - クロ
 ロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリジン - 3 - イル } - アミド、4' - シア
 ノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 { 6 - [4 - (4 - イソブチル - ベンジル) - ピ
 ペラジン - 1 - イル] - ピリジン - 3 - イル } - アミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビ
 フェニル - 3 - カルボン酸 { 6 - [4 - (4 - t e r t - ブチル - ベンジル) - ピ
 ペラジン - 1 - イル] - ピリジン - 3 - イル } - アミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビ
 フェニル - 3 - カルボン酸 { 6 - [4 - (7 - メトキシ - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール
 - 5 - イルメチル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリジン - 3 - イル } - アミド、4' -
 シアノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [6 - (4 - ベンジル - ピペラジン -
 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビフェニル -
 3 - カルボン酸 [6 - (4 - ピリジン - 3 - イルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリ
 ジン - 3 - イル] - アミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 {
 6 - [4 - (4 - ジフルオロメトキシ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリジン
 - 3 - イル } - アミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 { 6 -
 [4 - (4 - シアノ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリジン - 3 - イル } - ア
 ミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [6 - (4 - キノリン -
 5 - イルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド、4' - シア
 ノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [6 - (4 - ピリジン - 4 - イルメチル -
 ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド、4' - シアノ - 6 - メチル -
 ビフェニル - 3 - カルボン酸 [6 - (4 - ピリジン - 2 - イルメチル - ピペラジン - 1 -
 イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 -
 カルボン酸 { 6 - [4 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - ベンジル) - ピペラジン - 1 -
 イル] - ピリジン - 3 - イル } - アミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 -
 カルボン酸 { 6 - [4 - (3 - シアノ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - ピリジン
 - 3 - イル } - アミド、4' - シアノ - 6 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [6 -
 (4 - イソキノリン - 5 - イルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イル]
 - アミド、(R) - 2 - メチル - N - (6 - (2 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イ
 ル) - 4' - (トリフルオロメトキシ) ビフェニル - 3 - カルボキサミド、4' - シアノ
 - 2 - メチル - N - (6 - スルホニルモルホリノピリジン - 3 - イル) ビフェニル - 3 -
 カルボキサミド、(S) - 4' - シアノ - 2 - メチル - N - (6 - (2 - メチルモルホリ
 ノ) ピリジン - 3 - イル) ビフェニル - 3 - カルボキサミド、(R) - 6 - クロロ - N -
 (6 - (2 - メチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル) - 4' - (トリフルオロメトキシ)
 ビフェニル - 3 - カルボキサミド、4' - シアノ - 2 - メチル - N - (6 - スルフィニ
 ルモルホリノピリジン - 3 - イル) ビフェニル - 3 - カルボキサミド、4' - シアノ - N
 - (6 - (ジイソブチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - ビフェニル - 3 - カ
 ルボキサミド、4' - シアノ - N - (2 - ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリ
 ノ) ピリミジン - 5 - イル) - 2 - メチル - ビフェニル - 3 - カルボキサミド、N - (2 -
 ((2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 2 - メチル
 - 4' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - カルボキサミド、N - (2 - ((2 S
 , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリノ) ピリミジン - 5 - イル) - 2 - メチル - 4' -
 (トリフルオロメトキシ) ビフェニル - 3 - カルボキサミド、N - (2 - (ビス (2 - ヒ
 ドロキシエチル) アミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 2 - メチル - 4' - (トリフルオ
 ロメトキシ) ビフェニル - 3 - カルボキサミド、2 - メチル - N - (6 - (テトラヒドロ -

10

20

30

40

50

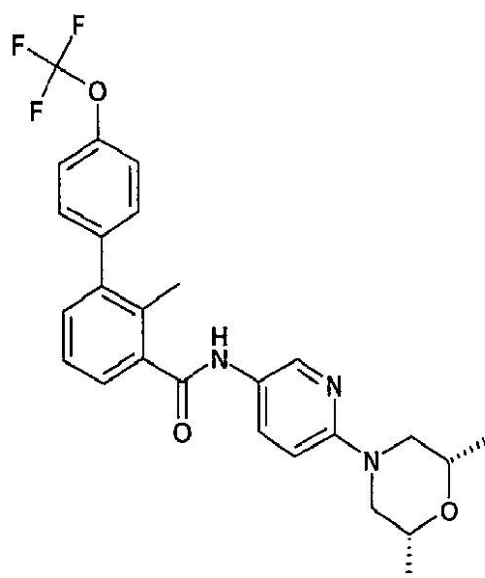
2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) ピリジン - 3 - イル) - 4' - (トリフルオロメトキシ) ピフェニル - 3 - カルボキサミド、N - (5 - クロロ - 6 - ((2 S, 6 R) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4' - (トリフルオロメトキシ) ピフェニル - 3 - カルボキサミド、N - (6 - ((2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチルテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4' - (トリフルオロメトキシ) ピフェニル - 3 - カルボキサミド、N - (6 - (4 - エチルピペラジン - 1 - カルボニル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4' - (トリフルオロメトキシ) ピフェニル - 3 - カルボキサミド、2 - メチル - N - (6 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 4' - (トリフルオロメトキシ) ピフェニル - 3 - カルボキサミド、2 - メチル - N - (6 - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 4' - (トリフルオロメトキシ) ピフェニル - 3 - カルボキサミド、2 - メチル - N - (6 - (2 - オキソ - 4 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 4' - (トリフルオロメトキシ) ピフェニル - 3 - カルボキサミド、2 - メチル - N - (6 - (1 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 4' - (トリフルオロメトキシ) ピフェニル - 3 - カルボキサミド、N - (6 - (1 - エチルピペラジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4' - (トリフルオロメトキシ) ピフェニル - 3 - カルボキサミド及び N - (6 - ((2 R, 6 S) - 2, 6 - ジメチルモルホリノ) ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 4' - (トリフルオロメトキシ) ピフェニル - 3 - カルボキサミド及び 2 - メチル - 4' - トリフルオロメトキシ - ピフェニル - 3 - カルボン酸 [6 - (cis - 2, 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド、から選択され (本明細書では化合物 1 としても識別される)、下記式を有する。

10

20

【0019】

【化2】



30

40

化合物 1

式 I の上記化合物は、国際公開第 2007/131201 号パンフレットにさらに記載されている。

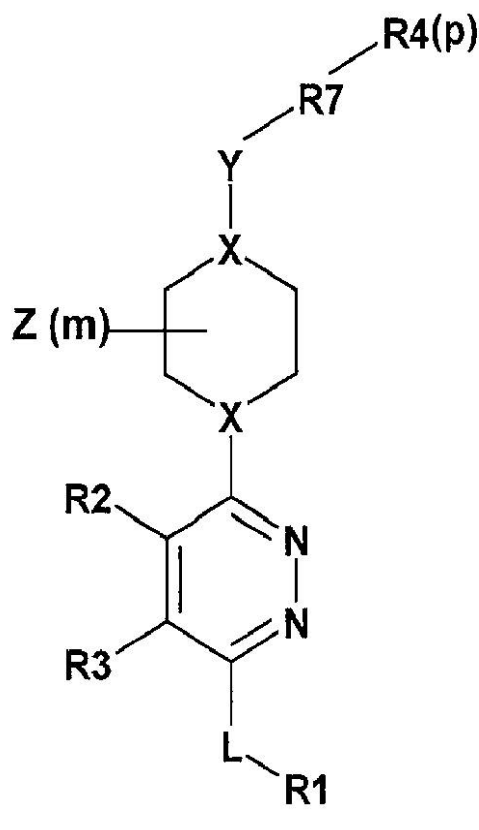
【0020】

式 II の化合物 - Smoothened 阻害物質

本発明は、式 (II) の化合物

【0021】

【化 3】



10

20

、及びその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R₁は、置換されていなくても置換されていてもよいC₆～14アリール基、又は5～14員ヘテロアリール基であり、

R₂及びR₃は、独立にC₁～8アルキル、C₁～8アルキルOHであり、又はR₂及びR₃は閉環した(fused)C₃～14シクロアルキル基を形成し、

30

Lは、単結合(bond)、C₁～8アルキレン、-C(O)O-、-C(O)NR₉-、-C₁～8アルキルOH-、-C₁～8ハロアルキル-、-C(O)-、-NH-、又は-O-であり、

X及びWは、独立にN又はCR₅であり、及びX又はWのうち少なくとも1つはNであり、

R₇はC₆～14アリール基、5～14員ヘテロアリール基、又は3～14員シクロヘテロアルキル基であり、

R₄は、置換されていても置換されていなくてもよい、C₁～8アルキル、C₂～8アルケニル、C₃～14シクロアルキル、C₆～14アリール基、5～14員ヘテロアリール基、3～14員シクロヘテロアルキル基、C₁～8アルコキシ、ハロゲン、NR₆R₈、C(O)OR₆、C(O)NR₆R₈、C₁～8ハロアルキル、ホルミル、アルコシカルボニル、C₁～8アルキルOH、C(O)R₆、SO₂R₆、C(O)NHC₁～8アルキルR₆、NR₆R₈、SO₂NR₆R₈、OCF₃、NHC(O)R₆、CH₂O C(O)NR₆R₈、CH₂NR₆R₈、NHC(O)OR₆、NHC(O)NR₆R₈、CH₂NHSO₂R₆、CH₂NHC(O)OR₆、OC(O)R₆、又はNHC(O)R₆であり、

40

Zは、C₁～8アルキル、CN、OH、又はハロゲンであり、

m及びpは独立に0～3であり、

Yは、単結合(bond)、C₁～8アルキレン、-C(O)-、-C(O)O-、-CH(OH)-、又は-C(O)NR₁₀であり、

50

R 5 は、H、ハロゲン、CN、低級アルキル、OH、OCH₃、又はOCF₃であり、
 R 1 は、C₁ ~ 8 アルキル、C₆ ~ 14 アリール基、C₁ ~ 8 ハロアルキル、C₁ ~ 8
 アルコキシ、ハロゲン、NH₂、CN、OCF₃、OH、C(O)NR₆R₈、C(O)
 R₆、NR₆R₈、NHC(O)R₆、SO₂R₆、SO₂NR₆R₈のうちの1つ又は
 複数により置換可能であり、

R 9 及び R 10 は、独立に C₁ ~ 8 アルキル又はHであり、

R 6 及び R 8 は、独立にH、C₁ ~ 8 アルキル、C₂ ~ 8 アルケニル、C₃ ~ 14 シク
 ロアルキル、C₆ ~ 14 アリール基、5 ~ 14 員ヘテロアリール基、3 ~ 14 員シクロヘ
 テロアルキル基、C₁ ~ 8 ハロアルキル、C₁ ~ 8 アルキルOH、C₁ ~ 8 アルコキシで
 あり、又は1つの原子上の2つのR 6 はヘテロ原子を含む環を形成することができ、

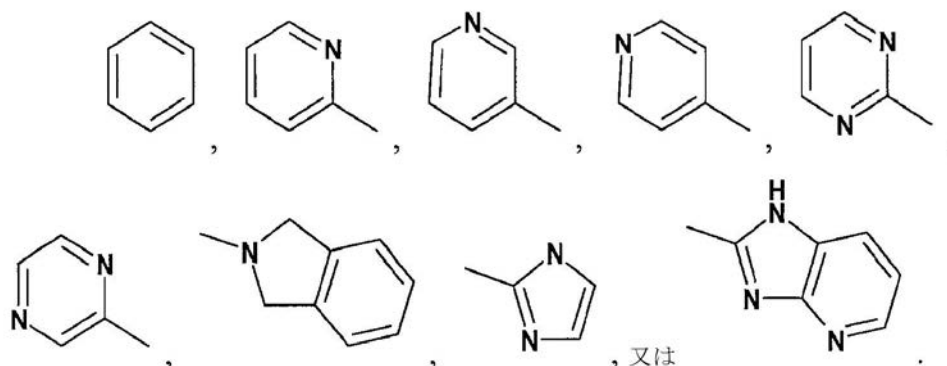
R 4、R 6、及びR 8 は、置換されていなくてもよいし、またはC₁ ~ 8 アルキル、C
₃ ~ 14 シクロアルキル、C₆ ~ 14 アリール基、5 ~ 14 員ヘテロアリール基、3 ~ 1
 4 員シクロヘテロアルキル基、C₁ ~ 8 アルキルOH、OH、オキソ、C₁ ~ 8 ハロアル
 キル、carbox C₁ ~ 8 アルキル、又はSO₂C₁ ~ 8 アルキル、ハロゲン、- OCH
 H₃、- OCF₃、- OH、- NH₂のうちの1つ又は複数により置換されていてもよい
 。

【0022】

別の実施形態では、本発明は、式(II)の化合物を含み、R 7 は、

【0023】

【化4】



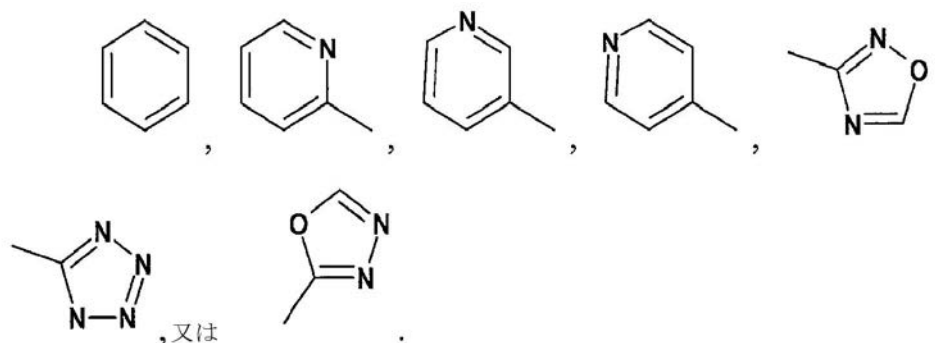
である。

【0024】

別の実施形態では、本発明は、請求項1に記載の式(II)の化合物を含み、R 1 が、

【0025】

【化5】



である。

【0026】

別の実施形態では、本発明は、式(II)の化合物を含み、R 7 は、

【0027】

10

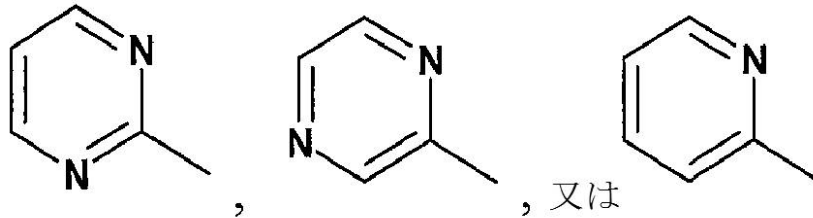
20

30

40

50

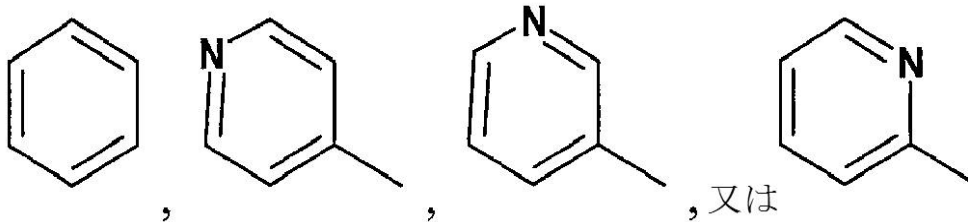
【化 6】

であり、及び R₁ は、

【0028】

10

【化 7】



である。

【0029】

20

なおも別の実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物を含み、R₄ は、C(O)OC₁₋₈ アルキル、CF₃、C(O)OR₆、C(O)NR₆R₈、C₁₋₈ ハロアルキル、C₁₋₈ アルキルOH、C(O)R₆、SO₂R₆、C(O)NHC₁₋₈ アルキルR₆、C(CH₃)(CH₃)(OH)、C(O)CH₃、C(CH₂)CH₃、又はC(CH₃)(CH₂OH)OHであり、並びに

R₆ 及び R₈ は、独立にH、C₁₋₈ アルキル、C₁₋₈ アルケニル、C₃₋₁₄ シクロアルキル、C₆₋₁₄ アリール基、5~14 員ヘテロアリール基、又は3~14 員シクロヘテロアルキル基である。

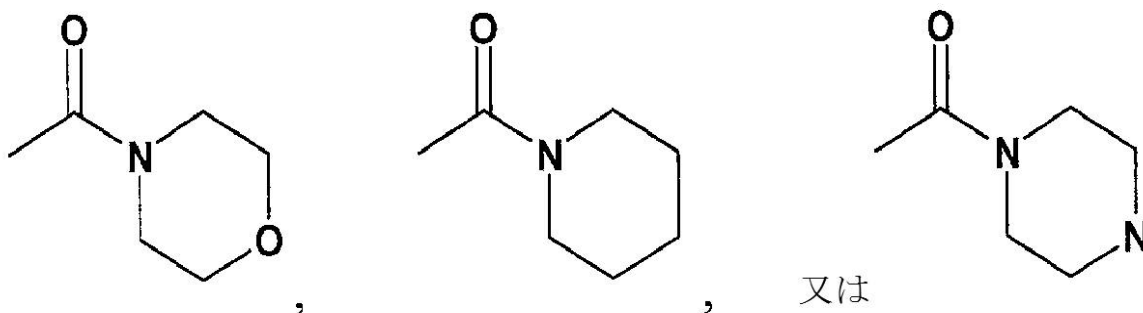
【0030】

30

別の実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物を含み、R₄ は、

【0031】

【化 8】



40

であり、置換されていなくても置換されていてもよい。

【0032】

別の実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物を含み、R₂ 及び R₃ はC₁₋₈ アルキルである。

【0033】

なおもさらなる実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物を含み、R₂ 及び R₃ はCH₃である。

【0034】

50

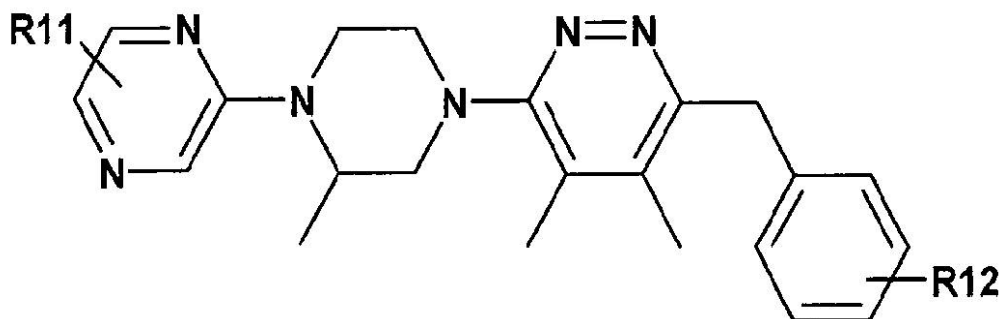
別の実施形態では、本発明は、式 (I I) の化合物を含み、L は - O - 、 - N H - 、 - C (O) - 、 - C H (O H) - 、 - C H ₂ - 、 - C F ₂ - 、 - C H F - 、 - C O H - 、又は単結合である。別の実施形態では、本発明は、式 (I) の化合物を含み、L は - C H ₂ - である。別の実施形態では、本発明は式 (I) の化合物を含み、両 X は N であり、また Z は C H ₃ である。

【 0 0 3 5 】

別の実施形態では、本発明は、式 (I I a) の化合物

【 0 0 3 6 】

【 化 9 】



(IIa)

、及びその薬学的に許容される塩を含み、式中、R 1 1 は、C ₁ ~ 8 アルキル、C ₂ ~ 8 アルケニル、C ₃ ~ 1 4 シクロアルキル、C ₆ ~ 1 4 アリール基、5 ~ 1 4 員ヘテロアリール基、3 ~ 1 4 員シクロヘテロアルキル基、C ₁ ~ 8 アルコキシ、ハロゲン、N R 1 3 R 1 4、C (O) O R 1 3、C (O) N R 1 3 R 1 4、C ₁ ~ 8 ハロアルキル、ホルミル、アルコキシカルボニル、C ₁ ~ 8 アルキル O H、C (O) R 1 3、S O ₂ R 1 3、C (O) N H C ₁ ~ 8 アルキル R 1 3、N R 1 3 R 1 4、S O ₂ N R 1 3 R 1 4、O C F ₃、N H C (O) R 1 3、C H ₂ O C (O) N R 1 3 R 1 4、C H ₂ N R 1 3 R 1 4、N H C (O) O R 1 3、N H C (O) N R 1 3 R 1 4、C H ₂ N H S O ₂ R 1 3、C H ₂ N H C (O) O R 1 3、O C (O) R 1 3、又は N H C (O) R 1 3 であり、置換されていても、また置換されていなくてもよく、

R 1 2 は、H、C ₁ ~ 8 アルキル、C ₆ ~ 1 4 アリール基、C ₁ ~ 8 ハロアルキル、C ₁ ~ 8 アルコキシ、ハロゲン、N H ₂、C N、O C F ₃、O H、C (O) N R 1 3 R 1 4、C (O) R 1 3、N R 1 3 R 1 4、N H C (O) R 1 3、S O ₂ R 1 3、S O ₂ N R 1 3 R 1 4 であり、

R 1 3 及び R 1 4 は、独立に H、C ₁ ~ 8 アルキル、C ₂ ~ 8 アルケニル、C ₃ ~ 1 4 シクロアルキル、C ₆ ~ 1 4 アリール基、5 ~ 1 4 員ヘテロアリール基、3 ~ 1 4 員シクロヘテロアルキル基、C ₁ ~ 8 ハロアルキル、C ₁ ~ 8 アルキル O H、C ₁ ~ 8 アルコキシであり、又は 1 つの原子上の R 1 3 及び R 1 4 は、ヘテロ原子を含む環を形成することができ、

R 1 1、R 1 3、及び R 1 4 は、置換されていなくてもよいし、または C ₁ ~ 8 アルキル、C ₃ ~ 1 4 シクロアルキル、C ₆ ~ 1 4 アリール基、5 ~ 1 4 員ヘテロアリール基、3 ~ 1 4 員シクロヘテロアルキル基、C ₁ ~ 8 アルキル O H、O H、オキソ、C ₁ ~ 8 ハロアルキル、c a r b o x C ₁ ~ 8 アルキル、又は S O ₂ C ₁ ~ 8 アルキル、ハロゲン、- O C H ₃、- O C F ₃、- O H、- N H ₂ のうちの 1 つ又は複数により置換されていてもよい。

【 0 0 3 7 】

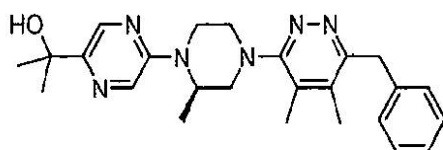
式 I I 及び I I a の化合物は、対応特許である国際出願第 P C T / E P 0 9 / 0 5 9 1 3 8 号を有する米国特許出願第 1 2 / 5 0 3 , 5 6 5 号の内容にさらに記載されている。

【 0 0 3 8 】

式 (I I) の好ましい化合物は、下記の式の 2 - [(R) - 4 - (6 - ベンジル - 4 , 5 - ジメチル - ピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピラジニル - 5 ' - イル] - プロパン - 2 - オール (本明細書では化合物 B としても識別される)

【 0 0 3 9 】

【 化 1 0 】



化合物 B.

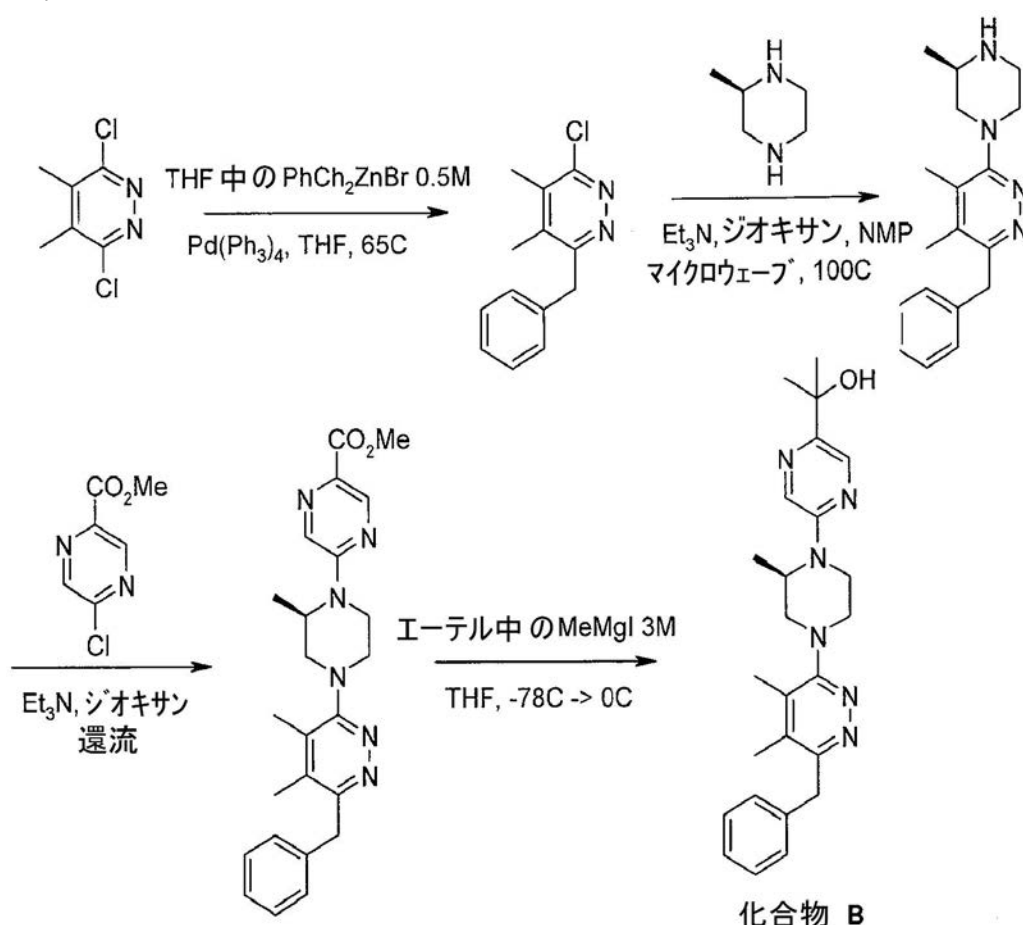
10

である。

2 - [(R) - 4 - (6 - ベンジル - 4 , 5 - ジメチル - ピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピラジニル - 5 ' - イル] - プロパン - 2 - オールは、スキーム 1 により作製可能である。

【 0 0 4 0 】

【 化 1 1 】



化合物 B

20

30

40

第 1 ステップ :

4 , 5 - ジメチル - 1 , 4 - ジクロロ - ピリダジン (1 0 g 、 5 6 . 5 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3 . 3 g 、 2 . 8 0 m m o l) 及び T H F (2 0 0 m L) の混合物を脱気し、次にベンジル亜鉛ブロミド (1 4 7 m L 、 0 . 5 M の T H F 溶液、 7 3 . 4 0 m m o l) を添加する。反応溶液を、オーバーナイトで 6 5 に加熱する。溶媒を除去する。水を添加し、水層を E t O A c で抽出する。有機層を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル充填クロマトグラフィー (E t O A c / ヘ

50

ブタン：0%～50%）により精製して3-ベンジル-6-クロロ-4,5-ジメチル-ピリダジン（9.5g、67%）を得る。

第2ステップ：

3-クロロ-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン（400mg、1.66mmol、1当量）を、マイクロ波バイアル中の、ベンジル亜鉛ブロミド（12.3mL、0.5MのTHF溶液、6.64mmol、4当量）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（100mg、0.08mmol、0.05当量）の溶液に添加する。バイアルを密閉し、そしてマイクロ波を100（高吸収条件）で40分間照射する。反応混合物を濃縮し、シリカゲル充填クロマトグラフィー（5～20% EtOAc / ヘプタン）により精製し、3-ベンジル-4,5-ジメチル-6-((R)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリダジン（324mg、66%）を得る。

第3ステップ：

上記化合物（6.0g、20.27mmol）、5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチルエステル（5.3g、30.30mmol）、Et₃N（6.2g、60.60mmol）及びジオキサン（100mL）からなる混合物を加熱してオーバーナイトで還流する。溶媒を除去する。飽和NH₄Cl溶液を添加し、EtOAcで抽出する。有機層を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲル充填クロマトグラフィーにより精製して（EtOAc / ヘプタン：50%～100%）、(R)-4-((6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル（6.6g、76%）を黄色固体として得る。

最終ステップ：

(R)-4-((6-ベンジル-4,5-ジメチル-ピリダジン-3-イル)-2-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-カルボン酸メチルエステル（840mg、1.85mmol）のTHF溶液（12mL）に、メチル臭化マグネシウム（5mL、15mmol、3Mエーテル溶液）を-78℃で添加する。この反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次にDCMで希釈し、そしてNH₄Cl及び水で洗浄する。集めた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮する。水に溶解したアセトニトリル（10%～95%で3%の1-プロパノールを含む）を用いてHPLCにより、220nmの波長検出で粗生成物を精製すると、少量の対応するメチルケトンの次に所望の化合物B（400mg、50%）が得られる。凍結乾燥機を用いて溶媒を除去し、白色粉末として生成物を得る。

【0041】

mTOR阻害物質

本発明を実践するのに利用可能である代表的なmTOR阻害物質として、下記のもの挙げられる。mTORC1複合体に対して活性なmTORアロステリック阻害物質、例えばシロリムス（AY-22989、Wyeth）、エベロリムス（RAD001、ノバルティス）、テムシロリムス（CCI-779、Wyeth）及びデフェロリムス（AP-23573 / MK-8669、Ariad / Merck & Co）等。mTORC1及びmTORC2複合体に対して活性なATP競合的mTOR阻害物質、例えばAZD-8055（AstraZeneca）、Ku-0063794（AstraZeneca）、OSI-027（OSI Pharmaceuticals）、及びWYE-125132（Wyeth）等。本発明と共に有用なその他のmTOR阻害物質として、米国特許出願公開第2008/0194546号、及び同第2008/0081809号で開示されるものが挙げられ、両号の内容を本明細書において参照により組み込む。本発明と共に有用なさらなるmTOR ATP競合的阻害物質として、INK-128（Intellikine）、及びEX2044、EX3855、及びEX7518（Exelisis）が挙げられる。

【0042】

化合物 A であるエベロリムスは、化学名 ((1 R , 9 S , 1 2 S , 1 5 R , 1 6 E , 1 8 R , 1 9 R , 2 1 R , 2 3 S , 2 4 E , 2 6 E , 2 8 E , 3 0 S , 3 2 S , 3 5 R) - 1 , 1 8 - ジヒドロキシ - 1 2 - { (1 R) - 2 - [(1 S , 3 R , 4 R) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メトキシシクロヘキシル] - 1 - メチルエチル } - 1 9 , 3 0 - ジメトキシ - 1 5 , 1 7 , 2 1 , 2 3 , 2 9 , 3 5 - ヘキサメチル - 1 1 , 3 6 - ジオキサ - 4 - アザ - トリシクロ [3 0 . 3 . 1 . 0 4 , 9] ヘキサトリアコンタ - 1 6 , 2 4 , 2 6 , 2 8 - テトラエン - 2 , 3 , 1 0 , 1 4 , 2 0 - ペンタオン) を有する。エベロリムス及びそのは、米国特許第 5 , 6 6 5 , 7 7 2 号のカラム 1、3 9 行目 ~ カラム 3、1 1 行目に記載されており、本明細書において参照により組み込む。

【 0 0 4 3 】

10

定義

基として、並びに例えばハロゲン置換アルキル及びアルコキシ等その他の基の構造的な要素として、「アルキル」は、直鎖状又は分岐状のいずれであってもよい。C₁ ~ 4 アルコキシには、メトキシ、エトキシ等が含まれる。ハロゲン置換アルキルには、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル等が含まれる。

【 0 0 4 4 】

「アリール」とは、6 個 ~ 1 0 個の環炭素原子を含む単環式又は縮合した二環式芳香環アセンブリを意味する。例えば、アリールはフェニル又はナフチル、好ましくはフェニルであり得る。「アリーレン」とは、アリール基に由来する二価の基を意味する。

【 0 0 4 5 】

20

「ヘテロアリール」は、上記で定義されるようなアリールであり、1 つ又は複数の環員がヘテロ原子である。例えば、C₅ ~ 1 0 ヘテロアリールは、炭素原子で表示されるように、最低 5 員であるが、これらの炭素原子がヘテロ原子により置換され得る。したがって、C₅ ~ 1 0 ヘテロアリールには、ピリジル、インドリル、インダゾリル、キノキサリニル、キノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール、イミダゾリル、ベンゾ - イミダゾリル、ピリミジニル、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、チエニル等が含まれる。

【 0 0 4 6 】

「シクロアルキル」とは、表示された数の環原子を含む、飽和又は部分的に不飽和の単環式、連結した (fused) 二環式、又は架橋した多環式の環アセンブリを意味する。例えば、C₃ ~ 1 0 シクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が含まれる。

30

【 0 0 4 7 】

「ヘテロシクロアルキル」とは、本出願で定義されるようなシクロアルキルを意味するが、但し、表示された 1 つ又は複数の環炭素が - O - 、 - N = 、 - N R - 、 - C (O) - 、 - S - 、 - S (O) - 又は - S (O)₂ - から選択された部分により置換されており、R は水素、C₁ ~ 4 アルキル、又は窒素保護基である。例えば、本発明の化合物を記載するために本出願で用いられるような C₃ ~ 8 ヘテロシクロアルキルとして、モルホリノ、ピロリジニル、ピロリジニル - 2 - オン、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジニロン、1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イル、チオモルホリノ、スルファノモルフォリノ、スルフォノモルフォリノ等が挙げられる。

40

【 0 0 4 8 】

代表的な単環式の複素環基として、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリックリニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロロジニル、2 - オキソアゼピニル、アゼピニル、4 - ピペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テ

50

トラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1, 3 - ジオキソラン、及びテトラヒドロ - 1, 1 - ジオキソチエニル等が挙げられる。

【0049】

代表的な二環式複素環基として、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、エンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル（例えばフロ[2, 3 - c]ピリジニル、フロ[3, 2 - b]ピリジニル）、又はフロ[2, 3 - b]ピリジニル）、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル（例えば3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キナゾリニル）等が挙げられる。

10

【0050】

代表的な三環式複素環基として、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニル等が挙げられる。

【0051】

「ハロゲン」（又はハロ）とは、好ましくはクロロ又はフルオロを表すが、ブロモ又はヨードでもあり得る。

【0052】

用語「アルコキシ」は、本明細書で定義するようにアルキル基を意味するが、酸素原子により主鎖に連結されている。例として、メトキシ、エトキシ等が挙げられるが、但し、これらに限定されない。

20

【0053】

用語「アルコキシカルボニル」とは(carbalkoxy)、アルコキシカルボニル基を意味し、主鎖への付加はカルボニル基(C(O))を経由する。例として、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が挙げられるが、但し、これらに限定されない。

【0054】

本明細書で用いる場合、「オキソ」とは、二重結合した酸素(すなわち、=O)を意味する。用語C(O)も、ケトン、アルデヒド、又は酸若しくは酸誘導体であるかによらず、-C=O基を意味するものと理解される。同様に、S(O)は-S=O基を意味する。

30

【0055】

用語「アルキレン」とは、本明細書で用いる場合、もっぱら炭素及び水素から構成される直鎖又は分岐鎖を意味する。「アルキレン」基の例として、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、及び3 - メチペンチレンが挙げられる。

【0056】

用語「アルケニレン」とは、本明細書で用いる場合、もっぱら炭素及び水素から構成される直鎖又は分岐鎖を意味し、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含む。「アルケニレン」基の例として、エテニレン、プロベニレン、ブテニレン、3, 3, - ジメチルブタ - 1 - エニレン、3 - メチルブタ - 1 - エニレン、ペンテニレン、3 - メチルペンテニレン、及びブタジエンが挙げられる。

40

【0057】

本明細書で用いる場合、用語「スルファニル」とは、チオ基を意味する。

【0058】

用語「カルボニル」又は「カルボキシ」には、酸素原子と二重結合で連結した炭素、及びその互変異性型を含む化合物及び部分が含まれる。カルボニルを含む部分の例として、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、エステル、無水物等が挙げられる。

【0059】

用語「置換された」とは、分子の1つ又は複数の原子、例えばC、O、又はN上の水素と置換した置換基を有する部分を記載するように意図されている。かかる置換基は、例えばオキソ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、

50

アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホナト、ホスフィナト、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、及びアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイル、及びウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、モルホリノ、フェノール、ベンジル、フェニル、ピペリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピリジン、5H-テトラゾール、トリアゾール、ピペリジン、又は芳香族若しくはヘテロ芳香族部分、及び任意のこれらを組み合わせたものを含み得る。

10

【0060】

本発明の任意の酸性化合物の薬学的に許容される塩は、塩基を用いて形成される塩、すなわち、カチオン性の塩、例えばナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ及びアルカリ土類金属の塩等、並びにアンモニウム塩、例えばアンモニウム、トリメチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、及びトリス-（ヒドロキシメチル）-メチルアンモニウムの塩等である。

20

【0061】

同様に酸付加塩、例えば無機酸、有機カルボン酸、及び有機スルホン酸の塩等、例えば塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸の塩も、アミノ又はピリジル等の塩基性基が構造の一部を構成するならば、可能性がある。

【0062】

本発明の方法で用いられる化合物は、置換基の性質に応じて、1つ又は複数の不斉炭素原子を有し、したがってラセミ体、及びその（R）、（S）エナンチオマーとして存在し、両エナンチオマーは、本発明の範囲に含まれる。

【0063】

用語「薬剤」又は「試験薬」は、あらゆる物質、分子、要素、化合物、物体又はこれらを組み合わせたものを含む。これには、例えばタンパク質、ポリペプチド、小型の有機分子、多糖類、ポリヌクレオチド等が含まれるが、但し、これらに限定されない。これは、天然物、合成化合物、化学化合物、又は2つ以上の物質が組み合わされたものであり得る。別途規定されなければ、用語「薬剤」、「物質」、及び「化合物」は交換可能に使用可能である。

30

【0064】

本明細書で用いる場合、「接触する」はその通常の意味を有し、また2つ以上の分子（例えば、小分子有機化合物及びポリペプチド）を組み合わせること、又は分子と細胞（例えば、化合物と細胞）とを組み合わせることを意味する。接触は、*in vitro*で、例えば試験管又はその他の容器内において、2つ以上の薬剤の組み合わせ、又は化合物と細胞若しくは細胞ライセートとの組み合わせで生じさせることができる。接触は、細胞内又は*in situ*でも生じさせることができ、例えば、2つのポリペプチドをコードする組換えポリヌクレオチドを細胞内で同時発現させることにより、1つの細胞内で又は細胞ライセート内で2つのポリペプチドを接触させることができる。

40

【0065】

用語「ヘッジホッグ」は、ヘッジホッグファミリーのあらゆるメンバーを一般的に意味するように用いられ、ソニック、インディアン、デザート、及びティギーウィングルを含む。この用語は、タンパク質又は遺伝子を表示するのに利用可能である。この用語は、異なる動物種におけるホモログ/オルソログ配列を記載するのに用いられる。

【0066】

用語「ヘッジホッグ（Hh）シグナル伝達経路」及び「ヘッジホッグ（Hh）シグナル

50

伝達」は、交換可能に用いられ、またシグナル伝達カスケードの様々なメンバー、例えばヘッジホッグ、*patched* (*Ptc*)、*smoothened* (*Sm*)、及び *Gli* により通常媒介される事象の連鎖を意味する。ヘッジホッグ経路は、下流成分を活性化させることにより、ヘッジホッグタンパク質が存在しなくても活性化され得る。例えば、*Sm* が過剰発現すると、ヘッジホッグが存在しなくても経路を活性化させる。

【0067】

Hhシグナル伝達経路のHhシグナル伝達成分又はメンバーは、Hhシグナル伝達経路に關与する遺伝子産物を意味する。Hhシグナル伝達成分は、細胞/組織内のHhシグナル伝達に頻繁に影響を及ぼし、その結果、下流遺伝子の発現レベルの程度に変化を、及び/又は表現型変化を一般的に引き起こす。Hhシグナル伝達成分は、その生物学的機能、及び下流遺伝子の活性化/発現の最終結果に及ぼす効果に応じて、正及び負の制御因子に分類することができる。正の制御因子は、Hhシグナル伝達に正の影響を及ぼす、すなわちHhが存在するときに下流の生物学的事象を刺激するHhシグナル伝達成分である。例として、ヘッジホッグ、*Sm*、及び *Gli* が挙げられる。負の制御因子は、Hhシグナル伝達に負の影響を及ぼす、すなわちHhが存在するときに下流の生物学的事象を阻害するHhシグナル伝達成分である。例として、(但し、これらに限定されない) *Ptc* 及び *SuFu* が挙げられる。*Sm* は、Hhシグナル伝達経路の必要不可欠な成分である。

【0068】

ヘッジホッグシグナル伝達拮抗物質、Hhシグナル伝達の拮抗物質、又はHhシグナル伝達経路阻害物質は、正のHhシグナル伝達成分(例えばヘッジホッグ、*Ptc*、又は *Gli* 等)の生物活性を阻害する、又はHhシグナル伝達成分の発現を下方制御する薬剤を意味する。これには、Hhシグナル伝達成分の負の制御因子を上方制御する薬剤も含まれる。ヘッジホッグシグナル伝達拮抗物質は、ソニック、インディアン又はデザートヘッジホッグ、*smoothened*、*ptch-1*、*ptch-2*、*gli-1*、*gli-2*、*gli-3* 等を含む(但し、これらに限定されない)、ヘッジホッグ経路内のあらゆる遺伝子によりコードされるタンパク質に関連する可能性がある。

【0069】

酵素活性の調節という文脈において、用語「阻害する」、「阻害すること」、又は「阻害」は、阻害は、競合的な、不競合的な、及び非競合的な阻害を含む、酵素活性を可逆的に抑制し又は低下させることに關連する。これは、酵素の反応速度に対する阻害物質の効果により実験的に区別可能であり、基本的なミカエリス-メンテン速度式により分析され得る。競合的阻害は、活性部位への結合に關して通常の基質と競合するように、阻害物質が遊離酵素と結合可能な時に生ずる。競合的阻害物質は、酵素と可逆的に反応して、酵素-基質複合体と類似する酵素-阻害物質複合体[EI]を形成する。

【0070】

用語「対象」は、哺乳動物、特にヒトを含む。この用語は、その他の非ヒト動物、例えばウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、サルも含む。用語「患者」とは、ヒト患者を意味する。

【0071】

用語「治療すること」は、疾患の症状、合併症、又は生化学的兆候の発現を予防する又は遅延させるために、化合物又は薬剤を投与することを含み、症状を緩和する、又は疾患、病態、若しくは障害のさらなる発現を阻止若しくは阻害する。治療は、疾患発現後の症状の治療的抑制又は緩和を含み得る。

【0072】

句「薬学的に許容される」とは、生理学的に許容可能であり、かつヒトに投与したときに、アレルギー性反応又はこれに類似した有害反応、例えば胃不調、眩暈等を一般的に引き起こさない、分子実体及び組成物を意味する。好ましくは、本明細書で用いる場合、用語「薬学的に許容される」とは、動物、より具体的にはヒトで使用するために、連邦若しくは州政府の規制当局により承認されている、又は米国薬局方若しくはその他の一般的に公認されている薬局方に掲載されていることを意味する。

【 0 0 7 3 】

用語「担体」とは、化合物が共に投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、又は媒体を意味する。かかる医薬品の担体は、水及び油等の滅菌液体であり得るが、これには、例えばピーナツ油、大豆油、鉱物油、ゴマ油等の石油、動物、野菜、又は合成起源のものが含まれる。水又は水溶液、生理食塩水、並びにデキストロース及びグリセロール水溶液が、担体として、特に注射液用として好適に採用されている。適する医薬品担体は、E. W. Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。

【 0 0 7 4 】

句「治療上有効な量」は、宿主の活性、機能、及び反応が臨床的に有意に不足するのを、少なくとも約 15 %、好ましくは少なくとも 50 %、より好ましくは少なくとも 90 % 低減する、及び最も好ましくは防止するのに十分な量を意味するように本明細書では用いられる。あるいは、治療上有効な量は、宿主において臨床的に有意な状態 / 症状の改善を引き起こすのに十分である。

【 0 0 7 5 】

「癌」は、本明細書で用いる場合、哺乳動物の固形腫瘍および造血器悪性腫瘍を含む。「哺乳動物の固形腫瘍」には、頭部及び頸部、肺小細胞及び肺非小細胞中皮腫を含む肺、縦隔、食道、胃、脾臓、肝胆道系、小腸、結腸、結腸直腸、直腸、肛門、腎臓、尿道、膀胱、前立腺、尿道、ペニス、睾丸、婦人科臓器、卵巣、乳房、内分泌系、皮膚、筋肉、脳を含む中枢神経系、髄芽細胞腫、基底細胞癌、脾臓の癌；軟組織及び骨の肉腫；並びに皮膚及び眼内起源のメラノーマが含まれる。「造血器悪性腫瘍」には、小児白血病及びリンパ腫、ホジキン病、リンパ性及び皮膚起源のリンパ腫、急性及び慢性白血病、プラズマ細胞新生物及び A I D S と関連した癌が含まれる。さらに、癌はいずれの進行段階にあっても、例えば原発性、転移性、及び再発性の癌であっても治療可能である。

【 0 0 7 6 】

本発明の方法により特に治療しやすい癌として、グリオーマ、髄芽細胞腫（例えば、小脳髄芽腫）、周皮腫、原始神経外胚葉性腫瘍（P N E T S）、基底細胞癌（B C C）、肺小細胞癌、肺大細胞癌、胃腸管の腫瘍、横紋筋肉腫、乳癌、軟組織肉腫、脾臓腫瘍、膀胱腫瘍、及び前立腺腫瘍が挙げられるが、但し、これらに限定されない。

【 0 0 7 7 】

「ヘッジホッグ関連障害（複数可）」は、本明細書で用いる場合、ヘッジホッグ経路の破綻又は異常と関連した障害、並びにヘッジホッグ経路の活性化に係る正常ではあるが望ましくない増殖状態と関連する障害を含む。「ヘッジホッグ関連障害（複数可）」として、腫瘍形成、癌、新生物、悪性過剰増殖性障害、及び非悪性過剰増殖性障害が挙げられるが、但し、これらに限定されない。「ヘッジホッグ関連障害（複数可）」としては、良性前立腺過形成、乾癬、滲出型黄斑変性、大理石骨病、及び意図しない発毛も挙げられる。本明細書で用いる場合、用語「癌」は、哺乳動物の固形腫瘍並びに造血器悪性腫瘍を含む。「哺乳動物の固形腫瘍」には、頭部及び頸部、肺、中皮腫、縦隔、食道、胃、脾臓、肝胆道系、小腸、結腸、結腸直腸、直腸、肛門、腎臓、尿道、膀胱、前立腺、尿道、ペニス、睾丸、婦人科臓器、卵巣、乳房、内分泌系、皮膚、脳を含む中枢神経系の癌；軟組織及び骨の肉腫；並びに皮膚及び眼内起源のメラノーマが含まれる。用語「造血器悪性腫瘍」には、小児白血病及びリンパ腫、ホジキン病、リンパ性及び皮膚起源のリンパ腫、急性及び慢性白血病、プラズマ細胞新生物および A I D S と関連した癌が含まれる。さらに、癌はいずれの進行段階にあっても、例えば原発性、転移性、及び再発性の癌であっても治療可能である。癌にはおびただしい数の種類が存在するが、この情報について、例えば米国癌学会、又は例えば Wilson らの（1991年）Harrison's Principles of Internal Medicine、第12版、McGraw-Hill, Inc. を参照することができる。ヒト及び獣医学の両用途が検討されている。本発明の方法により特に治療しやすい癌として、グリオーマ、髄芽細胞腫（例えば、小脳髄芽腫）、周皮腫、原始神経外胚葉性腫瘍（P N E T S）、基底細胞癌（B C C）、肺小細胞癌、肺大細胞癌、胃腸管の腫瘍、横紋筋肉腫、乳癌、軟組織肉腫、脾臓腫瘍、膀胱腫瘍、及び前立腺腫瘍が挙げられるが、但し、これらに限定されない。

【0078】

本明細書で用いる場合、「感受性の腫瘍」とは、ヘッジホッグ経路の活性化に起因して、smoothened阻害物質抗癌療法による治療に反応する腫瘍（例えば、髄芽細胞腫）を意味する。

【0079】

本明細書で用いる場合、「抵抗性の腫瘍」とは、smooth阻害物質の継続的存在下で、治療により収縮した後再成長した、又は治療により一時的に除去された後に再生した、以前に感受性であった腫瘍（例えば、髄芽細胞腫）を意味する。抵抗性の腫瘍には、smooth阻害に対する感受性の低下、又は無反応性が認められる。抵抗性の腫瘍を治療することに成功すれば、例えば新規若しくはこれまでに試みられた抗癌療法及び/又は化学療法薬に対する腫瘍細胞の感受性を高めることができ、また例えばその後の腫瘍細胞死また転移予防を実現し得る。

10

【0080】

本明細書で用いる場合、用語「悪性過剰増殖性障害（複数可）」には、癌、ニューロン増殖性障害、骨髄増殖性疾患、及び白血病が含まれるが、但し、これらに限定されない。

【0081】

本明細書で用いる場合、用語「非悪性過剰増殖性障害（複数可）」には、非悪性及び非新生物増殖性障害、例えば血管における平滑筋過形成、皮膚の癒痕化、及び肺線維症が含まれるが、但し、これらに限定されない。

20

【0082】

薬理学及び有用性

本発明の複合物が、様々な癌を治療するのに利用可能である。1つの実施形態では、本発明は、mTOR及び下流エフェクターのキナーゼ活性を阻害する薬剤と組み合わせてなるヘッジホッグシグナル伝達経路を阻害する薬剤を提供する。

【0083】

癌にはおびただしい数の種類が存在するが、この情報について、例えば米国癌学会、又は例えばWilsonらの（1991年）Harrison's Principles of Internal Medicine、第12版、McGraw-Hill, Inc.を参照することができる。ヒト及び獣医学の両用途が検討されている。本発明の化合物及び方法により、特に治療しやすい癌として、グリオーマ、髄芽細胞腫、原始神経外胚葉性腫瘍（PNETS）、基底細胞癌（BCC）、肺小細胞癌、肺大細胞癌、胃腸管の腫瘍、横紋筋肉腫、軟組織肉腫、脾臓腫瘍、膀胱腫瘍、及び前立腺腫瘍が挙げられるが、但し、これらに限定されない。本明細書で用いる場合、用語「悪性過剰増殖性障害（複数可）」には、癌、ニューロン増殖性障害、骨髄増殖性疾患、及び白血病が含まれるが、但し、これらに限定されない。本明細書で用いる場合、用語「非悪性過剰増殖性障害（複数可）」には、非悪性及び非新生物増殖性障害、例えば血管における平滑筋過形成、皮膚の癒痕化、及び肺線維症が含まれるが、但し、これらに限定されない。

30

【0084】

ヘッジホッグシグナル伝達レベルが上昇すれば、癌形成を開始するのに十分であり、またそれは腫瘍生存に必要とされる。これらの癌には、前立腺癌（「Hedgehog signalling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis」、Karhadkar SS、Bova GS、Abdallah N、Dhara S、Gardner D、Maitra A、Isaacs JT、Berman DM、Beachy PA.、Nature. 2004年10月7日；第431巻(7009)：707～12頁；「Inhibition of prostate cancer proliferation by interference with SONIC HEDGEHOG-GLI1 signaling」、Sanchez P、Hernandez AM、Stecca B、Kahler AJ、DeGueme AM、Barrett A、Beyna M、Datta MW、Datta S、Ruizi Altaba A.、Proc Natl Acad Sci U S A. 2004年8月24日；第101巻(34)：12561～6頁）、（「Cytotoxic effects induced by a combination of cyclopamine and gefitinib, the selective hedgehog and epidermal growth factor receptor signaling inhibitors, in prostate cancer cells」、Mimeault M、Moore E、Moniaux Nら（2006年）、International Journal of Cancer；第118巻(4)：1022～31頁）、乳癌（「Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast cancer」、Kubo M、Na

40

50

kamura M、Tasaki A、Yamanaka N、Nakashima H、Nomura M、Kuroki S、Katano M.、Cancer Res. 2004年9月1日；第64巻(17)：6071～4頁)、(「Hedgehog signaling and Bmi-1 regulate self-renewal of normal and malignant human mammary stem cells」、Liu S、Dontu G、Mantle ID、(2006年) Cancer Res；第66巻(12)：6063～71頁)、(「Constitutive activation of smoothened (SMO) in mammary glands of transgenic mice leads to increased proliferation, altered differentiation and ductal dysplasia」、Morales RC、Zhang XM、Harrington N、(2007年)、Development；第134巻(6)：1231～42頁)、髄芽細胞腫(「Medulloblastoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade」、Berman DM、Karhadkar SS、Hallahan AR、Pritchard JI、Eberhart CG、Watkins DN、Chen JK、Cooper MK、Taipale J、Olson JM、Beachy PA.、Science. 2002年8月30日；第297巻(5586)：1559～61頁)、非メラノーマ皮膚癌、すなわち扁平上皮癌(SCC)及び基底細胞癌(BCC)(「Identification of a small molecule inhibitor of the hedgehog signaling pathway: effects on basal cell carcinoma-like lesions」、Williams JA、Guicherit OM、Zaharian BI、Xu Y、Chai L、Wichterle H、Kon C、Gatchalian C、Porter JA、Rubin LL、Wang FY.、Proc Natl Acad Sci U S A. 2003年4月15日；第100巻(8)：4616～21頁；「Activating Smoothened mutations in sporadic basal-cell carcinoma」、Xie J、Murone M、Luoh SM、Ryan A、Gu Q、Zhang C、Bonifas JM、Lam CW、Hynes M、Goddard A、Rosenthal A、Epstein EH Jr.、de Sauvage FJ.、Nature. 1998年1月1日；第391巻(6662)：90～2頁)、膵臓、食道、胃、及び胆道の癌(「Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis」、Thayer SP、di Magliano MP、Heiser PW、Nielsen CM、Roberts DJ、Lauwers GY、Qi YP、Gysin S、Fernandez-del Castillo C、Yajnik V、Antoniou B、McMahon M、Warshaw AL、Hebrok M.、Nature. 2003年10月23日；第425巻(6960)：851～6頁；「Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours」、Berman DM、Karhadkar SS、Maitra A、Montes De Oca R、Gerstenblith MR、Briggs K、Parker AR、Shimada Y、Eschleman JR、Watkins DN、Beachy PA.、Nature. 2003年10月23日；第425巻(6960)：846～51頁)、(「Nuclear factor-kappa B contributes to hedgehog signaling pathway activation through sonic hedgehog induction in pancreatic cancer」、Nakashima H、Nakamura M、Yamaguchi H、(2006年)、Cancer Research；第66巻(14)：7041～9頁)、(「Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastasis: A new paradigm for combination therapy in solid cancers」、Feldmann G、Dhara S、Fendrich V、(2007年) Cancer Research；第67巻(5)：2187～96頁)、(「Oncogenic KRAS suppresses G1 degradation and activates Hedgehog signaling pathway in pancreatic cancer cells」、Ji Z、Mei FC、Xie J、(2007年)、J Biol Chem；第282巻(19)：14048～55頁)、及び肺小細胞癌(「Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer」、Watkins DN、Berman DM、Burkholder SG、Wang B、Beachy PA、Baylin SB.、Nature. 2003年3月20日；第422巻(6929)：313～7頁)、(「Hedgehog signaling in small-cell lung cancer: Frequent in vivo but a rare event in vitro」、Vestergaard J、Pedersen MW、Pedersen N、(2006年)、Lung Cancer；第52巻(3)：281～90頁)が含まれるが、但し、これらに限定されない。

【 0 0 8 5 】

ヘッジホッグシグナル伝達レベルの上昇が、癌形成を開始するのに十分であり、またそれが腫瘍生存に必要とされるさらなる癌には、結腸癌(「Sonic Hedgehog-dependent proliferation in a series of patients with colorectal cancer」、Douard R、Moutereau S、Pernet P、(2006年) Surgery；第139巻(5)：665～70頁)、(「Hedgehog signalling in colorectal tumour cells: Induction of apoptosis with cyclopamine treatment」、Qualtrough D、Buda A、Gaffield W、(2004年)、International Journal of Cancer；第110巻(6)：831～7頁)、グリオーマ、(「Cyclopamine-mediated Hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma」、Bar EE、Chaudhry A、Lin A、Neuro-Oncology；2007年、第9巻(4)：594頁)、(「HEDGEHOG-GLI1 signalin

g regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity」、Clement V、Sanchez P、de Tribolet Nら、(2007年) Current Biology、第17巻(2): 165~72頁)、(「Ligand-dependent activation of the hedgehog pathway in glioma progenitor cells」、Ehteshan M、Sarangi A、Valadez JGら(2007年) Oncogene; 2007年3月12日、印刷に先行して電子出版)、メラノーマ(「Melanomas require HEDGEHOG-Gli signaling regulated by interactions between Gli1 and the RAS-MEK/ AKT pathways」、Stecca B、Mas C、Clement Vら(2007年)、Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 第104巻(14): 5895~900頁)、肺非小細胞癌(N S C L C)(「Frequent requirement of hedgehog signaling in non-small cell lung carcinoma」、Yuan Z、Goetz JA、Singh Sら(2007年)、Oncogene; 第26巻(7): 1046~55頁)、卵巣癌(「Hedgehog signal pathway is activated in ovarian carcinomas, correlating with cell proliferation: Its inhibition leads to growth suppression and apoptosis」、Chen XJ、Horiuchi A、Kikuchi Nら、Cancer Science; (2007年) 第98巻(1): 68~76頁)、肝臓癌(「Activation of the hedgehog pathway in human hepatocellular carcinomas」、Huang SH、He J、Zhang XLら(2006年)、Carcinogenesis; 第27巻(7): 1334~40頁)、(「Dysregulation of the Hedgehog pathway in human hepatocarcinogenesis」、Sicklick JK、Li YX、Jayaraman Aら(2006年)、Carcinogenesis; 第27巻(4): 748~57頁)、腎臓癌(「Clear cell sarcoma of the kidney: Up-regulation of neural markers with activation of the sonic hedgehog and Akt pathways」、Cutcliffe C、Kersey D、Huang CCら(2005年)、Clinical Cancer Research; 第11巻(22): 7986~94頁)、横紋筋肉腫(「Rhabdomyosarcomas and radiation hypersensitivity in a mouse model of Gorlin syndrome」、Hahn H、Wojnowski L、Zimmer AMら(1998年)、Nature Medicine; 第4巻(5): 619~22頁)、(「Deregulation of the hedgehog signalling pathway: a possible role for the PTCH and SUFU genes in human rhabdomyoma and rhabdomyosarcoma development」、Tostar U、Malm CJ、Meis-Kindblom JM.ら(2006年)、Journal of Pathology; 第208巻(1): 17~25頁)、及び軟骨肉腫(「Constitutive hedgehog signaling in chondrosarcoma up-regulates tumor cell proliferation」、Tiet TD、Hopyan S、Nadesan Pら(2006年)、American Journal of Pathology; 第168巻(1): 321~30頁)が含まれるが、但し、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0086】

悪性リンパ腫(M L)は、リンパ系の細胞に関係し、また米国で5番目に最も一般的な癌である。M Lにはホジキン病及び非ホジキン病が含まれ、これらはリンパ増殖性疾患の異種の群である。ホジキン病は、すべての悪性リンパ腫の約14%を占める。非ホジキン病リンパ腫は、主にB細胞に由来する悪性腫瘍の多様化した群である。作用製剤分類スキームでは、これらリンパ腫は、その自然経過に基づき、低、中、及び高グレード分類に分類される(「The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project」、Cancer第49巻: 2112~2135頁、1982年を参照)。低グレードのリンパ腫は無痛性で、メジアン生存期間は5~10年である(Horning及びRosenberg、N. Engl. J. Med. 第311巻: 1471~1475頁、1984年)。化学療法は、大部分の無痛性リンパ腫において寛解を誘発することができるが、治癒は稀であり、ほとんどの患者は、最終的に再発し、さらなる治療を必要とする。中グレード及び高グレードのリンパ腫は、より侵襲性の腫瘍であるが化学療法により治癒するチャンスをより多く有する。しかし、これらの患者のかなりの部分は再発し、さらなる治療を必要とする。

【0087】

多発性骨髄腫(M M)は、骨髄に通常認められるタイプのプラズマ細胞からなる悪性腫瘍である。これらの悪性プラズマ細胞は、骨髄に蓄積し、モノクローナルIg G又はIg A分子を一般的に産生する。この悪性プラズマ細胞は、骨髄を住处としその中で増殖し、正常な造血が喪失することによる貧血及び免疫抑制を引き起こす。多発性骨髄腫に罹患した個体は、多くの場合、貧血、溶骨性病変、腎不全、高カルシウム血症、及び再発性の細菌感染を経験する。M Mは、2番目に最も一般的な造血性悪性腫瘍に該当する。

【 0 0 8 8 】

「ヘッジホッグ関連障害」は、リンパ腫、白血病、及び骨髄腫を含む、血液及びリンパ系の癌をさらに含む。本発明の方法及び複合物は、ヘッジホッグシグナル伝達経路の1つ又は複数の成分と拮抗して、リンパ腫細胞、白血病細胞、又は骨髄腫細胞の成長及び増殖を阻害する。リンパ腫は、Bリンパ球に由来するリンパ芽球の悪性腫瘍である。骨髄腫は、骨髄に通常認められるタイプのプラズマ細胞からなる悪性腫瘍である。白血病は、造血器官に関係する急性又は慢性疾患である。NHLは、循環血液中の白血球数の増加に対応して又は対応しないで、身体組織において白血球数が異常に増加することにより特徴付けられ、また最も顕著に関係する白血球のタイプに基づき分類される。

【 0 0 8 9 】

さらに、本発明の複合物が、膀胱（加速性の及び転移性の膀胱癌を含む）、乳房、結腸（結腸直腸癌を含む）、腎臓、肝臓、肺（肺小細胞癌及び肺非小細胞癌及び肺腺癌を含む）、卵巣、前立腺、睪丸、尿生殖器管、リンパ系、直腸、喉頭、膵臓（外分泌及び内分泌膵臓癌を含む）、食道、胃、胆嚢、子宮頸部、甲状腺、及び皮膚（扁平上皮癌を含む）の癌；星状細胞腫、神経芽細胞腫、グリオーマ、髄芽細胞腫、及びシュワン細胞腫を含む中枢及び末梢神経系の腫瘍；線維肉腫、横紋筋肉腫、及び骨肉腫を含む間葉由来の腫瘍；並びにメラノーマ、メルケル細胞癌、色素性乾皮症、ケラトアkantoma、精上皮腫、甲状腺濾胞癌、及びテラトカルシノーマを含むその他の腫瘍を含め、癌を治療するのに利用可能であると考えられる。また、本発明の複合物は、肥満細胞症、胚細胞腫瘍、小児肉腫、及びその他の癌を治療するのににも利用可能であると考えられる。

【 0 0 9 0 】

下流エフェクターのキナーゼ活性及びmTORの阻害物質は、癌性腫瘍及び/又は転移（位置によらず）、例えば脳及びその他の中枢神経系の腫瘍（例えば、髄膜、脳、脊髄、脳神経の腫瘍、及び中枢神経系のその他の部分の腫瘍、例えば神経膠芽腫又は髄質芽細胞腫）；頭部及び/又は頸部の癌；乳房の腫瘍；循環系の腫瘍（例えば、心臓、縦隔と胸膜、及びその他の胸腔内臓器の腫瘍、血管の腫瘍及び腫瘍関連血管組織）；排出系の腫瘍（例えば、腎臓、腎盂、尿管、膀胱、その他の特定されない泌尿器）；胃腸管の腫瘍（例えば、食道、胃、小腸、結腸、結腸直腸、直腸S状結腸移行部、直腸、肛門、及び肛門管）；肝臓及び肝内胆管、胆嚢、胆道のその他の特定されない部分、膵臓、他及び消化器官に関係する腫瘍；頭部及び頸部；口腔（口唇、舌、歯肉、口腔底、口蓋、及び口のその他の部分、耳下腺、及び唾液腺のその他の部分、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状洞、下咽頭、及び口唇内のその他の部位、口腔、及び咽頭）；生殖器系の腫瘍（例えば、外陰、陰、子宮頸部、子宮体、子宮、卵巣、及び女性生殖器と関連したその他の部位、胎盤、ペニス、前立腺、睪丸、及び男性の生殖器と関連したその他の部位）；呼吸器管の腫瘍（例えば、鼻腔及び中耳、副洞、喉頭、気管、気管支、及び肺、例えば肺小細胞癌又は肺非小細胞癌）；骨格系の腫瘍（例えば、四肢の骨と関節軟骨、骨の関節軟骨及びその他の部位）；皮膚腫瘍（例えば、皮膚の悪性メラノーマ、非メラノーマ皮膚癌、皮膚の基底細胞癌、皮膚の扁平上皮癌、中皮腫、カボジ肉腫）；並びに末梢神経及び自律神経系を含むその他の組織、結合組織と軟組織、後腹膜腔と腹膜、眼と付属器、甲状腺、副腎とその他の内分泌腺と関連する構造物、リンパ節の二次的で特定されない悪性新生物、呼吸器系及び消化器系の二次的悪性新生物、及びその他の部位の二次的悪性新生物が関係する腫瘍を治療するのに有用である。

【 0 0 9 1 】

本明細書に記載する治療方法は、その他の癌療法と併用して利用可能である。例えば、mTORのキナーゼ阻害物質と併用されるHh拮抗物質は、任意の治療法、例えば化学療法、放射線、及び/又は手術に付随して投与され得る。例えば、この治療法は、1つ又は複数の化学療法薬又は免疫療法薬と併用して利用可能であり、またその他の治療法（複数可）について結論が下された後に利用可能である。本発明の組成物及び方法で利用可能である化学療法薬の例として、アントラサイクリン、アルキル化剤（例えば、マイトマイシンC）、スルホン酸アルキル、アジリジン、エチレンイミン、メチルメラミン、ナイトロ

10

20

30

40

50

ジェンマスタード、ニトロソウレア、抗生物質、代謝拮抗剤、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート等のジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害物質）プリン類似体、ピリミジン類似体、酵素、ポドフィロトキシン、白金含有剤、インターフェロン、及びインターロイキンが挙げられるが、但し、これらに限定されない。

【0092】

本発明の組成物及び方法で利用可能である公知の化学療法薬の具体的な例として、ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、ベンゾデバ、カルボコン、メツレデバ、ウレデバ、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、トリメチロロメラミン、クロラムブチル、クロルナファジン、シクロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンピキン、フェネスチリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピボプロマン、アクラシノマイシン、アクチノマイシンF(1)、アントラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カルピシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ダウノマイシン、6-ジアゾ-5-オキソ-1-ノルロイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、プリカマイシン、ボルフィロマイシン、ピュロマイシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、テガフル、L-アスバラギナーゼ、パルモザイム、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレブリン酸、アムサクリン、ベストラブシル、ビスアントレン、カルボプラチン、シスプラチン、デフォファミド、デメコルチン、ジアジクオン、エルフォルニチン、酢酸エリブチニウム、エトグルシド、エトポシド、フルタミド、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、インターフェロン-、インターフェロン-、インターフェロン-、インターロイキン-2、レンチナン、ロニダミン、プレドニゾン、デキサメタゾン、ロイコボリン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モビダモール、ニトラクリン、ペントスタチン、フェナメット、ピラルピシン、ポドフィリン酸、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ラゾキサン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、パクリタキセル、タモキシフェン、テニボシド、テヌアゾン酸、トリアジコン、2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン、ウレタン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、及びピンデシンが挙げられるが、但し、これらに限定されない。

【0093】

上記に基づき、本発明は、かかる治療を必要としている対象における上記疾患又は障害のいずれかを治療する方法をさらに提供し、同方法は、治療上有効な量（下記「投与及び医薬組成物」を参照）の薬学的に活性な薬剤又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む。上記のいずれを使用する場合でも、必要用量は、投与方法、治療の対象となる具体的状態、及び所望の効果に応じて変化する。

【0094】

投与及び医薬組成物：

一般的に、本発明の化合物は、単独で又は1つ若しくは複数の治療薬と併用して、通常の、当技術分野において公知の許容されるいずれかの方式により、治療上有効な量で投与される。本発明の併用には、同時投与並びに連続投与が含まれる。治療上有効な量は、疾患の重症度、対象の年齢及び相対的な健康状態、用いられる化合物の効力、及びその他の要因に応じて幅広く変化し得る。大型の哺乳動物、例えばヒトの適応日用量は、約5 mg ~ 約2,500 mg、より好ましくは約100 mg ~ 3000 mgの範囲で、例えば10

0 mg、200 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、及び1000 mg等の用量である。これらの用量は、例えば、1日最大4回の分割した用量で、又は徐放形態(retard form)で好都合に投与され得る。経口投与の場合、適する単位投与剤形は、約1～50 mgの活性成分を含む。

【0095】

本発明の化合物は、任意の従来経路により、特に経腸的に、例えば経口により、例えば錠剤若しくはカプセル剤の形態で、又は非経口的に、例えば注射用の溶液若しくは懸濁液の形態で、局所的に、例えばローション、ゲル、軟膏、若しくはクリームの形態で、又は鼻腔内に、又は坐薬形態で、医薬組成物として投与され得る。少なくとも1つの薬学的に許容される担体若しくは希釈剤と関連付けられた遊離形態又は薬学的に許容される塩の形態の本発明の化合物を含む医薬組成物は、混合法、造粒法、又はコーティング法による従来方式で製造可能である。例えば、経口組成物は、a)希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、及び/又はグリシン、b)潤滑剤、例えばシリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウム塩若しくはカルシウム塩、及び/又はポリエチレングリコール；錠剤の場合にはc)結合剤、例えばマグネシウムアルミニウムシリケート、スターチペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び/又はポリビニルピロリドン；希望する場合にはd)崩壊剤、例えばスターチ、カンテン、アルギン酸若しくはそのナトリウム塩、又は起沸性の混合物、及び/又はe)吸収剤、着色剤、着香剤及び甘味料と共に、活性成分を含む錠剤又はゼラチンカプセル剤であり得る。注射組成物は、等張水溶液又は懸濁液であり得るが、また坐剤は脂肪乳剤又は懸濁液から調製され得る。組成物は、滅菌処理可能であり、及び/又はアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤化剤若しくは乳化剤、溶液促進剤、浸透圧調節用の塩及び/又はバッファーを含有することができる。さらに、当該組成物は、その他の治療上有用な物質も含有することができる。経皮投与用の適する処方は、担体と共に有効な量の本発明の化合物を含む。担体は、宿主の皮膚を通過するのを支援する吸収可能な薬学的に許容される溶媒を含み得る。例えば、経皮的デバイスは、裏打ち部材(backing member)、任意選択的に担体と共に本化合物を含有するリザーバー、制御され事前決定された速度で長期にわたり宿主の皮膚に本化合物を送達する任意選択的な速度制御バリアー、及びデバイスを皮膚に固定する手段を含む包帯形態である。マトリックス経皮処方も利用可能である。局所的に、例えば皮膚及び眼に適用するための適する処方、好ましくは、当技術分野において周知の水溶液、軟膏、クリーム、又はゲルである。かかる処方、可溶化剤、安定剤、張性増強剤、バッファー、及び防腐剤を含有することができる。

【0096】

本発明の化合物は、1つ又は複数の治療薬と併用して治療上有効な量で投与され得る(薬学的複合物)。例えば、免疫調節性物質若しくは抗炎症物質、又はその他の抗腫瘍治療薬と共に用いられ、相乗的效果が生じ得る。その他の療法と共に本発明の化合物が投与される場合には、共投与される(co-administered)化合物の用量は、採用されたコドラッグのタイプ、採用された具体的薬物、治療対象の状態等に応じて当然変化する。

【0097】

本発明は、a)遊離状態の又は薬学的に許容される塩の形態の、本明細書に開示される本発明の化合物である第1の薬剤、及びb)少なくとも1つの共薬剤(co-agent)を含む薬学的複合物、例えばキットも提供する。キットは、その投与に関する説明書を含み得る。

【0098】

用語「共投与」又は「併用投与」等は、本明細書で使用する場合、一人の患者に対して選択された複数の治療薬の投与を含むことを意味し、また当該薬剤が、必ずしも同一の投与経路により又は同時に投与されるわけではない治療法を含むように意図されている。

【0099】

用語「薬学的複合物」とは、本明細書で用いる場合、2つ以上の活性成分を混合する又は併用することに起因し、活性成分の固定化された及び非固定化された併用の両方を含む

10

20

30

40

50

製品を意味する。用語「固定化された併用」とは、複数の活性成分が、単一物又は単一用量の形態で、患者に対して共に同時に投与されることを意味する。用語「非固定化された併用」とは、複数の活性成分が、特別な時間制限もなく、複数の分離物として同時に、並行して、又は連続して患者に共に投与されることを意味し、かかる投与は、患者の身体において2つの化合物の治療上有効なレベルを実現する。後者の場合、カクテル療法、例えば3つ以上の活性成分の投与にも適用される。

【0100】

本発明の化合物は、本化合物の遊離した塩基形態を薬学的に許容される無機酸又は有機酸と反応させることにより、薬学的に許容される酸付加塩として調製され得る。あるいは、本発明の化合物の薬学的に許容される塩基付加塩は、本化合物の遊離した酸の形態を薬学的に許容される無機塩基又は有機塩基と反応させることにより調製され得る。

10

【0101】

あるいは、本発明の化合物の塩の形態は、出発材料又は中間体の塩を用いて調製され得る。

【0102】

本発明の化合物の遊離した酸又は遊離した塩基の形態は、対応する塩基付加塩又は酸付加塩から、それぞれ調製され得る。例えば、酸付加塩形態の本発明の化合物は、適する塩基（例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウム等）で処理することにより、対応する遊離塩基に変換され得る。塩基付加塩形態の本発明の化合物は、適する酸（例えば、塩酸等）で処理することにより、対応する遊離酸に変換され得る。

20

【0103】

非酸化形態の本発明の化合物は、適する不活性有機溶媒（例えば、アセトニトリル、エタノール、水性のジオキサン等）中で還元剤（例えば、イオウ、二酸化イオウ、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化物等）と0～80 で処理することにより本発明の化合物のN-オキシドから調製され得る。

【0104】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者にとって公知の方法により調製され得る（例えば、さらなる詳細についてはSaulnierら、（1994年）、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters、第4巻、1985頁を参照）。例えば、しかるべきプロドラッグは、本発明の誘導体化されていない化合物(non-derivatized compound)を適するカルバミル化剤（例えば、1, 1-アシルオキシアルキルカルバノクロリデート、パラ-ニトロフェニルカーボネート等）と反応させることにより調製され得る。

30

【0105】

本発明の化合物の保護化誘導体は、当業者にとって公知の手段により作製可能である。保護基の作製及びその除去に適用可能な技法の詳細な説明については、T. W. Greeneの「Protecting Groups in Organic Chemistry」、第3版、John Wiley and Sons, Inc., 1999年を参照することができる。

【0106】

本発明の化合物は、溶媒和物（例えば、水和物）として、本発明のプロセス期間中に好都合に調製又は形成され得る。本発明の化合物の水和物は、有機溶媒、例えばダイオキシン、テトラヒドロフラン、又はメタノールを用いて、水性/有機溶媒混合物から再結晶化することにより、好都合に調製され得る。

40

【0107】

本発明の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分割剤と反応させて一対のジアステレオマー化合物を形成し、当該ジアステレオマーを分離し、そして光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、その個々の立体異性体として調製され得る。エナンチオマーの分割は、本発明の化合物の共有結合性ジアステレオマー誘導体を用いて実施され得るが、解離性複合体が好ましい（例えば、結晶性のジアステレオマー塩）。ジアステレオマーは、異なる物理特性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性等）を有し、こ

50

これらの相違点をうまく活用することにより容易に分離可能である。ジアステレオマーは、クロマトグラフィーにより、又は好ましくは溶解度の差に基づく分離/分割法により分離され得る。光学的に純粋なエナンチオマーは、次にラセミ化を引き起こさない任意の実用的な手段により分割剤と共に回収される。化合物の立体異性体をそのラセミ混合物から分割するのに適用可能な技術のさらに詳細な説明については、Jean Jacques、Andre Collet、Samuel H. Wilenの「Enantiomers, Racemates and Resolutions」、John Wiley And Sons, Inc.、1981年を参照することができる。

【0108】

当業者は、上記変換は、本発明の化合物を調製するための代表的な方法に過ぎないこと、及びその他の周知の方法が同様に利用可能であることを理解するであろう。

10

【実施例1】

【0109】

皮下髄芽細胞腫同種異系移植 (allograft) モデルの説明

マウス髄芽細胞腫細胞 ($1.0 \sim 5.0 \times 10^6$) が、P t c h + / - H i c + / - マウスにおいて自然発生した髄芽細胞腫に本来由来する腫瘍断片から直接分離され、H a r l a n n u / n u マウスの右側腹の皮下に植え付けられた。治療は、移植後約7~10日経過して開始された。動物は、約250~300 mm³ の範囲の類似した平均腫瘍体積を有する治療群にランダムに割り付けられた。腫瘍体積 (mm³) 及び体重 (g) が、1週間に2回又は3回、全分析対象群から記録された。用量は、投与時の体重で調節された。治療群間の比較は、ノンパラメトリック K r u s k a l - W a l l i s / W i l c o x

20

【実施例2】

【0110】

同種異系移植モデルのデータ分析

腫瘍はカリパスにより2寸法について計測され、また体積は式： $(\text{長さ} \times \text{幅}^2) / 2$ を用いて計算されたが、式中、長さは2測定のうちより長い方、及び幅は、より短い方である。治療/対照パーセント (% T / C) 値は、下記の式を用いて計算された： $T f - i > 0$ の場合、 $\% T / C = 100 \times (T f - i) / (C f - i)$ 、 $T f - i < 0$ (縮退) の場合、 $\% T / T 0 = 100 \times (T f - i) / T 0$ 。部分的な応答動物 (P R) は、試験終了までに腫瘍が初期の腫瘍体積の50%未満となった動物として定義された。試験終了までに、触診可能な腫瘍を有さなくなった動物は、完全な応答動物 (C R) として定義される。

30

【0111】

P t c h + / - マウスは自然に髄芽細胞腫を発症する (Romerら、Cancer Cell、第6巻、3号、229~24頁、2004年)。当該腫瘍はこれまでに S m o 依存性であることが明らかにされており、H h 経路を阻害する化合物を試験するために、モデルとして用いられる。H i c を異型接合的に喪失すると、その結果、髄芽細胞腫の早期発現及び発生率の増加を引き起こす (Briggsら、Genes & Dev.、第22巻：770~785頁、2008年)。I n v i v o における化合物1の有効性が、対応する遺伝子組換えマウスに由来し、i n v i v o で継代し、そして長期継続的投与後の P t c h + / - H i c + / - マウス髄芽細胞腫同種異系移植モデルにおいて評価された。下記の実験が、m T o r 阻害物質が、抵抗性の腫瘍を治療するのに、又は S m o 拮抗物質に対する抵抗性の発現を克服するのに、単独で又は併用して利用可能かどうか評価するために実施された。

40

【実施例3】

【0112】

m T o r 阻害物質及び s m o 拮抗物質による治療

エベロリムスとしても公知の化合物 A は、m T o r のアロステリック阻害物質 (P I 3 K 経路における下流シグナル伝達分子) であり、髄芽細胞腫における P I 3 キナーゼ経路の役割を評価するために用いられた。

【0113】

50

mT o r 阻害物質（例えば、化合物 A 等の化合物）が、感受性及び抵抗性の髄芽細胞腫の腫瘍に由来する髄芽細胞腫細胞の増殖に対して与える効果について、「e x - v i v o 髄芽細胞腫増殖分析」を用いて評価された。感受性の腫瘍とは、ヘッジホッグ経路の活性化に起因して、s m o o t h e n e d 阻害物質抗癌療法による治療に反応する腫瘍（例えば、髄芽細胞腫）を意味する。抵抗性の腫瘍とは、s m o 阻害物質の継続的存在下で、治療により収縮した後再成長した、又は治療により一時的に除去された後に再生した、以前に感受性であった腫瘍（例えば、髄芽細胞腫）を意味する。抵抗性の腫瘍には、s m o o t h e n e d 阻害に対する感受性の低下、又は無反応性が認められる。

【 0 1 1 4 】

同種異系移植されたヌードマウスから新たに採取された P t c h + / - H i c + / - 髄芽細胞腫の腫瘍を用いて、S m o 阻害物質の i n v i t r o 効力を評価するのを可能にする短期 4 8 時間増殖分析法が開発された。増殖の読み取りには 3 H チミジンの取り込みが利用される。分析法は、化合物 1 に対する腫瘍細胞の i n v i v o 感受性を反映する。

【 0 1 1 5 】

表 1 は、培養物中の髄芽細胞腫の細胞を、化合物 1（S m o 阻害物質）及び化合物 A（mT o r 阻害物質）又はこれらを組み合わせたもので処理した際の結果を要約する。表 1 に示す通り、感受性の細胞は、化合物 1 により阻害され、I C 5 0 は 8 n M であったが、但し、抵抗性の腫瘍では、I C 5 0 は 9 μ M であった。しかし、mT o r 阻害物質である化合物 A は、感受性及び抵抗性の腫瘍の両方を類似した I C 5 0 で阻害した。抵抗性の腫瘍では、5 及び 2 0 μ M の化合物 1 が存在した場合、化合物 A の効力は高まった。

【 0 1 1 6 】

【表 1】

腫瘍の タイプ	化合物 1 (uM)	化合物 A(uM)	化合物 1+A (uM)
感受性	0.008	0.009	0.002
抵抗性	9.08	0.002	0.0002(5uM 225) <7.62e-005(20uM 225)

表 1

【実施例 4】

【 0 1 1 7 】

次に、化合物 1 及び化合物 A の複合物が、P t c h + / - H i c + / - 髄芽細胞腫の同種異系移植モデルにおいて調査された。図 1 に示す通り、担腫瘍動物には、化合物 1 が 8 0 m g / k g で 1 日 4 回(qd)、化合物 A が 1 0 m g / k g で 1 日 4 回、並びに化合物 1 及び化合物 A を併用して、経口により(po)投与された。化合物 A は、媒体対照と比較して、腫瘍増殖に対してわずかに中等度の効果を有したが、化合物 1 は、当初縮退を誘発したものの、腫瘍は再増殖を開始した。化合物 1 及び化合物 B を併用して治療された動物では、腫瘍の再増殖は相当に遅延した。

【 0 1 1 8 】

図 2 に示す通り、併用して治療すると、その結果、エンドポイント（腫瘍体積 > 7 0 0

mm^3) に到達するまでの時間が延長した。媒体対照及び化合物 A で治療された動物では、腫瘍体積が 700 mm^3 に達したため、約 20 日でエンドポイントに到達した。エンドポイントに到達するまでの時間は、化合物 1 で治療された動物では顕著に遅延した。併用治療群では、試験を継続した大部分のマウスは、髄芽細胞腫モデルにおいて抵抗性が発現するのを顕著に遅延させる又は防止することができる。

【 図 1 】

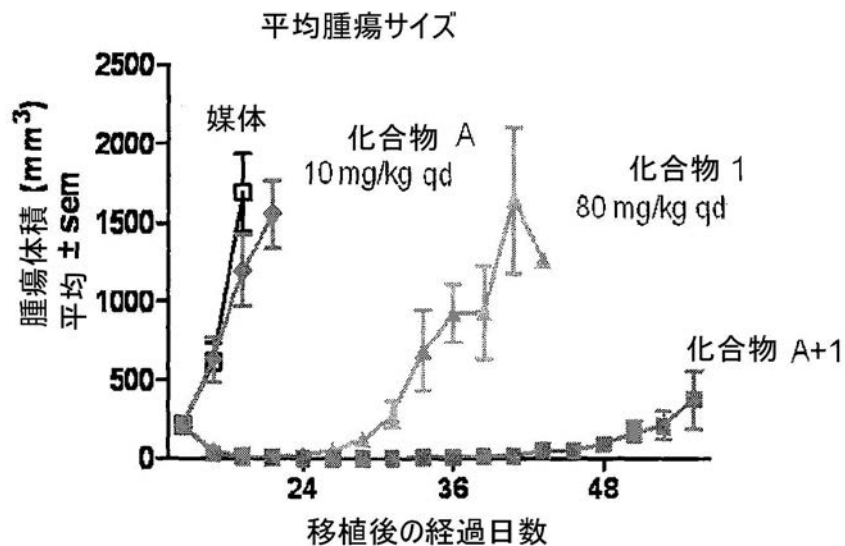


Figure 1

【図 2】

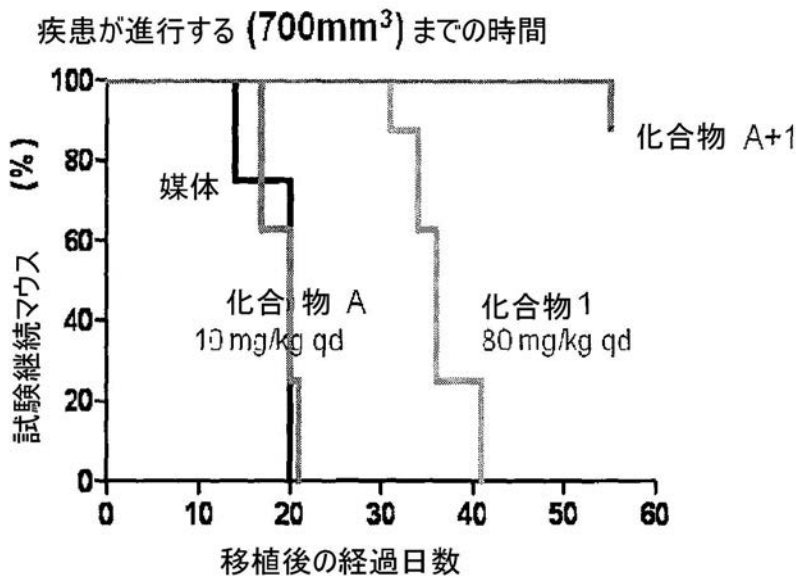


Figure 2

【手続補正書】

【提出日】平成24年8月15日(2012.8.15)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

S m o o t h e n e d 阻害物質である第 1 の薬剤と、m T O R 阻害物質である第 2 の薬剤とを含む複合物であって、

前記第 1 の薬剤が、2 - [(R) - 4 - (6 - ベンジル - 4 , 5 - ジメチル - ピリダジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 H - [1 , 2 '] ビピラジニル - 5 ' - イル] - プロパン - 2 - オール、又はその薬学的に許容される塩である、前記複合物。

【請求項 2】

前記第 2 の薬剤が、m T O R C 1 複合体に対して活性な m T O R アロステリック阻害物質、又は m T O R C 1 複合体及び m T O R C 2 複合体に対して活性な A T P 競合的 m T O R 阻害物質である、請求項 1 に記載の複合物。

【請求項 3】

前記第 2 の薬剤が、A Y - 2 2 9 8 9、エベロリムス、C C I - 7 7 9、A P - 2 3 5 7 3、M K - 8 6 6 9、A Z D - 8 0 5 5、K u - 0 0 6 3 7 9 4、O S I - 0 2 7、W Y E - 1 2 5 1 3 2 からなる群より選択される、請求項 1 に記載の複合物。

【請求項 4】

前記第 2 の薬剤が、エベロリムスである、請求項 3 に記載の複合物。

【請求項 5】

ヘッジホッグ経路又は m T O R に関連する癌を治療する薬物を製造するための、請求項

1 から 4 のいずれか一項に記載の複合物の使用。

【請求項 6】

前記癌が、髄芽細胞腫である、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

髄芽細胞腫を治療する薬物を製造するための複合物の使用であって、前記複合物が、S m o o t h e n e d 阻害物質である第 1 の薬剤と、m T O R 阻害物質である第 2 の薬剤とを含み、

前記第 1 の薬剤が、2 - メチル - 4 ' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 3 - カルボン酸 [6 - (c i s - 2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - アミド、又はその薬学的に許容される塩である、前記使用。

【請求項 8】

前記第 2 の薬剤が、m T O R C 1 複合体に対して活性な m T O R アロステリック阻害物質、又は m T O R C 1 複合体及び m T O R C 2 複合体に対して活性な A T P 競合的 m T O R 阻害物質である、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

前記第 2 の薬剤が、A Y - 2 2 9 8 9、エベロリムス、C C I - 7 7 9、A P - 2 3 5 7 3、M K - 8 6 6 9、A Z D - 8 0 5 5、K u - 0 0 6 3 7 9 4、O S I - 0 2 7、W Y E - 1 2 5 1 3 2 からなる群より選択される、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 10】

前記第 2 の薬剤が、エベロリムスである、請求項 9 に記載の使用。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/056942

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/00 A61K31/436 A61K31/501 A61K31/5377 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		
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, BIOSIS, CHEM ABS Data, 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.
Y	WO 2008/154259 A1 (IRM LLC; DIERKS CHRISTINE [DE]; WARMUTH MARKUS [US]; WU XU [US]) 18 December 2008 (2008-12-18) claims; 0003	1,2,4-7, 11,12,14
Y	WO 2007/131201 A2 (IRM LLC [US]; GAO WENQI [US]; JIANG JIQING [US]; WAN YONGQIN [US]; CHE) 15 November 2007 (2007-11-15) 0003; claims, in particular claim 10	1,2,4-7, 11,12,14
Y	WO 2009/134574 A2 (LILLY CO ELI [US]; HIPSKIND PHILIP ARTHUR [US]; TAKAKUWA TAKAKO [US]) 5 November 2009 (2009-11-05) claims; compounds of table on p. 19-21	1,2,4-7, 11,12,14
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "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 10 January 2011		Date of mailing of the international search report 17/01/2011
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 Dahse, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/056942

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/002469 A1 (AMGEN INC [US]; AUSTIN RICHARD J [US]; KAIZERMAN JACOB [US]; LUCAS BRI) 31 December 2008 (2008-12-31)	1,4,5,9, 10,14
Y	p. 90/91, examples 53-55; claims 31, 33; compounds of tables 2 and 3, e.g. 5, 6, 10, 11, 58, 59, 73, 74	1,2,4-7, 11,12, 14,15
Y	WO 2008/110611 A1 (NOVARTIS AG [CH]; DAI MIAO [CN]; HE FENG [CN]; JAIN RISHI KUMAR [US];) 18 September 2008 (2008-09-18) p. 126, example and table 9; p. 3, third ; compounds of table 2a or p. 41-46, compounds of table 1; p. 14, l. 9	1,2,4-7, 11,12,14
Y	WO 2009/112266 A1 (UNIV MUENCHEN L MAXIMILIANS [DE]; HEESCHEN CHRISTOPHER [DE]; MUELLER M) 17 September 2009 (2009-09-17) p. 16, l. 15 to p. 18, l. 2; p. 1, first ; p. 13, l. 31 to p. 14, l. 4; Fig. 2	1-15
Y	MUELLER M ET AL: "Combined Targeted Treatment to Eliminate Tumorigenic Cancer Stem Cells in Human Pancreatic Cancer", GASTROENTEROLOGY, ELSEVIER, PHILADELPHIA, PA, vol. 137, no. 3, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 1102-1113, XP026518721, ISSN: 0016-5085, DOI: DOI:10.1053/J.GASTRO.2009.05.053 [retrieved on 2009-06-06] abstract; p. 1107, col. 1 and col. 2, sec. ; Fig. 5, Fig 1a, Fig. 3c	1-14

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/056942

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>NEWTON H B: "MOLECULAR NEURO-ONCOLOGY AND DEVELOPMENT OF TARGETED THERAPEUTIC STRATEGIES FOR BRAIN TUMORS PART 2: PI3K/AKT/PTEN, MTOR, SHH/PTCH AND ANGIOGENESIS", EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY, FUTURE DRUGS, LONDON, GB, vol. 4, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 105-128, XP008041405, ISSN: 1473-7140, DOI: DOI:10.1586/14737140.4.1.105 abstract; p. 113, col. 1; p. 115, bridging of col. 1/2; p. 120, col. 1: second and third</p>	1,2,4-7, 11,12, 14,15
X,P	<p>WO 2010/007120 A1 (NOVARTIS AG [CH]; HE FENG [CN]; PEUKERT STEFAN [US]; MILLER-MOSLIN KAR) 21 January 2010 (2010-01-21)</p>	1,3-5, 8-10, 13-15
Y,P	<p>p. 131, table 10; p. 41, l. 9; claims</p>	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/056942

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008154259 A1	18-12-2008	AU 2008262056 A1	18-12-2008
		CA 2688472 A1	18-12-2008
		CN 101820950 A	01-09-2010
		EA 200901610 A1	30-06-2010
		EP 2162190 A1	17-03-2010
		JP 2010529963 T	02-09-2010
		KR 20100028630 A	12-03-2010
		US 2010197659 A1	05-08-2010
WO 2007131201 A2	15-11-2007	AR 060858 A1	16-07-2008
		AU 2007247860 A1	15-11-2007
		CA 2650248 A1	15-11-2007
		CL 12692007 A1	14-03-2008
		CN 101437800 A	20-05-2009
		EA 200870504 A1	28-04-2009
		EC SP088860 A	30-12-2008
		EP 2021328 A2	11-02-2009
		JP 2009536220 T	08-10-2009
		KR 20080108343 A	12-12-2008
		NZ 572362 A	29-10-2010
		PE 04182008 A1	09-06-2008
		RU 2008147663 A	10-06-2010
		SM AP200800056 A	29-10-2008
		SV 2008003089 A	12-01-2010
		US 2009203666 A1	13-08-2009
		ZA 200808962 A	25-11-2009
WO 2009134574 A2	05-11-2009	AU 2009241561 A1	05-11-2009
		CA 2723042 A1	05-11-2009
WO 2009002469 A1	31-12-2008	AU 2008269128 A1	31-12-2008
		CA 2690378 A1	31-12-2008
		EP 2170866 A1	07-04-2010
		US 2009048259 A1	19-02-2009
WO 2008110611 A1	18-09-2008	AR 065718 A1	24-06-2009
		AU 2008225766 A1	18-09-2008
		CA 2681162 A1	18-09-2008
		CL 7542008 A1	24-10-2008
		CN 101657430 A	24-02-2010
		CR 11016 A	06-10-2009
		EA 200901170 A1	30-04-2010
		EC SP099636 A	30-10-2009
		EP 2137162 A1	30-12-2009
		JP 2010521438 T	24-06-2010
		KR 20090121386 A	25-11-2009
WO 2008110611 A1		PE 01882009 A1	20-03-2009
		SM AP200900082 A	06-11-2009
		US 2010069368 A1	18-03-2010
WO 2009112266 A1	17-09-2009	EP 2249844 A1	17-11-2010
WO 2010007120 A1	21-01-2010	AR 072816 A1	22-09-2010
		US 2010041663 A1	18-02-2010

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ブォナミチ, シルヴィア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレーテッド.

(72)発明者 ドルシュ, マリオン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02130, ジャマイカ プレーン, ネイリアン クレセント 17

(72)発明者 ガルシア - エチェヴェリア, カルロス

フランス国 エフ - 92210 サン - クルー, ブールヴァード ドゥ ラ レピュブリック 11

F ターム(参考) 4C084 AA19 AA20 MA02 NA05 ZB26 ZC75

4C086 AA01 AA02 BC50 BC73 CB22 GA07 GA08 MA02 MA04 NA05
ZB26 ZC75