

明 細 書

発明の名称：

二環式含窒素芳香族ヘテロ環アミド化合物を有効成分とする医薬組成物 技術分野

[0001] 本発明は、二環式含窒素芳香族ヘテロ環アミド化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌、特に非小細胞肺癌の治療用医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 肺癌は、気管、気管支、肺胞の細胞が正常機能を失った結果、無秩序に増殖することにより発生するものであり、肺癌による死亡者数は全癌死の17%を占め最も多く、世界中で年間130万人ほどが肺癌で死亡している。

肺癌に対する治療は、手術（外科療法）、抗癌剤（化学療法）、放射線照射（放射線療法）に大別されるが、その組織型によりその治療が奏効するかどうかは変動する。例えば、肺癌の確定診断は、病理医の手による顕微鏡標本の細胞病理組織診断で行われるが、肺癌の20%程度を占める小細胞肺癌は一般的に悪性度が高く、急速に増大、進展し、他の臓器への転移が多く見られることから、発見時にすでに進行癌であることが多い。このため、化学療法や放射線療法が行われることが多いが、これらに対して比較的感受性はあっても多くは再発するため、予後はあまりよくない。一方、残る80%程度を占める非小細胞肺癌は、あるステージまでは手術療法が検討されるものの、そのステージ以降では手術の適応となることはあまりなく、化学療法や放射線療法が治療の主体となる。従って、いずれの肺癌においても、化学療法はその治療の重要な選択肢である。

そのような背景のもと、2型糖尿病治療薬の第一選択薬として知られるメトホルミンが注目を集めている。疫学的な解析ではメトホルミン使用者における肺癌発症のリスクは有意に非メトホルミン使用者より低いことが報告されている（BMC Cancer 2012, 12: 410）。また非臨床においてもメトホルミン

は非小細胞肺癌を含む様々な癌種に対して抗腫瘍効果を発揮することが報告されており、肺癌治療へと応用すべく複数の臨床試験が実施されている (Expert Opin. Investig. Drugs. 2013, 22: 1401-1409)。

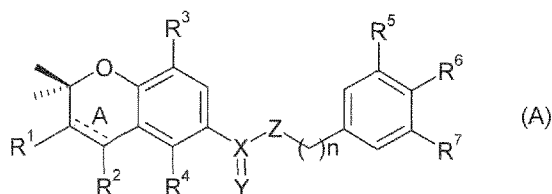
[0003] メトホルミンの抗腫瘍メカニズムについてはadenosine monophosphate (AMP) -activated protein kinase (AMPK) を活性化することで、癌細胞の増殖を阻害することがよく知られている (Cancer Res. 2006, 66: 10269-10273, Trends Endocrinol. Metab. 2013, 24: 469-480)。AMPKは高度に保存されたセリン・スレオニンキナーゼで、種々の細胞においてエネルギー代謝を制御しており、細胞内でAMP/ATP比の変動をモニターして応答する (Annu. Rev. Biochem. 1998, 67: 821-855)。メトホルミンによるAMPK活性化は、ミトコンドリアComplex I阻害作用に基づくことが知られている (Diabetes Metab. 2003, 29(4 Pt 2): 6S88-94)。ミトコンドリアComplex Iとは、ミトコンドリアの内膜に位置するNADH脱水素酵素であり、ミトコンドリアにおける酸化リン酸化の「入り口酵素」として知られている。ミトコンドリアComplex I阻害によって細胞内ATPレベルが低下するとAMP/ATP比が上昇し、AMPがAMPKにアロステリックに結合してliver kinase B1 (LKB1もしくはSTK11とも言う) によってAMPKの α サブユニットの172番目のスレオニンがリン酸化されることでAMPKが活性化する。活性化したAMPKは、tuberous sclerosis complex 2 (TSC2) のリン酸化を介してmammalian target of rapamycin (mTOR) のシグナルを阻害する (Genes Cells. 2003, 8: 65-79)。このことは、メトホルミンが非小細胞肺癌を含む癌細胞の増殖を阻害する理由の一つと考えられている (Clin. Cancer Res. 2013, 19: 3508-3519)。

[0004] また、前述したようにAMPKの活性化にはLKB1によるAMPKのリン酸化が重要であるが、非小細胞肺癌においてはLKB1の変異/欠損が高頻度に見られる (Fam. Cancer. 2011, 10: 447-453)。このような癌においてはメトホルミンの構造類似体であるフェンホルミンがミトコンドリアComplex Iを阻害することでreactive oxygen species (ROS) が過剰に産生され、細胞死を誘導することが近年報告されている (Cancer Cell. 2013, 23: 143-158)。すなわち、

メトホルミンなどのミトコンドリアComplex I阻害作用を有する化合物は主にミトコンドリアComplex I阻害を起点とし非小細胞肺癌細胞の細胞死を誘導すると考えられる。

[0005] ミトコンドリアComplex I阻害作用を有する化合物としては、ロテノン(rot enone)、ピリダベン(pyridaben)、ブラタシン(bullatacin)、ピエリシジンA(piericidin A)、カプサイシン(capsaicin)、フェナザキン(fenazaquin)等、天然・非天然を問わず、多数の化合物が知られている他、例えば、下記式（A）の化合物がミトコンドリアComplex I阻害作用を有し、肺癌細胞を含む各種癌細胞の増殖を阻害することが報告されている（特許文献1）。

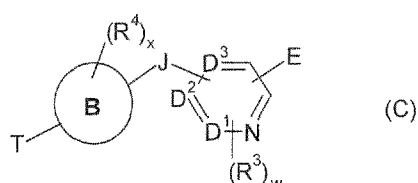
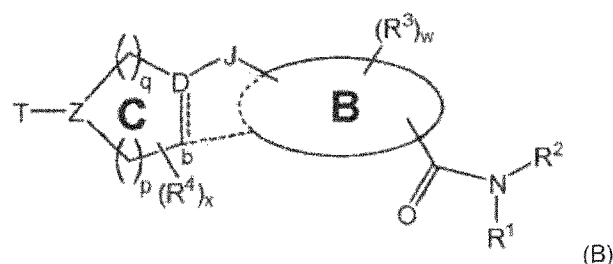
[0006] [化1]



(式中の記号の意味は当該公報参照。)

[0007] また、AMPK活性化作用を有する化合物としては、例えば、下記式（B）及び（C）の化合物がAMPK活性化作用を有し、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患等の代謝性疾患の治療等に有用であることが報告されている（それぞれ特許文献2及び特許文献3）。しかし、当該文献には癌の治療等への有用性を示唆する具体的記載はない。

[0008] [化2]



(式中の記号の意味は当該公報参照。)

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第02/20008号

特許文献2：国際公開第2009/132136号

特許文献3：国際公開第2012/016217号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物、特に、非小細胞肺癌治療用医薬組成物を提供する。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者は、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物、特に非小細胞肺癌治療用医薬組成物の創製を目的に鋭意検討した結果、本発明の二環式含窒素芳香族ヘテロ環アミド化合物又はその製薬学的に許容される塩が優れたミトコンドリアComplex I阻害作用を有し（本願の優先権の基礎となる特許出願後に国際公開された本出願人による国際公開第2014/199933号）、これらの化合物が非小細胞肺癌由来担癌マウスに対して抗腫瘍効果を有すること知見して本発明を完成させた。

即ち、本発明は、(5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン（以下、「化合物A」と言うことがある）

、
(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン（以下、「化合物B」と言うことがある）、

4-({4-[4-(6-{1-[(5-エトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベン

ゾニトリル（以下、「化合物C」と言うことがある）、及び
4-({4-[(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-
メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベン
ゾニトリル（以下、「化合物D」と言うことがある）から選択される化合物
、又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物、ある態様としては、非小細胞肺癌治療用医薬組成物、ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物に関する。

[0012] また、本発明は、化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含有するミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療剤、ある態様としては、非小細胞肺癌の治療剤、ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療剤、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療剤、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療剤である。

[0013] また、本発明は、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物の製造のための、ある態様としては、非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合物、又はその製薬学的に許容される塩の使用；ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための、ある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための、ある態様としては、

ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合物、又はその製薬学的に許容される塩の使用；ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための、ある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための、ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合物、又はその製薬学的に許容される塩；及び、化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合物、又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなるミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療方法、ある態様としては、非小細胞肺癌の治療方法、ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療方法、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法に関する。なお、「対象」とは、その治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その治療を必要とするヒトである。

発明の効果

[0014] 本発明の医薬組成物の有効成分である化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合物、又はその製薬学的に許容される塩は、ミトコンドリアComplex I阻害作用を有し、非小細胞肺癌由来担癌マウスに対して抗腫瘍効果を有し、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物、ある態様としては、非小細胞肺癌治療用医薬組成物、ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物、あ

る態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の有効成分として使用できる可能性がある。

発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0016] 本明細書において、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌とは、ミトコンドリアの電子伝達系が活性化することでミトコンドリアにおける酸化リン酸化が亢進している肺癌、ある態様としては、非小細胞肺癌、ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌を挙げることが出来る。また、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌とは、LKB1によるAMPKのリン酸化が抑制されている非小細胞肺癌、ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌を挙げることができる。

[0017] 本明細書において、「化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合物の製薬学的に許容される塩」とは、化合物A、化合物B、化合物C若しくは化合物Dの酸付加塩を意味し、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸（メシル酸）、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸（トシル酸）、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。

なお、「化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合物」には、化合物A、化合物B、化合物C若しくは化合物Dの各種溶媒和物、具体的には、水和物やエタノール和物が含まれる。さらに、「製薬学的に許容される塩」にはこれらの溶媒和物の酸付加塩も含まれる。

また、「化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合

物、又はその製薬学的に許容される塩」のある態様としては、塩を形成していないフリーベース、即ち、化合物A、化合物B、化合物C若しくは化合物Dが挙げられ、ある態様としては、化合物Aであり、さらにある態様としては、化合物Bであり、さらにある態様としては、化合物Cであり、またさらにある態様としては、化合物Dである。また、ある態様としては、化合物A、化合物B、化合物C若しくは化合物Dのトシル酸塩であり、さらにある態様としては、化合物A ニトシル酸塩であり、さらにある態様としては、化合物B ニトシル酸塩であり、さらにある態様としては、化合物C ニトシル酸塩であり、またさらにある態様としては、化合物D ニトシル酸塩である。

[0018] 本発明のある態様を以下に示す。

(1-1) 化合物A又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物A又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物A又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物A又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物A又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物A ニトシル酸塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物A ニトシル酸塩を有効成分として含有する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物A ニトシル酸塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物A ニトシル酸塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物A ニトシル

酸塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。

[0019] (1-2) ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物A又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物A又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物A又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物A又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物A又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物A ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物A ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物A ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物A ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物A ニトシル酸塩の使用。

[0020] (1-3) ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための化合物A又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための化合物A又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物A又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための化合物A又はそ

の製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物A又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための化合物A ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための化合物A ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物A ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための化合物A ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物A ニトシル酸塩の使用。

[0021] (1-4) ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための、化合物A又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための、化合物A又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物A又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための、化合物A又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物A又はその製薬学的に許容される塩。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための、化合物A ニトシル酸塩。さらにある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための、化合物A ニトシル酸塩。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物A ニトシル酸塩。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための、化合物A ニトシル酸塩。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物A ニトシル酸塩。

[0022] (1-5) 化合物A又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物A又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、非小細胞肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物A又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物A又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物A又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物A ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物A ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物A ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物A ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物A ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。

[0023] (2-1) 化合物B又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物B又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物B又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物B又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／

又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物B又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物B ニトシル酸塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物B ニトシル酸塩を有効成分として含有する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物B ニトシル酸塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物B ニトシル酸塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物B ニトシル酸塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。

- [0024] (2-2) ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物B又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物B又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物B又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物B又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物B又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物B ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物B ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物B ニトシル

酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物B ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物B ニトシル酸塩の使用。

[0025] (2-3) ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための化合物B 又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための化合物B 又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物B 又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための化合物B 又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物B 又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための化合物B ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための化合物B ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物B ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための化合物B ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物B ニトシル酸塩の使用。

[0026] (2-4) ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための、化合物B 又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための、化合物B 又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物B 又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための、化合物B 又はその製薬学的

に許容される塩。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物B又はその製薬学的に許容される塩。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための、化合物B ニトシル酸塩。さらにある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための、化合物B ニトシル酸塩。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物B ニトシル酸塩。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための、化合物B ニトシル酸塩。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物B ニトシル酸塩。

[0027] (2-5) 化合物B又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物B又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、非小細胞肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物B又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物B又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物B又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物B ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物B ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物B ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物B ニトシル酸塩の有効

量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物B ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。

[0028] (3-1) 化合物C又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物C又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物C又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物C又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物C又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物C ニトシル酸塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物C ニトシル酸塩を有効成分として含有する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物C ニトシル酸塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物C ニトシル酸塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物C ニトシル酸塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。

[0029] (3-2) ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物C又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物C又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、ミトコンドリアComplex

Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物C又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物C又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物C又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物C ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物C ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物C ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物C ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物C ニトシル酸塩の使用。

[0030] (3-3) ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための化合物C又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための化合物C又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物C又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための化合物C又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物C又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための化合物C ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための化合物C ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアCo

mplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物C ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための化合物C ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物C ニトシル酸塩の使用。

[0031] (3-4) ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための、化合物C又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための、化合物C又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物C又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための、化合物C又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物C又はその製薬学的に許容される塩。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための、化合物C ニトシル酸塩。さらにある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための、化合物C ニトシル酸塩。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物C ニトシル酸塩。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための、化合物C ニトシル酸塩。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物C ニトシル酸塩。

[0032] (3-5) 化合物C又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物C又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、非小細胞肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物C又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。ある態

様としては、化合物C又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物C又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物C ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物C ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物C ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物C ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物C ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。

- [0033] (4-1) 化合物D又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物D又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物D又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物D又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。ある態様としては、化合物D又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物D ニトシル酸塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物D ニトシル酸塩を有効成分として含有

する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物D ニトシル酸塩を有効成分として含有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物D ニトシル酸塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。さらにある態様としては、化合物D ニトシル酸塩を有効成分として含有するLKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療用医薬組成物。

[0034] (4-2) ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物D又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物D又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物D又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物D又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物D又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療用医薬組成物の製造のための、化合物D ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物D ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物D ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物D ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌治療用医薬組成物の製造のための、化合物D ニトシル酸塩の使用。

[0035] (4-3) ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための化合物D

又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための化合物D又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物D又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための化合物D又はその製薬学的に許容される塩の使用。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物D又はその製薬学的に許容される塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための化合物D ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための化合物D ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物D ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための化合物D ニトシル酸塩の使用。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための化合物D ニトシル酸塩の使用。

[0036] (4-4) ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための、化合物D又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための、化合物D又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物D又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための、化合物D又はその製薬学的に許容される塩。ある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物D又はその製薬学的に許容される塩。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療のための、化合物D ニトシル酸塩。さらにある態様としては、非小細胞肺癌の治療のための、化合物D ニトシル酸塩。さらにある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の

治療のための、化合物D ニトシル酸塩。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療のための、化合物D ニトシル酸塩。さらにある態様としては、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療のための、化合物D ニトシル酸塩。

[0037] (4-5) 化合物D又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物D又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、非小細胞肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物D又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物D又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療方法。ある態様としては、化合物D又はその製薬学的に許容される塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物D ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物D ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物D ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物D ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌の治療方法。さらにある態様としては、化合物D ニトシル酸塩の有効量を対象に投与することからなる、LKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療方法。

[0038] 本発明の医薬組成物の薬理的効果は、以下の試験例により確認した。以下の試験例では化合物A ニトシル酸塩（以下、化合物A 1と言う）、化合物B

ニトシル酸塩（以下、化合物B 1と言う）、化合物C ニトシル酸塩（以下、化合物C 1と言う）、及び、化合物D ニトシル酸塩（以下、「化合物D 1と言う）を被験化合物として使用した。なお、それぞれの試験例において、化合物A 1、B 1、C 1、及び、D 1の濃度は、各々のフリーベースの濃度に換算して記載した。

[0039] 試験例1 ヒトミトコンドリアComplex I阻害作用の評価

ヒトPIK3CA変異陽性乳癌であるMDA-MB-453腫瘍よりミトコンドリアを抽出し、化合物A 1、B 1、C 1、及び、D 1のComplex I阻害活性を評価した。

なお、PIK3CA変異陽性乳癌とは、phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) 経路の遺伝子変異の内、PI3Kの触媒ユニットであるp110 α の遺伝子名であるPIK3CAに変異を有する乳癌をいう。

また、本試験例及び次の試験例2で使用するMDA-MB-453細胞はAmerican Type Culture Collection（以下、ATCCと記載する場合がある）から入手した。

4週齢の雄性ヌードマウス（日本チャールス・リバー社）の皮下にヒトPIK3CA変異陽性乳癌由来のMDA-MB-453細胞を担癌し、一定の大きさになった後にMDA-MB-453腫瘍を摘出して、ミトコンドリア抽出用液(0.275M Sucrose, 2.2mM EDTA, 11mM Tris/HCl pH7.5, Complete-EDTA-free (Roche Diagnostics社))を腫瘍重量の9倍量加え、破碎した。600xg, 4℃で10分間遠心して上清を得た後に14000xg, 4℃で10分間遠心してペレットを得た。ペレットを、摘出した腫瘍重量の5倍量の10mM Tris/HCl pH7.5に懸濁して、ヒトミトコンドリア懸濁液を得た。

次に、Complex I活性測定用液(25mM potassium phosphate pH7.6, 0.35% Bovine Serum Albumin(BSA), 60 μ M 2,6-dichlorophenol-indophenol, 70 μ M decylubiquinone, 1 μ M antimycin) 1mlあたりヒトミトコンドリア懸濁液を25若しくは50 μ l加えた。96若しくは384ウェルプレートに分取した後に、被験化合物を終濃度10000nMから終濃度0.3nMまでの任意の範囲で添加した。陰性対照として被験化合物の溶媒であるジメチルスルホキシド（DMSO）を終濃度1%となるように、陽性対照としてComplex I阻害剤であるrotenoneを終濃度1 μ

Mとなるように、それぞれ添加した。さらにNADHを終濃度0.2若しくは0.5mMとなるように各ウェルに加え、予め37℃に設定したSpectraMax (Molecular Device社) にて波長600nmにおける吸光度の変化を測定した。DMSO処理でのシグナル値をtop、rotenone 1 μ M処理でのシグナル値をbottomとし、反応が線形である範囲内でシグナルの変動を算出し、50%阻害値(IC₅₀)をSigmoid-Emaxモデル非線形回帰分析法にて算出した。被験化合物 A 1、B 1、C 1、及び、D 1 の結果を表 1 に示す。なお、化合物 A 1 ～ D 1 は後記の実施例 1 ～ 4 に記載の方法で製造した (以下同様)。

[0040] [表1]

被験化合物	IC ₅₀ (nM)
A 1	41
B 1	75
C 1	22
D 1	120

[0041] 試験例 2 AMPK活性化作用の評価

AMPKの基質であるAcetyl-CoA Carboxylase (ACC)の79番目のセリン (Ser79) のリン酸化をCell ELISAにより測定することで化合物 A 1、B 1、C 1、及び、D 1 によるAMPK活性化作用を評価した。

MDA-MB-453細胞を1ウェルあたり15000細胞となるように10% 牛胎児血清を含むLeibovitz's L-15培地 (Life technologies社) で36 μ lずつ384ウェルプレートに播種し、CO₂非存在下37℃で一晩培養した。翌日、被験化合物 A 1、B 1、C 1、D 1、及び陰性対照として被験化合物の溶媒であるDMSOを終濃度の10倍濃度となるように新鮮な培地で希釈し、各ウェルに4 μ lずつ添加した (被験化合物は終濃度10000nMから終濃度0.3nMまでの10段階、DMSOは終濃度0.1%)。その後CO₂非存在下37℃で2時間培養した。培養後、各ウェルに40%グリオキサール溶液 (ナカライテスク社) を20 μ l添加し、30分間室温で静置することで細胞を固定した。その後、プレートを遠心 (Ecospin ; C.A.N. 社, 800rpm, 8秒間, 以下特記しない限り遠心は同条件で行った) することで上清を除き、0.1% Triton X-100含有Phosphate-Buffered Saline(PBS)を20 μ lず

つ各ウェルに添加し、10分間室温で静置した。遠心により0.1% Triton X-100含有PBSを除き、ブロッキング溶液（Odyssey Blocking Buffer ; LI-COR Biosciences社）を20 μ lずつ各ウェルに添加して1時間室温で静置した。遠心によりブロッキング溶液を除き、1次抗体としてACC Ser79のリン酸化抗体（Cell Signaling社）を原液に対して1/500量含有したブロッキング溶液を10 μ lずつ各ウェルに添加して4℃にて一晩静置した。その翌日、プレートを遠心して反応液を除き、0.05% Tween-20含有Tris-Buffered Saline(TBS)（Thermo Scientific社 ; 20x TBS Tween-20をイオン交換水で希釈し1xで使用）を25 μ lずつ各ウェルに添加し、遠心により除去することで各ウェルを洗浄した。洗浄は計3回行った。洗浄後、2次抗体としてIRDye（登録商標） 800CW Goat anti-Rabbit IgG（LI-COR Biosciences社）を原液に対して1/1000量含有したブロッキング溶液を10 μ lずつ各ウェルに添加して1時間室温で静置した。プレートを遠心して反応液を除き、0.05% Tween-20含有TBSで1次抗体反応後と同様に各ウェルを3回洗浄した。洗浄液を除いた後にそのままプレートを室温で3時間以上風乾させ、Aerius（LI-COR Biosciences社）にてシグナルを測定した。DMSO処理でのシグナル値をbottom、プラトーに達した時のシグナル値をtopとし、50%活性化値（EC₅₀）をSigmoid-Emaxモデル非線形回帰分析法にて算出した。被験化合物A 1、B 1、C 1、及び、D 1の結果を表2に示す。

[0042] [表2]

被験化合物	EC ₅₀ (nM)
A 1	24
B 1	8.3
C 1	1.8
D 1	3.3

[0043] 試験例3 非小細胞肺癌由来細胞担癌マウスにおける抗腫瘍試験1

PBSとMatrigel（登録商標）とを1:1に混合した溶液に懸濁したLKB1変異陽性非小細胞肺癌細胞株であるA427細胞及びNCI-H1395細胞並びに、LKB1野生型非小細胞肺癌細胞株であるHARA細胞及びNCI-H1993細胞について、各、 3×10^6 個を、4-5週齢の雄性Balb/cヌードマウス（日本チャールス・リバー社）の背

部皮下に注射して植えつけた。その後平均腫瘍体積が100mm³を超えたのを確認し、被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群及び化合物投与群各4-5匹で行い、溶媒群には6%シクロデキストリン水溶液を、化合物投与群には6%シクロデキストリン水溶液に被験化合物を8 mg/kgになるよう混合し、経口投与した。投与は14日間（NCI-H1993, HARA）、21日間（A427）、または35日間（NCI-H1395）、それぞれ1日1回行い、体重及び腫瘍径を1週間に2度測定した。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

$$[\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)}] = [\text{腫瘍の長径 (mm)}] \times [\text{腫瘍の短径 (mm)}]^2 \times 0.5$$

腫瘍体積の平均値から、下記の式に従い腫瘍増殖阻害率および腫瘍退縮率を算出した。腫瘍退縮率は、腫瘍増殖阻害率 > 100%の群に関して算出した。腫瘍増殖阻害率 (%) = (1 - 各群の平均腫瘍体積増加 ÷ 対照群の平均腫瘍体積増加) × 100

$$\text{腫瘍退縮率 (\%)} = (1 - \text{各群の測定日における平均腫瘍体積} \div \text{各群の群分け時における平均腫瘍体積}) \times 100$$

なお、非小細胞肺癌由来のA427細胞、NCI-H1395細胞、NCI-H1993細胞、及びHARA細胞はATCC、JCRB細胞バンクなどから購入できる。

被験化合物 A 1 の測定最終日の抗腫瘍効果を表 3 に示す。

[0044] [表3]

細胞	阻害又は退縮率
A427	41%退縮
NCI-H1395	16%退縮
HARA	32%阻害
NCI-H1993	62%阻害

[0045] 試験例 4 非小細胞肺癌由来細胞担癌マウスにおける抗腫瘍試験 2

PBSとMatrigel（登録商標）とを1:1に混合した溶液に懸濁したLKB1変異陽性非小細胞肺癌細胞株であるA427細胞及びNCI-H1395細胞並びに、LKB1野生型非小細胞肺癌細胞株であるHARA細胞及びNCI-H1993細胞について、各、 3×10^6 （A427細胞については 5×10^6 ）個を、4-5週齢の雄性Balb/cヌードマウス（日本チャールス・リバー社）の背部皮下に注射して植えつけた。腫瘍体積がお

よそ100～300 mm³になったところで群分けを行い、被験化合物の投与を開始した。試験は溶媒群及び化合物投与群各5匹で行い、溶媒群には6%シクロデキストリン水溶液を、化合物投与群には6%シクロデキストリン水溶液に被験化合物を表4の用量になるよう混合し、経口投与した。投与は14日間（HARA）、21日間（A427、NCI-H1993）、または35日間（NCI-H1395）、それぞれ1日1回を行い、体重及び腫瘍径を1週間に2度測定した。腫瘍体積の算出には以下の式を用いた。

$$[\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)}] = [\text{腫瘍の長径 (mm)}] \times [\text{腫瘍の短径 (mm)}]^2 \times 0.5$$

腫瘍体積の平均値から、下記の式に従い腫瘍増殖阻害率および腫瘍退縮率を算出した。腫瘍退縮率は、腫瘍増殖阻害率 > 100%の群に関して算出した。

$$\text{腫瘍増殖阻害率 (\%)} = (1 - \text{各群の平均腫瘍体積増加} \div \text{対照群の平均腫瘍体積増加}) \times 100$$

$$\text{腫瘍退縮率 (\%)} = (1 - \text{各群の測定日における平均腫瘍体積} \div \text{各群の群分け時における平均腫瘍体積}) \times 100$$

なお、非小細胞肺癌由来のA427細胞、NCI-H1395細胞及びNCI-H1993細胞はATCCから、HARA細胞はJCRB細胞バンク等から入手できる。

被験化合物A 1、B 1、C 1、D 1の測定最終日の抗腫瘍効果を表4に示す。

[0046] [表4]

被験化合物	用量 (mg/kg)	阻害率または退縮率 A427	阻害率 NCI-H1395	阻害率 HARA	阻害率 NCI-H1993
A 1	8	84%阻害	61%	1.2%	47%
B 1	8	99%阻害	74%	14%	62%
C 1	1	69%退縮	75%	29%	50%
D 1	1	96%阻害	70%	31%	42%

[0047] 以上の結果から、本発明の医薬組成物の有効成分である、化合物A、化合物B、化合物C及び化合物DがミトコンドリアComplex Iを阻害し、さらにAMPK活性化作用をも有することが確認された。また、非小細胞肺癌由来細胞担癌マウスに対して抗腫瘍作用を有することが確認された。さらにLKB1変異陽

性非小細胞肺癌由来細胞担癌マウスに対して抗腫瘍作用を有することが確認された。特にLKB1変異陽性非小細胞肺癌由来細胞を移植したマウスでは、被験化合物のいくつかは腫瘍の退縮という強い抗腫瘍効果を示すことが確認された。

[0048] 従って、化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合物、又はその製薬学的に許容される塩は、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌、ある態様としては、非小細胞肺癌、ある態様としては、ミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌、ある態様としてはLKB1に変異及び／又は欠損を有する非小細胞肺癌、ある態様としてはLKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌の治療に使用できる。

[0049] 化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合物、又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物は、任意の添加剤として賦形剤を含んでいてもよく、また当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0050] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な

希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0051] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0052] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

[0053] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0054] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100mg/kg、好ましくは0.1~30mg/kg、更に好ましくは0.1~10mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投

与量は、体重当たり約0.0001～10mg/kgが適当で、1日1回～複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100mg/kgを1日1回～複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0055] 投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は0.01～100重量%、ある態様としては0.01～50重量%の有効成分である化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含有する。

[0056] 本発明の医薬組成物は、肺癌、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌、特に非小細胞肺癌に有効性を示すと考えられる種々の治療剤と併用することができる可能性がある。当該併用は、同時投与、あるいは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与の場合には、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

実施例

[0057] 以下、実施例に基づき、化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dの製造法を詳細に説明する。また、それらの原料化合物の製法を製造例に示す。また、化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dの製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、これらの製造法の別の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造される。

[0058] 本明細書において、化合物の命名にACD/Name（登録商標、Advanced Chemistry Development, Inc.）等の命名ソフトを使用している場合がある。

[0059] また、便宜上、濃度mol/lをMとして表す。例えば、1M水酸化ナトリウム水溶液は1mol/lの水酸化ナトリウム水溶液であることを意味する。

[0060] 粉末X線回折は、RINT-TTRII(RIGAKU社)を用い、管球：Cu、管電流：300mA、管電圧：50kV、サンプリング幅：0.020°、走査速度：4°/min、波長：1.54056 Å、測定回折角範囲（2θ）：2.5～40°の条件で測定し、データ処理を含む装置の取り扱い、各装置で指示された方法及び手順に従った。

各結晶はそれぞれ粉末X線回折パターンで特徴付けられるが、粉末X線回折はデータの性質上、結晶の同一性認定においては、結晶格子間隔や全体的なパターンが重要であり、回折角及び回折強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わりうるものであるから、厳密に解されるべきではない。粉末X線回折パターンにおける回折角 (2θ (°)) は、当該測定方法において通常許容される誤差範囲を考慮して解釈され、ある態様としては、 $\pm 0.2^\circ$ の誤差範囲を取りうる。

[0061] 製造例 1

5-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボン酸(1.0g)、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (1.0g)、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール (840mg) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (10ml: 以下、DMFと略記する) の混合物にN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.2g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間攪拌し、生じた固体を濾取後、減圧下乾燥した。得られた固体をクロロホルム (100ml) 及びエタノール(1ml)の混合物に加熱還流下溶解した。混合物を室温まで冷却後、ヘキサン (100ml) を加えた。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、(5-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (1.4 g) を固体として得た。

[0062] 製造例 2

(5-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (1.2g)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (1.6g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(590mg)、炭酸ナトリウム(2.2g)、ジオキサン (40ml) 及び水 (10ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、95℃で24時間攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(1.2g)を油状物として得た。

[0063] 製造例 3

4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(1.4g)のエタノール(40ml)溶液に10%パラジウム-活性炭(約50%含水量、500mg)を加え、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣のエタノール(40ml)溶液に10%パラジウム-活性炭(約50%含水量、500mg)を加え、3.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣のメタノール(41ml)溶液に20%水酸化パラジウム-活性炭(約50%含水量、800mg)を加え、3.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で24時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.1g)を油状物として得た。

[0064] 製造例 4

4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.1g)の酢酸エチル(30ml)溶液に4M塩化水素/酢酸エチル溶液(5ml)を加え、室温で6時間攪拌し、終夜静置した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチル及びヘキサンを加えた。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥し、[5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノンの塩酸塩(740mg：但し、塩化水素とのモル比は未決定)を固体として得た。

[0065] 製造例 5

4-[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (270mg) のジクロロメタン (2ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、[5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン (150mg) をアモルファスとして得た。

[0066] 製造例 6

6-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸 (1.0g) 、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (1.1g) 、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール (770mg) 及びジクロロメタン (15ml) の混合物を室温で10分間攪拌した。反応混合物に4-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル 二塩酸塩 (1.2g) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.6ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、クロロホルム-メタノールで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、4-({4-[(6-ブロモ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル (1.1g) を固体として得た。

[0067] 製造例 7

4-({4-[(6-ブロモ-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル (1.1g) 、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (1.6g) 、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (480mg) 、炭酸ナト

リウム (790mg)、ジオキサン (18ml) 及び水 (1.8ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、100℃で終夜攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、次いでヘキサン-酢酸エチル) により精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルを用いて洗浄して4-(2-{[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1H-インドール-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (470mg) を固体として得た。

[0068] 製造例 8

4-(2-{[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1H-インドール-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (470mg)、テトラヒドロフラン (以下、THFと略記する) (14ml) 及びエタノール (3ml) の混合物に10%パラジウム-活性炭 (約50%含水量品、230mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣、THF (14ml) 及びエタノール (3ml) の混合物に10%パラジウム-活性炭 (約50%含水量品、230mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣、THF (14ml) 及びエタノール (3ml) の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭 (約50%含水量品、230mg) を加え、3.0kgf/cm²の水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した後、3日間静置した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、4-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)-1H-インドール-6-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (360mg) を油状物として得た。

[0069] 製造例 9

4-[2-(ピペラジン-1-イルカルボニル)-1H-インドール-6-イル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (350mg)、4-ホルミルベンゾニトリル (140mg) 及びジクロロメタン (3ml) の混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

(360mg)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びメタノールを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-(2-{[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1H-インドール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（450mg）を油状物として得た。

[0070] 製造例 10

4-(2-{[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1H-インドール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（450mg）のDMF（4ml）溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム（流動パラフィン約45%含有、40mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に室温にてヨウ化メチル（58 μ l）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-(2-{[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1-メチル-1H-インドール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（200mg）を油状物として得た。

[0071] 製造例 11

4-(2-{[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1-メチル-1H-インドール-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（200mg）のジクロロメタン（1ml）溶液に室温にてトリフルオロ酢酸（500 μ l）を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、4-[(4-{[1-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イ

ル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル (120mg) を固体として得た。

[0072] 製造例 1 2

5-エトキシピラジン-2-カルボン酸エチル (4.5g) のメタノール (100ml) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (2.6g) を数回に分けて加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加えてpH4とした後、室温で15分間攪拌した。混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH9とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、(5-エトキシピラジン-2-イル)メタノール (2.6g) を油状物として得た。

[0073] 製造例 1 3

(5-エトキシピラジン-2-イル)メタノール (150mg) のジクロロメタン (3ml) 溶液に氷冷下、塩化チオニル (200 μ l) を加え、室温で30分間攪拌した。減圧下濃縮し、2-(クロロメチル)-5-エトキシピラジン (160mg) を油状物として得た。

[0074] 製造例 1 4

5-ブロモ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (5.2g) 、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル (13g) 、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (5.3g) 、2M炭酸ナトリウム水溶液 (28ml) 及びジオキサン (110ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、95℃で17時間攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、次いでクロロホルム-メタノール) 及びアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、得られた固体 (6.5g) にヘキサン-ジイソプロピルエーテルを加え、粉末化した。固体を濾取後、減圧下乾燥して、5-[1-(ter

t-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (5.0g) を固体として得た。

[0075] 製造例 1 5

5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (5.0g)、エタノール (55ml) 及びTHF (55ml) の混合物に20%水酸化パラジウム-活性炭 (約50%含水晶、1.0g) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。不溶物を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (4.8g) を固体として得た。

[0076] 製造例 1 6

5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (4.8g)、炭酸セシウム (7.0g) 及びアセトニトリル (70ml) の混合物に硫酸ジメチル (1.8ml) を加え、75℃で2時間攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に酢酸エチルを加えた後、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (5.7g) を油状物として得た。

[0077] 製造例 1 7

5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル (5.7g)、ジオキサン (23ml) 及びエタノール (23ml) の混合物に1M水酸化ナトリウム水溶液(23ml)を加え、60℃で終夜攪拌後、室温まで放冷した。反応混合物に氷冷下、1M塩酸 (23ml) を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (4.8g) をアモルファスとして得た。

[0078] 製造例 1 8

5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (4.8g)、1H-ベンゾトリアゾール-1-オール (1.9g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.8ml) 及びジクロロメタン (55ml) の混合物に4-(ピペラジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル 二塩酸塩 (4.0g) 及びN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (3.1g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、4-(2-{[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (6.8g) をアモルファスとして得た。

[0079] 製造例 19

4-(2-{[4-(4-シアノベンジル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1-メチル-1H-インドール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (6.8g) のジクロロメタン (10ml) 溶液に室温にてトリフルオロ酢酸 (5ml) を加え、室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去し、4-[(4-{[1-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル (7.1g) をアモルファスとして得た。

[0080] 実施例 1

[5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノンの塩酸塩 (200mg)、6-メトキシニコチンアルデヒド (100mg)、トリエチルアミン (140 μ l)、酢酸 (100 μ l) 及びジクロロメタン (4ml) の混合物を室温で10分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (580mg) を室温にて加え、室温で2時間攪拌した後、室温で終夜静置した。反応混合物に飽和炭酸水素

ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、得られた油状物（化合物A；110mg）のアセトン溶液にトシル酸一水和物（69mg）を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣にエタノール（3ml）及びジイソプロピルエーテル（20ml）を加え、室温で撹拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、(5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン（化合物A）の二トシル酸塩（180mg）をアモルファスとして得た。また、上記と同様にして製造した化合物A（200mg）とアセトニトリル（10ml）の混合物を95℃で30分間撹拌した後、トシル酸一水和物（130mg）を加えた。混合物を室温まで撹拌下放冷後、室温で7日間撹拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、(5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン（化合物A）の二トシル酸塩（300mg）を結晶として得た。この結晶の粉末X線回折データを後記表10に示す。

[0081] 実施例2

[5-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン（47mg）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（68 μ l）、アセトニトリル（1ml）及びDMF（1ml）の混合物に2-(クロロメチル)-5-メトキシピラジン（16mg）を加え、室温で5日間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を除去後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製し、得られた油状物（化合物B；38mg）のアセトン（2ml）溶液にトシル酸一水和物（24mg）及び酢酸エチル（3ml）を加え、室温で終夜撹拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イ

ル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン(化合物B)のニトシル酸塩(53mg)を固体として得た。また、上記と同様にして製造した化合物B(200mg)、アセトン(18ml)及びアセトニトリル(3ml)の混合物を80℃で攪拌した後、トシル酸一水和物(130mg)を加えた。混合物を室温まで攪拌下放冷後、室温で72時間攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン(化合物B)のニトシル酸塩(300mg)を結晶として得た。この結晶の粉末X線回折データを後記表10に示す。

[0082] 実施例3

4-[(4-{[1-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル(120mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(160μl)、アセトニトリル(1ml)の混合物に2-(クロロメチル)-5-エトキシピラジン(53mg)のアセトニトリル(500μl)溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)及びDIOLシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製した。得られた固体(110mg)とアセトン(3ml)の混合物を80℃にて攪拌した後、トシル酸一水和物(68mg)を加えた。混合物を室温まで攪拌下放冷後、室温で終夜攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、4-[(4-{[6-{1-[(5-エトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル(化合物C)のニトシル酸塩(130mg)を結晶として得た。この結晶の粉末X線回折データを後記表10に示す。

[0083] 実施例4

4-[(4-{[1-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-2-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)メチル]ベンゾニトリル(2.0g)、N,N-ジイソプロピル

ルエチルアミン (2.7ml)、アセトニトリル (10ml) の混合物に2-(クロロメチル)-5-メトキシピラジン (760mg) のジクロロメタン (5ml) 溶液を加え、室温で5日間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) およびアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、次いでクロロホルム-メタノール) により精製し、アモルファス (1.4g) を得た。得られたアモルファス (1.2g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル) により精製し、得られた固体 (760mg) とアセトン (100ml) の混合物を80℃で30分間加熱攪拌した後、トシル酸一水和物 (510mg) を加えた。混合物を室温まで攪拌下放冷後、室温で4時間攪拌した。生じた固体を濾取後、減圧下乾燥して、4-({4-[(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル (化合物D) のニトシル酸塩 (1.1g) を結晶として得た。この結晶の粉末X線回折データを後記表10に示す。

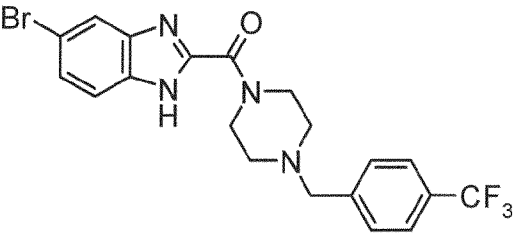
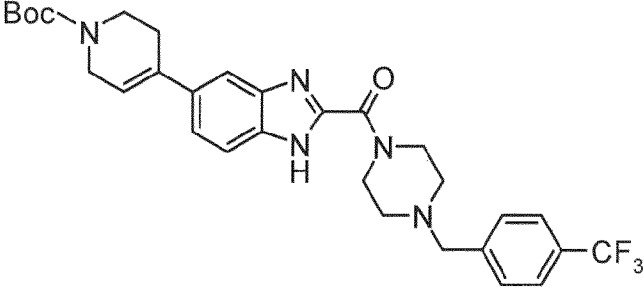
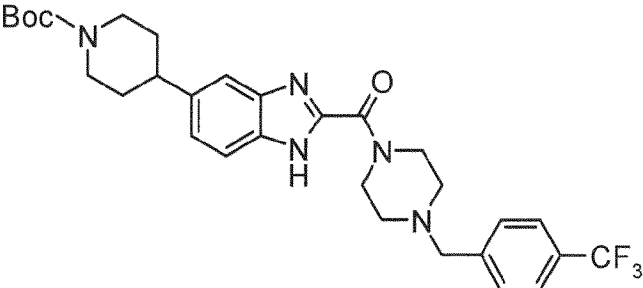
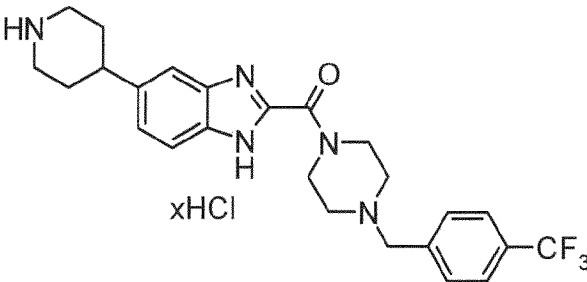
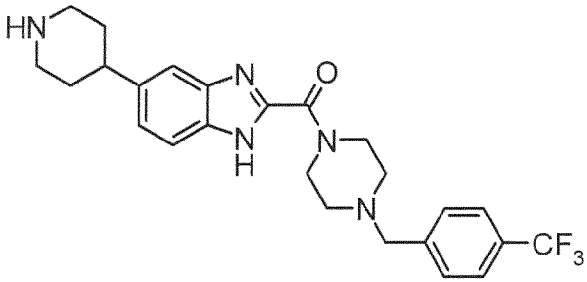
製造例化合物及び実施例化合物の構造、及び物理化学的データを後記表5～表10に示す。

[0084] なお、後記表5～表10中において、以下の略号を用いる。

Pre : 製造例番号、Ex : 実施例番号、Str : 化学構造式、Dat : 物理化学的データ、ESI+ : 質量分析におけるm/z値 (イオン化法ESI、断りのない場合[M+H]⁺)、ESI- : 質量分析におけるm/z値 (イオン化法ESI、断りのない場合[M-H]⁻)、APCI/ESI : APCI/ESI-MS (大気圧化学イオン化法APCI、APCI/ESIはAPCIとESIの同時測定を意味し、APCI/ESI+は[M+H]⁺)、NMR1 : CD₃OD中の¹H-NMRにおけるピークのδ (ppm)、NMR2 : DMSO-d₆中の¹H-NMRにおけるピークのδ (ppm)、Me : メチル、Et : エチル、Boc : tert-ブトキシカルボニル、及び2θ (°) : 粉末X線回折における回折角。

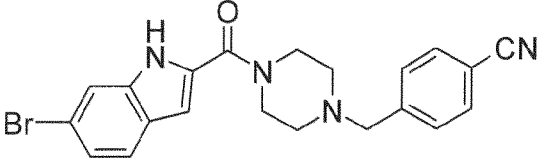
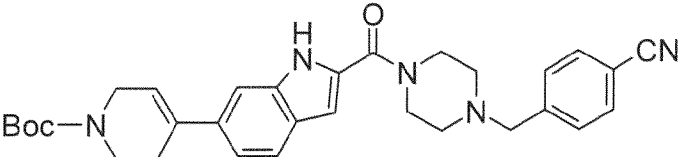
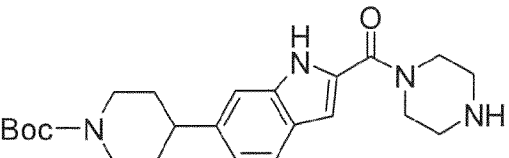
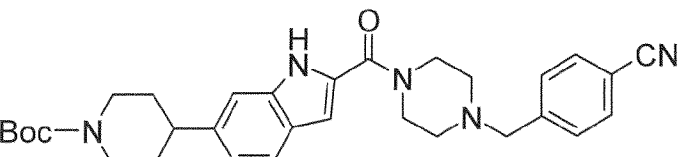
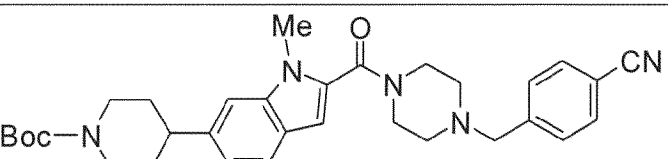
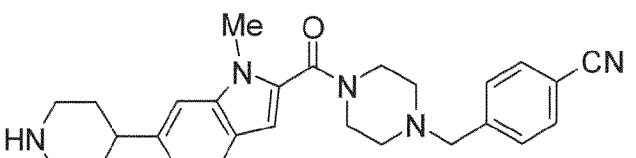
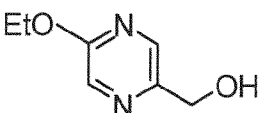
[0085] さらに、化学構造式中のxHClはその化合物が塩酸塩であるものの塩化水素とのモル比が未決定であること、2TsOHはその化合物がニトシル酸塩であることをそれぞれ示す。

[0086] [表5]

Pre	Str	Dat
1		ESI+: 467, 469
2		ESI+: 570
3		ESI+: 572
4		ESI+: 472
5		APCI/ESI+: 472

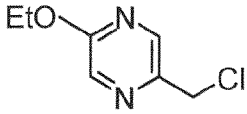
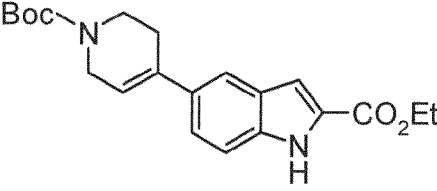
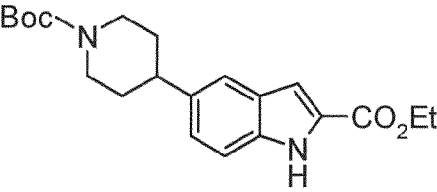
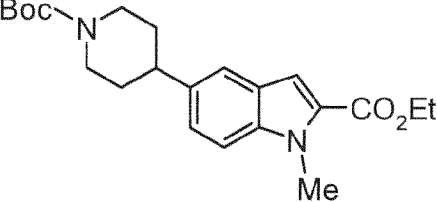
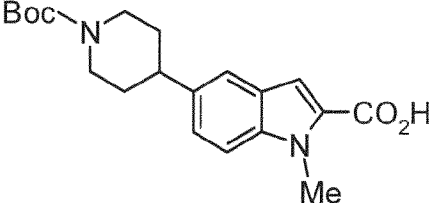
[0087]

[表6]

Pre	Str	Dat
6		ESI+: 423, 425
7		ESI+: 526
8		ESI-: 411
9		ESI-: 526
10		ESI+: 542
11		ESI+: 442
12		ESI+: 155

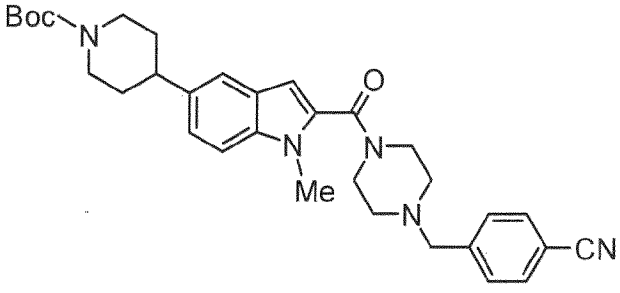
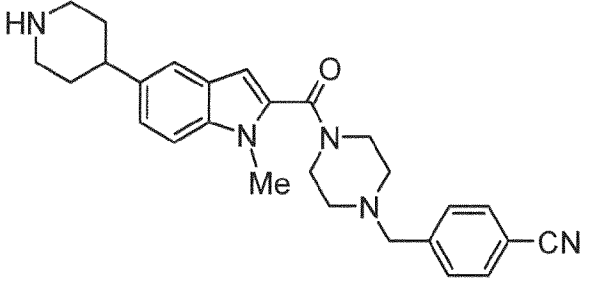
[0088]

[表7]

Pre	Str	Dat
13		ESI+: 173, 175
14		ESI-: 369
15		ESI+: 373
16		ESI+: 409 [M+Na] ⁺
17		ESI-: 357

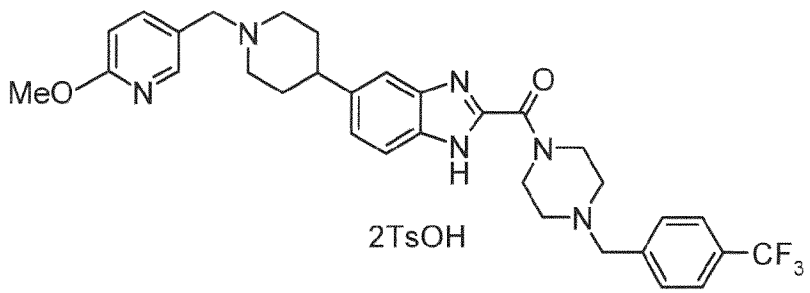
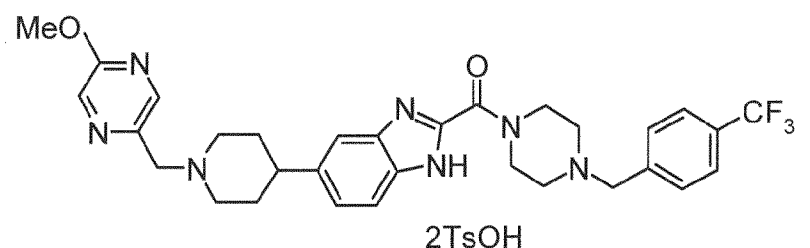
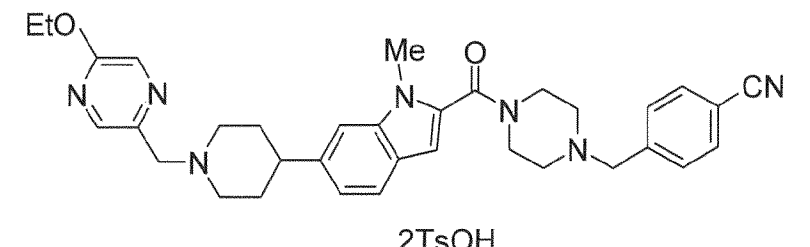
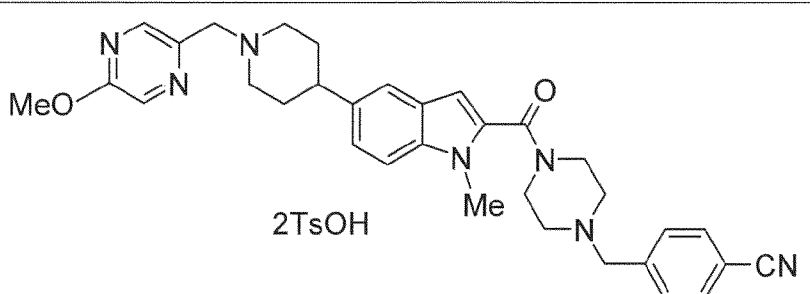
[0089]

[表8]

Pre	Str	Dat
18	 <chem>Cc1c2c(c3ccccc3n1C(=O)N4CCN(CC4Cc5ccc(C#N)cc5)CC5CCN(C5)C(=O)N6CCCCC6C(=O)OC(=O)c7ccccc77)c8ccccc8</chem>	ESI+: 542
19	 <chem>Cc1c2c(c3ccccc3n1C(=O)N4CCN(CC4Cc5ccc(C#N)cc5)CC5CCN(C5)C(=O)N6CCCCC6)C(=O)N7CCCCC7</chem>	ESI+: 442

[0090]

[表9]

Ex	Str
1	 2TsOH
2	 2TsOH
3	 2TsOH
4	 2TsOH

[0091]

[表10]

Ex	Dat
1	ESI+: 593; NMR1: 1.98-2.21 (4H, m), 2.38 (6H, s), 2.99-3.09 (1H, m), 3.12-3.27 (2H, m), 3.27-3.58 (8H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.39-4.51 (2H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 7.19-7.24 (4H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.54-7.65 (2H, m), 7.68-7.83 (8H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.8, 8.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.0 Hz); 2 θ (°) = 6.5, 10.1, 15.2, 16.2, 18.6, 19.6, 20.1, 20.8, 23.3, 25.8
2	ESI+: 594; NMR1: 2.01-2.22 (4H, m), 2.35 (6H, s), 3.01-3.11 (1H, m), 3.20-3.80 (12H, m), 4.02 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.52 (2H, s), 7.18-7.25 (4H, m), 7.31 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.73 (4H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.31-8.35 (2H, m); 2 θ (°) = 6.2, 6.7, 13.3, 15.2, 16.4, 19.0, 20.5, 20.9, 22.6, 24.8
3	ESI+: 578 NMR2: 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.89-2.10 (4H, m), 2.29 (6H, s), 2.88-3.00 (1H, m), 3.02-3.69 (12H, m), 3.76 (3H, s), 4.26-4.63 (4H, m), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.61-6.79 (1H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.06-7.14 (4H, m), 7.32 (1H, s), 7.44-7.51 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62-7.81 (2H, m), 7.85-8.10 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.67-9.81 (1H, m), 9.89-10.16 (1H, m); 2 θ (°) = 3.6, 7.2, 10.9, 16.1, 16.7, 17.2, 19.2, 20.9, 22.8, 26.6
4	ESI+: 564 NMR2: 1.84-2.07 (4H, m), 2.29 (6H, s), 2.82-2.94 (1H, m), 3.08-3.68 (12H, m), 3.75 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.21-4.66 (4H, m), 6.57-6.80 (1H, m), 7.06-7.13 (4H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.44-7.54 (5H, m), 7.58-7.79 (2H, m), 7.84-8.10 (2H, m), 8.41 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.3Hz), 9.64-9.83 (1H, m), 9.87-10.16 (1H, m); 2 θ (°) = 7.5, 9.8, 13.2, 14.7, 15.6, 16.9, 18.8, 19.5, 20.0, 22.6

産業上の利用可能性

[0092] 本発明の医薬組成物の有効成分である、化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dから選択される化合物、又はその製薬学的に許容される塩は、ミ

トコンドリアComplex I阻害作用を有し、非小細胞肺癌由来担癌マウスに対して抗腫瘍効果を有し、ミトコンドリアComplex Iが関与する肺癌、特に非小細胞肺癌の治療用医薬組成物の有効成分として使用できる可能性がある。

請求の範囲

- [請求項1] (5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、
(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン、
4-({4-[(6-{1-[(5-エトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル、及び
4-({4-[(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリルから選択される化合物、又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、非小細胞肺癌治療用医薬組成物。
- [請求項2] 非小細胞肺癌がミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項3] 非小細胞肺癌がLKB1に変異及び／又は欠損を有するミトコンドリアComplex Iが関与する非小細胞肺癌である、請求項1に記載の医薬組成物。
- [請求項4] (5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン又はその製薬学的に許容される塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する請求項1、2又は3のいずれかに記載の医薬組成物。
- [請求項5] (5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン又はその製薬学的に許容される塩、

及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する請求項 1、2 又は 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項6] 4-({4-[(6-{1-[(5-エトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル又はその製薬学的に許容される塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する請求項 1、2 又は 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項7] 4-({4-[(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル又はその製薬学的に許容される塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する請求項 1、2 又は 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項8] (5-{1-[(6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン ニトシル酸塩、及びその製薬学的に許容される賦形剤を含有する、請求項 1、2 又は 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項9] (5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル){4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン-1-イル}メタノン ニトシル酸塩、及びその製薬学的に許容される賦形剤を含有する、請求項 1、2 又は 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項10] 4-({4-[(6-{1-[(5-エトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル ニトシル酸塩、及びその製薬学的に許容される賦形剤を含有する、請求項 1、2 又は 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項11] 4-({4-[(5-{1-[(5-メトキシピラジン-2-イル)メチル]ピペリジン-4-

-イル}-1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)ベンゾニトリル ニトシル酸塩、及びその製薬学的に許容される賦形剤を含有する、請求項1、2又は3のいずれかに記載の医薬組成物。