

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-2179

(P2020-2179A)

(43) 公開日 令和2年1月9日(2020.1.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-186703 (P2019-186703)	(71) 出願人	506024489
(22) 出願日	令和1年10月10日 (2019.10.10)		エグゼリクシス, インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2017-506390 (P2017-506390) の分割		アメリカ合衆国 カリフォルニア 945 02, アラメダ, ハーパー ベイ パー クウェイ 1851
原出願日	平成27年8月5日 (2015.8.5)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	62/033,386		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成26年8月5日 (2014.8.5)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	ダナ ティー, アフタブ
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 949 03, サン ラファエル, タ馬拉ック ドライブ 736
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多発性骨髄腫を治療するための薬物の組み合わせ

(57) 【要約】

【課題】 多発性骨髄腫を治療するための薬物の組み合わせを提供すること。

【解決手段】 本発明は、癌の治療、詳細には、多発性骨髄腫の治療のための、C-Met 阻害剤及びプロテアソーム阻害剤の組み合わせに関する。多発性骨髄腫 (MM) を有する患者の全生存期間及び寛解持続期間が顕著に改善するかは、プロテアソーム阻害剤 (PI) などの新しい治療薬剤の開発に大部分が起因するものである。プロテアソームは、異常タンパク質または変異タンパク質の排除を可能にすることにおいて、重要な細胞機能を果たしている。腫瘍細胞は、この排除機構に重度に依存しており、したがって、プロテアソームの阻害に対して感受性である。プロテアソームを阻害することで、結果的に抗増殖性作用及びアポトーシス促進性作用が生じ、これらの作用は、小胞体ストレス、カスパーゼの活性化、及び活性酸素種の誘導を介して媒介されるものである。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

明細書中に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、2014年8月5日出願の米国出願第62/033,386号に対する優先権を主張する。上記出願の内容全体が、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

10

発明の分野

本発明は、癌の治療、詳細には、多発性骨髄腫の治療のための、カボザンチニブ及びプロテアソーム阻害剤の組み合わせに関する。

【背景技術】

【0003】

多発性骨髄腫（MM）を有する患者の全生存期間及び寛解持続期間が顕著に改善するかは、プロテアソーム阻害剤（PI）などの新しい治療薬剤の開発に大部分が起因するものである。プロテアソームは、異常タンパク質または変異タンパク質の排除を可能にすることにおいて、重要な細胞機能を果たしている。腫瘍細胞は、この排除機構に重度に依存しており、したがって、プロテアソームの阻害に対して感受性である。プロテアソームを阻害することで、結果的に抗増殖性作用及びアポトーシス促進性作用が生じ、これらの作用は、小胞体ストレス、カスパーゼの活性化、及び活性酸素種の誘導を介して媒介されるものである。

20

【0004】

長年の間、ボルテゾミブ（Velcade）は、PIクラスの薬物において利用可能な唯一の薬剤であった。ボルテゾミブは、静脈内または皮下に投与されるジペプチドボロネート化合物である。ボルテゾミブは、20S哺乳類プロテアソームのβ5サブユニットが有するキモトリプシン様触媒活性の可逆的阻害剤である。難治性多発性骨髄腫の治療を目的として、2003年にFDAによって承認されて以降、ボルテゾミブは、組み合わせて使用する際の第一選択として拡大し、典型的には、デキサメタゾンとの組み合わせであるか、あるいはVelcade-Revlimid-デキサメタゾン（VRD）、またはVelcade-シクロホスファミド-デキサメタゾン（VCDもしくはCyBORd/Cybor d）などの3剤を組み合わせる際の一部として使用されるものである。

30

【0005】

ボルテゾミブでの治療下にある患者は、末梢神経障害を発症すると共に、β5サブユニットの過剰発現、活性薬物結合部位の変異、または生存経路下流の上方制御の結果として、最終的には薬物耐性を発症することが明らかとなっている。

【0006】

結果として、現存のボルテゾミブ治療の弱点を回避するために、多発性骨髄腫の治療を目的とした新しい薬剤及び組み合わせが、継続的に必要とされている。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

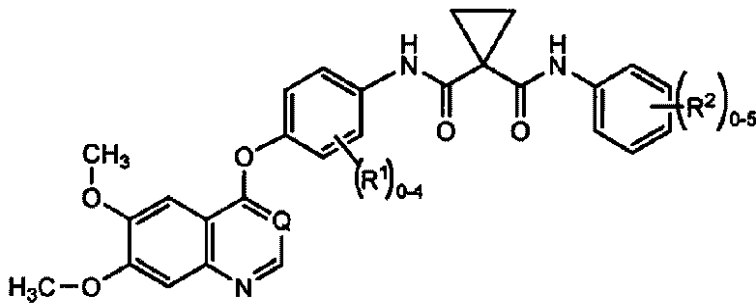
ある特定のプロテアソーム阻害剤をC-Met阻害剤と組み合わせると、驚くべきことに、多発性骨髄腫などのある特定の癌の治療に有効であることが現時点で明らかとなった。新しい組み合わせは、1つまたは複数の特性を有しており、当該特性には、組み合わせが単一薬剤での治療と比較して抗癌プロファイルに参与していること、組み合わせの副作用プロファイルが単一薬剤での治療と比較して類似または減少していること、及び組み合わせでは投薬負荷が単一薬剤での治療と比較して類似または減少していることが含まれる。

50

【0008】

したがって、1つの態様では、本開示は、プロテアソーム阻害剤と、式：

【化1】



式 I

による C-Met 阻害剤もしくは医薬的に許容可能なその塩、または式 I の化合物及び医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物と、を含む医薬的な組み合わせに関し、式中、

R¹ は、ハロであり、

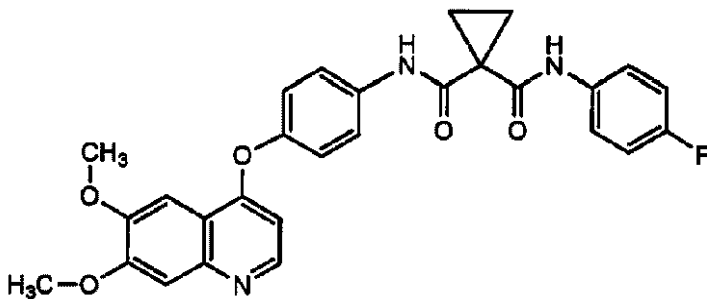
R² は、ハロであり、及び

Q は、CH または N である。

【0009】

この態様の 1 つの実施形態では、C-Met 阻害剤は、カボザンチニブ（以下に示す構造を有する化合物 1 である。

【化2】



化合物 1

【0010】

化合物 1 は、その化学名が、N-（4-（[6, 7-ビス（メチルオキシ）キノリン-4-イル] オキシ} フェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドとして知られていると共に、カボザンチニブ（COMETRIQ（商標））という名称で知られている。カボザンチニブは、N-（4-（[6, 7-ビス（メチルオキシ）キノリン-4-イル] オキシ} フェニル）-N'-（4-フルオロフェニル）シクロプロパン-1, 1-ジカルボキサミドの L-リング酸塩として製剤化される。WO 2005/030140 は、化合物 1 を開示しており、その調製法について説明すると共に、キナーゼのシグナル伝達の阻害、制御、及び／または調節による、本化合物の治療活性についても開示している（アッセイ、表 4、エントリー 289）。WO 2005/030140 は、参照によってその内容全体が本明細書に組み込まれる。カボザンチニブは、進行性である転移性甲状腺髄様癌の治療を目的とし、米国において、2012 年 11 月に規制当局の承認を達成した。WO 2005/030140 は、カボザンチニブの合成（実施例 48）について説明すると共に、キナーゼのシグナル伝達の阻害、制御、及び／または調節による、本分子の治療活性についても開示している（アッセイ、表 4、エントリー 289）。WO 2005/030140 において、実施例 48 は、パラグラフ [0353] から始まる。化合物 1 の投薬情報は、accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails にて、FDA から利用可能である（201

10

20

30

40

50

4 年 8 月 3 日に最終閲覧)。

【0011】

この態様の別の実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、エピガロカテキン-3-ガラレート、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、オプロゾミブ (oprozomib)、イキサゾミブ、マリゾミブ、またはデランゾミブからなる群から選択される。

【0012】

癌の治療、具体的には多発性骨髄腫の治療における医薬的な組み合わせの使用法、ならびに医薬的な組み合わせを投与するためのキットについても開示されている。キットは、典型的には、C-Met 阻害剤及びプロテアソーム阻害剤を含む別々の医薬組成物を含むものである。あるいは、キットは、同一組成物において、C-Met 阻害剤及びプロテアソーム阻害剤の両方を含む1つの医薬組成物を含むものである。こうした実施形態のいずれかでは、それぞれの医薬組成物が、1つまたは複数の医薬的に許容可能な担体または賦形剤を含んでよい。

【0013】

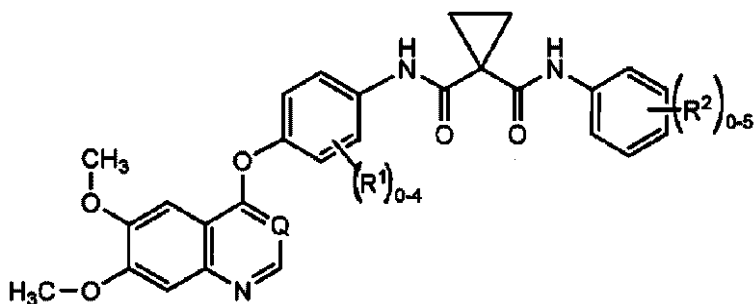
ある特定の実施形態では、治療は、対象における多剤耐性癌性細胞の発生の部分的抑止もしくは完全抑止、またはその低減を促進するために、C-Met 阻害剤及びプロテアソーム阻害剤を利用する。この実施形態では、組み合わせによって、対象に与えられることになるプロテアソーム阻害剤の有効量の低減が可能であり得る。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

プロテアソーム阻害剤と、式：

【化13】



式 I

による C-Met 阻害剤もしくは医薬的に許容可能なその塩、または式 I の化合物及び医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物と、を含む組成物であって、式中、

R¹ が、ハロであり、

R² が、ハロであり、及び

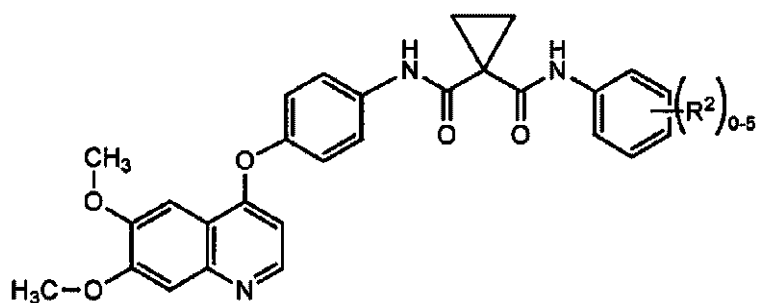
Q が、CHもしくはNである、

前記組成物。

(項目2)

前記式 I の C-Met 阻害剤が、式 I A：

【化 1 4】



式 I A

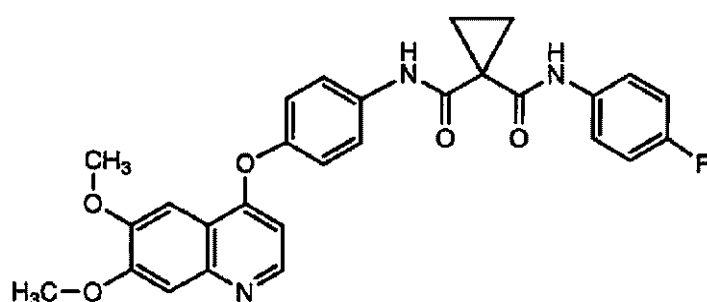
10

の化合物または医薬的に許容可能なその塩である、項目 1 に記載の組成物。

(項目 3)

前記式 I の C-Met 阻害剤が、化合物 1 :

【化 1 5】



式 I A

20

または医薬的に許容可能なその塩である、項目 2 に記載の組成物。

(項目 4)

化合物 1 が、医薬的に許容可能な L-リンゴ酸塩、D-リンゴ酸塩、DLリンゴ酸塩、またはそれらの混合物である、項目 1 ~ 3 に記載の組成物。

(項目 5)

前記プロテアソーム阻害剤が、エピガロカテキン-3-ガレート、サリノスポラミド A、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、オプロゾミブ、イキサゾミブ、マリゾミブ、またはデランゾミブである、項目 1 ~ 3 に記載の組成物。

30

(項目 6)

前記 C-Met 阻害剤が、化合物 1 または医薬的に許容可能なその塩であり、前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブである、項目 1 ~ 3 に記載の組成物。

(項目 7)

前記 C-Met 阻害剤が、化合物 1 または医薬的に許容可能なその塩であり、前記プロテアソーム阻害剤が、カルフィルゾミブである、項目 1 ~ 3 に記載の組成物。

(項目 8)

対象における増殖性障害の治療方法であって、対象に対する、有効量の項目 1 ~ 3 に記載の組成物の投与を含む前記方法。

40

(項目 9)

前記増殖性障害が、癌である、項目 10 に記載の方法。

(項目 10)

前記癌が、結腸直腸癌、結腸癌、頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、腎細胞癌、膀胱癌、卵巣癌、腹膜癌、直腸癌、腎癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、肝細胞癌、胃癌、扁平上皮癌、子宮頸癌、子宮癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、固形腫瘍、血液腫瘍、または消化管間質腫瘍 (GIST) である、項目 11 に記載の方法。

(項目 11)

50

前記癌が、非小細胞肺癌、結腸癌、多発性骨髄腫、または頭頸部癌である、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記癌が、多発性骨髄腫である、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

前記多発性骨髄腫が、再発したものであるか、または難治性である、項目 12 に記載の方法。

(項目 14)

前記対象がヒトである、項目 10～13 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 15)

癌を有する対象の治療方法であって、前記対象に対する、有効量のプロテアソーム阻害剤と、有効量の化合物 1 または医薬的に許容可能なその塩と、の投与を含み、前記癌が、結腸直腸癌、結腸癌、頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、腎細胞癌、膀胱癌、卵巣癌、腹膜癌、直腸癌、腎癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、肝細胞癌、胃癌、扁平上皮癌、子宮頸癌、子宮癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、固形腫瘍、血液腫瘍、または消化管間質腫瘍 (GIST) である前記方法

(項目 16)

前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブまたはカルフィルゾミブである、項目 15 に記載の方法。

(項目 17)

対象における癌細胞または腫瘍細胞の増殖の阻害方法であって、(a) 前記細胞と、有効量の、項目 1 及び項目 2 に定義される式 I の化合物もしくは式 I A の化合物、または項目 3 に定義される化合物 1 と、の接触段階、及び (b) 有効量のプロテアソーム阻害剤に対する、前記細胞の曝露段階であって、前記プロテアソーム阻害剤が、エビガロカテキン-3-ガラクト、サリノスポラミド A、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、オプロゾミブ、イキサゾミブ、マリゾミブ、またはデランゾミブからなる群から選択される前記曝露段階、を含む前記方法。

(項目 18)

前記化合物が、化合物 1 または医薬的に許容可能なその塩であり、前記プロテアソーム阻害剤が、ボルテゾミブまたはカルフィルゾミブである、項目 17 に記載の方法。

(項目 19)

前記組み合わせでの治療下にある患者において、完全な血清学的応答が観測される、項目 1～18 に記載の方法。

(項目 20)

前記組み合わせでの治療下にある患者において、部分的な血清学的応答が観測される、項目 1～18 に記載の方法。

(項目 21)

前記組み合わせでの治療下にある患者において、安定疾患 (stable disease) が観測される、項目 1～18 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図 1】ビヒクル、ボルテゾミブ、カボザンチニブ、及びカボザンチニブ+ボルテゾミブを対象とした、マウス骨髄腫モデルにおける生存期間中央値を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

詳細な説明

上記のとおり、本開示は、癌の治療、具体的には、多発性骨髄腫の治療を目的とした、プロテアソーム阻害剤及び C-Met 阻害剤を含む医薬的な組み合わせに関する。

【0016】

本明細書では、「プロテアソーム阻害剤」という用語は、プロテアソームに対して作用

10

20

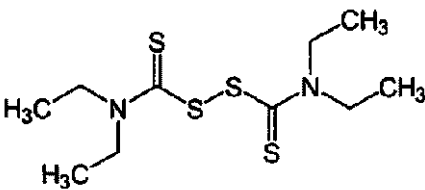
30

40

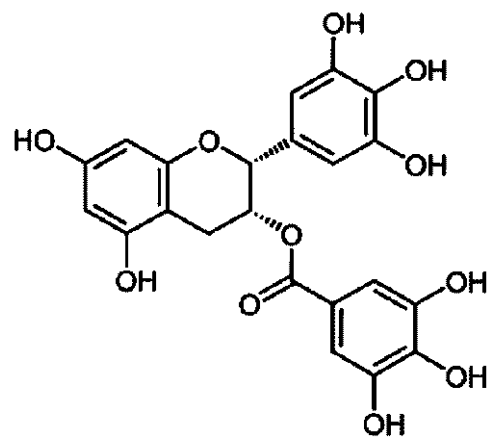
50

する化合物のクラスを指す。こうした化合物は、アポトーシス促進性因子の分解を防止することで、アポトーシス促進性経路の抑制に依存する腫瘍細胞におけるプログラム細胞死を活性化することが可能である。正常細胞では、プロテアソームはユビキチン化タンパク質を分解することによって、タンパク質の発現及び機能を制御すると共に、異常または誤って折り畳まれたタンパク質を細胞から取り除くこともしている。プロテアソーム阻害剤には、ジスルフィラム（C A S 番号 9 7 - 7 7 - 8）、エピガロカテキン-3-ガレート（C A S 番号 9 8 9 - 5 1 - 5）、サリノスポラミド A（マリゾミブ）、カルフィルゾミブ（C A S 番号 8 6 8 5 4 0 - 1 7 - 4）、ボルテゾミブ（C A S 番号 1 7 9 3 2 4 - 6 9 - 7）、オプロゾミブ（C A S 番号 9 3 5 8 8 8 - 6 9 - 0）、イキサゾミブ、及びデランゾミブが含まれ、これらのそれぞれの構造は、以下に示されるものである。

10

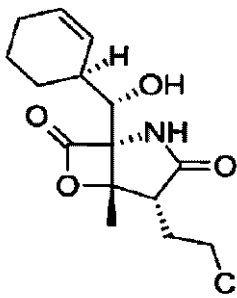


ジスルフィラム



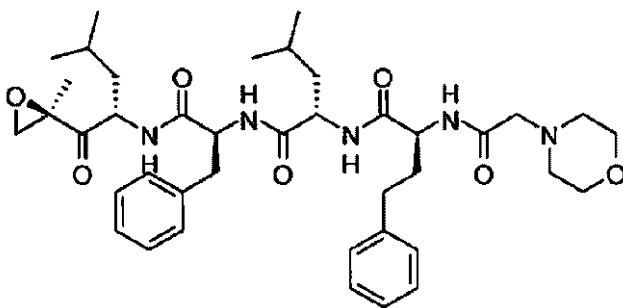
エピガロカテキン-3-ガレート

20



サリノスポラミド A

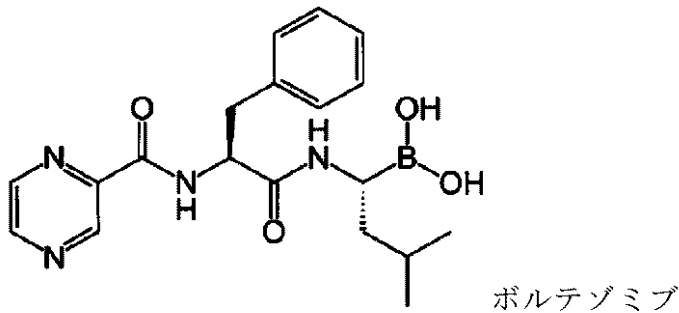
30



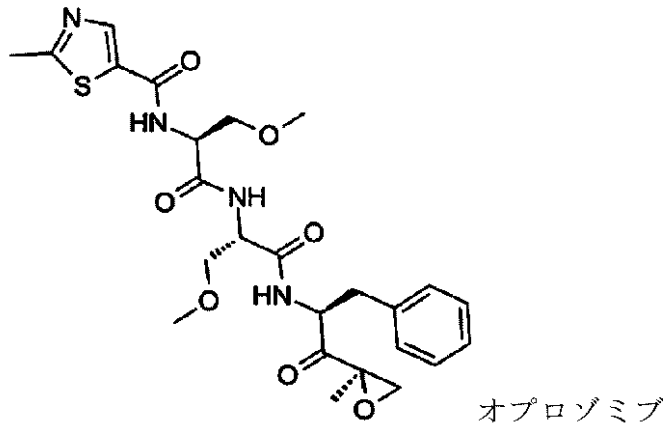
カルフィルゾミブ

40

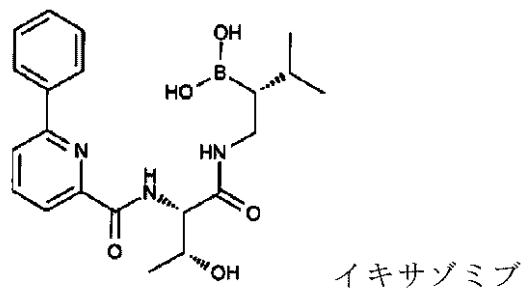
【化 3 - 2】



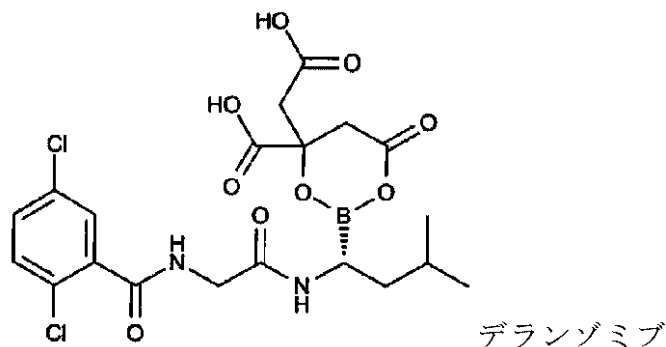
10



20



30



【0017】

本明細書では、「増殖性障害」または「過剰増殖性障害」、及び他の同等用語は、細胞の病的増殖を伴う疾患または医学的状态を意味する。増殖性障害には、癌、平滑筋細胞増殖、全身性硬化症、肝硬変、成人呼吸促迫症候群、特発性心筋症、エリテマトーデス、網膜症（例えば、糖尿病性網膜症または他の網膜症）、心臓肥大（cardiac hypertrophy）、前立腺肥大及び卵巣嚢胞などの生殖器系関連障害、肺線維症、子宮内膜症、線維腫症、過誤腫、リンパ管腫症、サルコイドーシス、ならびに類腱腫が含まれる。非癌性増殖性障害には、乾癬及びそれが変化した臨床型などの皮膚細胞の過剰増殖、ライター症候群、毛孔性紅色皰糠疹、角質化障害の過剰増殖性変種（例えば、日光角化症、老人性角化症）、強皮症、ならびに同様のものも含まれる。1つの実施形態では、増殖性障害は、骨髓増殖性障害である。1つの態様では、骨髓増殖性障害は、真性多血症、特発性骨髓線維症、骨髓異形成症候群、乾癬、または本態性血小板血症である。1つの実施

40

50

形態では、増殖性障害は、J A K 2 が変異した J A K 2 V 6 1 7 F を発現する。この実施形態の 1 つの態様では、増殖性障害は、真性多血症、特発性骨髓線維症、または本態性血小板血症である。1 つの態様では、増殖性障害は、真性多血症である。

【0018】

本明細書では、「医薬的に許容可能な塩」という用語は、式 I の化合物、式 I A の化合物、または化合物 1 と、医薬的に許容可能な無機酸または有機酸と、から調製される塩を指す。適した酸には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、及び同様のものなど、ならびに酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、及び同様のものなどの有機酸が含まれる。好ましくは、酸は、リンゴ酸である。

10

【0019】

医薬的に許容可能な担体は、本明細書に記載の化合物の生物学的活性を過度に阻害しない不活性成分を含んでよい。医薬的に許容可能な担体は、生体適合性であるべきであり、すなわち、非毒性、非炎症性、非免疫原性であり、対象への投与に際して他の望ましくない反応を起こさないべきである。REMINGTON, J. P., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mac K Pub. Co., 第 17 版, 1985) において説明されているものなどの、標準的な医薬製剤手法を用いることができる。非経口投与に適した医薬担体には、例えば、無菌水、生理食塩水、静菌性食塩水（約 0.9% mg/ml のベンジルアルコールを含む食塩水）、リン酸緩衝食塩水、ハanks 液、乳酸リンゲル液、及び同様のものが含まれる。硬ゼラチンまたはシクロデキストラン (cyclodextran) での被覆などの、組成物の封入方法は、当該技術分野で知られている。BAKER, CONTROLLED RELEASE OF BIOLOGICAL ACTIVE AGENTS, (John Wiley and Sons, 1986) を参照のこと。

20

【0020】

本明細書では、「有効量」という用語は、本明細書に記載の化合物の量を指し、当該量は、疾患もしくは障害の重症度、持続期間、悪化、もしくは発生の低減もしくは寛解に十分な量であるか、疾患もしくは障害の発生遅延に十分な量であるか、疾患もしくは障害の進行の遅延もしくは停止に十分な量であるか、疾患もしくは障害の退縮の誘起に十分な量であるか、疾患もしくは障害と関連する症状の再発、発症、発生、もしくは悪化の予防もしくは遅延に十分な量であるか、または別の治療の治療作用の増進もしくは改善に十分な量である。本発明の 1 つの実施形態では、疾患または障害は、増殖性障害である。対象に投与される化合物の正確な量は、投与様式、疾患または状態の型及び重症度、ならびに健康状態、年齢、性別、体重、及び薬物耐性などの対象の特性に依存することになる。例えば、増殖性の疾患または障害が対象であれば、有効量の決定は、細胞増殖の程度、重症度、及び型にも依存することになる。当業者であれば、こうした因子及び他の因子に基づいて適切な投与量を決定することが可能であろう。他の治療薬剤と同時に投与されるとき、任意の追加治療薬剤の「有効量」は、使用される薬物の型に依存することになり、これは、例えば、抗癌剤と同時に投与されるときである。適した投与量は、承認された治療薬剤で知られており、対象の状態、治療下にある状態の型、及び使用されている化合物の量に応じて、当業者が調整することができる。量がはっきりと示されていない場合は、有効量を想定すべきである。本明細書に記載の化合物の有効量の非限定例は、本明細書にて以下に提供されるものである。特定の実施形態では、本発明は、例えば、増殖性障害といった疾患もしくは障害、または 1 つもしくは複数のその症状の治療方法、管理方法、または寛解方法を提供し、当該方法は、化合物 1 では 95 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 90 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 85 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 80 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 75 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 70 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 65 mg 以下で投与される用量、化

30

40

50

化合物 1 では 60 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 55 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 50 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 45 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 40 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 35 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 30 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 25 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 20 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 15 mg 以下で投与される用量、化合物 1 では 10 mg 以下で投与される用量、または化合物 1 では 5 mg 以下で投与される用量の式 I の化合物、式 I A の化合物、または化合物 1 の、それを必要とする対象に対する投与を含む。1 つの実施形態では、化合物 1 は、1 日に 1 回投与される。別の実施形態では、化合物 1 は、1 日に 2 回投与される。

【0021】

疾患もしくは症状、または 1 つもしくは複数のその症状の治療、管理、または寛解のために、独立して与えられるとき、本明細書で使用する個々のプロテアソーム阻害剤の投与量は、個々の治療薬剤の用量と等しいか、またはそれ未満であってよい。1 つの実施形態では、組み合わせ治療での治療下にある疾患または障害は、増殖性障害である。別の実施形態では、増殖性障害は、癌である。疾患もしくは障害、または 1 つもしくは複数のその症状の治療、管理、または寛解のために現在使用される治療薬剤の推奨投与量は、当該技術分野における任意の参考文献から得ることができる。例えば、GOODMAN & GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF BASIS OF THERAPEUTICS 第 9 版 (Hardman 編, NY: McGraw-Hill (1996))、PHYSICIAN'S DESK REFERENCE 第 57 版 (Medical Economics Co., Inc., Montvale, N. J. (2003)) を参照のこと。

【0022】

本明細書では、「治療する (treat)」、「治療 (treatment)」、及び「治療 (treating)」という用語は、1 つまたは複数の治療 (例えば、本発明の化合物などの、1 つまたは複数の治療薬剤) の実施に起因する、疾患もしくは障害の悪化、重症度、及び／もしくは持続期間の低減もしくは寛解を指すか、疾患もしくは障害の発生遅延を指すか、または疾患もしくは障害の 1 つもしくは複数の症状 (好ましくは、1 つもしくは複数の識別可能な症状) の寛解を指す。「治療する」、「治療」、及び「治療」という用語は、障害または疾患を発症する危険の低減、及び疾患または障害の再発遅延または再発阻害も包含する。1 つの実施形態では、治療下にある疾患または障害は、癌などの増殖性障害である。特定の実施形態では、「治療する」、「治療」、及び「治療」という用語は、疾患または障害の、少なくとも 1 つの測定可能な物理的パラメーターの寛解を指し、当該物理的パラメーターは、腫瘍の増殖などであり、必ずしも患者によって識別可能である必要はない。他の実施形態では、「治療する」、「治療」、及び「治療」という用語は、識別可能な症状の安定化によって物理的にであるか、物理的パラメーターの安定化によって生理的にであるか、またはそれらの両方で、例えば、増殖性障害といった疾患または障害の悪化を阻害することを指す。別の実施形態では、増殖性の疾患または障害の「治療する」、「治療」、及び「治療」という用語は、腫瘍サイズもしくは癌性細胞数の低減もしくは安定化、及び／または腫瘍形成の遅延を指す。別の実施形態では、「治療する」、「治療」、及び「治療」という用語は、本明細書に記載の任意の疾患または障害に対する (遺伝的または環境的) 素因を有する患者に対する予防的な測定としての、本明細書に記載の化合物の投与も包含する。

【0023】

本明細書では、「治療薬剤」及び「治療薬剤」という用語は、例えば、増殖性障害といった疾患もしくは障害、または 1 つもしくは複数のその症状の治療に使用することができる任意の薬剤を指す。ある特定の実施形態では、「治療薬剤」という用語は、本明細書に記載の化合物を指す。ある特定の他の実施形態では、「治療薬剤」という用語は、本明細書に記載の化合物を指さない。好ましくは、治療薬剤は、例えば、増殖性障害といった疾患もしくは障害、または 1 つもしくは複数のその症状の治療に有用であることが知られて

いるか、またはその治療に使用されたことがあるか、もしくはその治療に現在使用されている薬剤である。

【0024】

本明細書では、「相乗的」という用語は、本明細書に記載の化合物と、一緒に摂取すると個々の治療の相加作用と比較して、より有効である別の治療薬剤と、の組み合わせを指す。治療の組み合わせ（例えば、治療薬剤の組み合わせ）による相乗作用によって、例えば、増殖性障害といった疾患または障害を有する対象に対する、1つもしくは複数の治療薬剤の使用投与量の低減、及び／または薬剤投与頻度の低減が可能となる。1つまたは複数の治療薬剤の利用投与量の低減、及び／または治療薬剤の投与頻度の低減が可能であることで、疾患または障害の治療における治療の効力を減少させることなく、対象に対する薬剤投与関連毒性が低減される。さらに、相乗作用は、例えば、増殖性障害といった疾患または障害の予防、管理、または治療における薬剤の効力改善をもたらし得るものである。最終的に、治療の組み合わせによる相乗作用は、いずれかの治療薬剤の単独使用と関連する有害または不必要な副作用を回避または低減し得るものである。

10

【0025】

本明細書では、「副作用」という語句は、治療薬剤の不必要かつ有害な作用を包含する。副作用は常に不必要というわけではないが、不必要な作用は、必ずしも有害というわけではない。治療薬剤に由来する有害作用は、対象に対して有害または不快または危険である可能性がある。副作用には、発熱、悪寒、嗜眠、胃腸毒性（胃及び腸の潰瘍及びびらんを含む）、嘔気、嘔吐、神経毒性、腎毒性（nephrotoxicity）、腎毒性（renal toxicity）（乳頭壊死及び間質性腎炎のような状態を含む）、肝毒性（血清中肝酵素レベルの上昇を含む）、骨髓毒性（白血球減少症、骨髓抑制、血小板減少症、及び貧血を含む）、口渇、金気、長期在胎、脱力、傾眠、疼痛（筋痛、骨痛、及び頭痛を含む）、脱毛、無力症、眩暈、錐体外路症状、アカシジア、心臓血管障害、ならびに性機能障害が含まれる。

20

【0026】

本明細書では、「組み合わせて（in combination）」という用語は、複数の治療薬剤の使用を指す。「組み合わせて」という用語の使用は、例えば、増殖性障害といった疾患または障害を有する対象に対する治療薬剤の投与順序を制限するものではない。本明細書に記載の化合物などの第1の治療薬剤は、例えば、癌などの増殖性障害といった疾患または障害を有する対象に対して、抗癌剤などの第2の治療薬剤の、投与前（例えば、5分前、15分前、30分前、45分前、1時間前、2時間前、4時間前、6時間前、12時間前、24時間前、48時間前、72時間前、96時間前、1週間前、2週間前、3週間前、4週間前、5週間前、6週間前、8週間前、もしくは12週間前）、投与と同時に、または投与後（例えば、5分後、15分後、30分後、45分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、12時間後、24時間後、48時間後、72時間後、96時間後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後、5週間後、6週間後、8週間後、もしくは12週間後）に投与することができる。1つの実施形態では、式Iの化合物、式IAの化合物、もしくは化合物1、または医薬的に許容可能なその塩、及びプロテアソーム阻害剤は、独立したスケジュールに沿って投与される。別の実施形態では、式Iの化合物、式IAの化合物、もしくは化合物1、または医薬的に許容可能なその塩、及びプロテアソーム阻害剤は、ほぼ同一であるスケジュールに沿って投与される。別の実施形態では、式Iの化合物、式IAの化合物、もしくは化合物1、または医薬的に許容可能なその塩、及びプロテアソーム阻害剤は、同一日に同時投与または逐次投与される。

30

40

【0027】

本明細書では、「治療」及び「治療」という用語は、例えば、増殖性障害といった疾患もしくは障害、または1つもしくは複数のその症状の予防、治療、管理、または寛解に使用することができる任意のプロトコール、方法、及び／または薬剤を指し得る。

【0028】

本明細書では、「プロトコール」は、投薬スケジュール及び投薬レジメンを含む。本明

50

細書では、プロトコールは、使用方法であり、治療プロトコールを含む。

【0029】

本明細書では、化合物を「実質的に」含む組成物は、組成物が、化合物を約80重量%超、より好ましくは、約90重量%超、さらにより好ましくは、約95重量%超、及び最も好ましくは約97%重量超、含むことを意味する。

【0030】

本明細書に記載の化合物は、その化学構造及び／または化学名によって定義される。化合物が、化学構造及び化学名の両方によって称され、化学構造及び化学名が不一致である場合は、化学構造が化合物の独自性を決定する。

【0031】

対象に対して（例えば、獣医学使用もしくは家畜改良の目的で非ヒト動物に対して、または臨床的使用の目的でヒトに対して）投与されるとき、本明細書に記載の化合物は、単離された形態、または単離された形態を含む医薬組成物として投与される。本明細書では、「単離された」は、本明細書に記載の化合物が、（a）好ましくは細菌培養である、植物もしくは細胞などの天然源、または（b）合成有機化学反応混合物、のいずれかに含まれる他の成分から分離されていることを意味する。好ましくは、本明細書に記載の化合物は、従来手法を介して精製される。本明細書では、「精製された」は、単離されたとき、単離物が、単離物の重量で、本明細書の化合物を少なくとも95重量%、好ましくは少なくとも98重量%含むことを意味し、当該単離物は、立体異性体の混合物としての単離物、またはジアステレオマーの純粋単離物もしくはエナンチオマーの純粋単離物としての単離物、のいずれかである。

【0032】

置換基の選択及び組み合わせは、その結果として、安定構造をもたらすもののみを企図する。そのような選択及び組み合わせは、当業者には明らかであろうし、過度の実験を伴うことなく決定し得るものである。

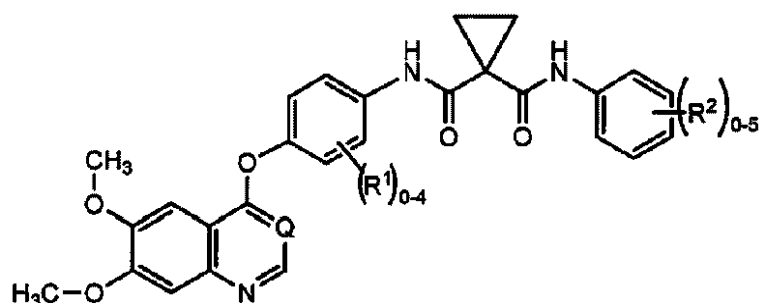
【0033】

本発明は、下記の詳細説明及び例示の実施例を参照することによって、より完全に理解することができるが、こうしたものは、本発明の非限定実施形態の例示であることを意図する。

【0034】

組み合わせにおけるC-Met阻害剤は、式Iの化合物：

【化4】



式 I

もしくは医薬的に許容可能なその塩、または式Iの化合物及び医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物であって、式中、

R¹ は、ハロであり、

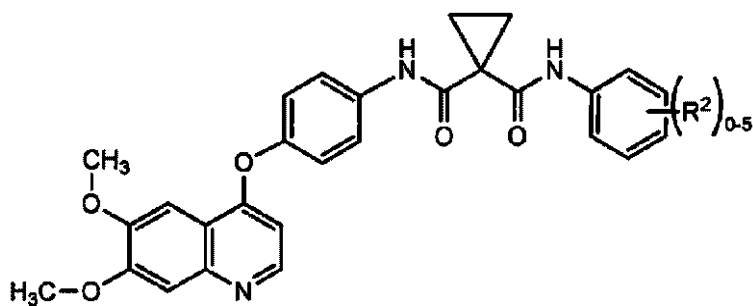
R² は、ハロであり、及び

Q は、CHまたはNである。

【0035】

別の実施形態では、式IのC-Met阻害剤は、式IA：

【化 5】



式 I A

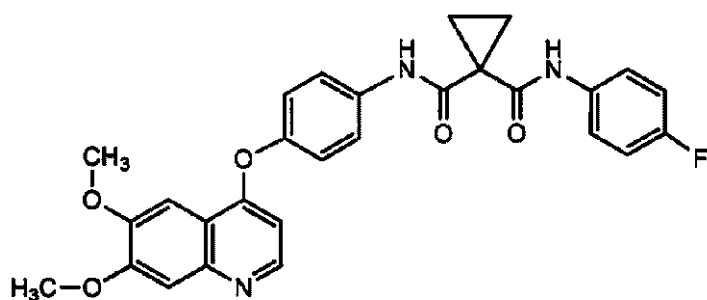
10

の化合物または医薬的に許容可能なその塩である。

【0036】

別の実施形態では、式 I の C-Met 阻害剤は、化合物 1：

【化 6】



式 I A

20

または医薬的に許容可能なその塩である。

【0037】

こうした実施形態及び他の実施形態では、式 I の化合物、式 I A の化合物、もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩は、医薬組成物として投与され、医薬組成物は、医薬的に許容可能な担体、添加剤、または希釈剤をさらに含む。特定の実施形態では、式 I の化合物は、化合物 1 である。

30

【0038】

本明細書に記載の式 I の化合物または化合物 1 は、示されている化合物、ならびに個々の異性体及び異性体の混合物、の両方を含む。それぞれの実例では、式 I の化合物には、示されている化合物の、医薬的に許容可能な塩、水和物、及び／または溶媒和物、ならびに任意の個々の異性体またはその異性体の混合物が含まれる。

【0039】

他の実施形態では、式 I の化合物または化合物 1 は、リング酸塩であり得る。式 I の化合物のリング酸塩及び化合物 1 のリング酸塩は、PCT/US 2010/021194 及び米国特許出願第 61/325095 号において開示されており、それらのそれぞれの内容全体が、参照によって本明細書に組み込まれる。

40

【0040】

他の実施形態では、式 I の化合物は、リング酸塩であり得る。

【0041】

他の実施形態では、式 I の化合物は、(D) - リング酸塩であり得る。

【0042】

他の実施形態では、式 I の化合物は、(L) - リング酸塩であり得る。

【0043】

他の実施形態では、式 I A の化合物は、リング酸塩であり得る。

【0044】

他の実施形態では、式 I A の化合物は、(D) - リング酸塩であり得る。

50

【0045】

他の実施形態では、式 I A の化合物は、(L)ーリング酸塩であり得る。

【0046】

他の実施形態では、化合物 1 は、リング酸塩であり得る。

【0047】

他の実施形態では、化合物 1 は、(D)ーリング酸塩であり得る。

【0048】

他の実施形態では、化合物 1 は、(L)ーリング酸塩であり得る。

【0049】

別の実施形態では、化合物 1 のリング酸塩は、(L) リング酸塩及び／または (D) リング酸塩の結晶 N-2 形態または結晶 N-1 形態にある。他の実施形態では、化合物 1 は、リング酸塩形態の混合物である。結晶エナンチオマーの特性には、化合物 1 のリング酸塩の N-1 結晶形態及び／または N-2 結晶形態が含まれる。そのような形態を作成する方法及び特徴づける方法は、PCT/US 10/21194 において完全に説明されており、当該文献は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0050】

1 つの実施形態では、式 I の化合物、式 I A の化合物、または化合物 1 は、プロテアソーム阻害剤と同時に（同一の時間に）または逐次（順々に）投与される。さらなる実施形態では、化合物 1 及びプロテアソーム阻害剤は、1 日に 1 回投与される。さらなる実施形態では、化合物 1 及びプロテアソーム阻害剤の投与には、投与前の約 2 時間及び投与後の約 1 時間の絶食（すなわち、食事摂取なし）が伴う。

20

【0051】

別の実施形態では、化合物 1 または医薬的に許容可能なその塩は、遊離塩基またはリング酸塩として、1 日に 1 回、錠剤またはカプセルとして経口的に投与される。

【0052】

式 I の化合物、式 I A の化合物、または化合物 1、及びプロテアソーム阻害剤の投与量は、変化することになる。

【0053】

こうした実施形態及び他の実施形態では、化合物 1 は、その遊離塩基またはリング酸塩として、1 日に 1 回、錠剤またはカプセルとして経口的に投与される。さらなる実施形態では、化合物 1 は、Lーリング酸塩として投与される。さらなる実施形態では、

30

- ・ 100 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 95 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 90 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 85 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 80 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 75 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 70 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 65 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 60 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 55 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 50 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 45 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 40 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 35 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 30 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 25 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 20 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 15 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、
- ・ 10 mg 以下の化合物 1 が投与されるか、または

40

50

・ 5 m g 以下の化合物 1 が投与される。

【 0 0 5 4 】

別の実施形態では、化合物 1 は、リンゴ酸塩として、1 日に 1 回、以下の表に示す錠剤として経口的に投与される。

【表 1】

成分	(% w/w)
化合物 1	3 1 . 6 8
結晶セルロース	3 8 . 8 5
ラクトース無水物	1 9 . 4 2
ヒドロキシプロピルセルロース	3 . 0 0
クロスカルメロースナトリウム	3 . 0 0
粒内合計	9 5 . 9 5
コロイド状二酸化ケイ素	0 . 3 0
クロスカルメロースナトリウム	3 . 0 0
ステアリン酸マグネシウム	0 . 7 5
合計	1 0 0 . 0 0

10

【 0 0 5 5 】

別の実施形態では、化合物 1 は、リンゴ酸塩として、1 日に 1 回、以下の表に示す錠剤として経口的に投与される。

【表 2】

成分	(% w/w)
化合物 1	2 5 . 0 – 3 3 . 3
結晶セルロース	q . s
ヒドロキシプロピルセルロース	3
ポロクサマー	0 ~ 3
クロスカルメロースナトリウム	6 . 0
コロイド状二酸化ケイ素	0 . 5
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5 ~ 1 . 0
合計	1 0 0

30

【 0 0 5 6 】

別の実施形態では、化合物 1 は、リンゴ酸塩として、1 日に 1 回、以下の表に示す錠剤として経口的に投与される。

【表 3】

成分	理論含量 (m g / 単位用量)
化合物 1	1 0 0 . 0
結晶セルロース PH-1 0 2	1 5 5 . 4
ラクトース無水物 6 0 M	7 7 . 7
ヒドロキシプロピルセルロース、E X F	1 2 . 0
クロスカルメロースナトリウム	2 4
コロイド状二酸化ケイ素	1 . 2
ステアリン酸マグネシウム (非ウシ)	3 . 0
オパドライ黄色 (O p a d r y Y e l l o w)	1 6 . 0
合計	4 1 6

10

【0 0 5 7】

別の実施形態では、化合物 1 は、リンゴ酸塩として、1 日に 1 回、以下の表に示す錠剤として経口的に投与される。

【表 4】

成分	機能	% w / w
カボザンチニブ薬物物質 (遊離塩基として 2 5 % の薬物負荷)	活性成分	3 1 . 7
結晶セルロース (アビスル (A v i c e l) PH-1 0 2)	充填剤	3 8 . 9
ラクトース無水物 (6 0 M)	充填剤	1 9 . 4
ヒドロキシプロピルセルロース (E X F)	結合剤	3 . 0
クロスカルメロースナトリウム (A c - D i - S o l)	崩壊剤	6 . 0
コロイド状二酸化ケイ素	滑剤	0 . 3
ステアリン酸マグネシウム	潤滑剤	0 . 7 5
下記のものを含むオパドライ黄色フィルム被覆 (O p a d r y Y e l l o w F i l m C o a t i n g)		
－ H P M C 2 9 1 0 / ヒプロメロース 6 c p		
－ 二酸化チタン		
－ トリアセチン	フィルム被覆剤	4 . 0 0
－ 黄色酸化鉄		

20

30

【0 0 5 8】

別の実施形態では、化合物 1 は、リンゴ酸塩として、1 日に 1 回、以下の表の内の 1 つに示されるカプセルとして経口的に投与される。

【表 5】

成分	% w / w
化合物 1 の L-リンゴ酸塩（遊離塩基として 10 % の薬物負荷）	12.67
MCC	51.52
ラクトース	25.76
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0
クロスカルメロースナトリウム	6.0
コロイド状二酸化ケイ素	0.3
ステアリン酸マグネシウム	0.75
合計	100

10

【表 6】

成分	mg / 単位用量
化合物 1 の L-リンゴ酸塩（遊離塩基として 10 % の薬物負荷）	25
ケイ化微結晶セルロース	196.75
クロスカルメロースナトリウム	12.5
デンプングリコール酸ナトリウム	12.5
フュームドシリカ	0.75
ステアリン酸	2.5
合計充填重量	250

20

【表 7】

成分	mg / 単位用量
化合物 1 の L-リンゴ酸塩（遊離塩基として 50 % の薬物負荷）	100
ケイ化微結晶セルロース	75.40
クロスカルメロースナトリウム	10.00
デンプングリコール酸ナトリウム	10.00
フュームドシリカ	0.6
ステアリン酸	4.0
合計充填重量	200

30

40

【表 8】

	m g / 単位用量
成分	5 0 m g
化合物 1 の L - リンゴ酸塩（遊離塩基として 1 0 % の薬物負荷）	6 3 . 3 5
微結晶セルロース	9 5 . 3 9
クロスカルメロースナトリウム	9 . 0 5
デンプングリコール酸ナトリウム	9 . 0 5
フュームドシリカ	0 . 5 4
ステアリン酸	3 . 6 2
合計充填重量	1 8 1 . 0 0

10

【表 9】

	m g / 単位用量
成分	6 0 m g
化合物 1 の L - リンゴ酸塩	7 3 . 9 5
微結晶セルロース	1 1 4 . 3 6
クロスカルメロースナトリウム	1 0 . 8 5
デンプングリコール酸ナトリウム	1 0 . 8 5
フュームドシリカ	0 . 6 5
ステアリン酸	4 . 3 4
合計充填重量	2 1 7 . 0 0

20

【0 0 5 9】

上に示した製剤のいずれも、化合物 1 の所望用量に応じて調整することができる。したがって、それぞれの製剤成分の量を比例的に調整して、上記段落に示したように、化合物 1 を様々な量で含む錠剤製剤を提供することができる。別の実施形態では、製剤は、2 0

30

【0 0 6 0】

1 つの実施形態では、組み合わせは、式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、及びプロテアソーム阻害剤との両方を含む医薬組成物または単一の単位投与量形態を含む。本明細書に記載の医薬的な組み合わせ及び投与量形態は、2 つの活性成分を相対量で含み、癌などの増殖性障害を治療するために、所与の医薬的な組み合わせまたは投与量形態を使用することができるような方法で製剤化される。他の実施形態では、式 I の化合物または式 I A の化合物または化合物 1、及びプロテアソーム阻害剤は、投薬スケジュール、好ましい投与経路、及び 2 つの阻害剤に利用可能な製剤に応じて、個々または別々の医薬組成物であってよい。任意選択で、こうした実施形態では、1 つまたは複数の追加治療薬剤を含むこともできる。

40

【0 0 6 1】

本明細書に記載の医薬的な組み合わせは、その意図する投与経路と適合するように製剤化される。投与経路の例には、非経口投与が含まれ、例えば、静脈内投与、皮内投与、皮下投与、経口投与、鼻腔内投与（例えば、吸入）、経皮投与（局所（t o p i c a l））、経粘膜投与、及び直腸投与である。特定の実施形態では、組み合わせは、ヒトに対する静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、経口投与、鼻腔内投与、または局所投与に適した医薬組成物として、日常の手順に従って製剤化される。1 つの実施形態では、組み合わせは、ヒトに対する皮下投与に向けて、日常の手順に従って製剤化される。

【0 0 6 2】

50

特定の実施形態では、本明細書に記載の組み合わせ治療は、1つまたは複数の化合物を含むと共に、当該化合物と同一の作用機構を有した他の治療を少なくとも1つ含む。別の特定の実施形態では、本明細書に記載の組み合わせ治療は、本明細書に記載の1つまたは複数の化合物を含むと共に、当該化合物とは異なる作用機構を有した他の治療を少なくとも1つ含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の組み合わせ治療は、相加作用または相乗作用を有するように、プロテアソーム阻害剤と共に機能することによって、式Iの化合物もしくは式IAの化合物もしくは化合物1、または本明細書に記載の医薬的に許容可能なその塩の治療作用を改善する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の組み合わせ治療は、治療に関連する副作用を低減する。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の組み合わせ治療は、1つまたは複数の治療の有効投与量を低減する。

10

【0063】

特定の実施形態では、癌、または1つもしくは複数のその症状の予防、治療、管理、または寛解のために、好ましくはヒトである対象に対して、式Iの化合物もしくは式IAの化合物もしくは化合物1、または医薬的に許容可能なその塩を含む組み合わせが投与される。本明細書に記載の医薬的な組み合わせは、癌の治療または寛解に、使用されているか、使用されたことがあるか、または有用であることが知られている1つまたは複数の他の薬剤も本発明に従って含んでもよく、当該癌は、具体的には、結腸直腸癌、結腸癌、頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、腎細胞癌、膀胱癌、卵巣癌、腹膜癌、直腸癌、腎癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、肝細胞癌、胃癌、扁平上皮癌、子宮頸癌、子宮癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、消化管間質腫瘍（GIST）、固形腫瘍、血液腫瘍、または多発性骨髄腫である。本明細書に記載の医薬的な組み合わせは、1つまたは複数の添加剤を含む医薬組成物及び投与量形態を利用するものである。適した添加剤は、薬学の当業者によく知られている。

20

【0064】

本発明は、対象における増殖性障害の治療方法も提供し、当該方法は、対象に対する、式Iの化合物、式IAの化合物、もしくは化合物1、または医薬的に許容可能なその塩と、本明細書に記載されているようなプロテアソーム阻害剤と、の有効量である組み合わせの投与を含む。1つの実施形態では、増殖性障害は、癌である。この実施形態の1つの態様では、癌は、結腸直腸癌、結腸癌、頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、腎細胞癌、膀胱癌、卵巣癌、腹膜癌、直腸癌、腎癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、肝細胞癌、胃癌、扁平上皮癌、子宮頸癌、子宮癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、消化管間質腫瘍（GIST）、または多発性骨髄腫である。この実施形態の別の態様では、癌は、非小細胞肺癌、結腸癌、頭頸部癌、固形腫瘍、血液腫瘍、または多発性骨髄腫である。

30

【0065】

平滑筋細胞増殖は、脈管構造における細胞の過剰増殖を含み、例えば、内膜平滑筋細胞過形成（intimal smooth muscle cell hyperplasia）、再狭窄、及び血管閉塞、具体的には、生物学的または機械的に媒介される血管損傷後の狭窄であり、当該血管損傷は、例えば、血管形成術と関連する血管損傷である。さらに、内膜平滑筋細胞過形成には、例えば、胆管閉塞といった、脈管構造以外の平滑筋における過形成、喘息を有する患者における肺の気管支気道における過形成、間質性腎線維症を有する患者の腎臓における過形成、及び同様のものが含まれ得る。

40

【0066】

1つの実施形態では、開示の方法は、多発性骨髄腫などの非固形腫瘍を有する対象の治療に有効であると考えられる。別の実施形態では、開示の方法は、例えば、ジャーカット（Jurkat）細胞株及びCEM細胞株によって例示されるようなT細胞白血病、例えば、SB細胞株によって例示されるようなB細胞白血病、例えば、HL-60細胞株によって例示されるような前骨髄球、例えば、MES-SA細胞株によって例示されるような子宮肉腫、例えば、THP-1（急性）細胞株によって例示されるような単球性白血病、及び例えば、U937細胞株によって例示されるようなリンパ腫に対して有効であると考えられる。

50

【0067】

開示の方法のいくつかは、有する癌が、「薬物耐性」または「多剤耐性」を獲得している対象の治療にも有効であり得る。抗癌剤が初期には奏功する癌は、当該癌を有する対象の治療に抗癌剤がもはや有効ではなくなると、抗癌剤に対する耐性を獲得している。例えば、多くの腫瘍では、サイズが減少するか、または寛解にさえ向かうことによって、抗癌剤での治療が初期には奏功することになるが、結果として、当該薬物に対する耐性が生じるだけである。「薬物耐性」腫瘍は、表面上寛解に向かった後、抗癌剤の投与量を増やして投与したにも関わらず、それが増殖再開及び／または再出現することによって特徴づけられる。2つ以上の抗癌剤に対する耐性が生じた癌は、「多剤耐性」と呼ばれる。例えば、3つ以上の抗癌剤、しばしば5つ以上の抗癌剤、及び時には10剤以上の抗癌剤に対して、癌が耐性を獲得することは一般的なことである。

10

【0068】

増殖性疾患及び癌を治療するために、他の抗増殖性治療または抗癌治療を、本明細書に記載の化合物と組み合わせる。本明細書に記載の抗癌剤と組み合わせる使用し得る他の治療または抗癌剤には、手術、放射線療法（ガンマ線照射、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、陽子線療法（proton therapy）、密封小線源療法、及び非密封小線源療法（systemic radioactive isotope）を含む）、内分泌療法、生体応答調節剤（インターフェロン、インターロイキン、及び腫瘍壊死因子（TNF）を含む）、温熱療法及び寒冷療法、任意の有害作用を減弱する薬剤（例えば、制吐薬）、ならびに他の承認化学療法剤が含まれる。

20

【0069】

本明細書に記載の組み合わせ治療の治療薬剤は、逐次または同時に投与することができる。1つの実施形態では、式Iの化合物もしくは式IAの化合物もしくは化合物1、または医薬的に許容可能なその塩と、プロテアソーム阻害剤と、の投与は、同時に実施される。別の実施形態では、式Iの化合物もしくは式IAの化合物もしくは化合物1、または医薬的に許容可能なその塩と、プロテアソーム阻害剤と、の投与は、別々に実施される。別の実施形態では、式Iの化合物もしくは式IAの化合物もしくは化合物1と、プロテアソーム阻害剤と、の投与は、逐次実施される。1つの実施形態では、式Iの化合物もしくは式IAの化合物もしくは化合物1、または医薬的に許容可能なその塩と、プロテアソーム阻害剤と、の投与は、癌が治癒または安定化または改善するまで実施される。

30

【0070】

1つの特定の実施形態では、本発明の方法は、癌、または1つもしくは複数のその症状の治療、管理、または寛解を含み、当該方法は、それを必要とする対象に対する、式Iの化合物もしくは式IAの化合物もしくは化合物1、または医薬的に許容可能なその塩と、プロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、当該プロテアソーム阻害剤は、エピガロカテキン-3-ガレート、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、オプロゾミブ、イキサゾミブ、マリゾミブ、またはデランゾミブなどであり、癌は、結腸直腸癌、結腸癌、頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、腎細胞癌、膀胱癌、卵巣癌、腹膜癌、直腸癌、腎癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、肝細胞癌、胃癌、扁平上皮癌、子宮頸癌、子宮癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、消化管間質腫瘍（GIST）、固形腫瘍、血液腫瘍、または多発性骨髄腫からなる群から選択される。

40

【0071】

別の実施形態では、癌を有する対象の治療方法は、対象に対する、有効量の式Iの化合物もしくは式IAの化合物もしくは化合物1、または医薬的に許容可能なその塩と、有効量のプロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、プロテアソーム阻害剤は、エピガロカテキン-3-ガレート、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、オプロゾミブ、イキサゾミブ、マリゾミブ、またはデランゾミブからなる群から選択される。1つの実施形態では、癌は、乳癌、結腸直腸癌、結腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、固形癌、血液癌、または多発性骨髄腫である。1つの実施形態では、式Iの化合物または式IAの化合物または化合物1の投与量は、約100mg～約5mgである。1つの実

50

施形態では、式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩は、化合物 1 では約 100 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 95 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 90 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 85 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 80 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 75 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 70 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 65 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 60 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 55 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 50 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 45 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 40 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 35 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 30 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 25 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 20 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 15 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 10 mg 以下である投与量で投与されるか、または化合物 1 では 5 mg 以下である投与量で投与される。1つの実施形態では、化合物 1 は、1日に1回投与される。別の実施形態では、化合物 1 は、1日に2回投与される。

10

【0072】

別の実施形態では、癌を有する対象の治療方法は、対象に対する、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、有効量のプロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、プロテアソーム阻害剤は、エ

ピガロカテキン-3-ガレートである。1つの実施形態では、癌は、乳癌、結腸直腸癌、結腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、固形癌、血液癌、または多発性骨髄腫である。1つの実施形態では、式 I の化合物または式 I A の化合物または化合物 1 の投与量は、約 100 mg ~ 約 5 mg である。1つの実施形態では、式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩は、化合物 1 では約 100 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 95 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 90 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 85 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 80 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 75 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 70 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 65 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 60 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 55 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 50 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 45 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 40 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 35 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 30 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 25 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 20 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 15 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 10 mg 以下である投与量で投与されるか、または化合物 1 では 5 mg 以下である投与量で投与される。1つの実施形態では、化合物 1 は、1日に1回投与される。別の実施形態では、化合物 1 は、1日に2回投与される。

20

30

【0073】

別の実施形態では、癌を有する対象の治療方法は、対象に対する、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、有効量のプロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、プロテアソーム阻害剤は、サリノスポラミド A である。1つの実施形態では、癌は、乳癌、結腸直腸癌、結腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、固形癌、血液癌、または多発性骨髄腫である。1つの実施形態では、式 I の化合物または式 I A の化合物または化合物 1 の投与量は、約 100 mg ~ 約 5 mg である。1つの実施形態では、式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩は、化合物 1 では約 100 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 95 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 90 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 85 mg 以下である投与量で投与され

40

50

るか、化合物 1 では 80 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 75 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 70 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 65 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 60 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 55 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 50 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 45 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 40 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 35 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 30 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 25 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 20 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 15 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 10 mg 以下である投与量で投与されるか、または化合物 1 では 5 mg 以下である投与量で投与される。1つの実施形態では、化合物 1 は、1日に1回投与される。別の実施形態では、化合物 1 は、1日に2回投与される。

10

【0074】

別の実施形態では、癌を有する対象の治療方法は、対象に対する、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、有効量のプロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブからなる群から選択される。1つの実施形態では、癌は、乳癌、結腸直腸癌、結腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、固形癌、血液癌、または多発性骨髄腫である。1つの実施形態では、式 I の化合物または式 I A の化合物または化合物 1 の投与量は、約 100 mg ～ 約 5 mg である。1つの実施形態では、式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩は、化合物 1 では約 100 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 95 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 90 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 85 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 80 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 75 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 70 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 65 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 60 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 55 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 50 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 45 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 40 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 35 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 30 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 25 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 20 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 15 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 10 mg 以下である投与量で投与されるか、または化合物 1 では 5 mg 以下である投与量で投与される。1つの実施形態では、化合物 1 は、1日に1回投与される。別の実施形態では、化合物 1 は、1日に2回投与される。

20

30

【0075】

別の実施形態では、癌を有する対象の治療方法は、対象に対する、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、有効量のプロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブである。1つの実施形態では、癌は、乳癌、結腸直腸癌、結腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、固形癌、血液癌、または多発性骨髄腫である。1つの実施形態では、式 I の化合物または式 I A の化合物または化合物 1 の投与量は、約 100 mg ～ 約 5 mg である。1つの実施形態では、式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩は、化合物 1 では約 100 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 95 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 90 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 85 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 80 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 75 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 70 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 65 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 60 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 55 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 50 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 45 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 40 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 35 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 30 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 25 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 20 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 15 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 10 mg 以下である投与量で投与されるか、または化合物 1 では 5 mg 以下である投与量で投与される。1つの実施形態では、化合物 1 は、1日に1回投与される。別の実施形態では、化合物 1 は、1日に2回投与される。

40

50

与量で投与されるか、化合物 1 では 55 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 50 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 45 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 40 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 35 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 30 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 25 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 20 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 15 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 10 mg 以下である投与量で投与されるか、または化合物 1 では 5 mg 以下である投与量で投与される。1つの実施形態では、化合物 1 は、1日に1回投与される。別の実施形態では、化合物 1 は、1日に2回投与される。

【0076】

別の実施形態では、癌を有する対象の治療方法は、対象に対する、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、有効量のプロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、プロテアソーム阻害剤は、オプロゾミブである。1つの実施形態では、癌は、乳癌、結腸直腸癌、結腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、固形癌、血液癌、または多発性骨髄腫である。1つの実施形態では、式 I の化合物または式 I A の化合物または化合物 1 の投与量は、約 100 mg ～ 約 5 mg である。1つの実施形態では、式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩は、化合物 1 では約 100 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 95 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 90 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 85 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 80 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 75 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 70 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 65 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 60 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 55 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 50 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 45 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 40 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 35 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 30 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 25 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 20 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 15 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 10 mg 以下である投与量で投与されるか、または化合物 1 では 5 mg 以下である投与量で投与される。1つの実施形態では、化合物 1 は、1日に1回投与される。別の実施形態では、化合物 1 は、1日に2回投与される。

【0077】

別の実施形態では、癌を有する対象の治療方法は、対象に対する、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、有効量のプロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、プロテアソーム阻害剤は、イキサゾミブである。1つの実施形態では、癌は、乳癌、結腸直腸癌、結腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、固形癌、血液癌、または多発性骨髄腫である。1つの実施形態では、式 I の化合物または式 I A の化合物または化合物 1 の投与量は、約 100 mg ～ 約 5 mg である。1つの実施形態では、式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩は、化合物 1 では約 100 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 95 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 90 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 85 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 80 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 75 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 70 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 65 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 60 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 55 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 50 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 45 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 40 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 35 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 30 mg 以下である投与量で投

与されるか、化合物 1 では 25 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 20 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 15 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 10 mg 以下である投与量で投与されるか、または化合物 1 では 5 mg 以下である投与量で投与される。1 つの実施形態では、化合物 1 は、1 日に 1 回投与される。別の実施形態では、化合物 1 は、1 日に 2 回投与される。

【0078】

別の実施形態では、癌を有する対象の治療方法は、対象に対する、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、有効量のプロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、プロテアソーム阻害剤は、マリゾミブである。1 つの実施形態では、癌は、乳癌、結腸直腸癌、結腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、固形癌、血液癌、または多発性骨髄腫である。1 つの実施形態では、式 I の化合物または式 I A の化合物または化合物 1 の投与量は、約 100 mg ～ 約 5 mg である。1 つの実施形態では、式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩は、化合物 1 では約 100 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 95 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 90 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 85 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 80 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 75 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 70 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 65 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 60 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 55 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 50 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 45 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 40 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 35 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 30 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 25 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 20 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 15 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 10 mg 以下である投与量で投与されるか、または化合物 1 では 5 mg 以下である投与量で投与される。1 つの実施形態では、化合物 1 は、1 日に 1 回投与される。別の実施形態では、化合物 1 は、1 日に 2 回投与される。

【0079】

別の実施形態では、癌を有する対象の治療方法は、対象に対する、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、有効量のプロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、プロテアソーム阻害剤は、デランゾミブである。1 つの実施形態では、癌は、乳癌、結腸直腸癌、結腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、固形癌、血液癌、または多発性骨髄腫である。1 つの実施形態では、式 I の化合物または式 I A の化合物または化合物 1 の投与量は、約 100 mg ～ 約 5 mg である。1 つの実施形態では、式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩は、化合物 1 では約 100 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 95 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 90 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 85 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 80 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 75 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 70 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 65 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 60 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 55 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 50 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 45 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 40 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 35 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 30 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 25 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 20 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 15 mg 以下である投与量で投与されるか、化合物 1 では 10 mg 以下である投与量で投与されるか、または化合物 1 では 5 mg 以下である投与量で投与される。1 つの実施形態では、化合物 1 は、1 日に 1 回投与

される。別の実施形態では、化合物 1 は、1 日に 2 回投与される。

【0080】

さらに別の実施形態では、癌を有し、化学療法剤での治療下またはそれでの治療経験がある対象の治療方法は、対象に対する、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、プロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、プロテアソーム阻害剤は、エピガロカテキン-3-ガレート、サリノスポラミド A、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、オプロゾミブ、イキサゾミブ、マリゾミブ、またはデランゾミブからなる群から選択される。

【0081】

1 つの実施形態では、癌を有し、化学療法剤での治療下またはそれでの治療経験がある対象の治療方法は、対象に対する、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、プロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、プロテアソーム阻害剤は、エピガロカテキン-3-ガレート、サリノスポラミド A、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、オプロゾミブ、イキサゾミブ、マリゾミブ、またはデランゾミブからなる群から選択され、癌は、結腸直腸癌、結腸癌、頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、腎細胞癌、膀胱癌、卵巣癌、腹膜癌、直腸癌、腎癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、肝細胞癌、胃癌、扁平上皮癌、子宮頸癌、子宮癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、消化管間質腫瘍 (GIST)、固形腫瘍、血液腫瘍、または多発性骨髄腫からなる群から選択される。

【0082】

1 つの実施形態では、癌を有する対象の治療方法は、対象が他の治療に対して抵抗性であることが判明したが、もはやこうした治療は実施されていないという状況下での方法を含み、当該方法は、対象に対する、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、プロテアソーム阻害剤と、を組み合わせた投与を含み、プロテアソーム阻害剤は、エピガロカテキン-3-ガレート、サリノスポラミド A、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、オプロゾミブ、イキサゾミブ、マリゾミブ、またはデランゾミブからなる群から選択され、癌は、結腸直腸癌、結腸癌、頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、腎細胞癌、膀胱癌、卵巣癌、腹膜癌、直腸癌、腎癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、肝細胞癌、胃癌、扁平上皮癌、子宮頸癌、子宮癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、消化管間質腫瘍 (GIST)、固形腫瘍、血液腫瘍、または多発性骨髄腫からなる群から選択される。

【0083】

別の実施形態では、方法は、多発性骨髄腫を有する対象の治療も含み、当該方法は、対象に対する、有効量のプロテアソーム阻害剤と、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、の投与を含む。1 つの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブである。1 つの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。

【0084】

1 つの実施形態では、方法は、再発したか、または難治性である多発性骨髄腫を有する対象の治療を含み、当該方法は、対象に対する、有効量のプロテアソーム阻害剤と、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、の投与を含む。1 つの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブである。1 つの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。

【0085】

1 つのさらなる実施形態では、方法は、癌細胞または腫瘍細胞の増殖阻害を含み、当該方法は、(a) 細胞と、有効量の式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、の接触段階、及び (b) 有効量のプロテアソーム阻害剤に対する、細胞の曝露段階であって、プロテアソーム阻害剤が、エピガロカテキン-3-ガレート、サリノスポラミド A、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、オプロゾミブ、イキサゾミブ、マリゾミブ、またはデランゾミブからなる群から選択される曝露段階、

を含む。1つの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブである。別の実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。

【0086】

異なる癌に向けて、異なる治療的有効量の適用が可能であり得、このことは、当業者であれば容易に理解するであろう。同様に、そのような癌の予防、管理、治療、または寛解に十分であるが、式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と関連した有害作用の誘起には至らない量であるか、またはその低減に十分である量も、上記の投与量及び用量頻度のスケジュールに包含される。さらに、本明細書に記載の式 I の化合物、式 I A の化合物、または化合物 1 が、複数回の投与量で患者に対して投与されるとき、すべての投与量が同一である必要はない。例えば、患者に対して投与される投与量は、化合物の予防作用もしくは治療作用を改善するために増加させるか、または特定患者に生じる 1 つまたは複数の副作用を低減するために減少させてよい。

10

【0087】

ある特定の実施形態では、式 I の化合物もしくは式 I A の化合物もしくは化合物 1、または医薬的に許容可能なその塩と、プロテアソーム阻害剤と、が組み合わせて投与されるとき、治療は、5 分未満の間隔、30 分未満の間隔、1 時間の間隔、約 1 時間の間隔、約 1 ～ 約 2 時間の間隔、約 2 時間～約 3 時間の間隔、約 3 時間～約 4 時間の間隔、約 4 時間～約 5 時間の間隔、約 5 時間～約 6 時間の間隔、約 6 時間～約 7 時間の間隔、約 7 時間～約 8 時間の間隔、約 8 時間～約 9 時間の間隔、約 9 時間～約 10 時間の間隔、約 10 時間～約 11 時間の間隔、約 11 時間～約 12 時間の間隔、約 12 時間～18 時間の間隔、18 時間～24 時間の間隔、24 時間～36 時間の間隔、36 時間～48 時間の間隔、48 時間～52 時間の間隔、52 時間～60 時間の間隔、60 時間～72 時間の間隔、72 時間～84 時間の間隔、84 時間～96 時間の間隔、または 96 時間～120 時間の間隔、を空けて実施される。1つの実施形態では、同一の患者診療内で、2つ以上の治療が実施される。

20

【0088】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の 1 つまたは複数の化合物、及び 1 つまたは複数の他の治療（例えば、治療薬剤）が循環的に実施される。循環治療は、一定期間の第 1 治療（例えば、第 1 の予防薬剤または治療薬剤）の実施、その後続く一定期間の第 2 治療（例えば、第 2 の予防薬剤または治療薬剤）の実施、その後続く一定期間の第 3 治療（例えば、第 3 の予防薬剤または治療薬剤）の実施等を伴い、この連続実施を繰り返すものであり、これは、すなわち、薬剤の内の 1 つに対する耐性の発症低減、薬剤の内の 1 つの副作用の回避もしくは低減、及び／または治療効力の改善のための循環である。

30

【0089】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の同一化合物の投与を繰り返してよく、投与は、少なくとも 1 日、2 日、3 日、5 日、10 日、15 日、30 日、45 日、2 ヶ月、75 日、3 ヶ月、または 6 ヶ月の間隔を空けて実施されてよい。他の実施形態では、同一の予防薬剤または治療薬剤の投与が繰り返されてよく、投与は、少なくとも 1 日、2 日、3 日、5 日、10 の間隔を空けて実施されてよい。

40

【0090】

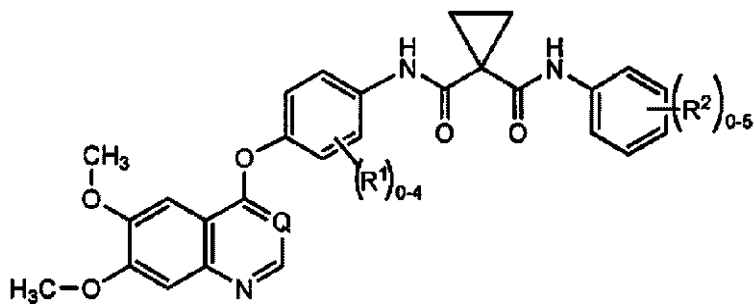
実施形態

本発明は、下記の非限定である実施形態によってさらに定義される。

【0091】

実施形態 1. プロテアソーム阻害剤と、式：

【化 7】



式 I

10

による C-Met 阻害剤もしくは医薬的に許容可能なその塩、または式 I の化合物及び医薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物と、を含む医薬的な組み合わせであって、式中、

R¹ は、ハロであり、

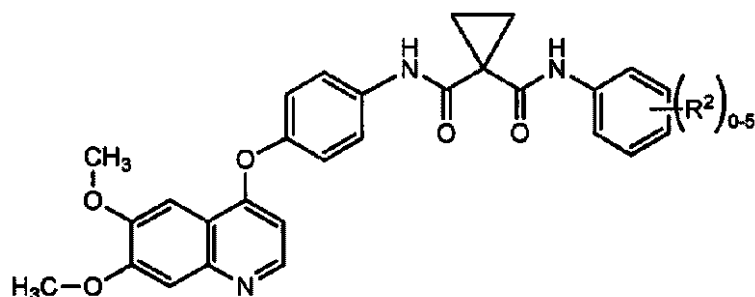
R² は、ハロであり、及び

Q は、CH または N である。

【0092】

実施形態 2. 請求項 1 の組み合わせであって、式 I の C-Met 阻害剤は、式 I A :

【化 8】



式 I A

20

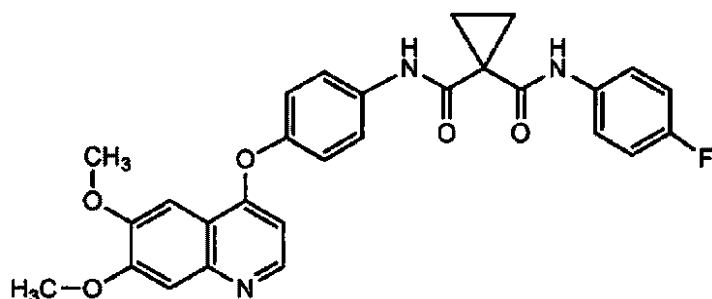
の化合物または医薬的に許容可能なその塩である。

【0093】

30

実施形態 3. 請求項 2 に記載の組み合わせであって、式 I の C-Met 阻害剤は、化合物 1 :

【化 9】



化合物 1

40

または医薬的に許容可能なその塩である。

【0094】

実施形態 4. 請求項 1 ~ 3 に記載の組み合わせであって、化合物 1 は、医薬的に許容可能な L-リンゴ酸塩、D-リンゴ酸塩、DL-リンゴ酸塩、またはそれらの混合物である。

【0095】

実施形態 5. 請求項 1 ~ 3 に記載の組み合わせであって、プロテアソーム阻害剤は、エピガロカテキン-3-ガラート、サリノスポラミド A、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、オプロゾミブ、イキサゾミブ、マリゾミブ、またはデランゾミブである。

50

【0096】

実施形態6．請求項1～3に記載の組み合わせであって、C-Met阻害剤は、化合物1または医薬的に許容可能なその塩であり、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブである。

【0097】

実施形態7．請求項1～3に記載の組み合わせであって、C-Met阻害剤は、化合物1または医薬的に許容可能なその塩であり、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。

【0098】

実施形態8．対象における増殖性障害の治療方法であって、当該方法は、対象に対する、有効量の請求項1～3に記載の化合物の投与を含む。

10

【0099】

実施形態9．請求項10に記載の方法であって、増殖性障害は、癌である。

【0100】

実施形態10．請求項11に記載の方法であって、癌は、結腸直腸癌、結腸癌、頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、腎細胞癌、膵癌、卵巣癌、腹膜癌、直腸癌、腎癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、肝細胞癌、胃癌、扁平上皮癌、子宮頸癌、子宮癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、固形腫瘍、血液腫瘍、または消化管間質腫瘍（GIST）である。

20

【0101】

実施形態11．請求項10に記載の方法であって、癌は、非小細胞肺癌、結腸癌、多発性骨髄腫、または頭頸部癌である。

【0102】

実施形態12．請求項11に記載の方法であって、癌は、多発性骨髄腫である。

【0103】

実施形態13．請求項12に記載の方法であって、多発性骨髄腫は、再発したものであるか、または難治性である。

【0104】

実施形態14．請求項10～13のいずれか1項に記載の方法であって、対象は、ヒトである。

30

【0105】

実施形態15．癌を有する対象の治療方法であって、当該方法は、対象に対する、有効量のプロテアソーム阻害剤と、有効量の化合物1または医薬的に許容可能なその塩と、の投与を含み、癌は、結腸直腸癌、結腸癌、頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、前立腺癌、腎細胞癌、膵癌、卵巣癌、腹膜癌、直腸癌、腎癌、ホジキンリンパ腫、膀胱癌、肝細胞癌、胃癌、扁平上皮癌、子宮頸癌、子宮癌、慢性リンパ性白血病、リンパ腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、固形腫瘍、血液腫瘍、または消化管間質腫瘍（GIST）である。

【0106】

実施形態16．請求項15に記載の方法であって、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブまたはカルフィルゾミブである。

40

【0107】

実施形態17．対象における癌細胞または腫瘍細胞の増殖の阻害方法であって、当該方法は、（a）細胞と、有効量の請求項1及び請求項3に定義される式Iの化合物、式IAの化合物、または化合物1と、の接触段階、及び（b）有効量のプロテアソーム阻害剤に対する、細胞の曝露段階であって、プロテアソーム阻害剤が、エピガロカテキン-3-ガラレート、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、オプロゾミブ、イキサゾミブ、マリゾミブ、またはデランゾミブからなる群から選択される曝露段階、を含む。

【0108】

実施形態18．請求項17に記載の方法であって、化合物は、化合物1または医薬的に許容可能なその塩であり、プロテアソーム阻害剤は、ボルテゾミブまたはカルフィルゾミ

50

ブである。

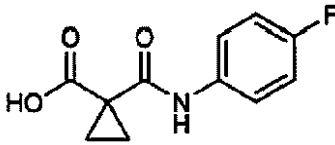
【実施例】

【0109】

化合物1の調製

1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボン酸(化合物A-1)の調製

【化10】



10

出発物質である1, 1-シクロプロパンジカルボン酸を、塩化チオニル(1.05当量)を使用し、約8倍体積量の酢酸イソプロピル中、25℃で5時間処理した。その後、得られた混合物を、酢酸イソプロピル(2倍体積量)中に4-フルオロアニリン(1.1当量)及びトリエチルアミン(1.1当量)を含む溶液で1時間にわたって処理した。生成物スラリーの反応を5NのNaOH溶液(5倍体積量)で停止してから、水相を廃棄した。有機層を0.5NのNaOH溶液(10倍体積量)で抽出し、塩基性抽出物をヘプタン(5倍体積量)で洗浄した後、30%のHCl溶液で酸性化することで、スラリーを得た。濾過することによって、化合物A-1を単離した。

20

【0110】

限定試薬として1, 1-シクロプロパンジカルボン酸を使用して、1.00kgスケールで化合物A-1を調製し、純度が99.92%(HPLC)及びアッセイでは100.3%である1.32kgの化合物A-1を得た(単離収率77%、物質収支84%)。

【0111】

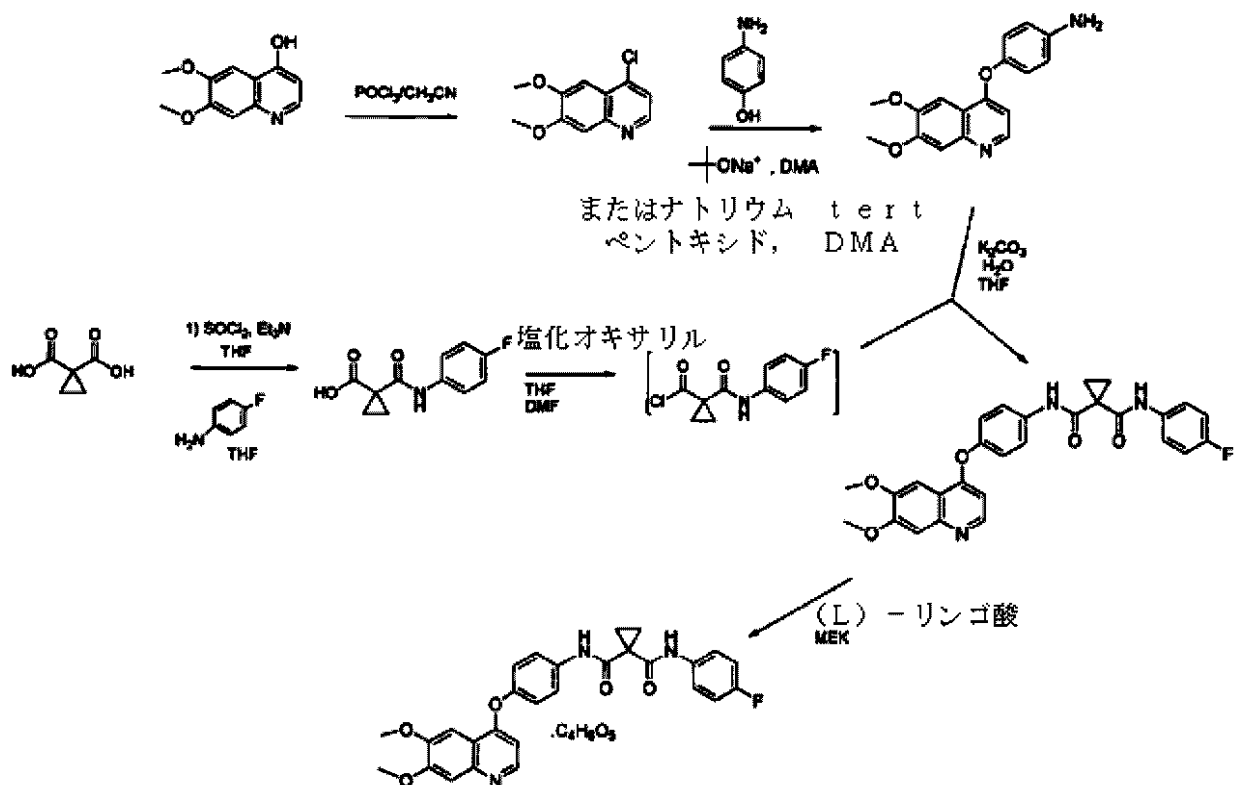
N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド(化合物1)及びその(L)-リンゴ酸塩の調製

N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド及びその(L)-リンゴ酸塩の調製に使用することができる合成経路をスキーム1に示す。

30

【化 1 1】

スキーム 1



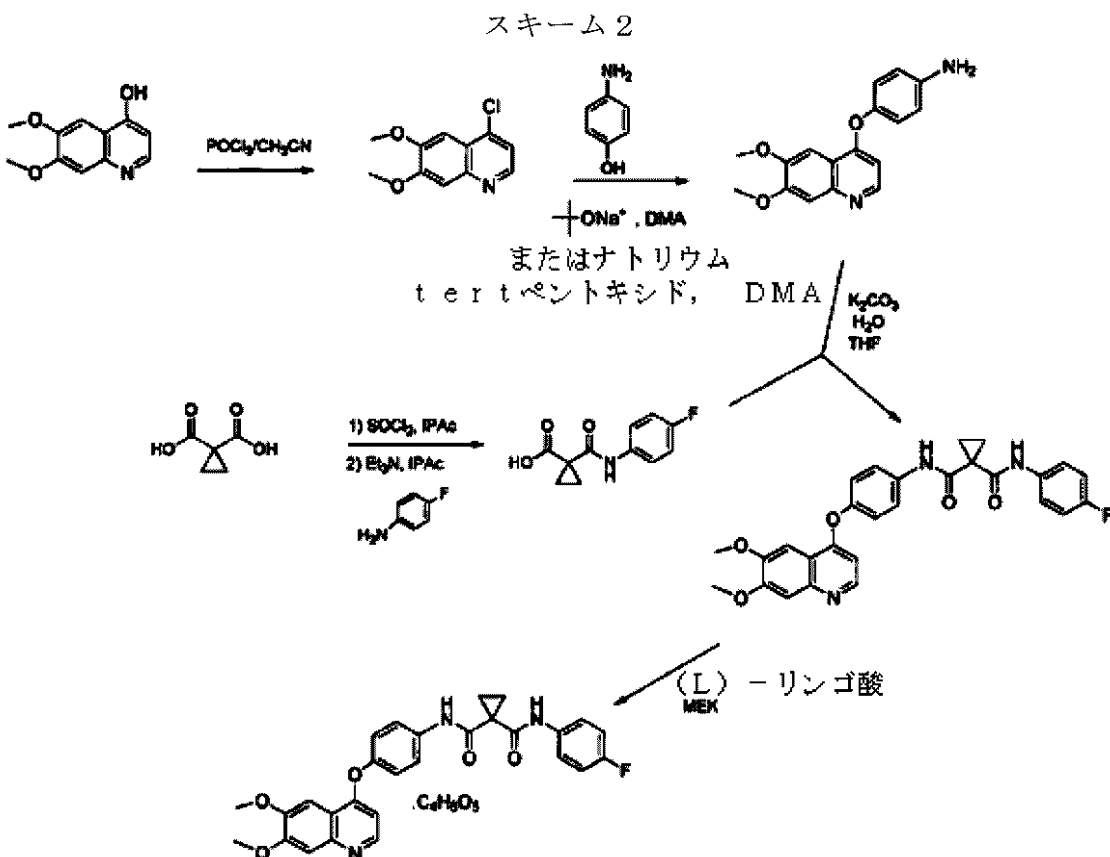
10

20

【0112】

N-(4-{[6,7-ビス(メチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)シクロプロパン-1,1-ジカルボキサミド及びその(L)-リンゴ酸塩の調製に使用することができる別の合成経路をスキーム2に示す。

【化 1 2】



10

20

【0113】

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンの調製

6,7-ジメトキシキノリン-4-オール (47.0 kg) 及びアセトニトリル (318.8 kg) を反応器に順次詰めた。得られた混合物を約 60℃ まで加熱し、オキシ塩化リン (POCl₃、130.6 kg) を添加した。POCl₃ を添加した後、反応混合物の温度を約 77℃ まで上昇させた。高速液体クロマトグラフィー [HPLC] 分析によ

って反応の進行を測定し、出発物質の残存率が 3% を下回った時点で反応完了とした (約 13 時間)。反応混合物を約 2~7℃ まで冷却した後、ジクロロメタン (DCM、482.8 kg)、26% の NH₄OH (251.3 kg)、及び水 (900 L) を含む冷却溶液へと注ぎ入れて反応を停止した。得られた混合物を約 20~25℃ まで温め、相を分離させた。有機相を AW hyflo super-cel NF (Celite、5.4 kg) 床に通して濾過し、DCM (118.9 kg) で濾過床を洗浄した。統合した有機相をブライン (282.9 kg) で洗浄してから水 (120 L) と混合した。相を分離させてから、減圧蒸留によって溶媒を除去しながら有機相を濃縮した (残存体積約 95 L)。有機相を含む反応器に DCM (686.5 kg) を詰めてから、減圧蒸留によって溶媒を除去しながら濃縮した (残存体積約 90 L)。その後、メチルトーブチルエーテル (MTBE、226.0 kg) を詰め、混合物の温度を調節して -20~-25℃ とし、2.5 時間保持することで、固体沈殿物を生じさせた。その後、当該沈殿物を濾過し、n-ヘプタン (92.0 kg) で洗浄してから窒素雰囲気下、約 25℃ で、フィルター上で乾燥させることで、表題化合物 (35.6 kg) を得た。

30

40

【0114】

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニルアミンの調製

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (35.3 kg)、ナトリウムtertブトキシド (21.4 kg)、及び DMA (167.2 kg) を含む 20~25℃ の反応器に対して、4-アミノフェノール (24.4 kg) を溶解した N,N-ジメチルアセトアミド (DMA、184.3 kg) を詰めた。その後、この混合物を 100~105℃ まで加熱し

50

、約13時間保持した。反応の進行をHPLCによって分析し、反応完了を決定（出発物質の残存率が2%未満）した後、反応器の内容物を15～20℃に冷却し、15～30℃の温度を維持する速度で水（2～7℃に予冷、587L）を負荷した。得られた固体沈殿物を濾過し、水（47L）及びDMA（89.1kg）の混合物で洗浄してから、最終的に水（214L）で洗浄した。その後、フィルター上のケーキをそのまま約25℃で乾燥することで、4-（6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニルアミンの粗生成物（湿重量59.4kg、乾燥重量41.6kg、乾燥重量は検出限界（limit of detection）に基づく計算値であり、本明細書ではこれ以後、検出限界を「LOD」と記す）。テトラヒドロフラン（THF、211.4kg）及びDMA（108.8kg）の混合物中で、4-（6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニルアミンの粗生成物を約1時間還流（約75℃）した後、0～5℃まで冷却し、約1時間そのままにした。その後、固体を濾過し、THF（147.6kg）で洗浄してから約25℃の減圧下、フィルター上で乾燥することで、4-（6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニルアミン（34.0kg）を得た。

10

20

30

40

50

【0115】

4-（6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニルアミンの代替手順による調製

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（34.8kg）、4-アミノフェノール（30.8kg）、及びナトリウムtert-ペントキシド（1.8当量）88.7kg、THF中35重量%）を反応器に詰めた後、N,N-ジメチルアセトアミド（DMA、293.3kg）を詰めた。その後、この混合物を105～115℃まで加熱し、9時間保持した。反応の進行をHPLCによって分析し、反応完了を決定（出発物質の残存率が2%未満）した後、反応器の内容物を15～25℃に冷却してから、温度を20～30℃に維持しながら、2時間かけて水（315kg）を添加した。その後、反応混合物を20～25℃でさらに1時間攪拌した。濾過によって粗生成物を回収し、88kgの水及び82.1kgのDMAの混合物で洗浄した後、175kgの水で洗浄した。生成物をフィルター上で53時間乾燥した。LODは、1%w/w未満であった。

【0116】

代替手順では、1.6当量のナトリウムtert-ペントキシドを使用し、反応温度を110～120℃まで上昇させた。さらに、冷却温度を35～40℃まで上昇させ、水の添加開始温度を35～40℃に調整し、45℃までの発熱は許容した。

【0117】

1-（4-フルオロフェニルカルバモイル）-シクロプロパンカルボニルクロリドの調製

THF（96.1kg）及びN,N-ジメチルホルムアミド（DMF、0.23kg）の混合物中に1-（4-フルオロフェニルカルバモイル）-シクロプロパンカルボン酸（22.8kg）を含む溶液に対して、バッチの温度が25℃を超えないような速度で塩化オキサリル（12.6kg）を添加した。さらに処理することなく、この溶液を次の段階に使用した。

【0118】

1-（4-フルオロフェニルカルバモイル）-シクロプロパンカルボニルクロリドの代替手順による調製

1-（4-フルオロフェニルカルバモイル）-シクロプロパンカルボン酸（35kg）、DMF（344g）、及びTHF（175kg）を反応器に詰めた。反応混合物を12～17℃に調整した後、反応混合物に19.9kgの塩化オキサリルを1時間かけて詰めた。12～17℃で反応混合物の攪拌を3～8時間継続した。さらに処理することなく、この溶液を次の段階に使用した。

【0119】

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸[4-（6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ）-フェニル]-アミド（4-フルオロフェニル）-アミドの調製

THF (245.7 kg) 及び水 (116 L) 中に 4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニルアミン化合物 (23.5 kg) 及び炭酸カリウム (31.9 kg) を含む混合物に対して、バッチの温度が 30℃を超えないような速度で、1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-シクロプロパンカルボニルクロリドを含む、上記段階の溶液を添加した。反応完了時 (約 20 分後) に、水 (653 L) を添加した。混合物を 20~25℃で約 10 時間攪拌することで、生成物の沈殿を生じさせた。濾過によって生成物を回収し、THF (68.6 kg) 及び水 (256 L) で予め調製した溶液で洗浄してから、最初に、窒素雰囲気下、約 25℃で、フィルター上で乾燥した後、減圧下、約 45℃で乾燥することにより、表題化合物 (41.0 kg、LOD に基づく計算では 38.1 kg) を得た。

10

【0120】

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸 [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド (4-フルオロフェニル)-アミドの代替手順による調製

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニルアミン (35.7 kg、1 当量) を反応器に負荷した後、THF (412.9 kg) を負荷した。反応混合物に対して、水中 (169 kg) に K_2CO_3 (48.3 kg) を含む溶液を負荷した。4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニルアミンを含む反応器に、温度を 20~30℃に維持しながら、前述の 1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-シクロプロパンカルボニルクロリドの代替手順による調製において記載した酸クロリド溶液を最低でも 2 時間かけて移した。反応混合物を 20~25℃で最低でも 3 時間攪拌した。その後、反応温度を 30~25℃に調整し、混合物を攪拌した。攪拌を停止し、混合物の相をそのまま分離させた。下の水相を除去して廃棄した。残存する上の有機相に水 (804 kg) を添加した。15~25℃で攪拌したまま最低でも 16 時間反応を継続した。

20

【0121】

沈殿した生成物を濾過し、水 (179 kg) 及び THF (157.9 kg) の混合物を 2 回に分けて使用して洗浄した。粗生成物を少なくとも 2 時間減圧下で乾燥した。その後、乾燥した生成物を THF (285.1 kg) に懸濁した。得られた懸濁液を反応容器に移し、懸濁液が透明な (溶解した) 溶液になるまで攪拌した。これには、溶液を 30~35℃まで加熱して約 30 分間保持する必要があった。その後、溶液に対して、水 (456 kg) ならびに SDAG-1 エタノール (20 kg、2 時間にわたってメタノールで変性させたエタノール) を添加した。混合物を 15~25℃で少なくとも 16 時間攪拌した。生成物を濾過し、水 (143 kg 及び 126.7 kg THF (143 kg) の混合物を 2 回に分けて使用して洗浄した。設定最大温度を 40℃として、生成物を乾燥させた。

30

【0122】

代替手順では、酸クロリド形成の間の反応温度を 10~15℃に調整した。再結晶化温度は、15~25℃から 45~50℃へと変更し、1 時間経過後に 15~25℃まで 2 時間かけて冷却した。

【0123】

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸 [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド (4-フルオロフェニル)-アミド、カボザンチニブ (L) リンゴ酸塩の調製

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸 [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド (4-フルオロフェニル)-アミド (13.3 kg)、L-リンゴ酸 (4.96 kg)、メチルエチルケトン (MEK、188.6 kg)、及び水 (37.3 kg) を反応器に詰め、混合物を加熱して約 2 時間還流 (約 74℃) した。反応器の温度を 50~55℃まで下降させてから反応器の内容物を濾過した。類似量のシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸 [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド (4-フルオロフェニル)-アミド (13.3 kg)

40

50

、L-リンド酸（4.96 kg）、MEK（198.6 kg）、及び水（37.2 kg）を使用して開始し、上記のこうした逐次段階をさらに2回繰り返した。統合した濾液を、MEK（1133.2 kg）を使用して大気圧下、約74℃で共沸的に乾燥させた（残存体積約711 L、KF<0.5% w/w）。反応器の内容物の温度を20～25℃まで下降させ、約4時間保持することで、固体沈殿物を生じさせた。当該沈殿物を濾過し、MEK（448 kg）で洗浄してから、減圧下、50℃で乾燥することで、表題化合物（45.5 kg）を得た。

【0124】

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロフェニル)-アミド、(L) リンド酸塩の代替手順による調製

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロフェニル)-アミド(47.9 kg)、L-リンド酸(17.2 kg)、メチルエチルケトン(658.2 kg)、及び水(129.1 kg)を反応器に詰めた。混合物を50～55℃で約1～3時間加熱した後、55～60℃でさらに4～5時間加熱した。混合物を、1 μmのカートリッジに通して濾過することによって清澄化した。反応器の温度を20～25℃に調整してから、ジャケットの最大温度を55℃とし、150～200 mmHgの減圧下で減圧蒸留することで、体積範囲を558～731 Lとした。

【0125】

減圧蒸留をさらに2回実施し、その際、それぞれ380 kg及び380.2 kgのメチルエチルケトンを負荷して実施した。3回目の蒸留の後、メチルエチルケトン(159.9 kg)を負荷することによって、シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロフェニル)-アミドが18 v/wとなるようにバッチ体積を調整して、全体体積を880 Lとした。メチルエチルケトン(245.7 kg)を調整することによって、減圧蒸留をさらに実施した。反応混合物を20～25℃で穏やかに攪拌しながら少なくとも24時間そのままにした。生成物を濾過してから、メチルエチルケトン(415.1 kg)を3回に分けて使用して洗浄した。ジャケットの温度設定を45℃とし、減圧下で生成物を乾燥させた。

【0126】

代替手順では、シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-アミド(4-フルオロフェニル)-アミド(48.7 kg)を含むメチルエチルケトン(673.3 kg)に対して、水(129.9 kg)にL-リンド酸(17.7 kg)を溶解した溶液を添加するように、添加順序を変更した。

【0127】

5 TGM1 マウス多発性骨髄腫モデルにおける、カボザンチニブ及びボルテゾミブでの組み合わせ治療の作用

カボザンチニブは、MET、VEGFR2、RET、ならびにTAMファミリーのキナーゼであるTYRO3、AXL、及びMERを含むチロシンキナーゼの阻害剤である。カボザンチニブは、去勢術耐性前立腺癌及び骨転移を伴う他の固形腫瘍を有する患者において臨床活性を有することが明らかとなっている。多発性骨髄腫(MM)は、2番目に多い一般的な血液系腫瘍であり、癌による死において全体の約2%を占めるものである。MMは、モノクローナルB細胞(形質細胞)腫瘍であり、骨痛、病的骨折、及び高カルシウム血症を引き起こす複数の溶骨性病変を示す臨床特徴を有するものである。MM患者においては、HGF及びVEGFの循環レベルが上方制御されており、HGF-METシグナル伝達経路による、形質細胞-骨芽細胞コミュニケーションの制御が、こうした患者における溶解性骨疾患の発症に関係づけられてきた。したがって、本研究の主要目的は、A) 同系5 TGM1 マウスMMモデルにおける骨病変及び腫瘍負荷に対するカボザンチニブ(c

10

20

30

40

50

a b o) の活性の決定 (試験 1)、及び B) 単独投与またはボルテゾミブとの組み合わせ投与の際に、こうしたマウスの全生存期間に対するカボザンチニブの影響の検討 (試験 2) である。

【0128】

試験化合物及びビヒクル。カボザンチニブ (XL184) は、粉末形態のものを Exelixis から入手する。10 mg/kg または 30 mg/kg での投与に向けて、濃度が 1 mg/ml となるように、無菌水にカボザンチニブを溶解する。投薬溶液は、投薬前の 1 時間以内に毎日調製する。未溶解の試験化合物は、デシケーターなどの乾燥環境下で環境温度または室温で保管するものとする。試験化合物は、口腔的に経管で毎日投与する。

【0129】

ボルテゾミブは、粉末形態のものを LC Laboratories (Boston, MA, USA) から入手し、EtOH に溶解する。ストック溶液は、-20℃で保管する。ボルテゾミブの投薬溶液は、下記のように投薬毎に新たに調製する。すなわち、EtOH 中に 25 mg/ml のボルテゾミブを含むストック溶液 (LC Laboratories, Boston, MA, USA) 25 µl と、25 µl の EtOH とを、3.61 ml の 0.9% の NaCl に溶解し、濃度を 0.17 mg/ml とする。投薬体積は、3 ml/kg であり、用量は 0.5 mg/kg となる。ボルテゾミブは、1 週間に 2 回、腹腔内に投与する。

【0130】

カボザンチニブのビヒクル (ビヒクル 1) は、無菌水であり、ボルテゾミブのビヒクル (ビヒクル 2) は、0.7% の EtOH を含む 0.9% の NaCl である。

【0131】

細胞培養。5TGM1 マウス多発性骨髄腫細胞は、サンアントニオの Department of Molecular Medicine, University of Texas Health Science Center から入手する。細胞培養は、標準的な手順に従って実施する。0 日目に、5TGM1 マウス骨髄腫細胞 (0.1 ml の PBS 中の 2 x 10⁶ 個細胞) をマウスの尾静脈に接種する。細胞の生存率を接種前及び接種後に決定するものとする。癌細胞を接種することで、多発性骨髄腫に典型的な骨疾患をマウスが発症することになる。

【0132】

血液試料採取。血液試料は、癌細胞接種前、15 日目、22 日目、35 日目、及び屠殺時点に、伏在静脈から回収するものとする。血清試料は、試料採取の 1 時間以内に調製し、-70℃で保管するものとする。血清中のパラプロテイン IgG2b は、マウス IgG2b ELISA 定量キット (Bethyl Laboratories Inc, Montgomery, TX, USA) を使用して分析するものとする。血清中の TRACP 5b 活性及び PINP 濃度は、Mouse TRAP and Mouse PINP キット (IDS, Boldon, UK) を使用して分析するものとする。

【0133】

X 線写真撮影。35 日目に、骨髄腫骨疾患の発症を X 線写真撮影によって監視する。イソフルランによって動物を麻酔し、Faxitron Dicom 3.0 ソフトウェアを使用した Faxitron Specimen Radiographic System MX-20 D12 (Faxitron Corp. Illinois, USA) で、腹臥位にて X 線処理するものとする。それぞれの X 線処理 (31 kV、10 秒、拡大率 2x) で、動物当たり、少なくとも 1 枚の X 線写真 (両後肢) を撮影するものとする。MetaMorph 画像解析ソフトウェアを使用して、後肢の病変数及び病変面積を、画像から決定するものとする。

【0134】

統計解析。統計ソフトウェア R (バージョン 2.14.0 もしくはそれ以降のもの、www.r-project.org) または OriginPro (バージョン 8.6 またはそれ以降のもの、OriginLab, Northampton, MA, USA) を使用

10

20

30

40

50

して統計解析を実施するものとする。それぞれのパラメーターの平均値及び標準偏差を決定するものとする。統計解析はすべて、両側検定として実施するものとする。さらに解析する前に、正規分布及び分散均一性を調べるものとする。こうした仮説が棄却される場合は、対数変換または他の適切な変換（例えば、平方根、逆数）を適用することになる。それ自体で、または変換後に仮説が満たされるのであれば、終点パラメーターに一元配置ANOVAを使用し、群間から得た値が統計学的に差を有する（ $p < 0.05$ である）かどうかを評価した後、対象群に対する比較をTukey検定で実施することになる。上記変換後も尚、仮説が満たされないのであれば、ランク変換を適用し、ノンパラメトリックなKruskal-Wallis検定の後に、Mann-Whitney U検定を使用することになる。生化学マーカーのような反復測定には、線形混合効果モデルを使用するものとする。

10

【0135】

方法。平均体重が同等となるように、雌性C57BL/KaLwRijマウスを治療群に割り付けた（群当たり $n = 15$ ）。2つの試験のそれぞれにおいて、4つの実験群を利用した。すなわち、ビヒクル対照群、及び単一薬剤であるボルテゾミブ（ 0.5 mg/kg のipを週2回）またはカボザンチニブ（ 10 mg/kg 、PO QD）の投与群であり、試験1では、高用量のカボザンチニブ群（ 30 mg/kg 、PO QD）を含め、試験2では、ボルテゾミブ（ 0.5 mg/kg のipを週2回）にカボザンチニブ（ 10 mg/kg 、PO QD）を加えた組み合わせ群を含めた。試験2では、それぞれの単一薬剤群には、適切な経路及びスケジュールで、代替の単一薬剤群に由来するビヒクルも投与した。

20

【0136】

0日目に、IV投与によって、5TGM1マウス骨髄腫細胞を動物に接種した。1日目に投薬を開始し、35日目（試験1）または70日目（試験2）の安楽死まで毎日継続した。1週間に2回体重を決定し、パラプロテイン（IgG2b）及びTRACP 5bの分析に向けて、1日目、15日目、22日目、及び34日に血液試料を回収した。試験1では、試験の終了時点で溶骨性病変の発症をX線写真撮影によって検出した。人道的エンドポイント（すなわち、対麻痺）では、実験が終了する前に動物を安楽死させた。試験1では、実験終了の4日以内に安楽死させた動物は分析に含めた。

【0137】

結果。試験1では、ボルテゾミブは血清中IgG2bレベルを減少させ、軟部組織の病変頻度を低減したが、骨を保護する特性は示さなかった。カボザンチニブは、骨を保護する作用を示した。すなわち、溶骨性病変の平均数及び総面積が 30 mg/kg 用量で減少し、血清中TRACP 5b値、及び腫瘍と骨の界面に位置する破骨細胞数が10及び 30 mg/kg 用量の両方で減少した。組織形態計測による相対的な骨面積は、対象と差がなかった。両カボザンチニブ治療群において、ビヒクル対照と比較して、より早期に血清中IgG2bの上昇が始まったが、屠殺時点での相対IgG2bにおいては、有意差は観測されなかった。カボザンチニブは用量依存的に、骨における壊死腫瘍面積を増加させ、これは、IgG2bの上昇が、形質細胞の溶解に起因し得た可能性を示している。両用量のカボザンチニブは、軟部組織の病変頻度を低減した。

30

40

【0138】

試験2では、生存期間の中央値は、図1に示すとおり、36日（ビヒクル）、43日（ボルテゾミブ）、48日（カボザンチニブ）、及び55日（カボザンチニブ+ボルテゾミブ）であった。全生存期間（OS）の延長をビヒクルと比較すると、カボザンチニブ群では統計学的に有意であったが、ボルテゾミブ群では有意ではなかった。組み合わせ群におけるOSの延長は、ボルテゾミブ単独と比較すると有意であったが、カボザンチニブ単独と比較すると有意ではなかった。

【0139】

結論。カボザンチニブは、このMMマウスモデルにおいて、骨を保護する作用及び抗腫瘍作用の両方を示した。さらに、単一薬剤のカボザンチニブ、及びカボザンチニブ+ボル

50

テゾミブの組み合わせで、統計学的に有意な全生存期間の延長が観測された。多発性骨髄腫における、カボザンチニブ単独または他の薬剤との組み合わせに関してさらに検討することが、こうした結果に基づいて保証される。

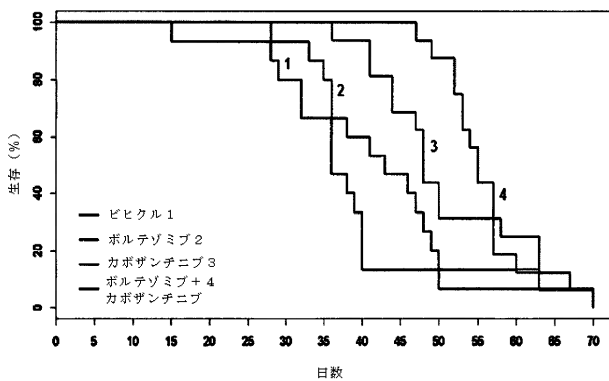
【0140】

前述の開示は、明確化及び理解を目的とし、例示及び例として、幾分か詳細に記載されている。本発明は、様々な特定かつ好ましい実施形態及び手法に関して記載されている。しかしながら、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、多くの変形形態及び修正形態をつくることができると理解されるべきである。添付の請求の範囲内において、変更及び修正を実施できることが、当業者には明らかであろう。したがって、上記説明は、例示であり、限定ではないと意図すると理解されることになる。したがって、本発明の範囲は、上記説明に関して決定されるべきものではなく、代わりに、続く添付の請求の範囲に関して、そのような請求が権利を付与する同等形態の全範囲と共に、決定されるべきものである。

10

【図1】

【図1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/353 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/353	
A 6 1 K 31/69 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 38/05 (2006.01)	A 6 1 K 31/69	
A 6 1 K 38/07 (2006.01)	A 6 1 K 38/05	
	A 6 1 K 38/07	

(72)発明者 ピーター ラム
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 1 0, オークランド, マンダナ ブールバード 8
1 4

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA19 BA01 BA08 BA14 BA16 BA23 BA32 CA59 DC50
MA02 NA05 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC202 ZC412
ZC751
4C086 AA01 AA02 BA08 BC28 CB22 DA43 GA14 GA16 MA03 MA05
NA05 ZB21 ZB26 ZB27 ZC75

【外国語明細書】
2020002179000001.pdf