

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年9月18日 (18.09.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/111441 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/06 (2006.01)	A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)	A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)	A61K 31/69 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)	A61K 31/704 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)	A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)	A61K 38/00 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)	A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/475 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)	A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)

(30) 優先権データ:

特願2007-053676 2007年3月5日 (05.03.2007) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 協和▲醜
▼酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁
目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 塩津 行正 (SH-
IOTSU, Yukimasa). 石井 健一 (ISHII, Kenichi). 石
田 浩幸 (ISHIDA, Hiroyuki). 清水 牧子 (SHIMIZU,
Makiko).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/053909

(22) 国際出願日:

2008年3月5日 (05.03.2008)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

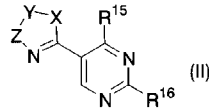
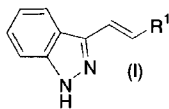
日本語

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,

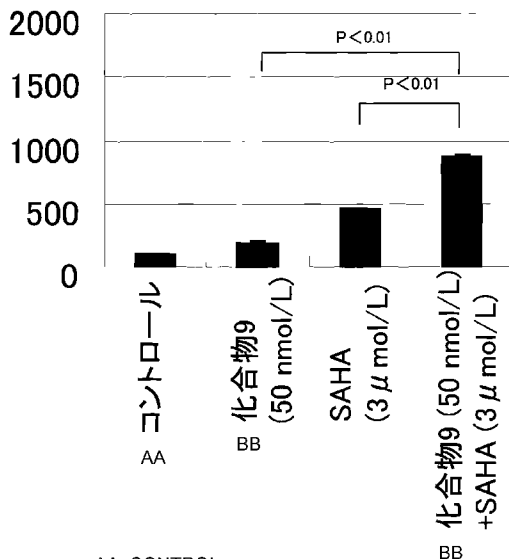
[続葉有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物



[図10]



AA CONTROL
BB COMPOUND 9

(57) Abstract: Disclosed is a pharmaceutical composition comprising a combination of a Flt-3 inhibitor and at least one compound. The Flt-3 inhibitor may be an indazole derivative represented by the formula (I) [wherein R¹ represents a substituted or unsubstituted aryl or the like] or a pharmacologically acceptable salt thereof. Alternatively, the Flt-3 inhibitor may be a pyrimidine derivative represented by the formula (II) [wherein -X-Y-Z- represents -O-CR¹⁷=N- (wherein R¹⁷ represents a hydrogen atom, a lower alkyl or the like); R¹⁵ represents -NR^{22a}R^{22b} (wherein R^{22a} and R^{22b} independently represent a hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl or the like); and R¹⁶ represents -NR^{24a}R^{24b} (wherein R^{24a} and R^{24b} independently represent a hydrogen atom, a lower alkyl or the like)] or a pharmacologically acceptable salt thereof. (I) (II)

(57) 要約: Flt-3阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを組み合わせる医薬組成物、Flt-3阻害剤が式(I) (式中、R¹は置換もしくは非置換のアリール等を表す) で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記医薬組成物、Flt-3阻害剤が式(II) [式中、-X-Y-Z-は-O-CR¹⁷=N- (式中、R¹⁷は水素原子、低級アルキル等を表す) を表し、R¹⁵は-NR^{22a}R^{22b} (式中、R^{22a}及びR^{22b}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す) を表し、R¹⁶は-NR^{24a}R^{24b} (式中、R^{24a}及びR^{24b}は同一または異なって、水素原子、低級アルキル等を表す) 等を表す] で表されるピリジン誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記医薬組成物等を提供する。

WO 2008/111441 A1



MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

添付公開書類:
— 国際調査報告書

明 細 書

医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、フムス様チロシンキナーゼ3(Flt-3)阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを組み合わせてなる医薬組成物等に関する。

背景技術

[0002] フムス様チロシンキナーゼ3(Fms like tyrosine kinase 3、以下Flt-3)は血小板誘導増殖因子受容体(PDGFR)ファミリーに属する受容体型のタンパク質チロシンキナーゼ(PTK)であり、そのリガンドであるFlt-3リガンドの結合によって二量体化されることにより活性化され、細胞内基質であるさまざまなタンパク質をリン酸化させる酵素であり、細胞増殖や分化に関与している。特に造血幹細胞で発現し、その増殖にFlt-3またはFlk-2(Fetal liver kinase-2)が重要な役割を果たしていることが知られている[セル(Cell)、65巻、1143頁(1991年)]。また近年、Flt-3の細胞膜近傍(Juxtamembrane)の領域でチロシン残基の繰り返し配列が挿入(Internal Tandem Duplication、ITD)される変異により、リガンドの結合なくFlt-3の活性化が生じることが白血病患者検体での検討の結果明らかにされた[ルイケミア(Leukemia)、11巻、1447頁(1997年)]。その他、Flt-3の細胞膜近傍領域のアミノ酸配列が長くなったり、短くなったりする変異で、同様なFlt-3の活性化が生じることが示されてきた[ブラッド(Blood)、96巻、3907頁(2000年)]。その他、Flt-3のキナーゼ領域でアミノ酸の点変異によりFlt-3が恒常的に活性化されていることが示されている[ブラッド(Blood)、97巻、2434頁(2001年)]。これらのFlt-3の変異に基づく恒常的な活性化は細胞増殖シグナルを伝達することにより、細胞の無限増殖を引き起こし、白血病の重要な原因になっていると考えられる。

[0003] 上述したように、現在、Flt-3の変異には、細胞膜近傍の領域でのチロシン残基の繰り返し配列の挿入、細胞膜近傍領域の長さの変化、Flt-3のキナーゼ領域でのアミノ酸の点変異等が知られている。サイトカインに依存的な細胞株、例えば32D細胞に、これらの変異遺伝子を導入することにより、サイトカイン非依存的な増殖能が獲得さ

れることが知られている。従って、Flt-3阻害剤は、白血病をはじめとした様々な癌の治療剤として有用であると考えられる。

- [0004] 本発明で用いられるインダゾール誘導体がタンパク質キナーゼ阻害剤、抗腫瘍剤等として知られている(特許文献1及び2)。また、関連するインダゾール誘導体が知られている[特開平2-32059、WO01/53268、WO02/10137、WO01/02369、WO02/083648、WO03/101968、WO2004/094388、WO2004/050088、WO2005/0137171、WO2005/094823、キミヤ・ゲテロティクリシエスキーク・ソエディネニー(Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii)、第7巻、957頁(1978年)]。
- [0005] 本発明で用いられるピリミジン誘導体が抗腫瘍剤として知られている(特許文献3)。また、関連するピリミジン誘導体が知られている(WO92/01675、WO94/14780、特開平10-87492、WO99/19305、WO99/32117、US5,935,966、WO99/41253、WO00/39101、WO01/17995、WO02/20495、WO02/22601、WO02/22602、WO02/22608、WO03/30909、WO02/62789、WO02/30358号、WO01/00213、特表2003-523942)。
- [0006] 本発明で用いられるイソインドリノン・フタルイミド誘導体がタンパク質キナーゼ阻害剤、抗腫瘍剤等として知られている(特許文献4)。また、関連するイソインドリノン・フタルイミド誘導体が知られている[独国特許出願公開第2141063号、WO04/108672、WO05/039564、ヘテロサイクルズ(Heterocycles)、第45巻、2217頁(1997年);バイオオーガニック&メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、第14巻、4505頁(2004年)]。
- [0007] 現在、ほとんどの癌の治療において抗癌剤単剤での効果は限られるため、最大の治療効果を得る目的で多剤併用化学療法が用いられる。併用化学療法の目的としては、第一に複数の薬剤を用いることによる抗腫瘍効果の増強が挙げられる。第二には複数の癌細胞が発現している場合、1種の薬剤が無効な癌細胞に効果がある他の薬剤を投与する、すなわち、癌細胞の多様性に抗癌作用のスペクトラムを広げることが挙げられる。第三として、第一、第二の結果として耐性細胞の出現を避ける、あるいは出現を遅らせることが挙げられる(臨床腫瘍学第3版、癌と化学療法社)。例えばインドロカルバゾール誘導体である、レスタルチニブ(Lestaurtinib、CEP-701)やPKC412等は急性骨髄性白血病細胞に対して、化学療法あるいはHDAC阻害剤やm-TO

R阻害剤と併用することで併用効果を示すことが報告されている[クリニカル・キャンサー・リサーチ(Clinical Cancer Research)、10巻、4991頁(2004年);ブラッド(Blood)、104巻、1145頁(2004年);プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ(Proceeding of national academy of science of the united states of America)、101巻、3130頁(2004年)]。インドリノン誘導体であるスニチニブ(Sunitinib、SU011248)は血液癌及び固形癌における化学療法あるいは分子標的薬との併用の有効性が報告されている[ブラッド(Blood)、104巻、4202頁(2004年)、WO06/120557]。

特許文献1:国際公開第2005/012257号パンフレット

特許文献2:国際公開第2005/012258号パンフレット

特許文献3:国際公開第2005/095382号パンフレット

特許文献4:国際公開第2005/095341号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の目的は、Flt-3阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを組み合わせる医薬組成物等を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、以下の(1)～(66)に関する。

(1)Flt-3阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを組み合わせる医薬組成物。

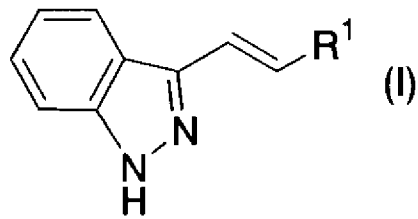
(2)Flt-3阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを併用して投与するための医薬組成物

。

(3)Flt-3阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを同時にまたは逐次的に投与するための医薬組成物。

(4)Flt-3阻害剤が式(I)

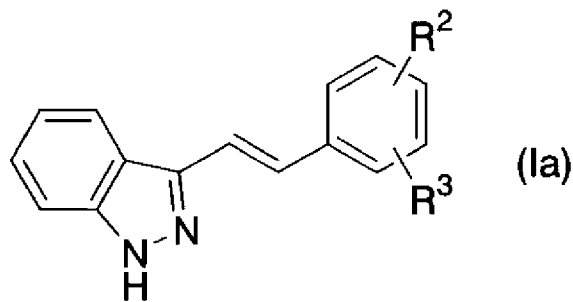
[0010] [化1]



[0011] (式中、R¹は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(1)～(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

(5)Flt-3阻害剤が式(1a)

[0012] [化2]



[0013] [式中、R²はCONR^{4a}R^{4b}(式中、R^{4a}及びR^{4b}は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR^{4a}及びR^{4b}が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)またはNR^{5a}R^{5b}(式中、R^{5a}は置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表し、R^{5b}は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表し、

R³は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、CONR^{6a}R^{6b}(式中、R^{6a}及びR^{6b}は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR^{6a}及びR^{6b}が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の

複素環基を形成する)または $\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ (式中、 R^{7a} 及び R^{7b} は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のヘテロアロイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す)を表す]で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(1)～(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

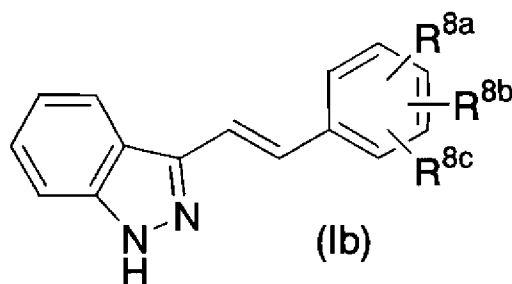
[0014] (6) R^2 が $\text{CONR}^{4a}\text{R}^{4b}$ (式中、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ前記と同義である)であり、 R^3 が水素原子である前記(5)記載の医薬組成物。

(7) R^2 が $\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ (式中、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それぞれ前記と同義である)であり、 R^3 が置換もしくは非置換の低級アルコキシである前記(5)記載の医薬組成物。

(8) R^2 が $\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ (式中、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それぞれ前記と同義である)であり、 R^3 が水素原子である前記(5)記載の医薬組成物。

(9)Flt-3阻害剤が式(Ib)

[0015] [化3]



[0016] [式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、 $\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ (式中、 R^{9a} 及び R^{9b} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のヘテロアロイルを表す

か、または R^{9a} 及び R^{9b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)または OR^{10} (式中、 R^{10} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す]で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(1)～(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

[0017] (10) R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが $NR^{9a}R^{9b}$ (式中、 R^{9a} 及び R^{9b} はそれぞれ前記と同義である)である前記(9)記載の医薬組成物。

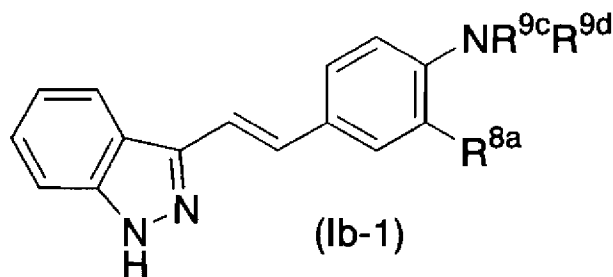
(11) R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが $NR^{9c}R^{9d}$ (式中、 R^{9c} 及び R^{9d} は同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表すか、または R^{9c} 及び R^{9d} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)である前記(9)記載の医薬組成物。

(12) R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが OR^{10} (式中、 R^{10} は前記と同義である)である前記(9)記載の医薬組成物。

(13) R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが OR^{10a} (式中、 R^{10a} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)である前記(9)記載の医薬組成物。

(14)Flt-3阻害剤が式(Ib-1)

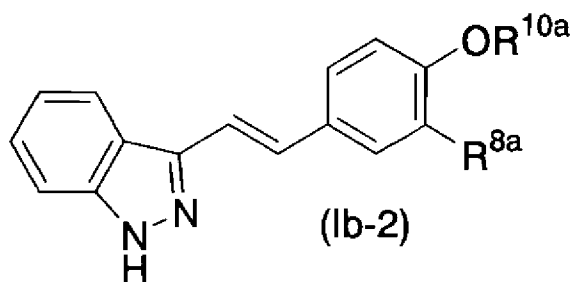
[0018] [化4]



[0019] (式中、 R^{8a} 、 R^{9c} 及び R^{9d} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(1)～(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

(15)Flt-3阻害剤が式(Ib-2)

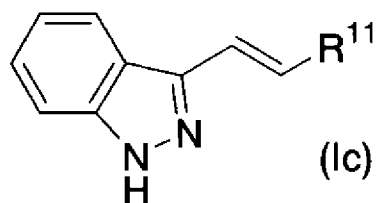
[0020] [化5]



[0021] (式中、 R^{8a} 及び R^{10a} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(1)～(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

(16)Flt-3阻害剤が式(lc)

[0022] [化6]



[0023] {式中、 R^{11} は置換もしくは非置換の複素環基[該置換複素環基における置換基は、同一または異なって置換数1～3の、オキソ、ホルミル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、 $CONR^{12a}R^{12b}$ (式中、 R^{12a} 及び R^{12b} は、同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)、 $NR^{13a}R^{13b}$ (式中、 R^{13a} 及び R^{13b} は、同一または異なって水素原子、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリアル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)または $-O(CR^{14a}R^{14b})_nO-$ (式中、 R^{14a} 及び R^{14b} は、同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、 n は2または3を表し、末端の2つの酸素原子は置換複素環基における複素環基上の同一炭素原子に結合する)である]を表す}で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(1)～(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

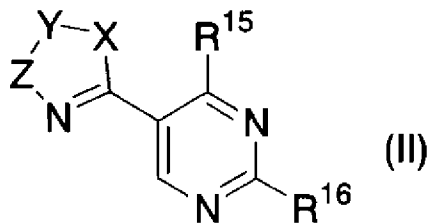
(17)置換複素環基における置換基がアミノ、オキソ、低級アルコキシ、低級アルコキ

シカルボニルアミノ、アロイルアミノまたは低級アルコキシカルボニル置換低級アルキルである前記(16)記載の医薬組成物。

(18)R¹¹が3-ピリジルである前記(16)記載の医薬組成物。

(19)Flt-3阻害剤が式(II)

[0024] [化7]



[0025] [式中、-X-Y-Zは-O-CR¹⁷=N- {式中、R¹⁷は水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、以下の置換基群Aより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～4つの置換基で置換された低級アルキル [置換基群A: ハロゲン、アミノ、アミノスルホニル、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ(低級アルキル)アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、N-アリール-N-低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、モノまたはジ(低級アルキルスルホニル)アミノ、モノまたはジ(アリールスルホニル)アミノ、トリ低級アルキルシリル、低級アルキルチオ、芳香族複素環アルキルチオ、低級アルカノイル、以下の置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換された低級アルカノイル (置換基群a: ハロゲン及びヒドロキシ)、低級アルコキシ、前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換された低級アルコキシ、アリーロキシ、前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換されたアリーロキシ、アラルキルオキシ及び前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換されたアラルキルオキシ; なお該置換された低級アルキルが置換メチル、置換エチルまたは置換プロピルであるときは、その置換基は-NR^{18a}R^{18b} (式中、R^{18a}及びR^{18b}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは

は非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す)であつてもよい]、低級シクロアルキル、前記置換基群Aより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~4つの置換基で置換された低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは $-C(=O)NR^{19a}R^{19b}$ (式中、 R^{19a} 及び R^{19b} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または R^{19a} 及び R^{19b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する)を表す)、 $-N=CR^{17a}-O-$ (式中、 R^{17a} は前記 R^{17} と同義である)、 $-O-N=CR^{17b}-$ (式中、 R^{17b} は前記 R^{17} と同義である)、 $-O-C(=O)-NR^{20}-$ (式中、 R^{20} は水素原子、低級アルキル、前記置換基群Aより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~4つの置換基で置換された低級アルキル、低級シクロアルキル、前記置換基群Aより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~4つの置換基で置換された低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表す)、 $-N=N-NR^{21}-$ (式中、 R^{21} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルを表す)または $-NR^{21a}-N=N-$ (式中、 R^{21a} は前記 R^{21} と同義である)を表し、 R^{15} は $-NR^{22a}R^{22b}$ (式中、 R^{22a} 及び R^{22b} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは

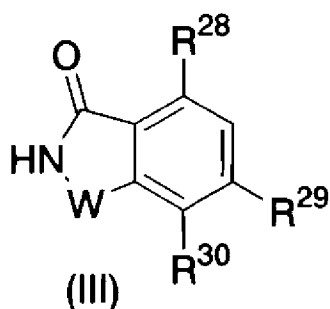
非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の単環性アリール、置換もしくは非置換の単環性芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または R^{22a} 及び R^{22b} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する。ただし、 R^{22a} または R^{22b} の一方が水素原子であるとき、 R^{22a} または R^{22b} の他方は置換もしくは非置換のピラゾール-3-イル及び置換もしくは非置換の1,2,4-トリアゾール-3-イルではない)または $-OR^{23}$ (式中、 R^{23} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す)を表し、

[0026] R^{16} は $-NR^{24a}R^{24b}$ {式中、 R^{24a} 及び R^{24b} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル、以下の置換基群Bより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~4つの置換基で置換された低級アルキル [置換基群B: ハロゲン、アミノ、アミノスルホニル、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ(低級アルキル)アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、N-アリーール-N-低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、モノまたはジ(低級アルキルスルホニル)アミノ、モノまたはジ(アリーールスルホニル)アミノ、トリ低級アルキルシリル、低級アルキルチオ、芳香族複素環アルキルチオ、低級アルカノイル、前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換された低級アルカノイル、低級アルコキシ、前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換された低級アルコキシ、アリーールオキシ、前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換されたアリーールオキシ、アラルキルオキシ及び前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換され

たアラルキルオキシ]、低級シクロアルキル、前記置換基群Bより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～4つの置換基で置換された低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の単環性アリールまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または R^{24a} 及び R^{24b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基を形成する。ただし、 R^{24a} 及び R^{24b} は同時に水素原子にはならない)、 $-NR^{25}CR^{26a}R^{26b}-Ar$ {式中、 R^{25} は水素原子、低級アルキルまたは低級シクロアルキルを表し、 R^{26a} 及び R^{26b} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、以下の置換基群bより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～3つの置換基で置換された低級アルキル(置換基群b:ハロゲン、ヒドロキシ及びヒドロキシメチル)、低級シクロアルキルまたは前記置換基群bより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～3つの置換基で置換された低級シクロアルキルを表し、Arはアリール、以下の置換基群Cより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～3つの置換基で置換されたアリール[置換基群C:ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、アミノスルホニル、低級アルキル、前記置換基群bより選ばれる同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換された低級アルキル、低級シクロアルキル、前記置換基群bより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～3つの置換基で置換された低級シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ(低級アルキルスルホニル)アミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、脂環式複素環アルキルオキシ及びアルキレンジオキシ]、芳香族複素環基または前記置換基群Cより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～3つの置換基で置換された芳香族複素環基を表す}または $-NR^{25}CR^{26a}R^{26b}CR^{27a}R^{27b}-Ar$ (式中、 R^{25} 、 R^{26a} 、 R^{26b} 及びArはそれぞれ前記と同義であり、 R^{27a} 及び R^{27b} はそれぞれ前記 R^{26a} 及び R^{26b} と同義である)を表す]で表されるピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(1)～(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

(20)Flt-3阻害剤が式(III)

[0027] [化8]



[0028] [式中、Wは-C(=O)-または-CHR³¹- (式中、R³¹は水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す)を表し、R²⁸は

[0029] [化9]



[0030] {式中、Ar³はアリール、以下の置換基群Dから選ばれる同一のもしくは異なる1つまたは2つの置換基で置換されたアリール、単環性芳香族複素環基または以下の置換基群Dから選ばれる同一のもしくは異なる1つまたは2つの置換基で置換された単環性芳香族複素環基を表す;置換基群D[ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、-CONR^{32a}R^{32b} (式中、R^{32a}及びR^{32b}は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、またはR^{32a}及びR^{32b}が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)及び-NR^{33a}R^{33b} (式中、R^{33a}及びR^{33b}は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアロイルを表す)]}を表し、R²⁹は水素原子または

[0031] [化10]



[0032] (式中、 Ar^4 は前記 Ar^3 と同義である)を表し、

R^{30} は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、 $-NR^{34a}R^{34b}$ [式中、 R^{34a} 及び R^{34b} は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $-C(=O)-R^{35}$ (式中、 R^{35} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)を表す]または

[0033] [化11]



[0034] (式中、 Ar^5 は前記 Ar^3 と同義である)を表す。但し R^{29} が水素原子であり、かつ Ar^3 がアリール、2つの低級アルコキシで置換されたアリール、または1つの低級アルキルもしくは低級アルコキシのみで置換されたアリールである場合、 R^{30} は水素原子ではない]で表される含窒素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩である前記(1)～(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

(21) 対象疾患が癌である前記(1)～(20)のいずれかに記載の医薬組成物。

(22) 癌が造血器腫瘍による癌、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、前立腺癌、膀胱癌、腎癌、胃癌、食道癌、肝癌、胆道癌、大腸癌、直腸癌、膵癌、肺癌、口頭頸部癌、骨肉腫、メラノーマまたは脳腫瘍による癌である前記(21)記載の医薬組成物。

(23) 癌が白血病、骨髄腫またはリンパ腫である前記(21)記載の医薬組成物。

(24) 癌が急性骨髄性白血病である前記(21)記載の医薬組成物。

(25) 癌が固形癌である前記(21)記載の医薬組成物。

(26) 癌が膵臓癌である前記(21)記載の医薬組成物。

(27) 癌が腎臓癌である前記(21)記載の医薬組成物。

(28) 癌が大腸癌である前記(21)記載の医薬組成物。

[0035] (29) Flt-3阻害剤と組み合わせ、同時にまたは逐次的に投与するための化合物が、

蛋白質または低分子化合物である前記(3)～(28)のいずれかに記載の医薬組成物。

(30) Flt-3阻害剤と組み合わせるための化合物が蛋白質であって、該蛋白質が抗体である前記(29)記載の医薬組成物。

(31) 抗体がセツキマブである前記(30)記載の医薬組成物。

(32) Flt-3阻害剤と組み合わせるための化合物が低分子化合物であって、該低分子化合物が、化学療法剤または分子標的薬である前記(29)記載の医薬組成物。

(33) 低分子化合物が化学療法剤であって、該化学療法剤がシタラビン、ダウノルビシン、イダルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ビンデシン、ドキシソルビシン、ミトキサントロン、フルオロウラシル、イリノテカン及びゲムシタビンから選ばれる化合物である前記(32)記載の医薬組成物。

(34) 低分子化合物が分子標的薬であって、該分子標的薬がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である前記(32)記載の医薬組成物。

(35) ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤がザネストラである前記(34)記載の医薬組成物。

(36) 低分子化合物が分子標的薬であって、該分子標的薬がプロテアソーム阻害剤である前記(32)記載の医薬組成物。

(37) プロテアソーム阻害剤がボルテゾミブである前記(36)記載の医薬組成物。

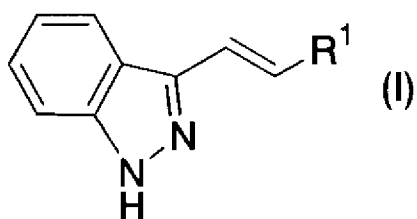
(38) 低分子化合物が分子標的薬であって、該分子標的薬がキナーゼ阻害剤である前記(32)記載の医薬組成物。

(39) キナーゼ阻害剤がエルロチニブである前記(38)記載の医薬組成物。

(40) 低分子化合物が分子標的薬であって、該分子標的薬がヒートショックプロテイン90(Hsp90)阻害剤である前記(32)記載の医薬組成物。

(41) Flt-3阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを同時にまたは時間をおいて別々に投与する工程を含むことを特徴とする癌の治療方法。

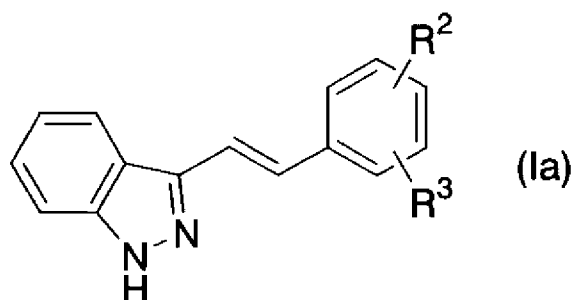
(42) Flt-3阻害剤が式(I)



[0037] (式中、R¹は前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(41)記載の癌の治療方法。

(43) Flt-3阻害剤が式(Ia)

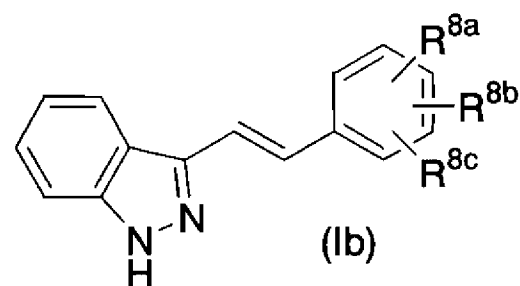
[0038] [化13]



[0039] (式中、R²及びR³はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(41)記載の癌の治療方法。

(44) Flt-3阻害剤が式(Ib)

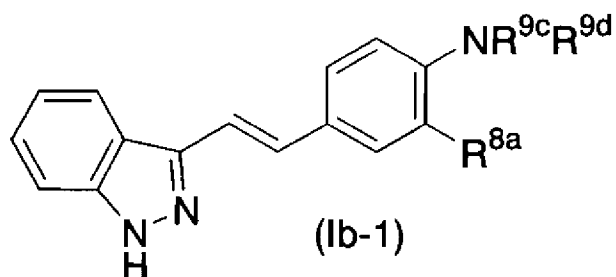
[0040] [化14]



[0041] (式中、R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(41)記載の癌の治療方法。

(45) Flt-3阻害剤が式(Ib-1)

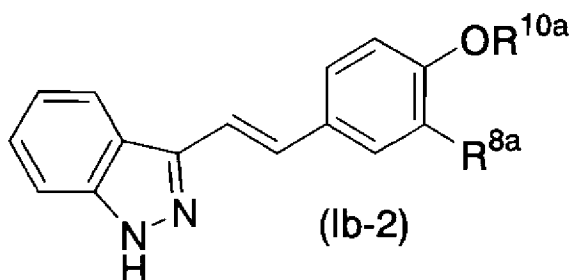
[0042] [化15]



[0043] (式中、 R^{8a} 、 R^{9c} 及び R^{9d} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(41)記載の癌の治療方法。

(46) Flt-3阻害剤が式(Ib-2)

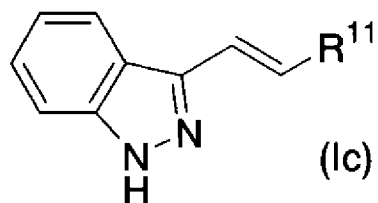
[0044] [化16]



[0045] (式中、 R^{8a} 及び R^{10a} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(41)記載の癌の治療方法。

(47) Flt-3阻害剤が式(Ic)

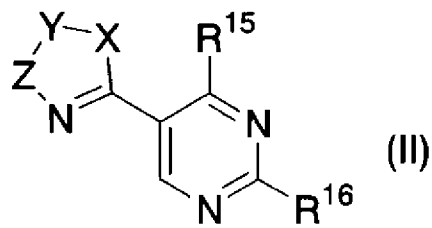
[0046] [化17]



[0047] (式中、 R^{11} は前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(41)記載の癌の治療方法。

(48) Flt-3阻害剤が式(II)

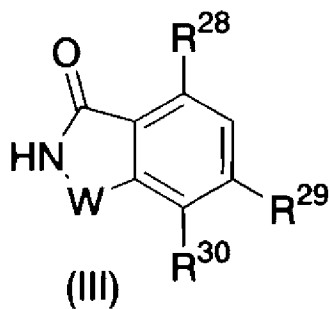
[0048] [化18]



[0049] (式中、-X-Y-Z-、 R^{15} 及び R^{16} はそれぞれ前記と同義である)で表されるピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(41)記載の癌の治療方法。

(49) Flt-3阻害剤が式(III)

[0050] [化19]

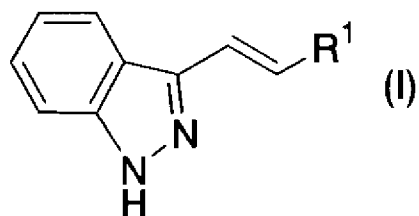


[0051] (式中、W、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} はそれぞれ前記と同義である)で表される含窒素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩である前記(41)記載の癌の治療方法。

(50) 抗癌剤の製造のための、Flt-3阻害剤、及び少なくとも1つの化合物の使用。

(51) Flt-3阻害剤が式(I)

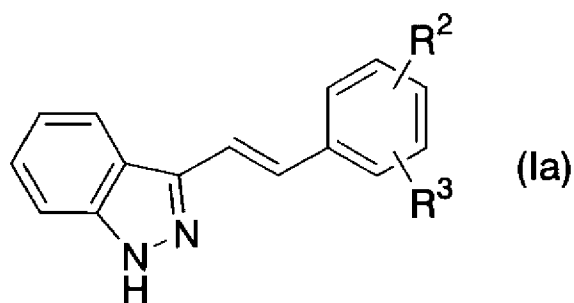
[0052] [化20]



[0053] (式中、 R^1 は前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(50)記載の使用。

(52) Flt-3阻害剤が式(1a)

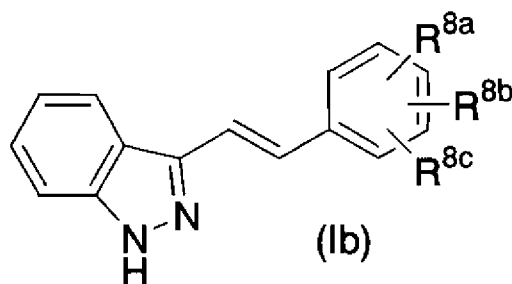
[0054] [化21]



[0055] (式中、 R^2 及び R^3 はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(50)記載の使用。

(53) Flt-3阻害剤が式(Ib)

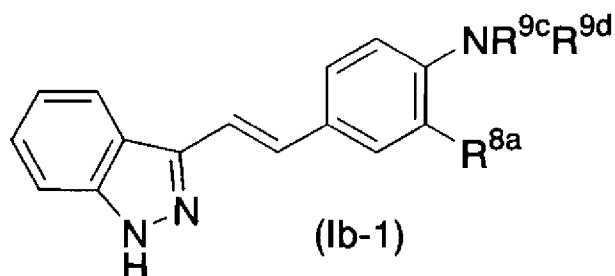
[0056] [化22]



[0057] (式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(50)記載の使用。

(54) Flt-3阻害剤が式(Ib-1)

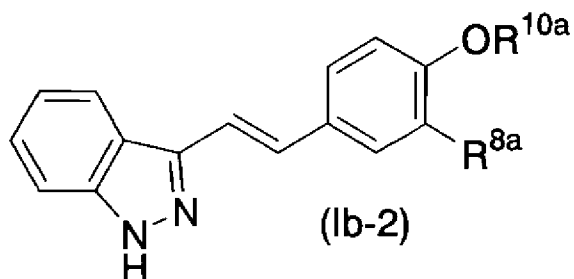
[0058] [化23]



[0059] (式中、 R^{8a} 、 R^{9c} 及び R^{9d} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(50)記載の使用。

(55) Flt-3阻害剤が式(Ib-2)

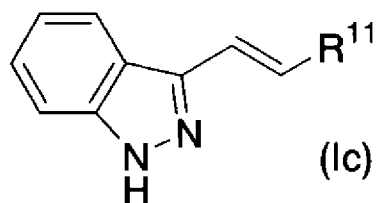
[0060] [化24]



[0061] (式中、 R^{8a} 及び R^{10a} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(50)記載の使用。

(56)フムス様チロシンキナーゼ3(Flt-3)阻害剤が式(Ic)

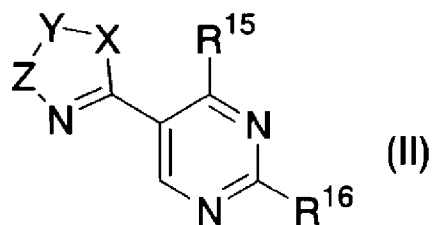
[0062] [化25]



[0063] (式中、 R^{11} は前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(50)記載の使用。

(57)Flt-3阻害剤が式(II)

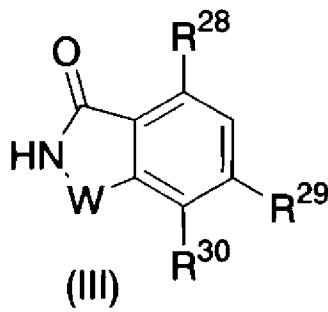
[0064] [化26]



[0065] (式中、 $-X-Y-Z-$ 、 R^{15} 及び R^{16} はそれぞれ前記と同義である)で表されるピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(50)記載の使用。

(58)Flt-3阻害剤が式(III)

[0066] [化27]



[0067] (式中、W、R²⁸、R²⁹及びR³⁰はそれぞれ前記と同義である)で表される含窒素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩である前記(50)記載の使用。

(59) Flt-3阻害剤を含有する第1成分と、抗腫瘍剤を含有する第2成分を有することを特徴とするキット。

(60) Flt-3阻害剤が前記(4)～(18)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(59)記載のキット。

(61) Flt-3阻害剤が前記(19)記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(59)記載のキット。

(62) Flt-3阻害剤が前記(20)記載の含窒素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩である前記(59)記載のキット。

(63) Flt-3阻害剤と、少なくとも1つの化合物を有効成分とする、同時にまたは逐次的に投与するための抗腫瘍剤。

(64) Flt-3阻害剤が前記(4)～(18)のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(63)記載の抗腫瘍剤。

(65) Flt-3阻害剤が前記(19)記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩である前記(63)記載の抗腫瘍剤。

(66) Flt-3阻害剤が前記(20)記載の含窒素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩である前記(63)記載の抗腫瘍剤。

発明の効果

[0068] 本発明により、Flt-3阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを組み合わせる医薬組成物等が提供される。

図面の簡単な説明

[0069] [図1]図1は、ヒト急性骨髄性白血病MOLM-13細胞移植マウスモデルにおける化合物9とシタラビンの併用による増殖阻害効果を示す。縦軸は0日目の腫瘍体積を V_0 としたときの腫瘍体積変化の比(V/V_0)を示す。横軸は日数を示す。◆は化合物9及びシタラビン非投与、●は化合物9投与、▲はシタラビン投与、×は化合物9とシタラビン併用投与における増殖阻害効果を示す。

[図2]図2は、ヒト膵臓癌MIA-PaCa-2細胞移植マウスモデルにおける化合物9とセツキシマブ併用による増殖阻害効果を示す。

[0070] 縦軸は0日目の腫瘍体積を V_0 としたときの腫瘍体積変化の比(V/V_0)を示す。横軸は日数を示す。◆は化合物9及びセツキシマブ非投与、●は化合物9投与、▲はセツキシマブ投与、×は化合物9とセツキシマブ併用投与における増殖阻害効果を示す。

[図3]図3は、ヒト膵臓癌MIA-PaCa-2細胞移植マウスモデルにおける化合物9とゲムシタビン併用による増殖阻害効果を示す。

[0071] 縦軸は0日目の腫瘍体積を V_0 としたときの腫瘍体積変化の比(V/V_0)を示す。横軸は日数を示す。◆は化合物9及びゲムシタビン非投与、●は化合物9投与、▲はゲムシタビン投与、×は化合物9とゲムシタビン併用投与における増殖阻害効果を示す。

[図4]図4は、ヒト大腸癌Colo205細胞移植マウスモデルにおける化合物9と5-FU併用による増殖阻害効果を示す。

[0072] 縦軸は0日目の腫瘍体積を V_0 としたときの腫瘍体積変化の比(V/V_0)を示す。横軸は日数を示す。◆は化合物9及び5-FU非投与、●は化合物9投与、▲は5-FU投与、×は化合物9と5-FU併用投与における増殖阻害効果を示す。

[図5]図5は、ヒト大腸癌Colo205細胞移植マウスモデルにおける化合物9とイリノテカン併用による増殖阻害効果を示す。

[0073] 縦軸は0日目の腫瘍体積を V_0 としたときの腫瘍体積変化の比(V/V_0)を示す。横軸は日数を示す。◆は化合物9及びイリノテカン非投与、●は化合物9投与、▲はイリノテカン投与、×は化合物9とイリノテカン併用投与における増殖阻害効果を示す。

[図6]図6は、ヒト腎臓癌Caki-1細胞移植マウスモデルにおける化合物9とエルロチニブの併用による増殖阻害効果を示す。

[0074] 縦軸は0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化の比(V/V0)を示す。横軸は日数を示す。◆は化合物9及びエルロチニブ非投与、●は化合物9投与、▲はエルロチニブ、×は化合物9とエルロチニブの併用投与における増殖阻害効果を示す。

[図7]図7は、ヒト腎臓癌Caki-1細胞移植マウスモデルにおける化合物9とスニチニブ併用による増殖阻害効果を示す。

[0075] 縦軸は0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化の比(V/V0)を示す。横軸は日数を示す。◆は化合物9及びスニチニブ非投与、●は化合物9投与、▲はスニチニブ投与、×は化合物9とスニチニブ併用投与における増殖阻害効果を示す。

[図8]図8は、ヒト急性骨髄性白血病MOLM-13細胞移植マウスモデルにおける化合物Pと化合物9の併用による増殖阻害効果を示す。

[0076] 縦軸は0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化の比(V/V0)を示す。横軸は日数を示す。◆は化合物P及び化合物9非投与、●は化合物P投与、▲は化合物9投与、×は化合物Pと化合物9の併用投与における増殖阻害効果を示す。

[図9]図9は、ヒト急性骨髄性白血病HL-60細胞移植マウスモデルにおける化合物9とダウノルビシンの併用による増殖阻害効果を示す。

[0077] 縦軸は0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化の比(V/V0)を示す。横軸は日数を示す。◆は化合物9及びダウノルビシン非投与、●は化合物9投与、▲はダウノルビシン投与、×は化合物9とダウノルビシンの併用投与における増殖阻害効果を示す。

[図10]図10は、化合物9、suberanilohydroxamic acid (SAHA)、及び化合物9とSAHAの併用におけるMOLM-13に対するアポトーシス誘導活性を示す図である。縦軸はVEVDase活性(%)を示す。Pは統計検定による有意水準を示す。

[図11]図11は、化合物9、バルプロ酸(VPA)、及び化合物9とVPAの併用におけるMOLM-13に対するアポトーシス誘導活性を示す図である。縦軸はVEVDase活性(%)を示す。Pは統計検定による有意水準を示す。

[図12]図12は、化合物9、17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17-AAG)、及び化合物9と17-AAGの併用におけるMOLM-13に対するアポトーシス誘導活

性を示す図である。縦軸はVEVDase活性(%)を示す。Pは統計検定による有意水準を示す。

[図13]図13は、化合物9、17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17-DMAG)、及び化合物9と17-DMAGの併用におけるMOLM-13に対するアポトーシス誘導活性を示す図である。縦軸はVEVDase活性(%)を示す。Pは統計検定による有意水準を示す。

[図14]図14は、化合物9、デシタビン、及び化合物9とデシタビンの併用におけるMOLM-13に対するアポトーシス誘導活性を示す図である。縦軸はVEVDase活性(%)を示す。Pは統計検定による有意水準を示す。

[図15]図15は、化合物9、5-アザシチジン、及び化合物9と5-アザシチジンの併用におけるMOLM-13に対するアポトーシス誘導活性を示す図である。縦軸はVEVDase活性(%)を示す。Pは統計検定による有意水準を示す。

[図16]図16は、化合物9、フルダラビン、及び化合物9とフルダラビンの併用におけるMOLM-13に対するアポトーシス誘導活性を示す図である。縦軸はVEVDase活性(%)を示す。Pは統計検定による有意水準を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0078] 以下、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)、(II)及び(III)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)、(II)及び(III)という。他の式番号の化合物についても同様である。

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)、(II)及び(III)の各基の定義において、
(i)ハロゲンとしてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。

(ii)低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル及び低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分としては、例えば炭素原子数1から10の直鎖状、分枝鎖状、環状またはこれらの組み合わせからなるアルキルが挙げられ、より具体的には、

(ii-a)直鎖または分枝鎖状の低級アルキルとしては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、

ネオペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられ、

(ii-b)環状の低級アルキルとしては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、ノルアダマンチル、アダマンチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.3.0]オクチル、ビスクロ[3.3.1]ノニル等が挙げられる。

[0079] (ii-c)直鎖または分枝鎖状と環状との組み合わせからなる低級アルキルとしては、例えばシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロオクチルエチル等が挙げられる。

(iii)低級アルコキシカルボニル置換低級アルキル及びアラルキルのアルキレン部分は前記直鎖または分枝鎖状の低級アルキル(ii-a)から水素原子を1つ除いたものと同義である。

(iv)低級アルケニルとしては、例えば炭素原子数2から10の直鎖または分枝鎖状のアルケニルが挙げられ、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-デセニル、9-デセニル等が挙げられる。

(v)低級アルキニルとしては、例えば炭素原子数2から10の直鎖または分枝鎖状のアルキニルが挙げられ、より具体的にはエチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル、9-デシニル等が挙げられる。

(vi)アリール、アラルキル、アロイル、アロイルアミノ及びアリールスルホニルにおけるアリール部分としては、例えば単環性または2つ以上の環が縮合した縮環性のアリール、より具体的には、環構成炭素原子数が6から14のアリール、例えばフェニル、ナフチル、インデニル、アントラニル等が挙げられる。

(vii)低級アルカノイルとしては、例えば炭素原子数1から8の直鎖、分枝鎖状、環状またはこれらの組み合わせからなるアルカノイル、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロプロピルメチルカルボニル、シクロヘキシルカル

ボニル、1-メチルシクロプロピルカルボニル、シクロヘプチルカルボニル等が挙げられる。

(viii) 複素環基としては、例えば芳香族複素環基、脂環式複素環基等が挙げられる。

[0080] (viii-a) 芳香族複素環基としては、例えば単環性または2つ以上の環が縮合した縮環性の芳香族複素環基等が挙げられ、芳香族複素環基に含まれるヘテロ原子の種類及び数は特に限定されないが、例えば窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1つまたは2つ以上含んでいてもよく、より具体的には、環構成原子数5から14の芳香族複素環基、例えばフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プリニル、クマリニル等が挙げられる。

[0081] (viii-b) 脂環式複素環基としては、例えば単環性または2つ以上の環が縮合した縮環性の脂環式複素環基等が挙げられ、脂環式複素環基に含まれるヘテロ原子の種類及び数は特に限定されないが、例えば窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1つまたは2つ以上含んでいてもよく、より具体的には、例えばピロリジニル、2,5-ジオキソピロリジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジル、1,2-ジヒドロピリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノキサリニル、オクタヒドロキノリル、ジヒドロインドリル、1,3-ジオキソインドリニル等が挙げられる。

(ix) 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1つの窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)、3~8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1つの窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)等が挙

げられ、より具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル等が挙げられる。

(x)ヘテロアロイルにおけるヘテロアリアル部分は、前記芳香族複素環基(viii-a)と同義である。

[0082] (xi)置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換低級アルカノイル、置換低級アルコキシカルボニル及び置換低級アルキルスルホニルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、

(xi-a)ヒドロキシ、

(xi-b)低級アルコキシ、

(xi-c)オキソ、

(xi-d)カルボキシ、

(xi-e)低級アルコキシカルボニル、

(xi-f)ヘテロアロイル、

(xi-g)アリアルスルホニル、

(xi-h)置換もしくは非置換のアリアル(該置換アリアルにおける置換基は、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル等である)、

(xi-i)置換もしくは非置換の複素環基(該置換複素環基における置換基は、カルボキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル等である)、

(xi-j) $\text{CONR}^{36a}\text{R}^{36b}$ {式中、 R^{36a} 及び R^{36b} は同一または異なって、水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等]を表すか、または R^{36a} 及び R^{36b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基[該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、シア

ノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]を形成する)、

(xi-k) $\text{NR}^{37a}\text{R}^{37b}$ (式中、 R^{37a} 及び R^{37b} はそれぞれ前記 R^{36a} 及び R^{36b} と同義である)、

(xi-l) 低級アルカノイルアミノ、

(xi-m) N-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ等が挙げられる。

[0083] 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルケニル、置換低級アルキニル、置換低級アルカノイル、置換低級アルコキシカルボニル及び置換低級アルキルスルホニルにおける置換基の定義(xi)において、ハロゲンとは前記(i)と同義であり、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル及びN-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノの低級アルキル部分は前記(ii)と同義であり、アラルキルのアルキレン部分は前記(iii)と同義であり、アリール、アラルキル、アロイル及びアリールスルホニルにおけるアリール部分は前記(vi)と同義であり、低級アルカノイル、低級アルカノイルアミノ及びN-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノの低級アルカノイル部分は前記(vii)と同義であり、複素環基は前記(viii)と同義であり、隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は前記(ix)と同義であり、ヘテロアロイルは前記(x)と同義である。

[0084] (xii) 置換アリール、置換アロイル、置換アラルキル、置換アリールスルホニル、置換ヘテロアロイル、置換複素環基及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、

(xii-a) ハロゲン、

(xii-b) ニトロ、

(xii-c) ニトロソ、

(xii-d) カルボキシ、

(xii-e) 置換もしくは非置換の低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基は前記(xi)と同義である]、

(xii-f) 置換もしくは非置換の低級アルケニル[該置換低級アルケニルにおける置換基は前記(xi)と同義である]、

(xii-g) 置換もしくは非置換の低級アルキニル[該置換低級アルキニルにおける置換基は前記(xi)と同義である]、

(xii-h) 置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル[該置換低級アルキコキシカルボニルにおける置換基は前記(xi)と同義である]、

(xii-i) 置換もしくは非置換の低級アルカノイル[該置換低級アルカノイルにおける置換基は前記(xi)と同義である]、

(xii-j) 置換もしくは非置換のアリール[該置換アリールにおける置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]、

[0085] (xii-k) $\text{NR}^{38a}\text{R}^{38b}$ {式中、 R^{38a} 及び R^{38b} は同一または異なって、水素原子、低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基は、前記(xi)と同義である]、置換もしくは非置換の低級アルケニル[該置換低級アルケニルにおける置換基は、前記(xi)と同義である]、置換もしくは非置換の低級アルキニル[該置換低級アルキニルにおける置換基は、前記(xi)と同義である]、置換もしくは非置換の低級アルコキシ[該置換低級アルコキシにおける置換基は、前記(xi)と同義である]、置換もしくは非置換の低級アルカノイル[該置換低級アルカノイルにおける置換基は、前記(xi)と同義である]、置換もしくは非置換のアリール[該置換アリールにおける置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]、置換もしくは非置換のアロイル[該置換アロイルにおける置換基は、例えば

置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1～3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1～3のヒドロキシ等である)等である]または置換もしくは非置換の複素環基[該置換複素環基における置換基は、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1～3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1～3のヒドロキシ等である)等である]を表すか、または R^{38a} 及び R^{38b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基[該隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換複素環基における置換基は、例えば置換数1～3のハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、ヘテロアロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1～3のヒドロキシ、低級アルコキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1～3のヒドロキシ、低級アルコキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルカノイル(該置換低級アルカノイルにおける置換基は、例えば置換数1～3のアミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ、N-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ等である)、置換もしくは非置換の脂環式複素環カルボニル(該置換脂環式複素環カルボニルにおける置換基は、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、低級アルキル、低級アルコキシ等である)等である]を形成する}、

- [0086] (xii-l) $\text{CONR}^{39a}\text{R}^{39b}$ (式中、 R^{39a} 及び R^{39b} はそれぞれ前記 R^{38a} 及び R^{38b} と同義である)、
 (xii-m) OR^{40} {式中、 R^{40} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基は、前記(xi)と同義である]、置換もしくは非置換のアリール[該置換アリールにおける置換基は、例えば置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキ

ル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]または置換もしくは非置換の複素環基[該置換複素環基における置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、アロイル、置換もしくは非置換の低級アルキル(該置換低級アルキルにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は、例えば置換数1~3のヒドロキシ等である)等である]等を表す}、

(xii-n)ヘテロアロイル、

(xii-o)置換もしくは非置換の脂環式複素環カルボニル(該置換脂環式複素環カルボニルにおける置換基は、例えば置換数1~3のハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、低級アルキル、低級アルコキシ等である)等が挙げられる。

[0087] 置換複素環基及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基は、前記(xii-a)~(xii-o)に加え、後記(xii-p)または(xii-q)であってもよい。

(xii-p)オキソ

(xii-q)-O(CR^{41a}R^{41b})_{na}O-(式中、R^{41a}及びR^{41b}は、同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、naは2または3を表し、末端の2つの酸素原子は、置換複素環基または隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における複素環基上の同一炭素原子に結合する)

置換アリール、置換アロイル、置換アラルキル、置換アリールスルホニル、置換ヘテロアロイル、置換複素環基及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基の定義(xii)において、ハロゲンは前記(i)と同義であり、低級アルキル、N-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル及び低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分は前記(ii)と同義であり、アラルキルのアルキレン部分は前記(iii)と同義であり、低級アルケニルは前記(iv)と同義であり、低級アルキニルは前記(v)と同義であり、アリール、アロイル及

びアラルキルのアリアル部分は前記(vi)と同義であり、低級アルカノイル、低級アルカノイルアミノ及びN-低級アルカノイル-N-低級アルキルアミノの低級アルカノイル部分は前記(vii)と同義であり、複素環基は前記(viii)と同義であり、脂環式複素環カルボニルにおける脂環式複素環基部分は前記(viii-b)と同義であり、隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基は前記(ix)と同義であり、ヘテロアロイルは前記(x)と同義である。

[0088] 化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)、(II)及び(III)の薬理的に許容される塩としては、例えば薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等が挙げられる。酸付加塩としては塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、アミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩が挙げられる。

[0089] 化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)、(II)及び(III)の塩を取得したい場合には、化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)、(II)及び(III)が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られるときは適当な溶媒に化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)、(II)及び(III)を溶解または懸濁し、酸または塩基等を加えて塩を形成させればよい。

[0090] 化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)、(II)及び(III)には、位置異性体、幾何異性体または光学異性体等の異性体が存在し得るが、可能な異性体及び該異性体のいかなる比率における混合物も本発明の医薬組成物の成分として用いることができる。

また、化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)、(II)及び(III)並びにそれらの薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあ
るが、それら付加物も本発明の医薬組成物の成分として用いることができる。

- [0091] 本発明の医薬組成物において、Flt-3阻害剤と組み合わせて用いられる化合物としては、抗腫瘍剤と抗腫瘍剤以外の蛋白質または低分子化合物が挙げられる。抗腫瘍剤としては、例えば蛋白質医薬品、化学療法剤、ホルモン療法剤、分子標的薬、分化誘導剤、骨吸収阻害剤、核酸医薬品 (siRNA、アンチセンスオリゴ) 等を含め、癌の治療に使用される化合物が挙げられる。また、Flt-3阻害剤と組み合わせて用いられる治療法として放射線照射治療が挙げられる。
- [0092] 蛋白質医薬品の例としては、例えばサイトカイン、抗体等が挙げられる。
- サイトカインとしては、例えばインターロイキン-2 (IL-2)、IFN- α 、IFN- γ 、GM-CSF、G-CSF、TNF- α 、IL-1 β 等が挙げられる。
- 抗体としては、例えば抗EGFR抗体 [cetuximab (Erbix)]、抗ErbB2抗体 [trastuzumab (Herceptin)]、抗VEGF抗体 [bevacizumab (Avastin)]、抗CD20抗体 [rituximab (Rituxan)]、抗CD33抗体 [gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)]、抗CD52抗体 [alemtuzumab (Campath)]、抗TRAIL抗体 等が挙げられる。
- [0093] 化学療法剤としては、例えばチューブリン作用薬、DNA作用薬、代謝拮抗剤等が挙げられる。
- ホルモン療法剤としては、例えば抗アンドロゲン剤、抗エストロゲン剤、アンドロゲン製剤、エストロゲン製剤、LH-RH作動薬 (化学的去勢薬)、プロゲステロン、アロマターゼ阻害剤、ステロイドサルファターゼ阻害剤等が挙げられる。
- [0094] 分子標的薬としては、例えばBcr-Abl阻害剤、EGFR阻害剤、JAK阻害剤、マルチキナーゼ阻害剤、キネシンEg5阻害剤、Flt-3阻害剤、mTOR阻害剤、プロテアソーム阻害剤、HDAC阻害剤、DNAメチル化阻害剤、ヒートショック蛋白質90 (Hsp90) 阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、Bcl-2阻害剤 等が挙げられる。
- チューブリン作用薬の例としては、例えばビンブラスチン (vinblastine)、ビンデシン (vindesine)、ビンクリスチン (vincristine)、ビノレルビン (vinorelbine)、パクリタキセル (タキソール)、ドセタキセル (タキソテア) 等が挙げられる。
- [0095] DNA作用薬の例としては、例えばクロラムブシル (chlorambucil)、シクロフォスファミド (cyclophosphamide)、メルファラン (melpharan)、シスプラチン (cisplatin)、カルボプラチン (carboplatin)、ダカルバジン (DTIC) [dacarbazine (DTIC)]、オキザロプラチン

(oxaloplatin)、ブレオマイシン(bleomycin)、ドキシソルビシン(アドリアマイシン)[doxorubicin (adriamycin)]、ドキシソルビシンリポ(ドキシル)[doxorubicin lipo (doxil)]、ダウノルビシン(daunorubicin)、イダルビシン(idarubicin)、マイトマイシン(mitomycin)、ミトキサントロン(mitoxantrone)、エトポシド(etoposide)、カンプトテシン(camptothecin)、CPT-11,10-ヒドロキシ-7-エチル-カンプトテシン(SN38)、イリノテカン(irinotecan)、トポテカン(topotecan)、5-アザシチジン(5-azacytidine)、デシタビン(decitabine)等が挙げられる。

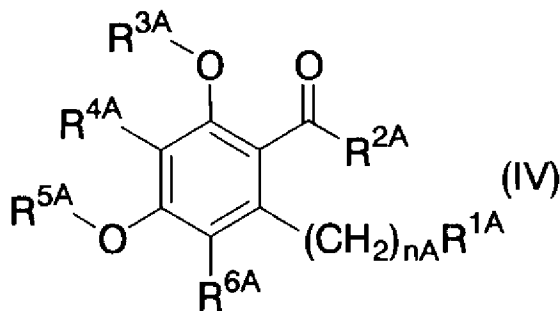
[0096] 代謝拮抗剤の例としては、例えば5-フルオロウラシル(5-fluorouracil)、フルダラビン(fludarabine)、ヒドロキシウレア(hydroxyurea)、シタラビン(cytarabine)、メトトレキサート(methotrexate)、カペシタビン(capecitabine)、ゲムシタビン(ゲムザール)[gemcitabine (gemzar)]、テガフル・ウラシル配合剤(UFT)、クロファラビン(clofarabine)、ネララビン(nelarabine)等が挙げられる。

[0097] ホルモン療法剤の例としては、例えばロイプロリド(leuprolide)、ゴセレリン(goserelin)、メゲストロール(megestrol)、タモキシフェン(tamoxifen)、ICI182780、トレミフェン(Tremifene)、ファドロゾール(fadrozole)、レトロゾール(letrozole)、フルタミド(flutamide)、ビカルタミド(bicalutamide)、テストラクトン(testolactone)、ミトタン(mitotane)、プレドニゾン(prednisolone)、デキサメタゾン(dexamethasone)等が挙げられる。

[0098] 分子標的薬の例としては、例えばゲフィチニブ(イレッサ)[gefitinib (Iressa)]、エルロチニブ(タルセバ)[Erlotinib (Tarceva)]、ラパチニブ(タイカーブ)[lapatinib (Tykerb)]、HKI-272、BIBW-2992、BMS-599626、イマチニブ(グリベック)[imatinib (Gleevec)]、STI571]、ダサチニブ(スプリセル)[dasatinib (Sprycel)、BMS-354825]、ニロチニブ(タシグナ)[nilotinib (Tasigna)、AMN107]、スニチニブ(スーテント)[sunitinib (SUTENT)、SU11248]、ソラフェニブ(ネクサバール)[sorafenib (Nexabar)、BAY43-9006]、CHIR-258、vatalanib (PTK-787)、R-1155777 (tipifarnib、zarnestra)、ラパマイシン(rapamycin)、temsirolimus (CCI-779)、ボルテゾミブ(ベルケード)[bortezomib (Velcade)]、PS-341]、アスパラギナーゼ(asparaginase)、ペガスパラガーゼ(pegaspargase)等が挙げられる。Flt-3阻害剤の例としては、例えばCEP-701、PKC412、MLN518、CHIR-258が挙げられる。HDAC阻害剤の例としては、例えばVorinostat (suberanilohydroxa

mic acid, SAHA, Zolinza)、バルプロ酸 (Valproic acid, VPA)、MS-275等が挙げられる。Hsp90阻害剤の例としては、例えばラディシコール (Radicicol)、ゲルダナマイシン (Geldanamycin)、17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン (17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin, 17-AAG)、17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン (17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin, 17-DMA G)、ハービマイシン (Herbimycin) A、ノボビオシン (Novobiocin)、式 (IV)

[0099] [化28]



[0100] [式中、 nA は1~5の整数を表し、

R^{1A} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、 $CONR^{7A}$ 、 R^{8A} (式中、 R^{7A} 及び R^{8A} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表すか、または R^{7A} と R^{8A} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する) または $NR^{9A}R^{10A}$ (式中、 R^{9A} 及び R^{10A} はそれぞれ前記 R^{7A} 及び R^{8A} と同義である)を表し、

R^{2A} は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R^{3A} 及び R^{5A} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置

換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R^{4A} は水素原子、ヒドロキシまたはハロゲンを表し、

R^{6A} は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表すが、ただし、

[0101] (i) R^{3A} 及び R^{5A} がメチルであり、かつ R^{4A} 及び R^{6A} が水素原子であるとき、

かつ

(a) $(-CH_2)_{nA} R^{1A}$ がメトキシカルボニルメチルであるとき、

R^{2A} は 2,4,6-トリメトキシ-5-メトキシカルボニル-3-ニトロフェニル、3-シアノ-2,4,6-トリメトキシフェニル、5-シアノ-2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-3-ニトロフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、2-クロロ-6-メトキシフェニル及び2-クロロ-4,6-ジメトキシ-5-メトキシカルボニル-3-ニトロフェニルから選ばれる基ではなく、

(b) $(-CH_2)_{nA} R^{1A}$ がエトキシカルボニルメチルであるとき、

R^{2A} は 2,4,6-トリメトキシ-3-メトキシカルボニルフェニルではなく、

(c) $(-CH_2)_{nA} R^{1A}$ が N,N-ジメチルアミノメチルであるとき、

R^{2A} はフェニルではなく、

(ii) R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 及び R^{6A} が水素原子であるとき、

かつ

(a) $(-CH_2)_{nA} R^{1A}$ が 2-(アセトキシメチル)ヘプチル、3-オキソペンチルまたはペンチルであるとき、

R^{2A} は 6-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-ペンチルフェニルではなく、

(b) $(-CH_2)_{nA} R^{1A}$ が 3-オキソペンチルであるとき、

R^{2A} は3-ベンジルオキシカルボニル-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ペンチルフェニル及び3-カルボキシ-6-ヒドロキシ-4-メトキシ-2-ペンチルフェニルから選ばれる基ではなく、

(c) $-(CH_2)_{nA} R^{1A}$ がn-プロピルであるとき、

R^{2A} は2,4-ジヒドロキシ-6-[(4-ヒドロキシ-2-オキソピラン-6-イル)メチル]フェニルではなく、

(iii) R^{3A} 及び R^{4A} が水素原子であり、 R^{5A} がメチルであり、かつ R^{6A} がメトキシカルボニルであり、かつ $-(CH_2)_{nA} R^{1A}$ がペンチルであるとき、

R^{2A} は、6-[2-(アセトキシメチル)ヘプチル]-2,4-ジヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシ-6-ペンチルフェニル及び2,4-ジヒドロキシ-6-(3-オキソペンチル)フェニルから選ばれる基ではなく、

(iv) R^{3A} 及び R^{5A} がベンジルであり、 R^{4A} 及び R^{6A} が水素原子であり、かつ $-(CH_2)_{nA} R^{1A}$ が3-オキソペンチルであるとき、

R^{2A} は6-ベンジルオキシ-4-メトキシ-3-メトキシカルボニル-2-ペンチルフェニル及び6-ベンジルオキシ-3-ベンジルオキシカルボニル-4-メトキシ-2-ペンチルフェニルから選ばれる基ではなく、

(v) R^{3A} がベンジルであり、 R^{4A} が水素原子であり、 R^{5A} がメチルであり、 $-(CH_2)_{nA} R^{1A}$ がペンチルであり、かつ R^{6A} がメトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルであるとき、

R^{2A} は2,4-ビス(ベンジルオキシ)-6-(3-オキソペンチル)フェニルではなく、

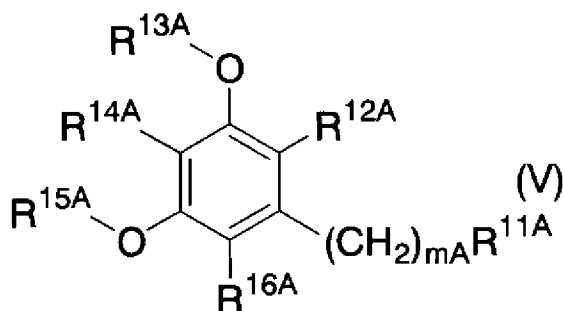
(vi) R^{3A} 及び R^{4A} が水素原子であり、 R^{5A} がメチルであり、 $-(CH_2)_{nA} R^{1A}$ がペンチルであり、かつ R^{6A} がカルボキシまたはベンジルオキシカルボニルであるとき、

R^{2A} は2,4-ジヒドロキシ-6-(3-オキソペンチル)フェニルではなく、

(vii) R^{3A} 、 R^{4A} 及び R^{6A} が水素原子であり、 R^{5A} がn-プロピルであり、かつ $-(CH_2)_{nA} R^{1A}$ が5-(1,1-ジメチルプロピル)-4-(2-ヒドロベンゾトリアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシフェニルメチルであるとき、

R^{2A} はフェニルではない]で表されるベンゾイル化合物もしくはそのプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩、式(V)

[0102] [化29]



[0103] {式中、mAは0～10の整数を表し、

R^{11A}は水素原子、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、ニトロ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の複素環基、CONR^{17A}R^{18A} (式中、R^{17A}及びR^{18A}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表すか、またはR^{17A}とR^{18A}が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)、NR^{19A}R^{20A} [式中、R^{19A}及びR^{20A}は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換のアロイルまたはCONR^{21A}R^{22A} (式中、R^{21A}及びR^{22A}はそれぞれ前記R¹⁷及びR¹⁸と同義である)を表すか、またはR^{19A}とR^{20A}が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する] またはOR^{23A} (式中、R^{23A}は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の

低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す)を表し、

R^{12A} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基(ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く)を表し、

R^{13A} 及び R^{15A} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、カルバモイル、スルファモイル、置換もしくは非置換の低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換のジ低級アルキルアミノカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環カルボニル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルを表し、

R^{14A} 及び R^{16A} は同一または異なって、水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基(ただし置換もしくは非置換のピラゾリルを除く)、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環アルキルを表す}で表されるベンゼン誘導体もしくはそのプロドラッグまたはその薬理的に許容される塩等が挙げられる。

[0104] 式(IV)及び(V)の各基の定義において、

低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル及び低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分

枝状の炭素数1~8のアルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル等が挙げられる。ジ低級アルキルアミノ及びジ低級アルキルアミノカルボニルにおける2個の低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

[0105] 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2~8のアルケニルが挙げられ、具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、クロチル、1-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-オクテニル等が挙げられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数2~8のアルキニルが挙げられ、具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル等が挙げられる。

[0106] 低級アルカノイルとしては、例えば直鎖または分枝状の炭素数1~7のアルカノイルが挙げられ、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル等が挙げられる。

シクロアルキルとしては、例えば炭素数3~8のシクロアルキルが挙げられ、具体的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、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

[0107] アリール、アリールスルホニル、アリールオキシ及びアロイルのアリール部分としては、例えば炭素数6~14の単環式、二環式または三環式のアリールが挙げられ、具体的にはフェニル、インデニル、ナフチル、アントリル等が挙げられる。

アラルキルとしては、例えば炭素数7~15のアラルキルが挙げられ、具体的にはベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等が挙げられる。

[0108] 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キ

ナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニル、ベンゾジオキサニル等が挙げられる。

[0109] 複素環基、複素環カルボニル及び複素環アルキルの複素環基部分としては、例えば前記芳香族複素環基の定義であげた基に加え、脂環式複素環基が挙げられる。脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等が挙げられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル、オキソピペラジニル、2-オキソピロリジニル等が挙げられる。

[0110] 隣接する窒素原子と一緒に形成される複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基(該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基(該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい)等が挙げられ、具体的にはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、オキソピペラジニル、2-オキソピロリジニル等が挙げられる。

[0111] 複素環アルキルのアルキレン部分は、前記低級アルキルの定義から水素原子を一つ除いたものと同義である。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルキルアミノカルボニル、置換ジ低級アルキルアミノカルボニル、置換低級ア

ルキルスルホニル、置換低級アルケニル及び置換低級アルキニルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3のヒドロキシ、オキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、アミノ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルコキシ(該置換低級アルコキシにおける置換基は同一または異なって、例えば置換数1～3のヒドロキシ、ハロゲン等が挙げられる)、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ(該ジ低級アルキルアミノにおける二つの低級アルキルは同一でも異なってもよい)等が挙げられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。ここでハロゲン、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ及びジ低級アルキルアミノは、それぞれ前記と同義である。

[0112] 置換低級アルカノイル、置換シクロアルキル、置換アリール、置換アリールスルホニル、置換アリールオキシ、置換アラルキル、置換アロイル、置換複素環アルキル、置換複素環基、置換複素環カルボニル、置換芳香族複素環基及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3のヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、アラルキルオキシ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルファニル、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環アルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環カルボニルアルキルオキシ等が挙げられる。置換基の置換位置は、特に限定されない。ここでハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、複素環基及びアリールは、それぞれ前記と同義であり、低級アルキルスルホニル及び低級アルキルスルファニルの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、アラルキルオキシのアラルキル部分は前記アラルキルと同義であり、複素環アルキルオキシ及び複素環カルボニルアルキルオキシの複素環基部分及びアルキレンはそれぞれ前記複素環基及び前記低級アルキルの定義から水素原子を一つ除いたものと同義である。また、置換低級

アルキル、置換低級アルコキシ及び置換アリアルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルコキシ、シアノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ等が挙げられ、置換複素環アルキルオキシ及び置換複素環カルボニルアルキルオキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3のヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、複素環基等が挙げられる。

[0113] 化合物(IV)または(V)のプロドラッグ(prodrug)としては、例えば血液中での加水分解等の様々なメカニズム等によりin vivoで変換されて化合物(IV)または(V)を生じる化合物が挙げられ、当業者によく知られた技術[例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.)、第40巻、2011頁(1997年);ドラッグ・ディベロップメント・リサーチ(Drug Dev. Res.)、第34巻、220頁(1995年);アドバンシス・イン・ドラッグ・リサーチ(Advances in Drug Res.)、第13巻、224頁(1984年);デザイン・オブ・プロドラッグズ(Design of Prodrugs)、バンガード(Bundgaard)著、1985年、Elsevier Press等]により特定することができる。

[0114] 分化誘導剤の例としては、例えばオールトランスレチノイン酸(all-trans retinoic acid)、亜砒酸、サリドマイド(thalidomide)、レナリドマイド(lenalidomide)、ベキサロテン(ターグレチン)[bexarotene (targretin)]等が挙げられる。

骨吸収阻害剤の例としては、例えばビスフォスフォネート(Zoledronic acid, Zometa)が挙げられる。

[0115] 上記の化合物は、単独投与では十分な治療効果が得られない場合や、高用量投与では副作用が懸念される場合がある。しかしながら、本発明においては、上記の化合物と、Flt-3阻害剤とを組み合わせることにより、それぞれの単独投与に比べて、高い治療効果が得られ、上述の化合物を低用量で用いることができる。従って、十分な治療効果に加えて、副作用を軽減することができる。

[0116] 本発明で用いられる化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)、(II)及び(III)は、例えばWO2005/012257、WO2005/012258、WO2005/095382、WO2005/095341等に記載の方法に従って合成することができる。

本発明で用いられる化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)、(II)及び(III)の

具体例を以下の表1、2及び3に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0117] なお、化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物7、化合物8、化合物9、化合物10、化合物12、化合物13及び化合物14は、それぞれWO2005/012258の実施例5、2、22、38、54、69、70、64、74、59、51及び29に従って合成することができる。化合物6及び11はそれぞれWO2005/012257の実施例13及び158に従って合成することができる。化合物16、17、18、19、20、21、22及び23はWO2005/095382の実施例1、1、2、3、3、4、17及び21に従って合成することができる。化合物24、25、26、27、28、29、30、31、32及び33は、それぞれWO2005/095341の実施例1、3、11、14、23、26、33、40、50及び51に従って合成することができる。

[0118] [表1-1]

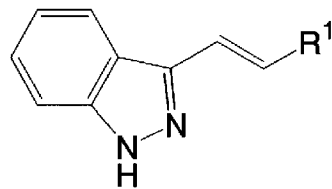


表 1 - 1

化合物番号	R ¹	塩
1		HCl
2		HCl
3		
4		
5		
6		
7		

[0119] [表1-2]

表1-2

化合物番号	R ¹	塩
8		
9		
10		HCl
11		
12		
13		
14		

[0120] [表2]

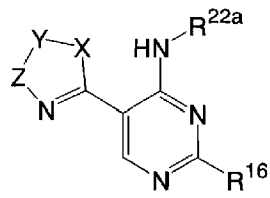


表 2

化合物番号	R ^{22a}	R ¹⁶	
16	\bullet -(CH ₂) ₂ CH ₃		
17	\bullet -(CH ₂) ₂ CH ₃		
18	\bullet -CH ₃		
19			
20			
21			
22	\bullet -(CH ₂) ₂ CH ₃		
23	\bullet -(CH ₂) ₂ CH ₃		

[0121] [表3-1]

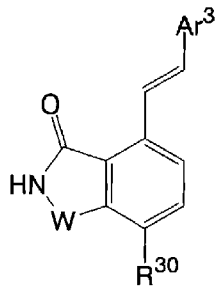
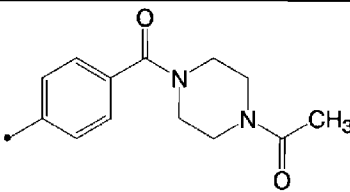
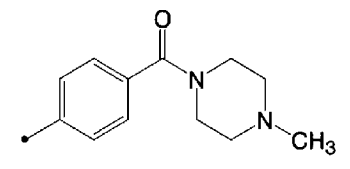
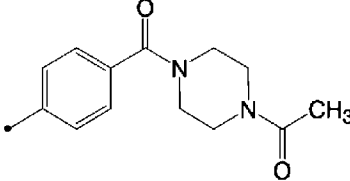
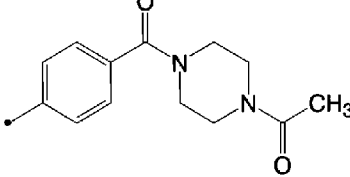
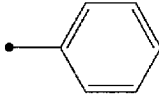


表 3-1

化合物番号	W	Ar ³	R ³⁰
24	C=O		H
25	C=O		H
26	CH(OH)		H
27	CH ₂		H
28	CH ₂		Cl
29	CH ₂		Cl

[0122] [表3-2]

表 3 - 2

化合物番号	W ^A	R ^E	R ^F
30	C=O		NH ₂
31	C=O		NH (COCH ₃)
32	CH ₂		NH ₂
33	C=O		

[0123] 本発明の医薬組成物は、いかなる癌の治療に対しても用いることができ、例えば造血器腫瘍による癌(例えば急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫等)、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、前立腺癌、膀胱癌、腎癌、胃癌、食道癌、肝癌、胆道癌、大腸癌、直腸癌、膵癌、肺癌、口頭頸部癌、骨肉腫、メラノーマまたは脳腫瘍による癌の治療に用いることができる。中でも、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の治療に用いるのが好ましい。

[0124] 本発明の医薬の効果は、*in vitro*細胞増殖阻害活性アッセイの結果を、アイソボログラム法(International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 5, 85-91, 1979)を用いて解析することで調べることができる。

本発明の医薬の効果は、動物モデルを用いた*in vivo*抗腫瘍活性を測定することによって調べることができる。

[0125] 動物モデルとしては、ヌードマウス等の免疫不全マウスに癌組織由来の培養細胞

株を移植したモデルがあげられる。

この動物モデルを用いてインダゾール誘導体の単独投与、併用化合物の単独投与の効果と、本発明の医薬の効果とを比較することにより、本発明の医薬組成物の効果を評価することができる。

[0126] 用いる培養細胞としては、MOLM-13細胞が挙げられる。MOLM-13はヒト急性骨髄性白血病の患者由来の細胞であり、急性骨髄性白血病のモデルとなりうるものである。

用いる培養細胞としては、MIA-Paca-2細胞が挙げられる。MIA-Paca-2はヒト膵臓癌の患者由来の細胞であり、膵臓癌のモデルとなりうるものである。

用いる培養細胞としては、Colo205細胞が挙げられる。Colo205はヒト大腸癌の患者由来の細胞であり、大腸癌のモデルとなりうるものである。

[0127] 用いる培養細胞としては、Caki-1細胞が挙げられる。Caki-1はヒト腎臓癌の患者由来の細胞であり、腎臓癌のモデルとなりうるものである。

本発明の医薬組成物は、Flt-3阻害剤と、それと併用するための少なくとも1つの化合物を含有するように製剤化したものであれば、単剤(合剤)としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用、投与または製造することができる。これらの医薬組成物は、経口的または注射剤等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。また、複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。

[0128] これら製剤は、それぞれ有効成分の他に製剤学的に許容される希釈剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、水、生理食塩水、植物油可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を用いて常法により作成することができる。

錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を常法に従って用いればよい。

[0129] 注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、植物油、溶剤、可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を常法により用いればよい。

化合物(I)、(Ia)、(Ib)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ic)、(II)及び(III)またはそれらの薬理学

的に許容される塩は、上記の目的で用いる場合、通常、経口的または注射剤等として非経口的に投与可能であり、その有効容量及び投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、0.01～20 mg/kgを投与するのが好ましい。

- [0130] 次に、本発明の医薬組成物の薬理作用について試験例でより具体的に説明する。本試験例で用いた、Flt-3阻害剤と併用するための化合物は市販品として得るか、または公知の方法により合成した。

試験例1: in vitro 細胞増殖阻害アッセイ及びアインボログラム法を用いた併用効果の解析

ヒト急性骨髄性白血病細胞株(MOLM-13)、ヒト急性リンパ性白血病細胞株(RS4;11)、ヒト多発性骨髄腫細胞株(NCI-H929)に対する試験化合物の細胞増殖抑制率の測定を以下の方法で実施した。

- [0131] MOLM-13細胞の培養には、10%牛胎児血清(FCS、Invitrogen)を含むRoswell Park Memorial Institute's Medium (RPMI) 1640培地(ギブコ社)を使用した。RS4;11細胞の培養には、10%牛胎児血清(FCS)、1 mmol/Lピルビン酸ナトリウム(Invitrogen)、10 mmol/L HEPES(Invitrogen)、4.5 g/L D-グルコース(Sigma-Aldrich)を含むRoswell Park Memorial Institute's Medium (RPMI) 1640培地を使用した。NCI-H929細胞の培養には、10%FCS、10 mmol/L HEPES(Invitrogen)、1 mmol/L ピルビン酸ナトリウム、4.5 g/L グルコース、50 μ mol/L 2-mercaptoethanol(Sigma-Aldrich)を含むRPMI 1640培地(Invitrogen)を使用した。

- [0132] 3.8×10^4 個/mLに調製したMOLM-13細胞(RS4;11細胞では 25×10^4 個/mL、NCI-H929細胞では 12.5×10^4 個/mL)をTC MICROWELL 96U plate(ナルジェン・ヌンク社)に80 μ Lずつ播種し、37 °Cで24時間、5%炭酸ガスインキュベーター内において培養した。それぞれの細胞の培養用培地にて段階的に希釈して調整した試験化合物を含む溶液を20 μ Lずつ添加し、再び5%炭酸ガスインキュベーター内にて37 °Cで72時間培養した。WST-1試薬{4-[3-(4-Iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzene disulfonate sodium salt}(ロシュ・ダイアグノスティクス社)を10 μ L加え、37 °Cで2時間インキュベートした後に、マイクロプレート分光光度計SPEC

TRA max 340PC (モレキュラーデバイス社)を用いて450 nm(対照波長690 nmまたは655 nm)の吸光度を測定した。化合物添加群(試験化合物単独、併用化合物単独または併用群)の各細胞増殖抑制率は、各化合物溶液の溶媒のみを添加して化合物添加群と同様に72時間培養したウェルの吸光度及び同溶媒添加直後のウェルの吸光度を化合物群と同様に測定し、以下の式に従って算出した。

[0133] [数1]

$$\text{細胞増殖阻害率 (\%)} = 100 - \left(\frac{\text{試験化合物添加 72時間後の吸光度} - \text{空白プレートの吸光度}}{\text{溶媒のみ添加した ウェルの吸光度} - \text{空白プレートの吸光度}} \right) \times 100$$

[0134] 以上の方法を用いて、表1に示す化合物8、9及び11のみあるいは併用化合物のみを添加したときの5~70%増殖阻害濃度(IC_{50} ~ IC_{70})、及び試験化合物と併用化合物とを併用したときの IC_{50} 、 IC_{70} をそれぞれ算出し、併用効果についてアイソボログラム法[International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics、第5巻、85頁(1979年)]を用いて解析した。併用療法の有効性判定を、インターナショナル・ジャーナル・オブ・ラジエーション・オンコロジー・バイオロジー・フィジクス(International Journal of Radiation Oncology Biology Physics)、85頁(1979年)、同1145頁(1979年)等に記載の方法に従って、Supra-additive(相乗効果)、Envelope of additivity(相加効果)、及びSub-additive(相加傾向)として判定される化合物の組み合わせを併用効果有りとして、protectionと判定される化合物の組み合わせについては併用効果なしと判定し、それぞれの細胞ごとに表4、表5に示した。併用化合物としては、シタラビン、ダウノルビシン、エトポシド、イダルビシン、ビンクリスチン、ビンデシン、ドキシソルビシン、ミトキサントロン、R-1155777、ボルテゾミブ、2-{2-エチル-3,5-ジヒドロキシ-6-[3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)ベンゾイル]フェニル}-N,N-ビス(2-メトキシエチル)アセタミド(WO2005/000778、以下化合物P)、メルファラン、ラパマイシン、レナリドマイドをそれぞれ用いた。いずれの化合物の組み合わせにおいても、併用効果有りと判定を得た。以上により、いずれの併用化合物も化合物8、9及び11との組み合わせにより効果が増強することが明らかとなった。

[0135] [表4]

表4 MOLM-13細胞に対する各化合物の組み合わせによる併用効果

MOLM-13 併用化合物/試験化合物	化合物8	化合物9	化合物11
シタラビン	Sub-additive	Sub-additive	Sub-additive
ダウノルピシン	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Sub-additive
エトポシド	Envelope of additivity	Supra-additive	Sub-additive
イダルビシン	Envelope of additivity	Sub-additive	Envelope of additivity
ピンクリスチン	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Sub-additive
ビンデシン	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Sub-additive
ドキソルピシン	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Envelope of additivity
ミトキサントロン	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Sub-additive
R-1155777	Sub-additive	Envelope of additivity	Sub-additive
ボルテゾミブ	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Envelope of additivity
化合物P	Envelope of additivity	Sub-additive	Sub-additive

[0136] [表5]

表5 RS4;11細胞に対する各化合物の組み合わせによる併用効果

RS-4;11 併用化合物/試験化合物	化合物8	化合物9	化合物11
シタラビン	Envelope of additivity	Sub-additive	Envelope of additivity
ダウノルピシン	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Envelope of additivity
エトポシド	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Envelope of additivity
イダルビシン	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Envelope of additivity
ピンクリスチン	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Envelope of additivity
ビンデシン	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Envelope of additivity
ドキソルピシン	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Envelope of additivity
ミトキサントロン	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Envelope of additivity
R-1155777	Sub-additive	Envelope of additivity	Envelope of additivity
ボルテゾミブ	Envelope of additivity	Envelope of additivity	Envelope of additivity
化合物P	Protection	Protection	Sub-additive

[0137] [表6]

表6 NCI-H929細胞に対する各化合物の組み合わせによる併用効果

NCI-H929 併用化合物/試験化合物	化合物9
メルファラン	Envelope of additivity
ラパマイシン	Envelope of additivity
レナリドマイド	Envelope of additivity

[0138] 試験例2:ヒト急性骨髄性白血病細胞MOLM-13細胞移植マウスモデルにおけるFlt-3阻害剤とシタラビンの併用による抗腫瘍効果

MOLM-13細胞移植前日にFox C.B-17/lcr-scidJclマウス(日本クレア)に抗アジアロGM1抗体を0.3 mg/マウスずつ腹腔内投与した。MOLM-13細胞は、10%牛胎児血清(FCS)を含むRPMI1640培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37℃にて培養し増殖させ、マウス1匹あたり 1×10^7 細胞にて腹側皮下に移植した。移植5日後にノギ

スにて皮下で増殖した腫瘍の長径・短径を測定し以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

[0139] [数2]

$$\text{腫瘍体積} \quad (\text{mm}^3) = \frac{\text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径}}{2} \quad (\text{mm}) \quad (\text{mm}) \quad (\text{mm})$$

[0140] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した。

化合物9は、0.5% Methyl Cellulose 400cpを含む蒸留水で0.5 mg/mLに懸濁させ、投与開始0から13日目まで連日1日2回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (5 mg/kg)の用量で経口投与した。

[0141] シタラピンは生理食塩水(大塚製薬社製)に7.5 mg/mLの濃度で溶解させ、投与開始0から4日目まで連日1日1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (75 mg/kg)の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

A. 陰性対照群(Control): 化合物9及びシタラピン非投与

B. 化合物9単独群: 5 mg/kg (1日2回×14日間)

C. シタラピン単独群: 75 mg/kg (1日1回×5日間)

D. 化合物9+シタラピン: 化合物9は5 mg/kg (1日2回×14日間)、シタラピンは75 mg/kg (1日1回×5日間)

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化(V/V0)の比較で行った。経日測定した各群のV/V0を図1に示す。

[0142] 図1に示したように、化合物9とシタラピンとの併用投与は、化合物9あるいはシタラピン単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

14日目の各群のV/V0を陰性対照群のV/V0で除した値(T/C)を表7に示す。化合物9、シタラピン両化合物の薬効が単純に加算された時のT/Cの理論値、すなわち各化合物単独群のT/Cを掛け合わせた値と比べると、実際の併用群のT/C(表中の

D)は、14日目において理論値である0.18よりも低い値(0.097)を示した。

[0143] [表7]

表7：各群のT/C

A. 陰性対照	B. 化合物9	C. シタラビン	D. 化合物9+シタラビン	理論値 (B×C)
1	0.29	0.62	0.097	0.18

[0144] 以上より、化合物9とシタラビンの併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍効果を有し、相乗効果を示すことが明らかとなった。この結果からFlt-3阻害剤と代謝拮抗剤の併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有し、相乗効果を示すことが示唆された。

試験例3:ヒト膀胱癌細胞株MIA-Paca-2細胞移植マウスモデルにおけるFlt-3阻害剤とセツキシマブ併用による抗腫瘍効果

MIA-Paca-2細胞移植前日にFox C.B-17/Icr-scidJclマウス(日本クレア)に抗アシアロGM1抗体を0.3 mg/マウスずつ腹腔内投与した。MIA-PaCa-2細胞は、10%牛胎児血清(FCS)を含むMEM培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37 °Cにて培養し増殖させ、マウス1匹あたり 1×10^7 細胞にて腹側皮下に移植した。移植10日後にノギスにて皮下で増殖した腫瘍の長径・短径を測定し以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

[0145] [数3]

$$\text{腫瘍体積} \quad (\text{mm}^3) = \frac{\text{長径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm})}{2}$$

[0146] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した。

化合物9は、0.5% Methyl Cellulose 400cpを含む蒸留水で5 mg/mLに懸濁させ、投与開始0から4日目まで連日1日2回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (50 mg/kg)の用量で経口投与した。

[0147] セツキシマブは生理食塩水(大塚製薬社製)に1 mg/mLの濃度で溶解させ、投与

開始0、3、6、9、12日目にそれぞれ1日1回、マウス1匹あたり0.25 mL (2.5 mg/head) の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

A. 陰性対照群 (Control) : 化合物9及びセツキシマブ非投与

B. 化合物9単独群 : 50 mg/kg (1日2回×5日間)

C. セツキシマブ単独群 : 2.5 mg/head (1日1回/投与開始0、3、6、9、12日目に投与)

D. 化合物9+セツキシマブ : 化合物9は50 mg/kg (1日2回×5日間)、セツキシマブは2.5 mg/headで1日1回/投与開始0、3、6、9、12日目に投与

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化 (V/V0) の比較で行った。経日測定した各群のV/V0を図2に示す。

[0148] 図2に示したように、化合物9とセツキシマブとの併用投与は、化合物9あるいはセツキシマブ単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

24日目の各群のV/V0を陰性対照群のV/V0で除した値 (T/C) を表8に示す。化合物9、セツキシマブ両化合物の薬効が単純に加算された時のT/Cの理論値、すなわち各化合物単独群のT/Cを掛け合わせた値と比べると、実際の併用群のT/C (表中のD) は、24日目において理論値である0.31よりも低い値 (0.30) を示した。

[0149] [表8]

表8 : 各群のT/C

A. 陰性対照	B. 化合物9	C. セツキシマブ	D. 化合物9+セツキシマブ	理論値 (B×C)
1	0.59	0.53	0.30	0.31

[0150] 以上より、化合物9とセツキシマブの併用投与は、それぞれ単独投与より高い抗腫瘍効果を有し、相乗効果を示すことが明らかとなった。この結果からFlt-3阻害剤と抗EGFR抗体の併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有し、相乗効果を示すことが示唆された。

試験例4: ヒト膵臓癌細胞株MIA-Paca-2細胞移植マウスモデルにおけるFlt-3阻害剤とゲムシタビン併用による抗腫瘍効果

MIA-Paca-2細胞移植前日にFox C.B-17/lcr-scidJclマウス (日本クレア) に抗アシアロGM1抗体を0.3 mg/マウスずつ腹腔内投与した。MIA-PaCa-2細胞は、10%牛胎

児血清(FCS)を含むMEM培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37 °Cにて培養し増殖させ、マウス1匹あたり 1×10^7 細胞にて腹側皮下に移植した。移植10日後にノギスにて皮下で増殖した腫瘍の長径・短径を測定し以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

[0151] [数4]

$$\text{腫瘍体積} \quad (\text{mm}^3) = \frac{\text{長径} \times \text{短径} \times \text{短径}}{2} \quad (\text{mm})$$

[0152] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した。

化合物9は、0.5% Methyl Cellulose 400cpを含む蒸留水で2.5 mg/mLに懸濁させ、投与開始0から4日目まで連日1日2回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (25 mg/kg)の用量で経口投与した。

[0153] ゲムシタピンは生理食塩水(大塚製薬社製)に6 mg/mLの濃度で溶解させ、投与開始0、3、7、10日目にそれぞれ1日1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (60 mg/kg)の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

A. 陰性対照群(Control): 化合物9及びゲムシタピン非投与

B. 化合物9単独群: 25 mg/kg (1日2回×5日間)

C. ゲムシタピン単独群: 60 mg/kg (1日1回/投与開始0、3、7、10日目に投与)

D. 化合物9+ゲムシタピン: 化合物9は25 mg/kg (1日2回×5日間)、ゲムシタピンは60 mg/kgで1日1回/投与開始0、3、7、10日目に投与

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化(V/V0)の比較で行った。経日測定した各群のV/V0を図3に示す。

[0154] 図3に示したように、化合物9とゲムシタピンとの併用投与は、化合物9あるいはゲムシタピン単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

24日目の各群のV/V0を陰性対照群のV/V0で除した値(T/C)を表9に示す。化合

物9、ゲムシタピン両化合物の薬効が単純に加算された時のT/Cの理論値、すなわち各化合物単独群のT/Cを掛け合わせた値と比べると、実際の併用群のT/C(表中のD)は、24日目において理論値である0.48よりも低い値(0.47)を示した。

[0155] [表9]

表9：各群のT/C

A. 陰性対照	B. 化合物9	C. ゲムシタピン	D. 化合物9+ゲムシタピン	理論値 (B×C)
1	0.84	0.57	0.47	0.48

[0156] 以上より、化合物9とゲムシタピンの併用投与は、それぞれ単独投与より高い抗腫瘍効果を有し、相乗効果を示すことが明らかとなった。この結果からFlt-3阻害剤と代謝拮抗剤の併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有し、相乗効果を示すことが示唆された。

試験例5:ヒト大腸癌細胞株Colo205細胞移植マウスモデルにおけるFlt-3阻害剤と5-フルオロウラシル(5-FU)による抗腫瘍効果

Colo205細胞を、10%牛胎児血清(FCS)を含むRPMI1640培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37℃にて培養し増殖させ、BALB/cAJcl-nuマウス(日本クレア)の腹側皮下に1匹あたり 1×10^7 細胞を移植した。移植10日後にノギスにて皮下で増殖した腫瘍の長径・短径を測定し、以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

[0157] [数5]

$$\text{腫瘍体積} \quad (\text{mm}^3) = \frac{\text{長径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm})}{2}$$

[0158] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した。

化合物9は0.5% Methyl Cellulose 400cpを含む蒸留水で2.0 mg/mLに懸濁させ、投与開始0から13日目まで連日1日2回、マウス体重1gあたり0.01 mL(20 mg/kg)の用量で経口投与した。

[0159] 5-FUは、生理食塩液に1 mg/mLに懸濁させ、投与開始0から4日目まで連日1日1

回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (10 mg/kg)の用量で尾静脈より静脈内投与した。

A. 陰性対照群 (Control) : 化合物9及び5-FU非投与

B. 化合物9単独群 : 20 mg/kg (1日2回×5日間)

C. 5-FU単独群 : 10 mg/kg (1日1回×5日間)

D. 化合物9+5-FU : 化合物9は20 mg/kg (1日2回×5日間)、5-FUは10 mg/kg (1日1回×5日間)

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化 (V/V0) の比較で行った。経日測定した各群のV/V0を図4に示す。

[0160] 図4に示したように、化合物9と5-FUとの併用投与は、化合物9単独あるいは5-FU単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

7日目の各群のV/V0を陰性対照群のV/V0で除した値 (T/C) を表10に示す。化合物9、5-FU両化合物の薬効が単純に加算された時のT/Cの理論値、すなわち各化合物単独群のT/Cを掛け合わせた値と比べると、実際の併用群のT/C (表中のD) は、7日目において理論値である0.55に等しい数値を示した。

[0161] [表10]

表10 : 各群のT/C

A. 陰性対照	B. 化合物9	C. 5-FU	D. 化合物9+5-FU	理論値 (B×C)
1	0.68	0.81	0.55	0.55

[0162] 以上より、化合物9と5-FUの併用投与は、それぞれ単独投与より高い抗腫瘍効果を有し、相乗効果を示すことが明らかとなった。この結果からFlt-3阻害剤と代謝拮抗剤の併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有し、相乗効果を示すことが示唆された。

試験例6: ヒト大腸癌細胞株Colo205細胞移植マウスモデルにおけるFlt-3阻害剤とイリノテカン併用による抗腫瘍効果

Colo205細胞を、10%牛胎児血清 (FCS) を含むRPMI1640培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37 °Cにて培養し増殖させ、BALB/cAJcl-nuマウス (日本クレア) の腹側皮下に1匹あたり 1×10^7 細胞を移植した。移植10日後にノグスにて皮下で増殖し

た腫瘍の長径・短径を測定し、以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

[0163] [数6]

$$\text{腫瘍体積} \quad (\text{mm}^3) = \frac{\text{長径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm})}{2}$$

[0164] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した。

化合物9は0.5% Methyl Cellulose 400cpを含む蒸留水で2.0 mg/mLに懸濁させ、投与開始0から4日目まで連日1日2回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (20 mg/kg)の用量で経口投与した。

[0165] イリノテカンは、生理食塩液に6.7 mg/mLに懸濁させ、投与開始0、3日目にそれぞれ1日1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (67 mg/kg)の用量で尾静脈より静脈内投与した。

A. 陰性対照群(Control): 化合物9及びイリノテカン非投与

B. 化合物9単独群: 20 mg/kg (1日2回×5日間)

C. イリノテカン単独群: 67 mg/kg (1日1回/投与開始0、3日目に投与)

D. 化合物9+イリノテカン: 化合物9は20 mg/kg (1日2回×5日間)、イリノテカンは67 mg/kg (1日1回/投与開始0、3日目に投与)

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化(V/V0)の比較で行った。経日測定した各群のV/V0を図5に示す。

[0166] 図5に示したように、化合物9とイリノテカンとの併用投与は、化合物9単独あるいはイリノテカン単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

11日目の各群のV/V0を陰性対照群のV/V0で除した値(T/C)を表11に示す。化合物9、イリノテカン両化合物の薬効が単純に加算された時のT/Cの理論値、すなわち各化合物単独群のT/Cを掛け合わせた値と比べると、実際の併用群のT/C(表中のD)は、11日目において理論値である0.49よりも低い値(0.44)を示した。

[0167] [表11]

表11：各群のT/C

A. 陰性対照	B. 化合物9	C. イリノテカン	D. 化合物9+イリノテカン	理論値 (B×C)
1	0.75	0.65	0.44	0.49

[0168] 以上より、化合物9とイリノテカンの併用投与は、それぞれ単独投与より高い抗腫瘍効果を有し、相乗効果を示すことが明らかとなった。この結果からFlt-3阻害剤とDNA作用薬の併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有し、相乗効果を示すことが示唆された。

試験例7:ヒト腎臓癌細胞株Caki-1細胞移植マウスモデルにおけるFlt-3阻害剤とエルロチニブ併用による抗腫瘍効果

Caki-1細胞を、10%牛胎児血清(FCS)1 mmol/Lピルビン酸ナトリウム、10 mmol/L HEPESを含むMEM1640培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37 °Cにて培養し増殖させ、BALB/cAJcl-nuマウス(日本クレア)の腹側皮下に1匹あたり 1×10^7 細胞を移植した。腫瘍が形成されたマウスから腫瘍を摘出し、腫瘍組織を約8 mm³の組織片に切り分けてトリアカール針にて試験実施用のBALB/cAJcl-nuマウス(日本クレア)腹側皮下に移植した。移植12日後にノギスにて皮下で増殖した腫瘍の長径・短径を測定し、以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

[0169] [数7]

$$\text{腫瘍体積} \quad (\text{mm}^3) = \frac{\text{長径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm})}{2}$$

[0170] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した。

化合物9は、0.5% Methyl Cellulose 400cpを含む蒸留水で2.5 mg/mLに懸濁させ、投与開始0から4日目まで連日1日2回、マウス体重1 gあたり0.01 mL(25 mg/kg)の用量で経口投与した。

[0171] エルロチニブは0.5% Methyl Cellulose 400cpを含む蒸留水で5 mg/mLに懸濁させ、

投与開始0から4日目まで連日1日1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (50 mg/kg)の用量で経口投与した。

A. 陰性対照群(Control):化合物9及びエルロチニブ非投与

B. 化合物9単独群:25 mg/kg(1日2回×5日間)

C. エルロチニブ単独群:50 mg/kg(1日1回×5日間)

D.化合物9+エルロチニブ:化合物9は25 mg/kg(1日2回×5日間)、エルロチニブは50 mg/kg(1日1回×5日間)

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化(V/V0)の比較で行った。経日測定した各群のV/V0を図6に示す。

[0172] 図6に示したように、化合物9とエルロチニブとの併用投与は、化合物9あるいはエルロチニブ単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

10日目の各群のV/V0を陰性対照群のV/V0で除した値(T/C)を表12に示す。化合物9、エルロチニブ両化合物の薬効が単純に加算された時のT/Cの理論値、すなわち各化合物単独群のT/Cを掛け合わせた値と比べると、実際の併用群のT/C(表中のD)は、10日目において理論値である0.63よりも低い値(0.44)を示した。

[0173] [表12]

表12:各群のT/C

A. 陰性対照	B. 化合物9	C. エルロチニブ	D. 化合物9+エルロチニブ	理論値 (B×C)
1	0.71	0.89	0.44	0.63

[0174] 以上より、化合物9とエルロチニブの併用投与は、それぞれ単独投与より高い抗腫瘍効果を有し、相乗効果を示すことが明らかとなった。この結果からFlt-3阻害剤と上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor, EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤の併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有し、相乗効果を示すことが示唆された。

試験例8:ヒト腎臓癌細胞株Caki-1細胞移植マウスモデルにおけるFlt-3阻害剤とスニチニブ併用による抗腫瘍効果

Caki-1細胞を、10%牛胎児血清(FCS)1 mmol/Lピルビン酸ナトリウム、10 mmol/L

HEPESを含むMEM1640培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37 °Cにて培養し増殖させ、BALB/cAJcl-nuマウス(日本クレア)の腹側皮下に1匹あたり 1×10^7 細胞を移植した。腫瘍が形成されたマウスから腫瘍を摘出し、腫瘍組織を約8 mm³の組織片に切り分けてトリアカール針にて試験実施用のBALB/cAJcl-nuマウス(日本クレア)腹側皮下に移植した。移植12日後にノギスにて皮下で増殖した腫瘍の長径・短径を測定し、以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

[0175] [数8]

$$\text{腫瘍体積} \quad (\text{mm}^3) = \frac{\text{長径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm})}{2}$$

[0176] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した。

化合物9は、0.5% Methyl Cellulose 400cpを含む蒸留水で5.0 mg/mLに懸濁させ、投与開始0から4日目まで連日1日2回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (50 mg/kg)の用量で経口投与した。

[0177] スニチニブは0.5% Methyl Cellulose 400cpを含む蒸留水で4 mg/mLに懸濁させ、投与開始0から4日目まで連日1日2回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (40 mg/kg)の用量で経口投与した。なお、化合物9との併用投与の場合は投与開始7から11日目にスニチニブの投与を行った。

A. 陰性対照群(Control): 化合物9及びスニチニブ非投与

B. 化合物9単独群: 50 mg/kg (1日2回×5日間、0-4日目)

C. スニチニブ単独群: 40 mg/kg (1日2回×5日間、0-4日目)

D. 化合物9+スニチニブ: 化合物9は50 mg/kg (1日2回×5日間、0-4日目)、スニチニブは40 mg/kg (1日2回×5日間、7-11日目)

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化(V/V0)の比較で行った。経日測定した各群のV/V0を図7に示す。

[0178] 図7に示したように、化合物9とスニチニブとの併用投与は、Flt-3阻害剤あるいはスニチニブ単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

18日目の各群のV/V0を陰性対照群のV/V0で除した値(T/C)を表13に示す。化合物9、スニチニブ両化合物の薬効が単純に加算された時のT/Cの理論値、すなわち各化合物単独群のT/Cを掛け合わせた値と比べると、実際の併用群のT/C(表中のD)は、18日目において理論値である0.31よりも低い値(0.27)を示した。

[0179] [表13]

表13：各群のT/C

A. 陰性対照	B. 化合物9	C. スニチニブ	D. 化合物9+スニチニブ	理論値 (B×C)
1	0.50	0.62	0.27	0.31

[0180] 以上より、化合物9とスニチニブの併用投与は、それぞれ単独投与より高い抗腫瘍効果を有し、相乗効果を示すことが明らかとなった。この結果からFlt-3阻害剤とマルチチロシンキナーゼ阻害剤の併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有し、相乗効果を示すことが示唆された。

試験例9:ヒト急性骨髄性白血病MOLM-13細胞移植マウスモデルにおけるFlt-3阻害剤とHsp90阻害剤の併用による抗腫瘍効果

MOLM-13細胞移植前日にFox C.B-17/lcr-scldJclマウス(日本クレア)に抗アジアロGM1抗体を0.3 mg/マウスずつ腹腔内投与した。MOLM-13細胞は、10%牛胎児血清(FCS)を含むRPMI1640培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37℃にて培養し増殖させ、マウス1匹あたり 1×10^7 細胞にて腹側皮下に移植した。移植5日後にノギスにて皮下で増殖した腫瘍の長径・短径を測定し以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

[0181] [数9]

$$\text{腫瘍体積} \quad (\text{mm}^3) = \frac{\text{長径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm})}{2}$$

[0182] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した

化合物Pは生理食塩水(大塚製薬社製)に1.25 mg/mLの濃度で溶解させ、投与開始0から4日目まで連日1日2回、マウス体重1 gあたり0.01 mL(12.5 mg/kg)の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

[0183] 化合物9は、0.5% Methyl Cellulose 400cpを含む蒸留水で1 mg/kgに懸濁させ、投与開始0から4日目まで連日1日2回、マウス体重1 gあたり0.01 mL(10 mg/kg)の用量で経口投与した。

A. 陰性対照群(Control):化合物P及び化合物9非投与

B. 化合物P単独群:12.5 mg/kg(1日2回×5日間)

C. 化合物9単独群:10 mg/kg(1日2回×5日間)

D. 化合物P+化合物9:化合物Pは12.5 mg/kg(1日2回×5日間)、化合物9は10 mg/kg(1日2回×5日間)

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化(V/V0)の比較で行った。経日測定した各群のV/V0を図8に示す。

[0184] 図8に示したように、化合物Pと化合物9との併用投与は、化合物Pあるいは化合物9単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

7日目の各群のV/V0を陰性対照群のV/V0で除した値(T/C)を表14に示す。化合物P、化合物9両化合物の薬効が単純に加算された時のT/Cの理論値、すなわち各化合物単独群のT/Cを掛け合わせた値と比べると、実際の併用群のT/C(表中のD)は、14日目において理論値である0.15よりも低い値(0.066)を示した。

[0185] [表14]

表14: 各群のT/C

A. 陰性対照	B. 化合物P	C. 化合物9	D. 化合物P+化合物9	理論値 (B×C)
1	0.53	0.29	0.066	0.15

[0186] 以上より、化合物Pと化合物9の併用投与は、それぞれ単独投与より高い抗腫瘍効果を有し、相乗効果を示すことが明らかとなった。この結果からFlt-3阻害剤とHsp90阻害剤の併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有し、相乗効果を

示すことが示唆された。

試験例10:ヒト急性骨髄性白血病HL-60細胞移植マウスモデルにおけるFlt-3阻害剤とダウノルビシンの併用による抗腫瘍効果

HL-60細胞移植前日にFox C.B-17/Icr-scidJclマウス(日本クレア)に抗アジアロGM1抗体を0.3 mg/マウスずつ腹腔内投与した。HL-60細胞は、20%牛胎児血清(FCS)を含むIMDM培地中、5%炭酸ガスインキュベーター内で37 °Cにて培養し増殖させ、マウス1匹あたり 1×10^7 細胞にて腹側皮下に移植した。移植5日後にノギスにて皮下で増殖した腫瘍の長径・短径を測定し以下の式に従って腫瘍体積を求めた。

[0187] [数10]

$$\text{腫瘍体積} \quad (\text{mm}^3) = \frac{\text{長径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm}) \times \text{短径} \quad (\text{mm})}{2}$$

[0188] 同時に各マウスの体重も測定し、平均腫瘍体積と平均体重が均一になるように1群5匹ずつ以下のような投与群に分け、この日を投与試験開始0日として投与を開始した。

化合物9は、0.5% Methyl Cellulose 400cpを含む蒸留水で2 mg/mLに懸濁させ、投与開始0から13日目まで連日1日2回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (20 mg/kg)の用量で経口投与した。

[0189] ダウノルビシンは生理食塩水(大塚製薬社製)に0.25 mg/mLの濃度で溶解させ、投与開始0から2日目まで連日1日1回、マウス体重1 gあたり0.01 mL (2.5 mg/kg)の用量で、尾静脈より静脈内投与した。

A. 陰性対照群(Control):化合物9及びダウノルビシン非投与

B. 化合物9単独群:20 mg/kg(1日2回×14日間)

C. ダウノルビシン単独群:2.5 mg/kg(1日1回×3日間)

D.化合物9+ダウノルビシン:化合物9は20 mg/kg(1日2回×14日間)、ダウノルビシンは2.5 mg/kg(1日1回×3日間)

0日目以降、週に2回腫瘍体積の測定を行った。抗腫瘍効果の判定は各群の腫瘍体積の平均値を算出し、0日目の腫瘍体積をV0としたときの腫瘍体積変化(V/V0)の

比較で行った。経日測定した各群のV/V0を図9に示す。

[0190] 図9に示したように、化合物9とダウノルビシンとの併用投与は、化合物9あるいはダウノルビシン単独よりも高い増殖抑制効果を示した。

17日目の各群のV/V0を陰性対照群のV/V0で除した値(T/C)を表15に示す。化合物9、ダウノルビシン両化合物の薬効が単純に加算された時のT/Cの理論値、すなわち各化合物単独群のT/Cを掛け合わせた値と比べると、実際の併用群のT/C(表中のD)は、17日目において理論値である0.26よりも低い値(0.18)を示した。

[0191] [表15]

表15：各群のT/C

A. 陰性対照	B. 化合物9	C. ダウノルビシン	D. 化合物9+ダウノルビシン	理論値 (B×C)
1	0.42	0.61	0.18	0.26

[0192] 以上より、化合物9とダウノルビシンの併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍効果を有し、相乗効果を示すことが明らかとなった。この結果からFlt-3阻害剤とDNA作用薬の併用投与は、それぞれの単独投与より高い抗腫瘍活性を有し、相乗効果を示すことが示唆された。

試験例11：Caspase-3の活性化(DEVDase活性)を指標としたアポトーシス反応の検出

ヒト急性骨髄性白血病細胞株(MOLM-13)に対する試験化合物のアポトーシス誘導強度の測定を以下の方法で実施した。アポトーシスの指標としては、代表的なアポトーシスマーカーであるcaspase 3の活性化作用を用いた。Caspase 3の活性は、Caspase 3がその認識配列(DEVD)を含むペプチド基質Ac-DEVD-AMCを加水分解(DEVDase)した際に生成する、遊離のAMCの蛍光強度を測定することにより定量した。

[0193] MOLM-13細胞の培養には、10%牛胎児血清(FCS)を含むRoswell Park Memorial Institute's Medium (RPMI) 1640培地(ギブコ社)を使用した。MOLM-13細胞浮遊液(2.5×10^5 cells/mL)を黒色平底96-wellプレート(Code No.3916, コーニング社)に60 μ L播種(6×10^3 , 3×10^3 , 1×10^4 cells/well)し、37 °C、5% CO₂条件下で24時間前培養した。それぞれの細胞の培養用培地にて希釈して調整した試験化合物を含む溶液を30 μ Lずつ添加し、合計90 μ L/wellとして、再び5%炭酸ガスインキュベーター

内にて37 °Cで8、12または24時間培養した。4×reaction buffer{80 mmol/L piperazine-N,N'-bis(2-ethanesulfonic acid)(PIPES) (同仁化学研究所)/NaOH(pH 7.2)、1 vol % Nonidet P40(NP-40) (ナカライテスク)、4 mmol/L ethylene-diamine N,N,N',N'-tetraacetic acid(EDTA) (同仁化学研究所)、0.4 w/v% 3-[(3-cholamidopropyl)-dimethylammonio]-1-propanesulfonate(CHAPS) (同仁化学研究所)、20 mmol/L dithiothreitol(DTT) (和光純薬工業)、200 μmol/L acetyl-L-aspartyl-L-glutamyl-L-valyl-L-aspartic acid α-(4-methyl-coumaryl-7-amide)(Ac-DEVD-AMC) (ペプチド研究所)}を培養液に30 μL添加し、MicroMixer(Code No.E-36, Taitec, Saitama)で1分間混合した。37 °C、5% CO₂条件下で90分間インキュベートした。Stop solution(0.8 mol/L acetic acid(関東化学)を反応液に50 μL添加した後、MicroMixerで1分間混合し、反応を停止し、励起波長390 nm、検出波長460 nmの条件で蛍光強度を測定し、DEV Dase活性(%)を以下の式を用いて算出した。なお、有意差検定における危険率P値は、統計解析ソフトSAS(Release 9.1.3, SAS Institute Inc.)を用いて、Student t testにより算出した。

[0194] 以上の方法を用いて、化合物9のみ、または併用化合物のみを添加したときのDEV Dase活性(%)、及び化合物9と併用化合物の両方を用いたときのDEV Dase活性(%)をそれぞれ算出し、図10~16に示した。併用化合物としては、SAHA、VPA、17-AAG、17-DMAG、デシタビン、5-アザシチジン、フルダラビンをを用いた。培養時間は、フルダラビンをを用いた場合は8時間、SAHA及びVPAを用いた場合は12時間、17-AAG、17-DMAG、デシタビン、5-アザシチジンをを用いた場合は24時間とした。いずれの化合物の組み合わせにおいても、化合物9または併用化合物単独の場合と比べ、アポトーシス誘導活性は統計学的に有意に増強された。以上の結果より、いずれの併用化合物も化合物9との組み合わせにより効果が増強することが明らかとなった。

[0195] [数11]

$$\text{DEVDase活性(\%)} = \left(\frac{F_{\text{compound}} - F_{\text{blank}}}{F_{\text{vehicle}} - F_{\text{blank}}} \right) \times 100$$

F_{compound} : 細胞存在下、試験化合物存在下の蛍光強度

F_{blank} : 細胞非存在下、試験化合物非存在下の蛍光強度

F_{vehicle} : 細胞存在下、試験化合物非存在下の蛍光強度

実施例 1

[0196] 製剤例1(錠剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物1	5 mg
乳糖	60 mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

実施例 2

[0197] 製剤例2(錠剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物11	5 mg
シタラビン	10 mg
乳糖	60 mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

実施例 3

[0198] 製剤例3(錠剤)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物P	5 mg
乳糖	60 mg
馬鈴薯澱粉	30 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	微量

実施例 4

[0199] 製剤例4(注射剤)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

化合物17	2 mg
D-マンニトール	10 mg
塩酸水溶液	適量
水酸化ナトリウム水溶液	適量
注射用蒸留水	適量

実施例 5

[0200] 製剤例5(注射剤)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

シタラビン	2 mg
D-マンニトール	10 mg
塩酸水溶液	適量
水酸化ナトリウム水溶液	適量
注射用蒸留水	適量

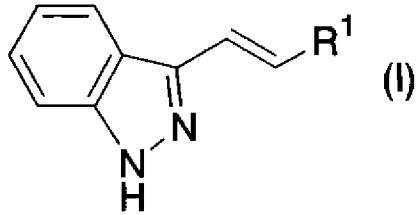
産業上の利用可能性

[0201] 本発明により、Flt-3阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを組み合わせる医薬組成物等が提供される。

請求の範囲

- [1] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを組み合わせる医療組成物。
- [2] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを併用して投与するための医療組成物。
- [3] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを同時にまたは逐次的に投与するための医療組成物。
- [4] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (I)

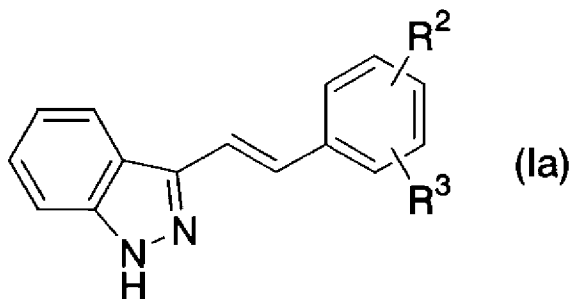
[化30]



(式中、R¹は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項1～3のいずれかに記載の医療組成物。

- [5] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ia)

[化31]

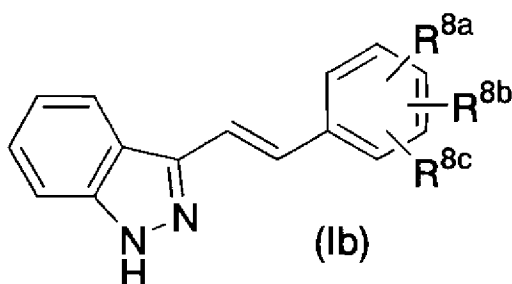


[式中、R²はCONR^{4a}R^{4b}(式中、R^{4a}及びR^{4b}は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、またはR^{4a}及びR^{4b}が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)またはN

$R^{5a}R^{5b}$ (式中、 R^{5a} は置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表し、 R^{5b} は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)を表し、

R^3 は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、 $CONR^{6a}R^{6b}$ (式中、 R^{6a} 及び R^{6b} は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または R^{6a} 及び R^{6b} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)または $NR^{7a}R^{7b}$ (式中、 R^{7a} 及び R^{7b} は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のヘテロアロイル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアリールスルホニルを表す)を表す]で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項1~3のいずれかに記載の医薬組成物。

- [6] R^2 が $CONR^{4a}R^{4b}$ (式中、 R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ前記と同義である)であり、 R^3 が水素原子である請求項5記載の医薬組成物。
- [7] R^2 が $NR^{5a}R^{5b}$ (式中、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それぞれ前記と同義である)であり、 R^3 が置換もしくは非置換の低級アルコキシである請求項5記載の医薬組成物。
- [8] R^2 が $NR^{5a}R^{5b}$ (式中、 R^{5a} 及び R^{5b} は、それぞれ前記と同義である)であり、 R^3 が水素原子である請求項5記載の医薬組成物。
- [9] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ib)
- [化32]

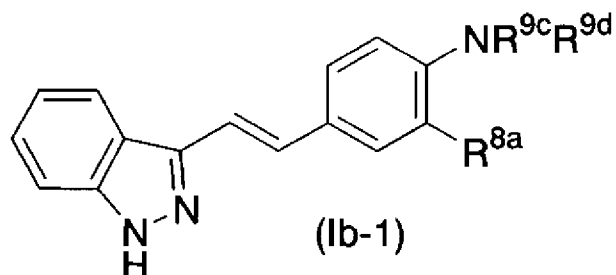


[式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ニトロ、ニトロソ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、 $NR^{9a}R^{9b}$ (式中、 R^{9a} 及び R^{9b} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または置換もしくは非置換のヘテロアロイルを表すか、または R^{9a} 及び R^{9b} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)または OR^{10} (式中、 R^{10} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表す]で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

- [10] R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが $NR^{9a}R^{9b}$ (式中、 R^{9a} 及び R^{9b} はそれぞれ前記と同義である)である請求項9記載の医薬組成物。
- [11] R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが $NR^{9c}R^{9d}$ (式中、 R^{9c} 及び R^{9d} は同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表すか、または R^{9c} 及び R^{9d} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)である請求項9記載の医薬組成物。
- [12] R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが OR^{10} (式中、 R^{10} は前記と同義である)である請求項9記載の医薬組成物。
- [13] R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} のうちの少なくとも1つが OR^{10a} (式中、 R^{10a} は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)である請求項9記載の医薬組成物。

- [14] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ib-1)

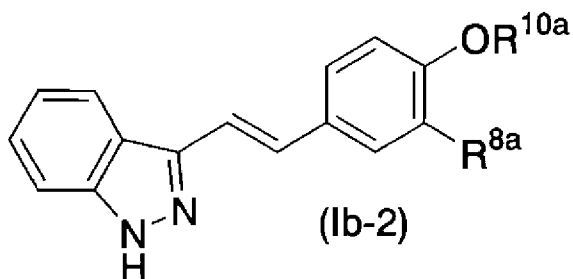
[化33]



(式中、R^{8a}、R^{9c}及びR^{9d}はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

- [15] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ib-2)

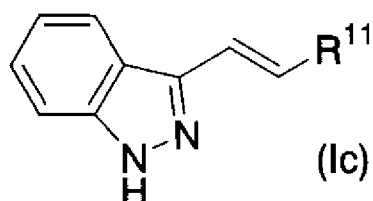
[化34]



(式中、R^{8a}及びR^{10a}はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

- [16] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ic)

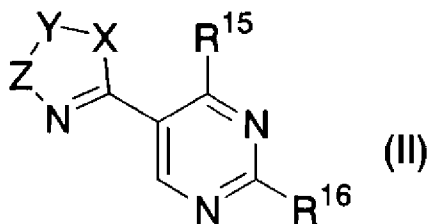
[化35]



{式中、R¹¹は置換もしくは非置換の複素環基[該置換複素環基における置換基は、

同一または異なって置換数1~3の、オキソ、ホルミル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、CONR^{12a}R^{12b} (式中、R^{12a}及びR^{12b}は、同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)、NR^{13a}R^{13b} (式中、R^{13a}及びR^{13b}は、同一または異なって水素原子、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、アラルキル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) または -O(CR^{14a}R^{14b})_nO- (式中、R^{14a}及びR^{14b}は、同一または異なって水素原子または低級アルキルを表し、nは2または3を表し、末端の2つの酸素原子は置換複素環基における複素環基上の同一炭素原子に結合する) である] を表す} で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項1~3のいずれかに記載の医薬組成物。

- [17] 置換複素環基における置換基がアミノ、オキソ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニルアミノ、アロイルアミノまたは低級アルコキシカルボニル置換低級アルキルである請求項16記載の医薬組成物。
- [18] R¹¹が3-ピリジルである請求項16記載の医薬組成物。
- [19] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式(II)
- [化36]



[式中、-X-Y-Z-は-O-CR¹⁷=N- {式中、R¹⁷は水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル、以下の置換基群Aより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~4つの置換基で置換された低級アルキル [置換基群A: ハロゲン、アミノ、アミノスルホニル、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ(低級アルキル)アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、N-アリール-N-低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、モノまたはジ(低級

アルキルスルホニル)アミノ、モノまたはジ(アリールスルホニル)アミノ、トリ低級アルキルシリル、低級アルキルチオ、芳香族複素環アルキルチオ、低級アルカノイル、以下の置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換された低級アルカノイル(置換基群a:ハロゲン及びヒドロキシ)、低級アルコキシ、前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換された低級アルコキシ、アリールオキシ、前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換されたアリールオキシ、アラルキルオキシ及び前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ～3つの置換基で置換されたアラルキルオキシ;なお該置換された低級アルキルが置換メチル、置換エチルまたは置換プロピルであるときは、その置換基は $-NR^{18a}R^{18b}$ (式中、 R^{18a} 及び R^{18b} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す)であってもよい]、低級シクロアルキル、前記置換基群Aより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～4つの置換基で置換された低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイルまたは $-C(=O)NR^{19a}R^{19b}$ (式中、 R^{19a} 及び R^{19b} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非

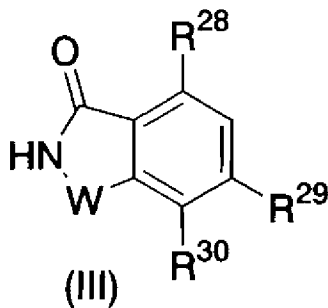
置換の脂環式複素環基を表すか、または R^{19a} 及び R^{19b} が隣接する窒素原子と一緒に
 なって置換もしくは非置換の脂環式複素環基を形成する)を表す}、 $-N=CR^{17a}-O-$ (
 式中、 R^{17a} は前記 R^{17} と同義である)、 $-O-N=CR^{17b}-$ (式中、 R^{17b} は前記 R^{17} と同義である
)、 $-O-C(=O)-NR^{20}-$ (式中、 R^{20} は水素原子、低級アルキル、前記置換基群Aより選ば
 れる同一のもしくは異なる1つ~4つの置換基で置換された低級アルキル、低級シクロ
 アルキル、前記置換基群Aより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~4つの置換基で
 置換された低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル
 を表す)、 $-N=N-NR^{21}-$ (式中、 R^{21} は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしく
 は非置換の低級シクロアルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル
 を表す)または $-NR^{21a}-N=N-$ (式中、 R^{21a} は前記 R^{21} と同義である)を表し、
 R^{15} は $-NR^{22a}R^{22b}$ (式中、 R^{22a} 及び R^{22b} は同一または異なって、水素原子、置換もしくは
 非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非
 置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換
 のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の
 脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の単環性アリール、置換もしくは非置換
 の単環性芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、
 または R^{22a} 及び R^{22b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の脂環式
 複素環基を形成する。ただし、 R^{22a} または R^{22b} の一方が水素原子であるとき、 R^{22a} また
 は R^{22b} の他方は置換もしくは非置換のピラゾール-3-イル及び置換もしくは非置換の1
 ,2,4-トリアゾール-3-イルではない)または $-OR^{23}$ (式中、 R^{23} は水素原子、置換もしくは
 非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級シクロアルキル、置換もしくは非
 置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換
 のアラルキル、置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換もしくは非置換の
 脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香
 族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す)を表し、
 R^{16} は $-NR^{24a}R^{24b}$ {式中、 R^{24a} 及び R^{24b} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル
 、以下の置換基群Bより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~4つの置換基で置換され
 た低級アルキル[置換基群B:ハロゲン、アミノ、アミノスルホニル、ニトロ、ヒドロキシ、

メルカプト、シアノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ(低級アルキル)アミノカルボニル、低級アルコキシカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、N-アリーール-N-低級アルキルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルフィニル、モノまたはジ(低級アルキルスルホニル)アミノ、モノまたはジ(アリーールスルホニル)アミノ、トリ低級アルキルシリル、低級アルキルチオ、芳香族複素環アルキルチオ、低級アルカノイル、前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換された低級アルカノイル、低級アルコキシ、前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換された低級アルコキシ、アリーールオキシ、前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換されたアリーールオキシ、アラルキルオキシ及び前記置換基群aより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換されたアラルキルオキシ]、低級シクロアルキル、前記置換基群Bより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~4つの置換基で置換された低級シクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキル、置換もしくは非置換の単環性アリーールまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または R^{24a} 及び R^{24b} が隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の芳香族複素環基を形成する。ただし、 R^{24a} 及び R^{24b} は同時に水素原子にはならない)、 $-NR^{25}CR^{26a}R^{26b}-Ar$ {式中、 R^{25} は水素原子、低級アルキルまたは低級シクロアルキルを表し、 R^{26a} 及び R^{26b} は同一または異なって水素原子、低級アルキル、以下の置換基群bより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~3つの置換基で置換された低級アルキル(置換基群b:ハロゲン、ヒドロキシ及びヒドロキシメチル)、低級シクロアルキルまたは前記置換基群bより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~3つの置換基で置換された低級シクロアルキルを表し、Arはアリーール、以下の置換基群Cより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~3つの置換基で置換されたアリーール[置換基群C:ハロゲン、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、アミノスルホニル、低級アルキル、前記置換基群bより選ばれる同一のまたは異なる1つ~3つの置換基で置換された低級アルキル、低級シクロアルキル、前記置換基群bより選ばれる同一のもしくは異なる1つ~3つ

の置換基で置換された低級シクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ、モノまたはジ(低級アルキルスルホニル)アミノ、低級アルコキシカルボニルアミノ、脂環式複素環アルキルオキシ及びアルキレンジオキシ]、芳香族複素環基または前記置換基群Cより選ばれる同一のもしくは異なる1つ～3つの置換基で置換された芳香族複素環基を表す}または-NR²⁵CR^{26a}R^{26b}CR^{27a}R^{27b}-Ar(式中、R²⁵、R^{26a}、R^{26b}及びArはそれぞれ前記と同義であり、R^{27a}及びR^{27b}はそれぞれ前記R^{26a}及びR^{26b}と同義である)を表す]で表されるピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

[20] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式(III)

[化37]



[式中、Wは-C(=O)-または-CHR³¹-(式中、R³¹は水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す)を表し、R²⁸は

[化38]



{式中、Ar³はアリール、以下の置換基群Dから選ばれる同一のもしくは異なる1つまたは2つの置換基で置換されたアリール、単環性芳香族複素環基または以下の置換基群Dから選ばれる同一のもしくは異なる1つまたは2つの置換基で置換された単環性芳香族複素環基を表す;置換基群D[ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは

非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、 $-\text{CONR}^{32a}\text{R}^{32b}$ (式中、 R^{32a} 及び R^{32b} は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、または R^{32a} 及び R^{32b} が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の複素環基を形成する)及び $-\text{NR}^{33a}\text{R}^{33b}$ (式中、 R^{33a} 及び R^{33b} は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロアロイルを表す))}を表し、 R^{29} は水素原子または

[化39]



(式中、 Ar^4 は前記 Ar^3 と同義である)を表し、

R^{30} は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、 $-\text{NR}^{34a}\text{R}^{34b}$ [式中、 R^{34a} 及び R^{34b} は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{35}$ (式中、 R^{35} は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)を表す]または

[化40]



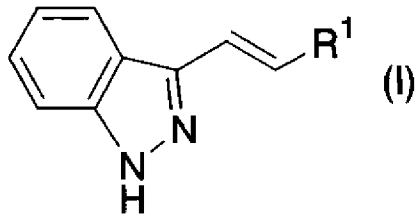
(式中、 Ar^5 は前記 Ar^3 と同義である)を表す。但し R^{29} が水素原子であり、かつ Ar^3 がアリール、2つの低級アルコキシで置換されたアリール、または1つの低級アルキルもしくは低級アルコキシのみで置換されたアリールである場合、 R^{30} は水素原子ではない]で表される含窒素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩である請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

- [21] 対象疾患が癌である請求項1～20のいずれかに記載の医薬組成物。
- [22] 癌が造血器腫瘍による癌、乳癌、子宮体癌、子宮頸癌、前立腺癌、膀胱癌、腎癌、胃癌、食道癌、肝癌、胆道癌、大腸癌、直腸癌、膵癌、肺癌、口頭頸部癌、骨肉腫、メラノーマまたは脳腫瘍による癌である請求項21記載の医薬組成物。
- [23] 癌が白血病、骨髄腫またはリンパ腫である請求項21記載の医薬組成物。
- [24] 癌が急性骨髄性白血病である請求項21記載の医薬組成物。
- [25] 癌が固形癌である請求項21記載の医薬組成物。
- [26] 癌が膵臓癌である請求項21記載の医薬組成物。
- [27] 癌が腎臓癌である請求項21記載の医薬組成物。
- [28] 癌が大腸癌である請求項21記載の医薬組成物。
- [29] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤と組み合わせ、同時にまたは逐次的に投与するための化合物が、蛋白質または低分子化合物である請求項3～28のいずれかに記載の医薬組成物。
- [30] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤と組み合わせるための化合物が蛋白質であって、該蛋白質が抗体である請求項29記載の医薬組成物。
- [31] 抗体がセツキマブである請求項30記載の医薬組成物。
- [32] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤と組み合わせるための化合物が低分子化合物であって、該低分子化合物が、化学療法剤または分子標的薬である請求項29記載の医薬組成物。
- [33] 低分子化合物が化学療法剤であって、該化学療法剤がシタラビン、ダウノルビシン、イダルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ビンデシン、ドキソルビシン、ミトキサントロン、フルオロウラシル、イリノテカン及びゲムシタビンから選ばれる化合物である請求項32記載の医薬組成物。
- [34] 低分子化合物が分子標的薬であって、該分子標的薬がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である請求項32記載の医薬組成物。
- [35] ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤がザネストラである請求項34記載の医薬組成物。
- [36] 低分子化合物が分子標的薬であって、該分子標的薬がプロテアソーム阻害剤である

請求項32記載の医薬組成物。

- [37] プロテアソーム阻害剤がボルテゾミブである請求項36記載の医薬組成物。
- [38] 低分子化合物が分子標的薬であって、該分子標的薬がキナーゼ阻害剤である請求項32記載の医薬組成物。
- [39] キナーゼ阻害剤がエルロチニブである請求項38記載の医薬組成物。
- [40] 低分子化合物が分子標的薬であって、該分子標的薬がヒートショックプロテイン90(Hsp90)阻害剤である請求項32記載の医薬組成物。
- [41] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤と、少なくとも1つの化合物とを同時にまたは時間をかけて別々に投与する工程を含むことを特徴とする癌の治療方法。
- [42] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式(I)

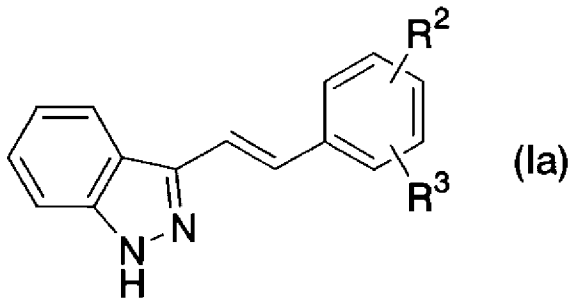
[化41]



(式中、R¹は前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項41記載の癌の治療方法。

- [43] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式(Ia)

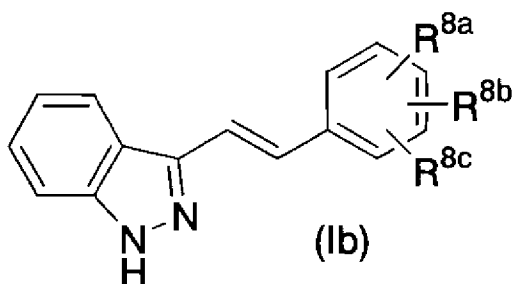
[化42]



(式中、R²及びR³はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項41記載の癌の治療方法。

- [44] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式(Ib)

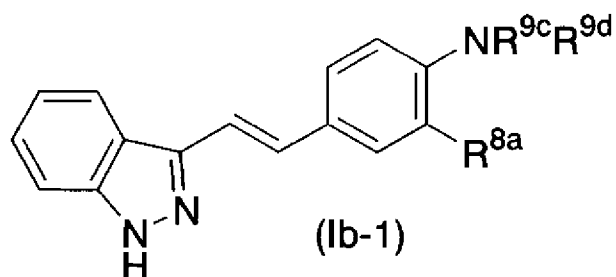
[化43]



(式中、 R^{8a} 、 R^{8b} 及び R^{8c} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項41記載の癌の治療方法。

[45] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ib-1)

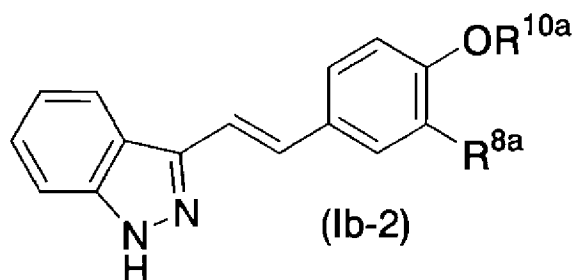
[化44]



(式中、 R^{8a} 、 R^{9c} 及び R^{9d} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項41記載の癌の治療方法。

[46] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ib-2)

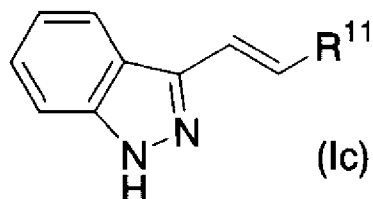
[化45]



(式中、 R^{8a} 及び R^{10a} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項41記載の癌の治療方法。

[47] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ic)

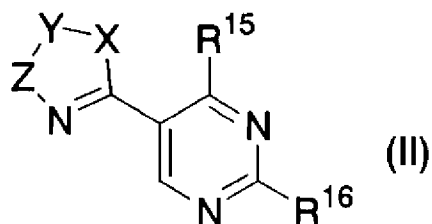
[化46]



(式中、R¹¹は前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項41記載の癌の治療方法。

[48] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式(II)

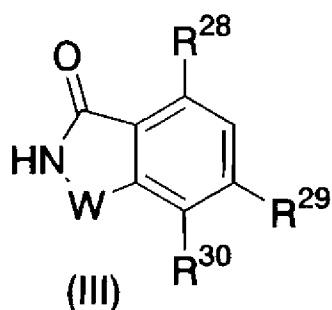
[化47]



(式中、-X-Y-Z-, R¹⁵及びR¹⁶はそれぞれ前記と同義である)で表されるピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項41記載の癌の治療方法。

[49] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式(III)

[化48]

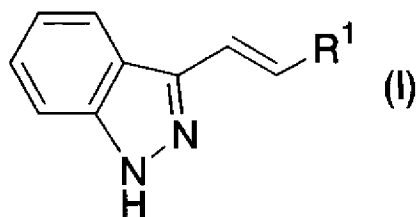


(式中、W、R²⁸、R²⁹及びR³⁰はそれぞれ前記と同義である)で表される含窒素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩である請求項41記載の癌の治療方法。

[50] 抗癌剤の製造のための、フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤、及び少なくとも1つの化合物の使用。

[51] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式(I)

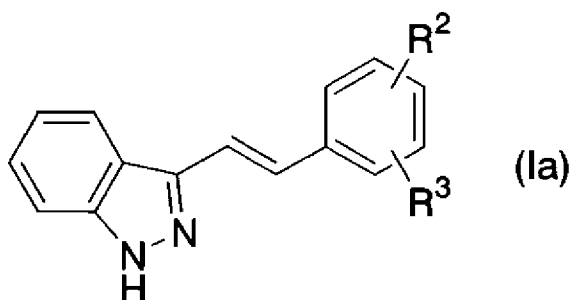
[化49]



(式中、R¹は前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項50記載の使用。

[52] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ia)

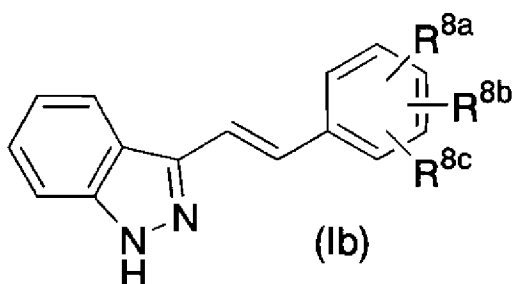
[化50]



(式中、R²及びR³はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項50記載の使用。

[53] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ib)

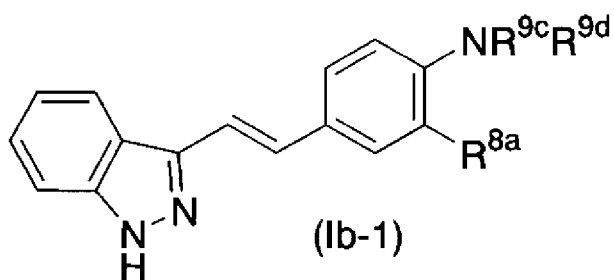
[化51]



(式中、R^{8a}、R^{8b}及びR^{8c}はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項50記載の使用。

[54] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ib-1)

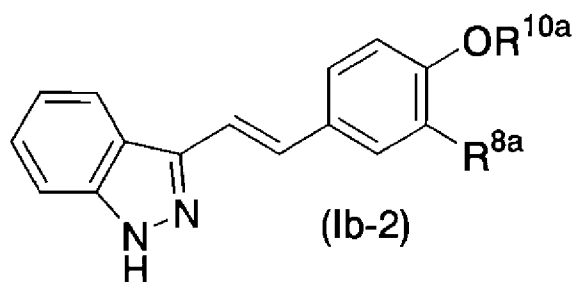
[化52]



(式中、 R^{8a} 、 R^{9c} 及び R^{9d} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項50記載の使用。

[55] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ib-2)

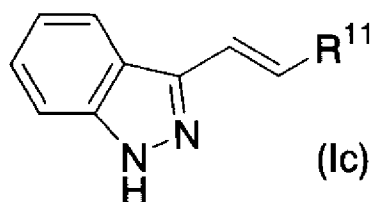
[化53]



(式中、 R^{8a} 及び R^{10a} はそれぞれ前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項50記載の使用。

[56] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (Ic)

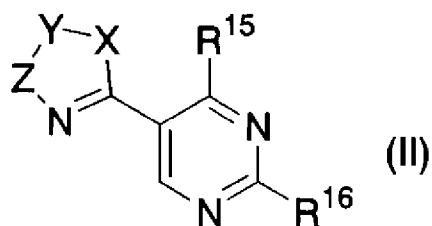
[化54]



(式中、 R^{11} は前記と同義である)で表されるインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項50記載の使用。

[57] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式 (II)

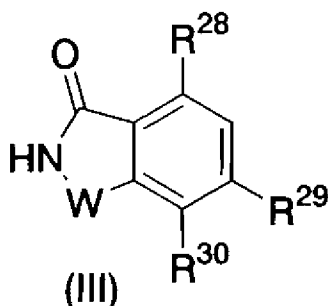
[化55]



(式中、-X-Y-Z-、 R^{15} 及び R^{16} はそれぞれ前記と同義である)で表されるピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項50記載の使用。

[58] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が式(III)

[化56]



(式中、W、 R^{28} 、 R^{29} 及び R^{30} はそれぞれ前記と同義である)で表される含窒素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩である請求項50記載の使用。

[59] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤を含有する第1成分と、抗腫瘍剤を含有する第2成分を有することを特徴とするキット。

[60] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が請求項4~18のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項59記載のキット。

[61] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が請求項19記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項59記載のキット。

[62] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が請求項20記載の含窒素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩である請求項59記載のキット。

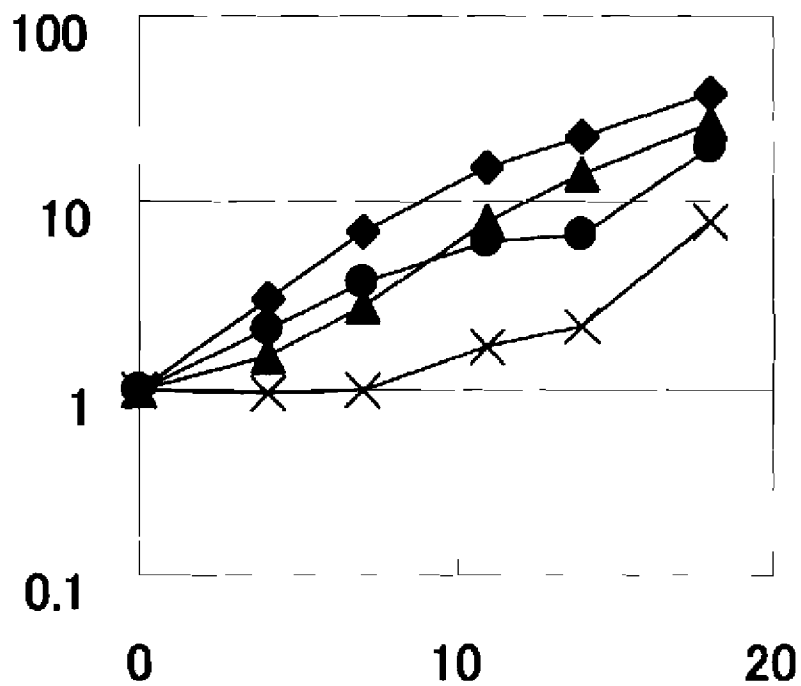
[63] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤と、少なくとも1つの化合物を有効成分とする、同時にまたは逐次的に投与するための抗腫瘍剤。

[64] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が請求項4~18のいずれかに記載のインダゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項63記載の抗腫瘍

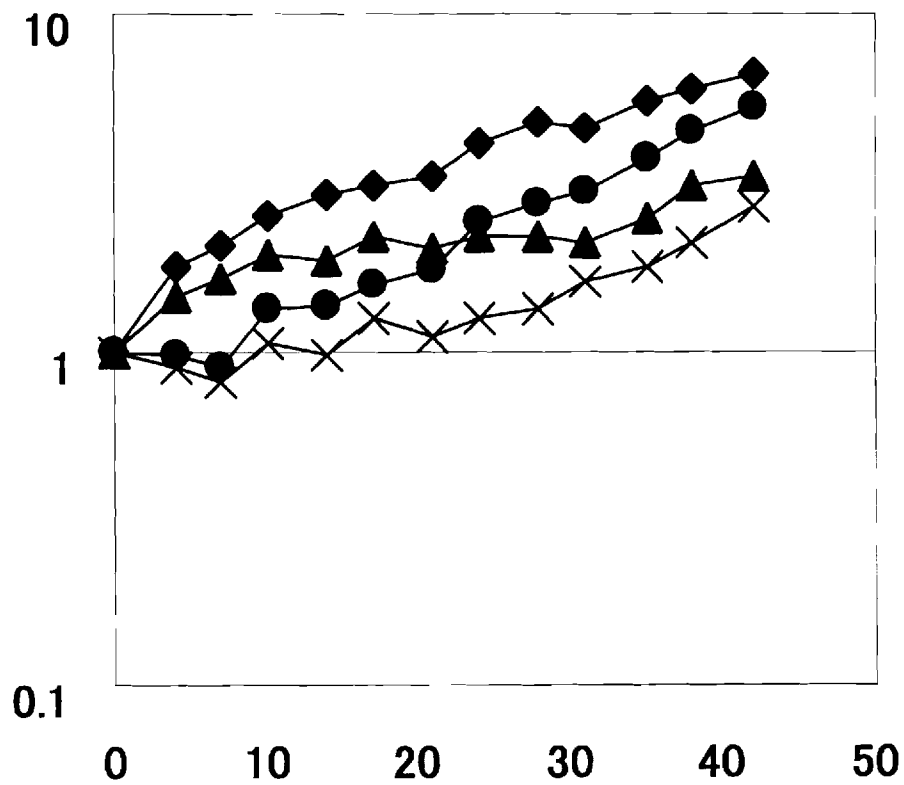
剤。

- [65] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が請求項19記載のピリミジン誘導体またはその薬理的に許容される塩である請求項63記載の抗腫瘍剤。
- [66] フムス様チロシンキナーゼ3 (Flt-3) 阻害剤が請求項20記載の含窒素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩である請求項63記載の抗腫瘍剤。

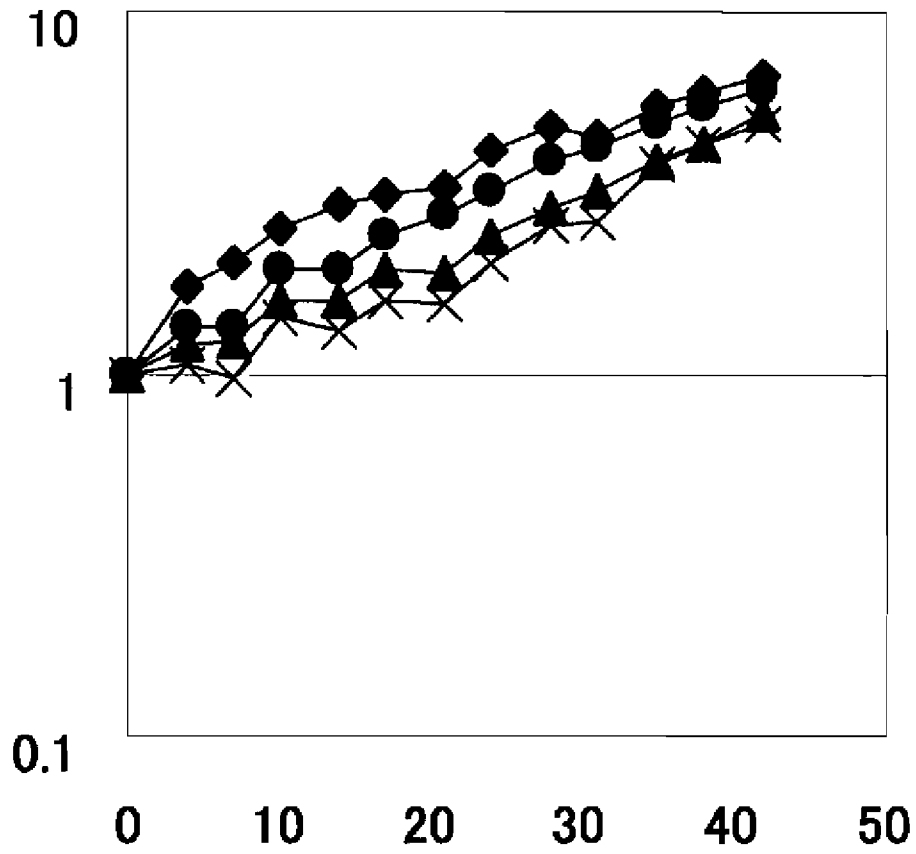
[図1]



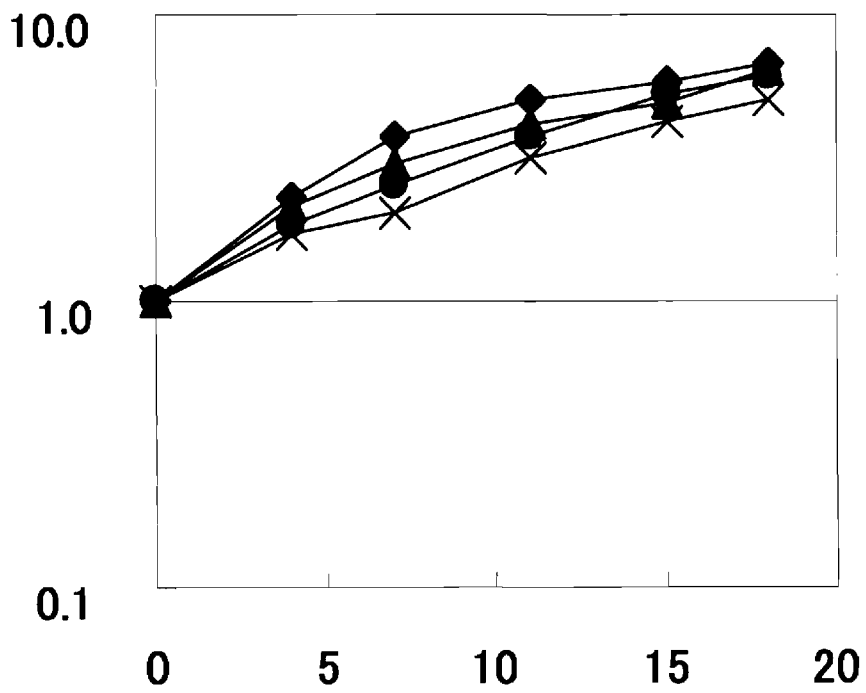
[図2]



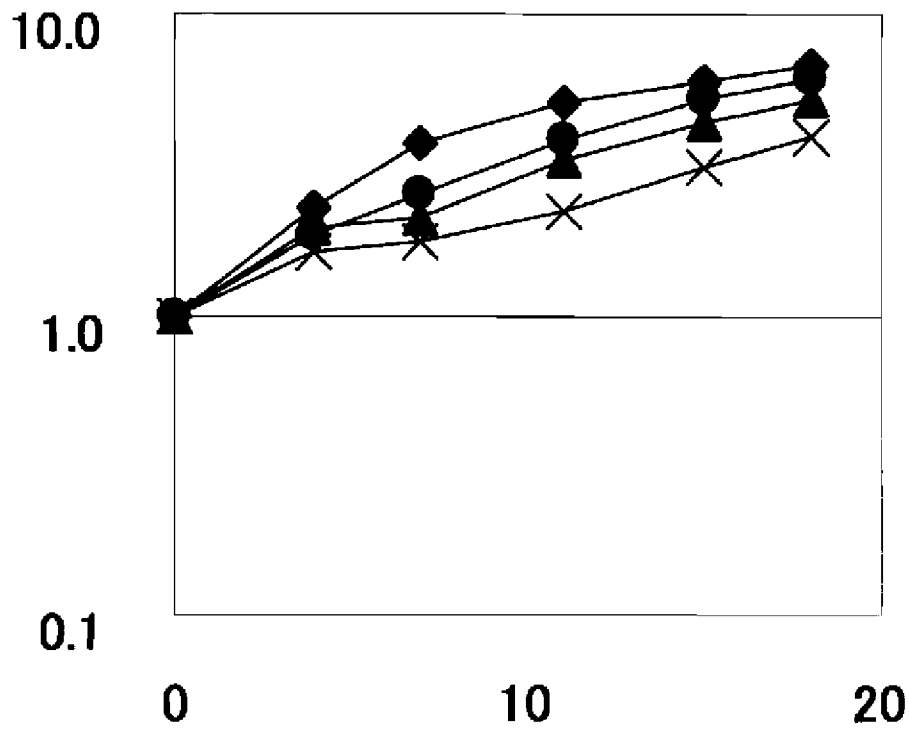
[図3]



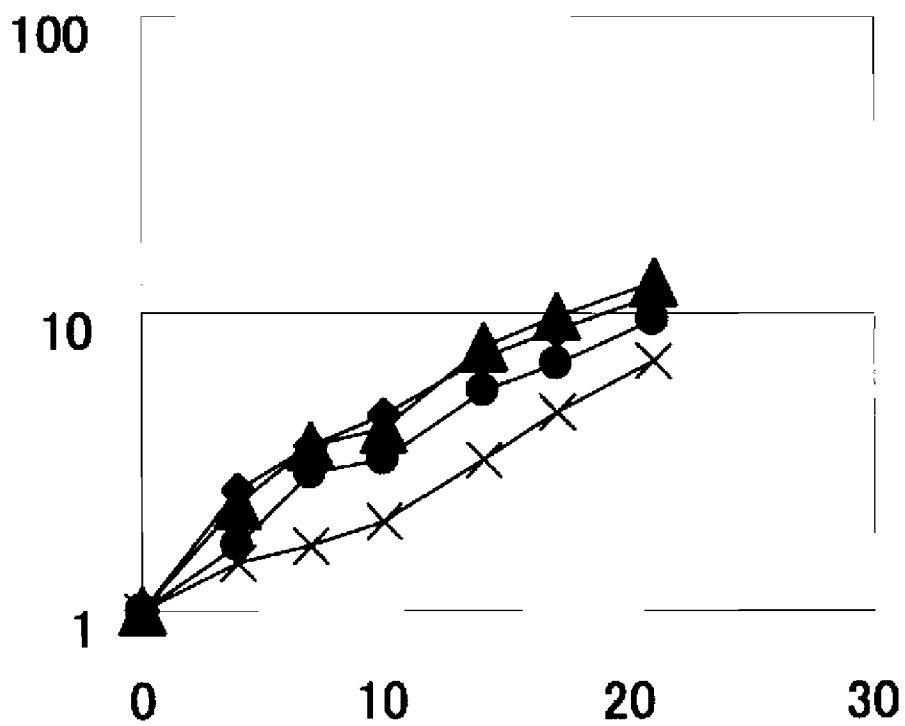
[図4]



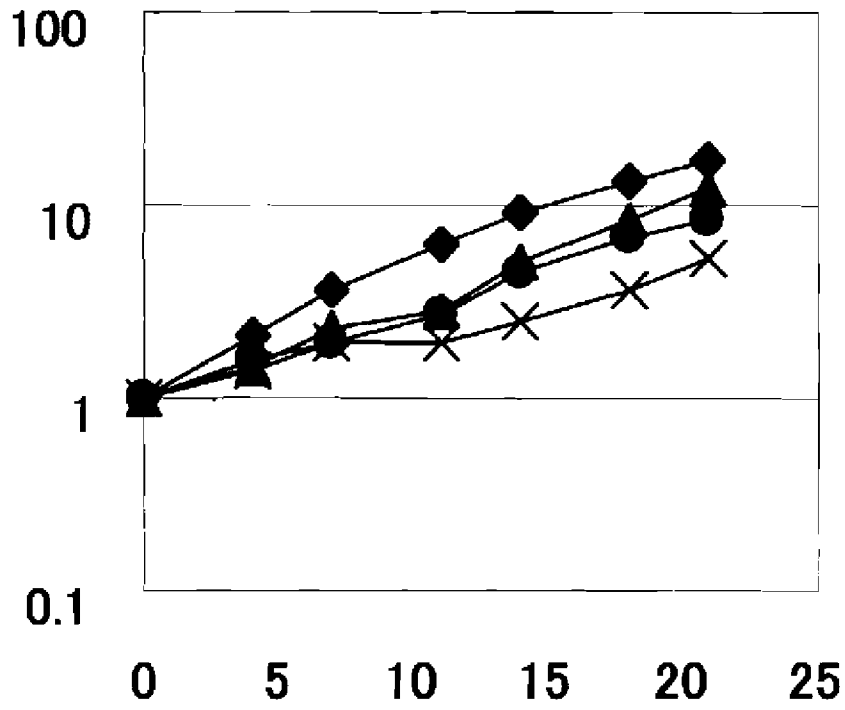
[図5]



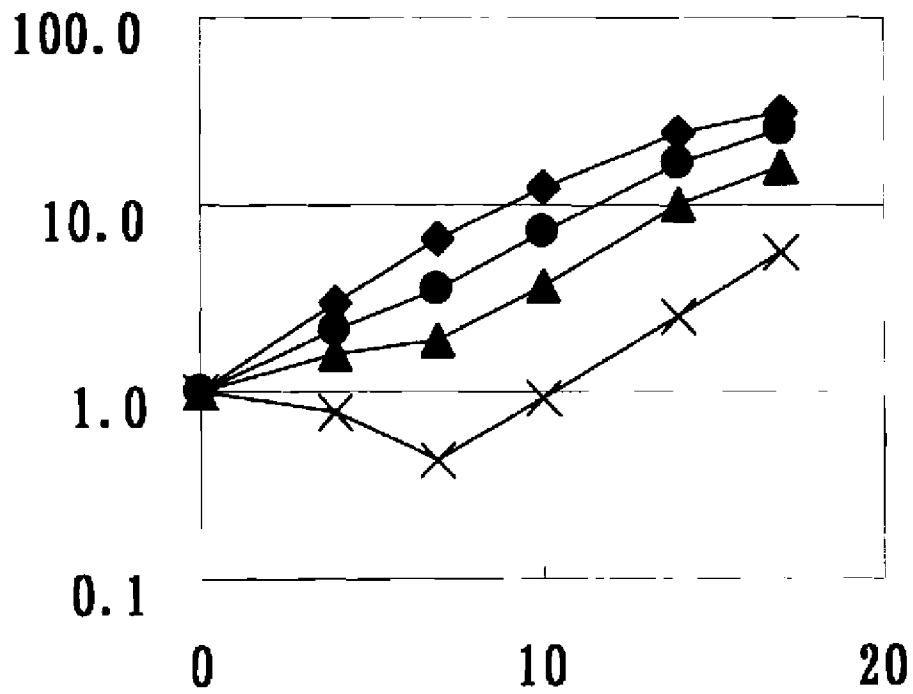
[図6]



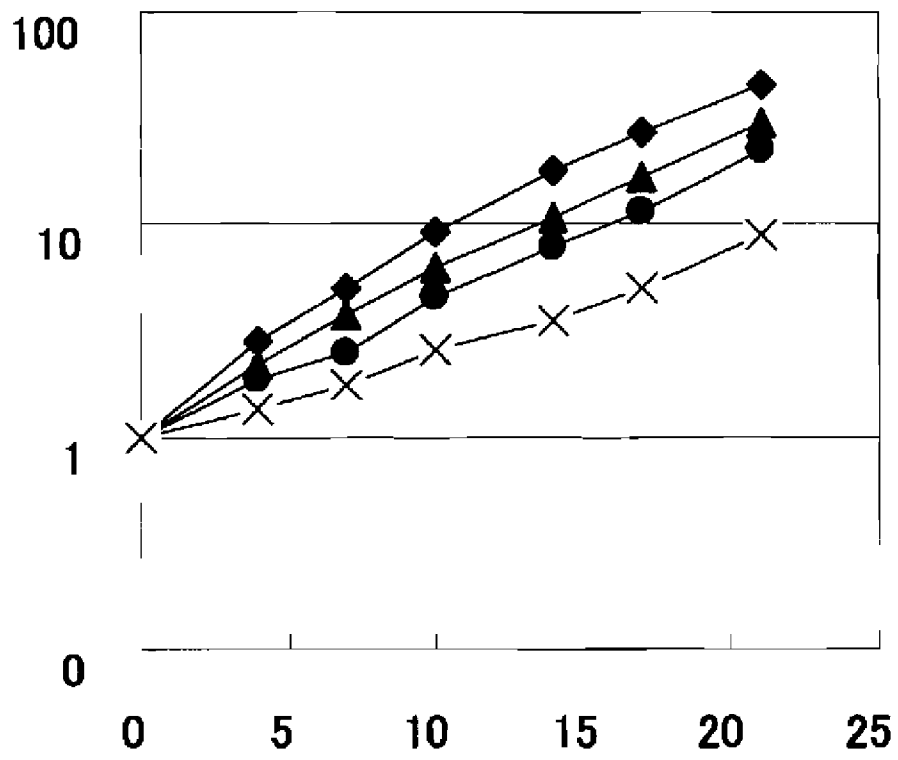
[図7]



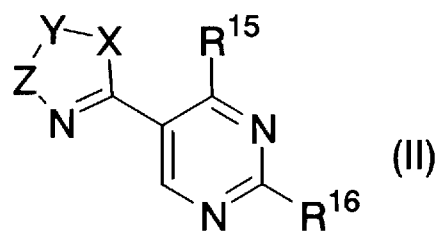
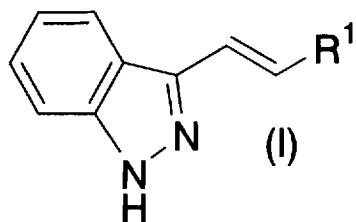
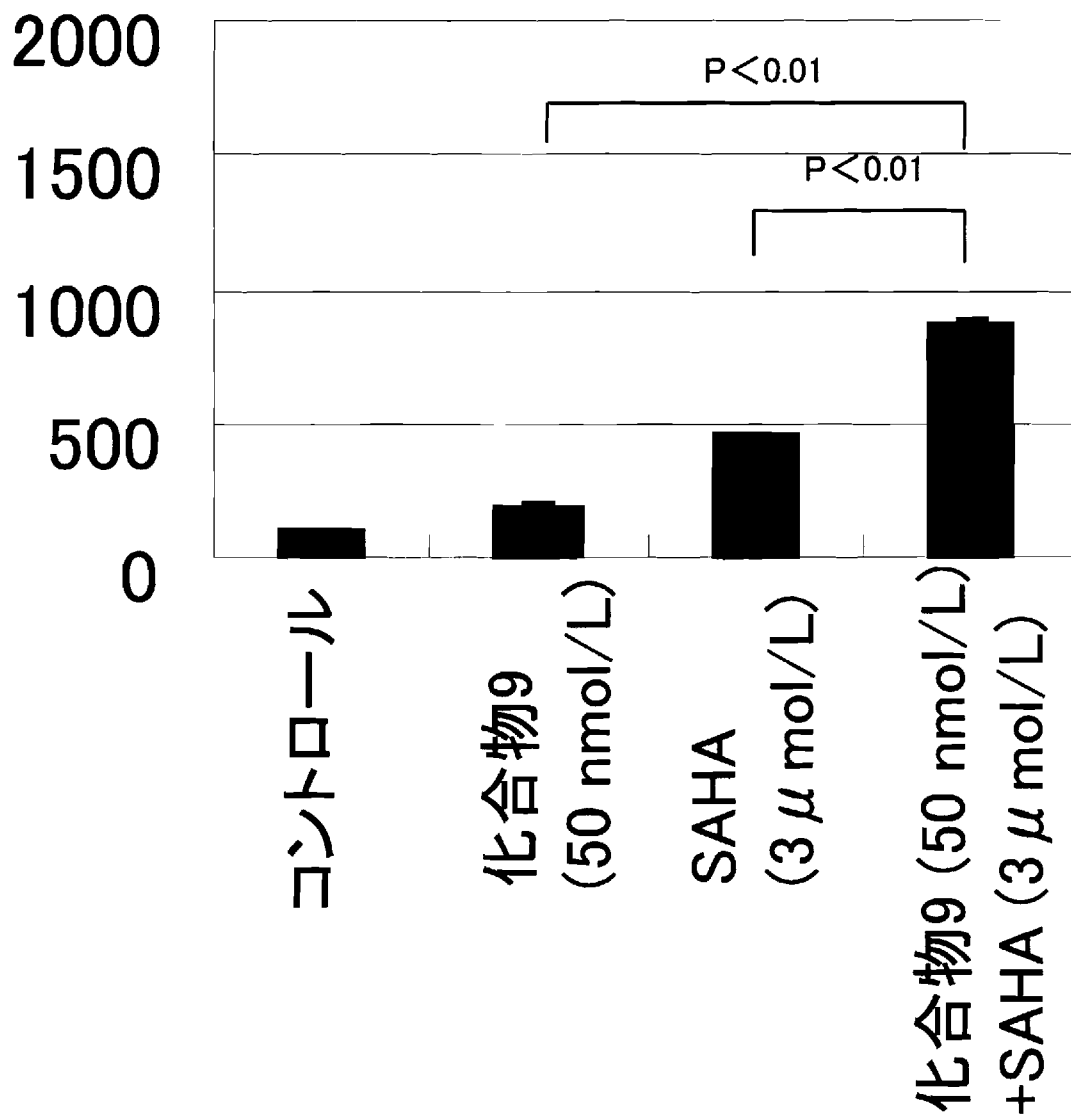
[図8]



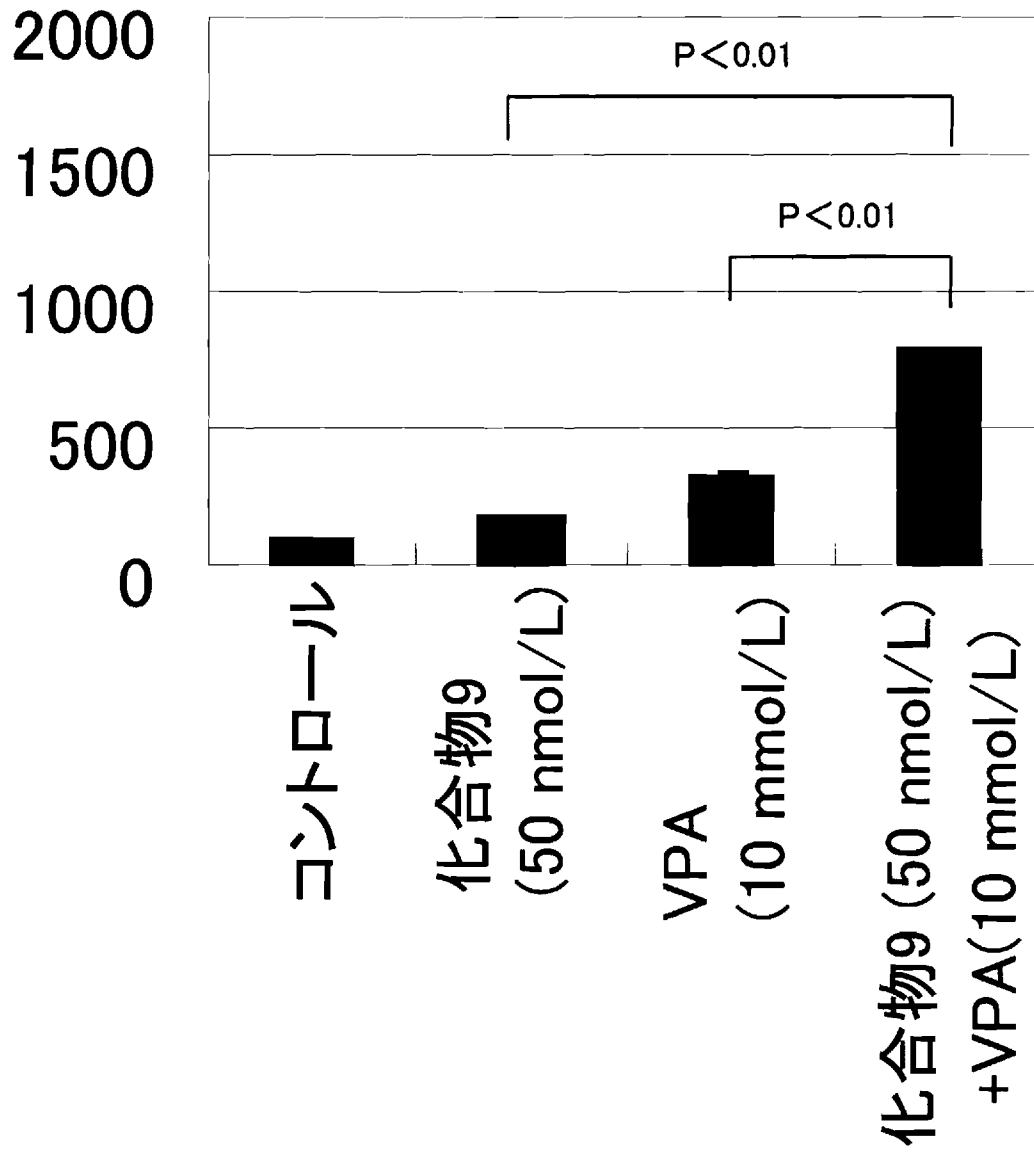
[図9]



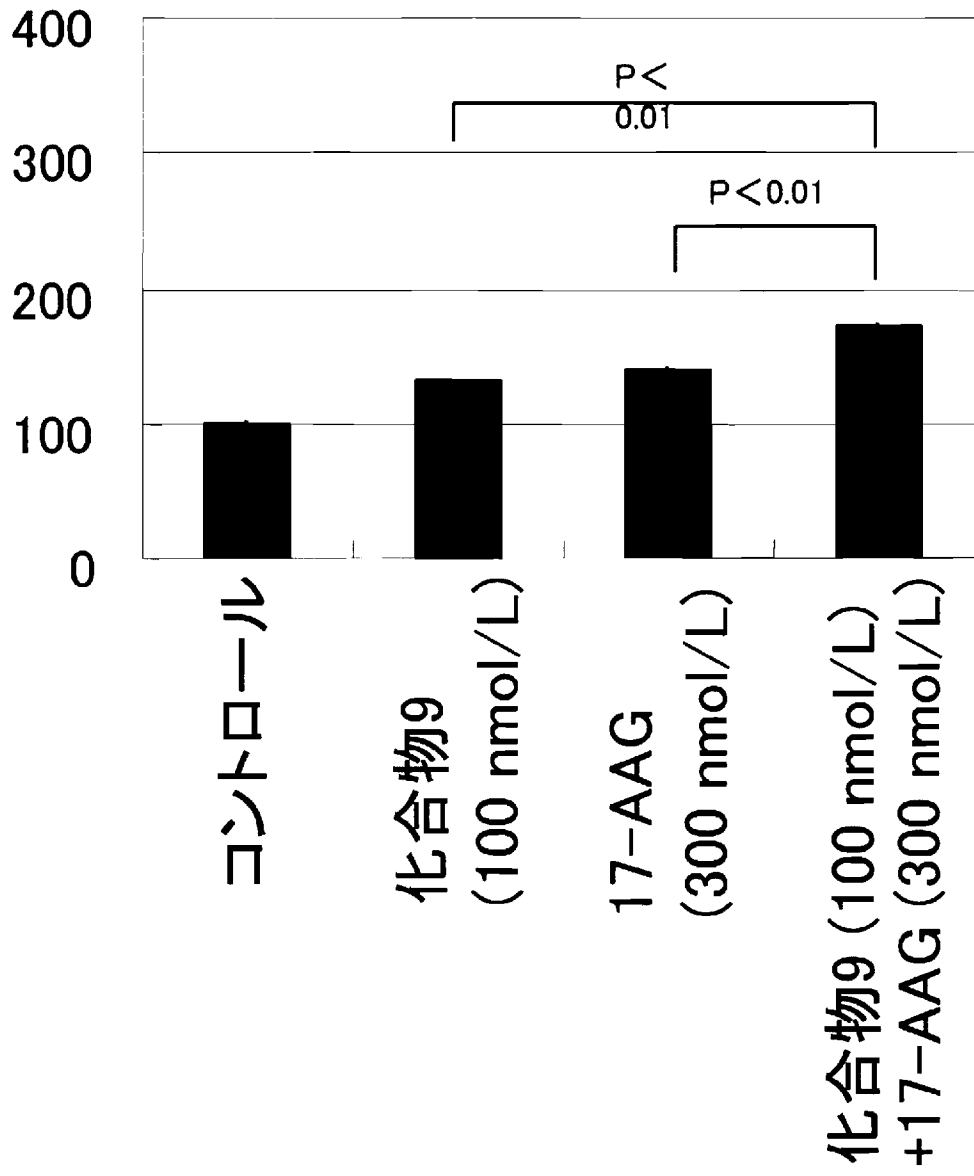
[図10]



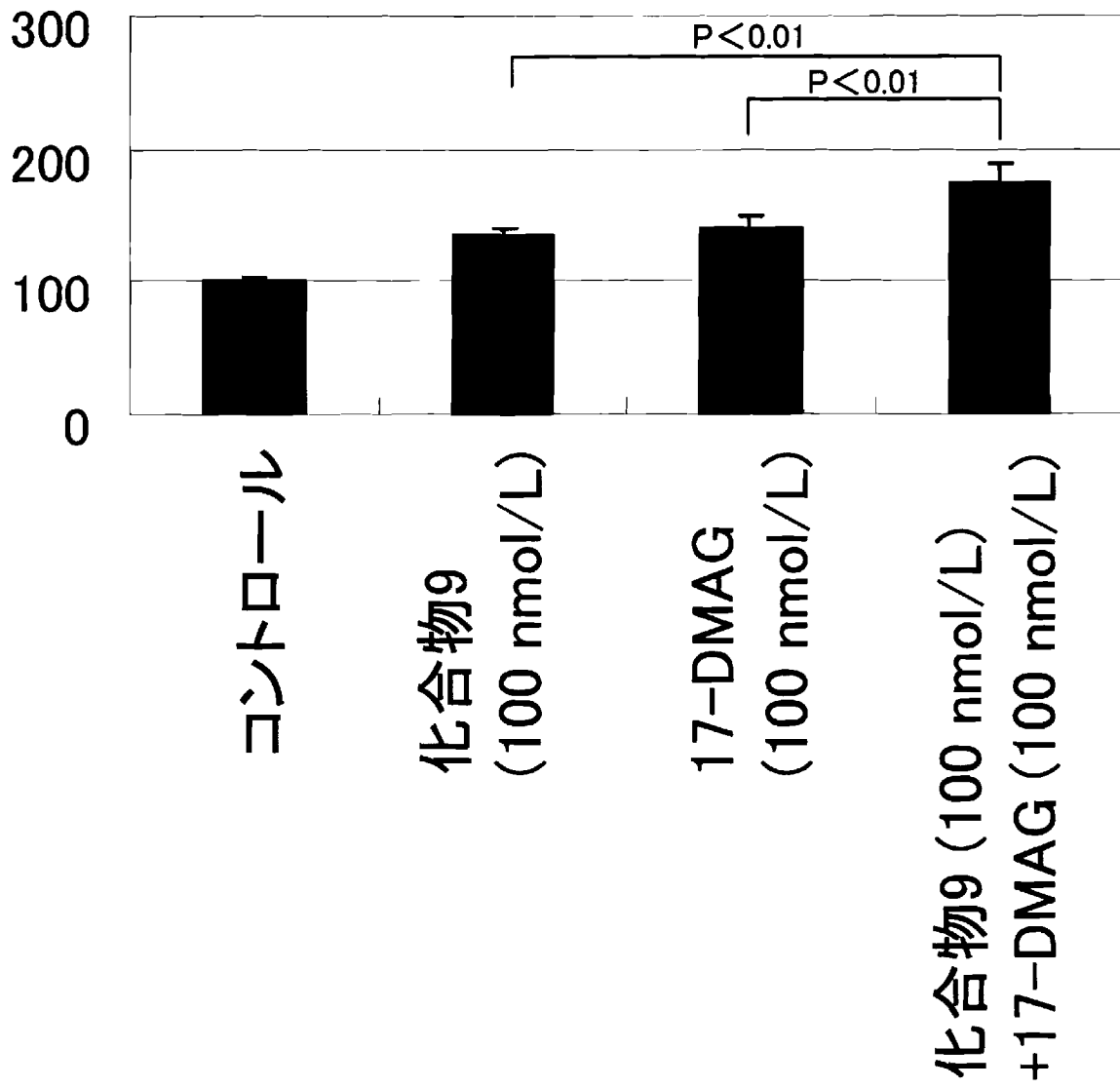
[図11]



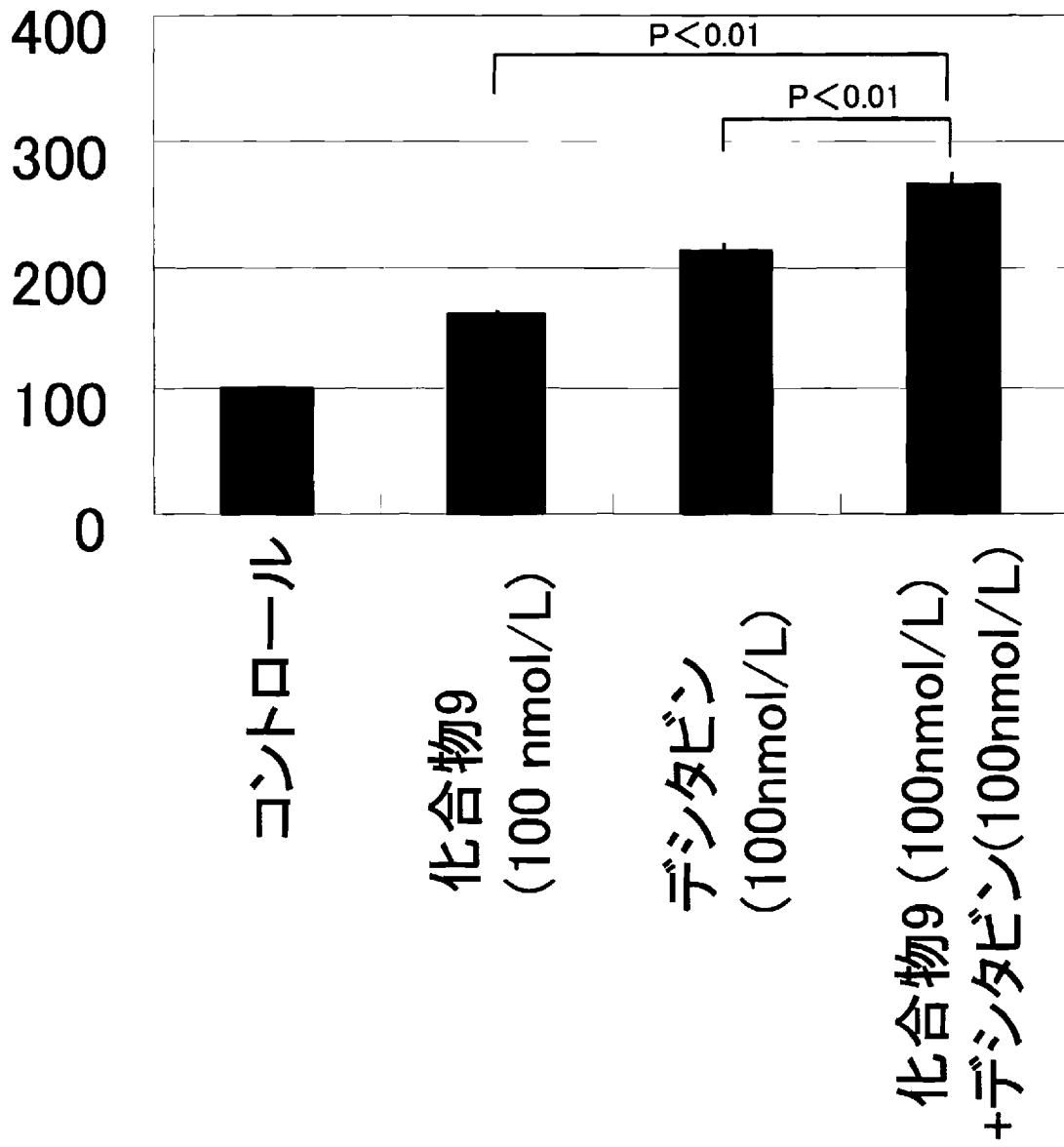
[図12]



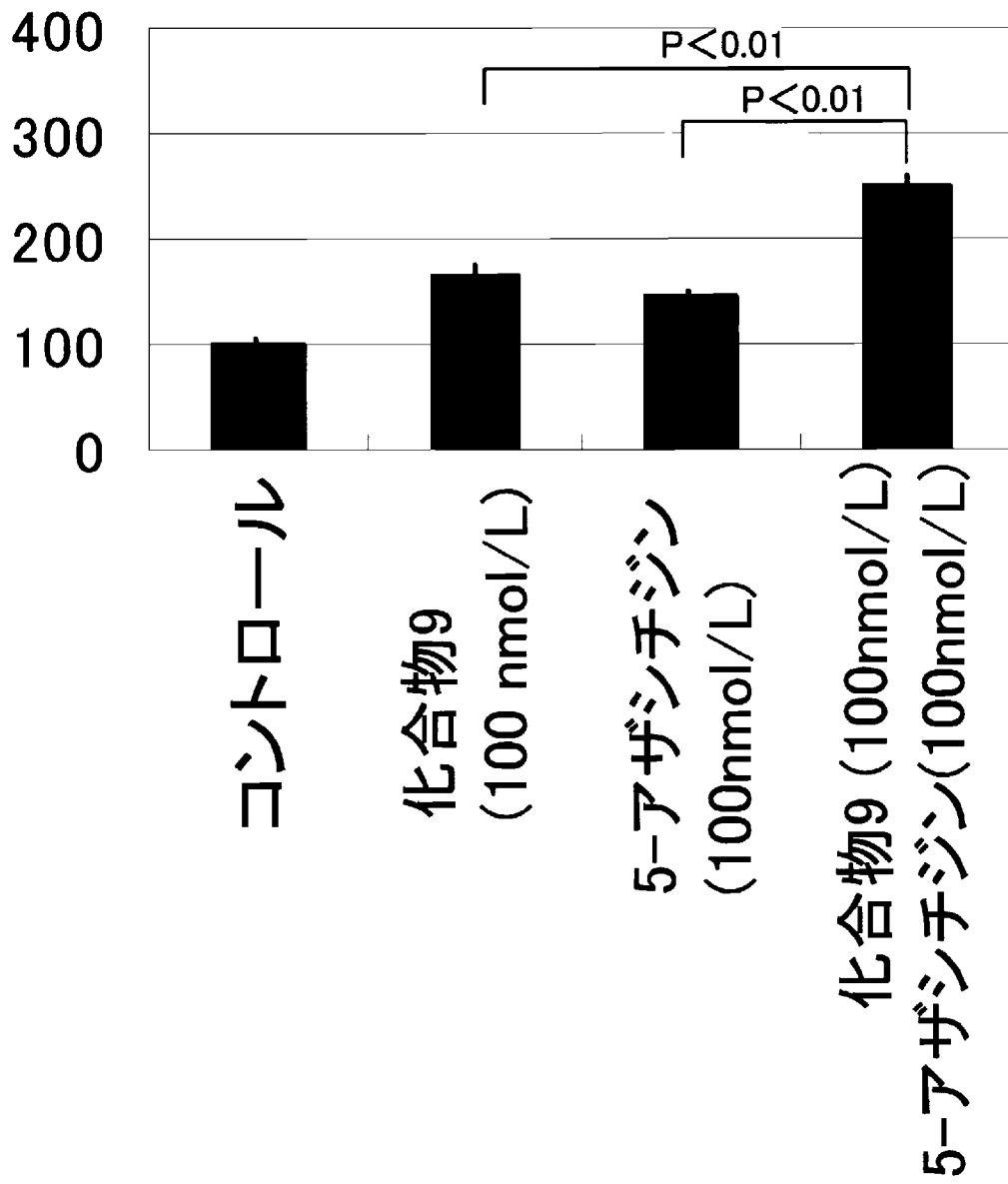
[図13]



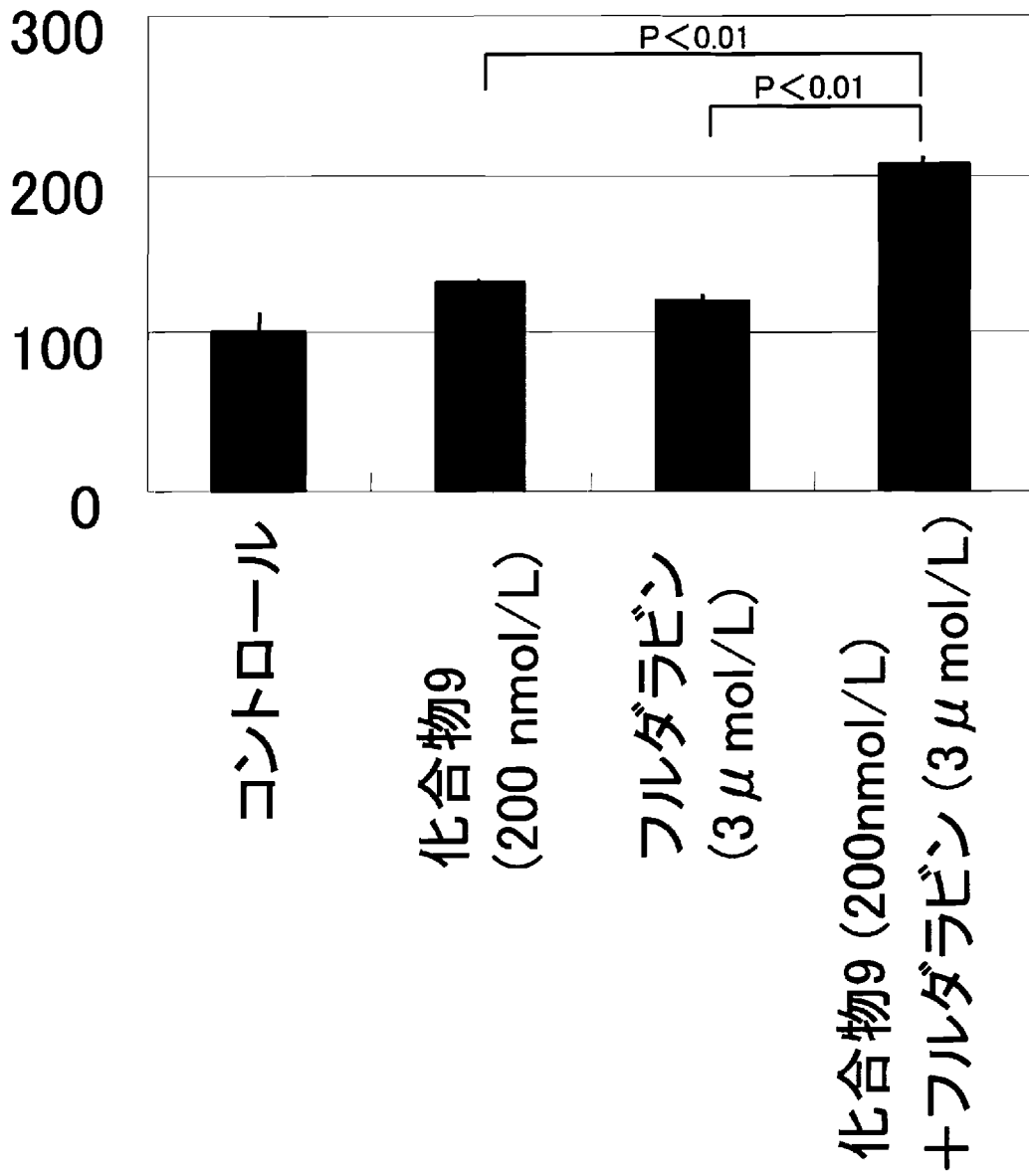
[図14]



[図15]



[図16]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/053909

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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)
A61K45/06, A61K31/136, A61K31/198, A61K31/416, A61K31/436, A61K31/4439,
A61K31/454, A61K31/4745, A61K31/475, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/513,
A61K31/5377, A61K31/69, A61K31/704, A61K31/7048, A61K31/7068, A61K38/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ABRAMS, T.J. et al, Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer, Mol Cancer Ther, 2003, Vol.2, No.10, p.1011-21, full text, particularly, Abstract	1-3, 21-29, 32, 33, 50, 59, 63
Y	LEVIS, M. et al, In vitro studies of a FLT3 inhibitor combined with chemotherapy: sequence of administration is important to achieve synergistic cytotoxic effects, Blood, 2004, Vol.104, No.4, p.1145-50, full text, particularly, Abstract	1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64
X	ABRAMS, T.J. et al, Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer, Mol Cancer Ther, 2003, Vol.2, No.10, p.1011-21, full text, particularly, Abstract	1-3, 21-29, 32, 33, 50, 59, 63
Y	LEVIS, M. et al, In vitro studies of a FLT3 inhibitor combined with chemotherapy: sequence of administration is important to achieve synergistic cytotoxic effects, Blood, 2004, Vol.104, No.4, p.1145-50, full text, particularly, Abstract	1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64

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 04 June, 2008 (04.06.08)	Date of mailing of the international search report 17 June, 2008 (17.06.08)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/053909

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ALESKOG, A. et al, In vitro activity of the flt3-inhibitor su5614 and standard cytotoxic agents in tumour cells from patients with wild type and mutated flt3 acute myeloid leukaemia, Leuk Res, 2005, Vol.29, No.9, p.1079-81, full text, particularly, Abstract	1-3,21-29, 32,33,50,59, 63
Y		1-18,21-40, 50-56,59,60, 63,64
X	WO 2006/135629 A1 (JANSSEN PHARM NV, BE), 21 December, 2006 (21.12.06), Full text	1-3,21-29, 32,34,50,59, 63
Y	& US 2006/281788 A1 & WO 2006/138155 A1	1-18,21-40, 50-56,59,60, 63,64
X	GEORGE, P. et al, Cotreatment with 17-allylamino-demethoxygeldanamycin and FLT-3 kinase inhibitor PKC412 is highly effective against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT-3, Cancer Res, 2004, Vol.64, No.10, p.3645-52, full text, particularly, Abstract	1-3,21-29, 32,40,50,59, 63
Y		1-18,21-40, 50-56,59,60, 63,64
X	MOHI, M.G. et al, Combination of rapamycin and protein tyrosine kinase (PTK) inhibitors for the treatment of leukemias caused by oncogenic PTKs, Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, Vol.101, No.9, p.3130-5, full text, particularly, Abstract	1-3,21-29, 32,50,59,63
Y		1-18,21-40, 50-56,59,60, 63,64
X	WO 2007/010013 A2 (NOVARTIS AG, CH), 25 January, 2007 (25.01.07), Full text (Family: none)	1-3,21-29, 32,50,59,63
Y		1-18,21-40, 50-56,59,60, 63,64
X	BAGRINTSEVA, K. et al, FLT3-ITD-TKD dual mutants associated with AML confer resistance to FLT3 PTK inhibitors and cytotoxic agents by overexpression of Bcl-x(L), Blood, 2005, Vol.105, No.9, p.3679-85, full text, particularly, Abstract	1-3,21-29, 32,50,59,63
Y		1-18,21-40, 50-56,59,60, 63,64
X	BALI, P. et al, Superior activity of the combination of histone deacetylase inhibitor LAQ824 and the FLT-3 kinase inhibitor PKC412 against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT-3, Clin Cancer Res, 2004, Vol.10, No.15, p.4991-7, full text, particularly, Abstract	1-3,21-29, 32,50,59,63
Y		1-18,21-40, 50-56,59,60, 63,64

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/053909

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/012258 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 10 February, 2005 (10.02.05), Full text & EP 1650194 A1 & US 2006/281789 A1	1-18,21-40, 50-56,59,60, 63,64
Y	WO 2005/012257 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 10 February, 2005 (10.02.05), Full text & EP 1652842 A1 & US 2007/117856 A1	1-18,21-40, 50-56,59,60, 63,64
Y	ROSS, J.S. et al, Targeted therapies for cancer 2004, Am J Clin Pathol, 2004, Vol.122, No.4, p.598-609, full text, particularly, Abstract	1-18,21-31, 50-56,59,60, 63,64
Y	YANAMANDRA, N. et al, Tipifarnib and bortezomib are synergistic and overcome cell adhesion- mediated drug resistance in multiple myeloma and acute myeloid leukemia, Clin Cancer Res, 2006, Vol.12, No.2, p.591-9, full text, particularly, Abstract	1-18,21-29, 32,36,37, 50-56,59,60, 63,64

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/053909

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K45/06(2006.01)i, A61K31/136(2006.01)i, A61K31/198(2006.01)i,
A61K31/416(2006.01)i, A61K31/436(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4745(2006.01)i, A61K31/475(2006.01)i,
A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/69(2006.01)i, A61K31/704(2006.01)i,
A61K31/7048(2006.01)i, A61K31/7068(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i,
A61K39/395(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61K39/395, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/053909

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 41-49
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 41 to 49 pertain to a method for treatment of a human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Parts of 1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63 and 64 which relate to a fms-like tyrosine kinase inhibitor represented by the formula (I).

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/053909

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Claims 1-40 and 50-66 disclose a pharmaceutical composition comprising a combination of a fms-like tyrosine kinase inhibitor represented by each of the distinct formulae (I)-(III) and at least one compound, and a common matter among the three inventions appears to be "a pharmaceutical composition comprising a combination of a fms-like tyrosine kinase inhibitor and at least one compound".

However, as disclosed in Documents 1-9 shown below, the common matter is not novel. Therefore, the distinct three inventions cannot be regarded as being so linked as to form a single general inventive concept.

Such being the case, the international search report is prepared only on the part of the inventions of claims 1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63 and 64 which relate to a fms-like tyrosine kinase inhibitor represented by the formula (I).

Document 1: ABRAMS, T.J. et al, Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer, *Mol Cancer Ther*, 2003, Vol.2, No.10, p.1011-21

Document 2: LEVIS, M. et al, In vitro studies of a FLT3 inhibitor combined with chemotherapy: sequence of administration is important to achieve synergistic cytotoxic effects, *Blood*, 2004, Vol.104, No.4, p.1145-50

Document 3: ALESKOG, A. et al, In vitro activity of the flt3-inhibitor su5614 and standard cytotoxic agents in tumour cells from patients with wild type and mutated flt3 acute myeloid leukaemia, *Leuk Res*, 2005, Vol.29, No.9, p.1079-81

Document 4: WO 2006/135629 A1 (JANSSEN PHARM NV, BE) 21 December, 2006 (21.12.06)

Document 5: GEORGE, P. et al, Cotreatment with 17-allylamino-demethoxygeldanamycin and FLT-3 kinase inhibitor PKC412 is highly effective against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT-3, *Cancer Res*, 2004, Vol.64, No.10, p.3645-52

Document 6: MOHI, M.G. et al, Combination of rapamycin and protein tyrosine kinase (PTK) inhibitors for the treatment of leukemias caused by oncogenic PTKs, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, Vol.101, No.9, p.3130-5

Document 7: WO 2007/010013 A2 (NOVARTIS AG, CH) 25 January, 2007 (25.01.07)

Document 8: BAGRINTSEVA, K. et al, FLT3-ITD-TKD dual mutants associated with AML confer resistance to FLT3 PTK inhibitors and cytotoxic agents by overexpression of Bcl-x(L), *Blood*, 2005, Vol.105, No.9, p.3679-85

Document 9: BALI, P. et al, Superior activity of the combination of histone deacetylase inhibitor LAQ824 and the FLT-3 kinase inhibitor PKC412 against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT-3, *Clin Cancer Res*, 2004, Vol.10, No.15, p.4991-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K45/06, A61K31/136, A61K31/198, A61K31/416, A61K31/436, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4745, A61K31/475, A61K31/496, A61K31/506, A61K31/513, A61K31/5377, A61K31/69, A61K31/704, A61K31/7048, A61K31/7068, A61K38/00, A61K39/395, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2008年 日本国実用新案登録公報 1996-2008年 日本国登録実用新案公報 1994-2008年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS (STN), CPlus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X Y	ABRAMS, T. J. et al, Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer, Mol Cancer Ther, 2003, Vol.2, No.10, p.1011-21, 全文, 特に Abstract	1-3, 21-29, 32, 33, 50, 59, 63 1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 04.06.2008		国際調査報告の発送日 17.06.2008	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 小堀 麻子	4C 2938
		電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	LEVIS, M. et al, In vitro studies of a FLT3 inhibitor combined with chemotherapy: sequence of administration is important to achieve synergistic cytotoxic effects, Blood, 2004, Vol.104, No. 4, p.1145-50, 全文, 特に Abstract	1-3, 21-29, 32, 33, 50, 59, 63
Y		1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64
X	ALESKOG, A. et al, In vitro activity of the flt3-inhibitor su5614 and standard cytotoxic agents in tumour cells from patients with wild type and mutated flt3 acute myeloid leukaemia, Leuk Res, 2005, Vol.29, No. 9, p.1079-81, 全文, 特に Abstract	1-3, 21-29, 32, 33, 50, 59, 63
Y		1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64
X	WO 2006/135629 A1 (JANSSEN PHARM NV, BE) 2006. 12. 21, 全文	1-3, 21-29, 32, 34, 50, 59, 63
Y	& US 2006/281788 A1 & WO 2006/138155 A1	1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64
X	GEORGE, P. et al, Cotreatment with 17-allylamino-demethoxygeldanamycin and FLT-3 kinase inhibitor PKC412 is highly effective against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT-3, Cancer Res, 2004, Vol.64, No.10, p.3645-52, 全文, 特に Abstract	1-3, 21-29, 32, 40, 50, 59, 63
Y		1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64
X	MOHI, M.G. et al, Combination of rapamycin and protein tyrosine kinase (PTK) inhibitors for the treatment of leukemias caused by oncogenic PTKs, Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, Vol.101, No. 9, p.3130-5, 全文, 特に Abstract	1-3, 21-29, 32, 50, 59, 63
Y		1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64
X	WO 2007/010013 A2 (NOVARTIS AG, CH) 2007. 01. 25, 全文 (ファミリーなし)	1-3, 21-29, 32, 50, 59, 63
Y		1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64
X	BAGRINTSEVA, K. et al, FLT3-ITD-TKD dual mutants associated with AML confer resistance to FLT3 PTK inhibitors and cytotoxic agents by overexpression of Bcl-x(L), Blood, 2005, Vol.105, No. 9, p.3679-85, 全文, 特に Abstract	1-3, 21-29, 32, 50, 59, 63
Y		1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	BALI, P. et al, Superior activity of the combination of histone deacetylase inhibitor LAQ824 and the FLT-3 kinase inhibitor	1-3, 21-29, 32, 50, 59, 63
Y	PKC412 against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT-3, Clin Cancer Res, 2004, Vol.10, No.15, p.4991-7, 全文, 特に Abstract	1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64
Y	WO 2005/012258 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2005.02.10, 全文 & EP 1650194 A1 & US 2006/281789 A1	1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64
Y	WO 2005/012257 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 2005.02.10, 全文 & EP 1652842 A1 & US 2007/117856 A1	1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64
Y	ROSS, J.S. et al, Targeted therapies for cancer 2004, Am J Clin Pathol, 2004, Vol.122, No.4, p.598-609, 全文, 特に Abstract	1-18, 21-31, 50-56, 59, 60, 63, 64
Y	YANAMANDRA, N. et al, Tipifarnib and bortezomib are synergistic and overcome cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma and acute myeloid leukemia, Clin Cancer Res, 2006, Vol.12, No.2, p.591-9, 全文, 特に Abstract	1-18, 21-29, 32, 36, 37, 50-56, 59, 60, 63, 64

発明の属する分野の分類

A61K45/06(2006.01)i, A61K31/136(2006.01)i, A61K31/198(2006.01)i,
A61K31/416(2006.01)i, A61K31/436(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4745(2006.01)i, A61K31/475(2006.01)i,
A61K31/496(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/513(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/69(2006.01)i, A61K31/704(2006.01)i,
A61K31/7048(2006.01)i, A61K31/7068(2006.01)i, A61K38/00(2006.01)i,
A61K39/395(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 41-49 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲41-49は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

別紙参照

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64 に係る発明のうち、フムス様チロシンキナーゼ阻害剤が一般式(I)で表されるもの

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

請求の範囲 1-40, 50-66 には、異なる一般式(I)-(III)で表されるフムス様チロシンキナーゼ阻害剤と少なくとも1つの化合物とを組み合わせる医薬組成物が記載されており、当該3つの発明の共通部は「Fms 様チロシンキナーゼ阻害剤と少なくとも1つの化合物とを組み合わせる医薬組成物」であると認められる。

しかしながら下記文献 1-9 にも記載のとおり、当該共通部は新規ではないから、当該3つの異なる発明は単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとはいえない。

したがって、部分的な国際調査報告は請求の範囲 1-18, 21-40, 50-56, 59, 60, 63, 64 に係る発明のうち、フムス様チロシンキナーゼ阻害剤が一般式(I)で表されるものについてのみ作成した。

文献 1 : ABRAMS, T. J. et al, Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer, Mol Cancer Ther, 2003, Vol.2, No.10, p.1011-21

文献 2 : LEVIS, M. et al, In vitro studies of a FLT3 inhibitor combined with chemotherapy: sequence of administration is important to achieve synergistic cytotoxic effects, Blood, 2004, Vol.104, No.4, p.1145-50

文献 3 : ALESKOG, A. et al, In vitro activity of the flt3-inhibitor su5614 and standard cytotoxic agents in tumour cells from patients with wild type and mutated flt3 acute myeloid leukaemia, Leuk Res, 2005, Vol.29, No.9, p.1079-81

文献 4 : WO 2006/135629 A1 (JANSSEN PHARM NV, BE) 2006.12.21,

文献 5 : GEORGE, P. et al, Cotreatment with 17-allylamino-demethoxygeldanamycin and FLT-3 kinase inhibitor PKC412 is highly effective against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT-3, Cancer Res, 2004, Vol.64, No.10, p.3645-52

文献 6 : MOHI, M. G. et al, Combination of rapamycin and protein tyrosine kinase (PTK) inhibitors for the treatment of leukemias caused by oncogenic PTKs, Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, Vol.101, No.9, p.3130-5

文献 7 : WO 2007/010013 A2 (NOVARTIS AG, CH) 2007.01.25

文献 8 : BAGRINTSEVA, K. et al, FLT3-ITD-TKD dual mutants associated with AML confer resistance to FLT3 PTK inhibitors and cytotoxic agents by overexpression of Bcl-x(L), Blood, 2005, Vol.105, No.9, p.3679-85

文献 9 : BALI, P. et al, Superior activity of the combination of histone deacetylase inhibitor LAQ824 and the FLT-3 kinase inhibitor PKC412 against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT-3, Clin Cancer Res, 2004, Vol.10, No.15, p.4991-7