

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7156287号

(P7156287)

(45)発行日 令和4年10月19日(2022.10.19)

(24)登録日 令和4年10月11日(2022.10.11)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4709(2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/56 (2006.01)	A 6 1 K	31/56
A 6 1 K	31/553(2006.01)	A 6 1 K	31/553
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496

請求項の数 6 (全50頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2019-537666(P2019-537666)	(73)特許権者	000185983
(86)(22)出願日	平成30年8月22日(2018.8.22)		小野薬品工業株式会社
(86)国際出願番号	PCT/JP2018/031047		大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5
(87)国際公開番号	WO2019/039525		号
(87)国際公開日	平成31年2月28日(2019.2.28)	(74)代理人	100099759
審査請求日	令和3年6月3日(2021.6.3)		弁理士 青木 篤
(31)優先権主張番号	特願2017-159839(P2017-159839)	(74)代理人	100123582
(32)優先日	平成29年8月23日(2017.8.23)		弁理士 三橋 真二
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)	(74)代理人	100117019
			弁理士 渡辺 陽一
(31)優先権主張番号	特願2017-159837(P2017-159837)	(74)代理人	100141977
(32)優先日	平成29年8月23日(2017.8.23)		弁理士 中島 勝
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)	(74)代理人	100150810
			弁理士 武居 良太郎
(31)優先権主張番号	特願2017-159841(P2017-159841)	(74)代理人	100134784
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 A x 1 阻害剤を有効成分として含むがん治療剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗がん剤と組み合わせて投与されることを特徴とする A x 1 阻害剤を有効成分として含むがん治療剤であって、前記 A x 1 阻害剤が N - { 5 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、その薬学的に許容される塩またはそれらの水和物であり、

(A) 前記がんが急性骨髄性白血病または急性リンパ芽球性白血病であり、前記抗がん剤がダウノルビシン、アザシチジン、シタラビン、AMD 3 1 0 0、ABBV - 0 7 5、ABT - 1 9 9、プラシノスタット、ジルテリチニブ、ミドスタウリン、GSK - 2 8 7 9 5 5 2、イダサヌトリン、チラブルチニブおよびボラセルチブからなる群から選択される、または

(B) 前記がんが膵臓がん、肺がんまたは皮膚がんであり、前記抗がん剤がゲムシタビン、ゲフィチニブ、アファチニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、およびトラメチニブからなる群から選択される、がん治療剤。

【請求項 2】

前記がんが急性骨髄性白血病または急性リンパ芽球性白血病であり、前記抗がん剤がダウノルビシン、アザシチジン、シタラビン、AMD 3 1 0 0、ABBV - 0 7 5、ABT - 1 9 9、プラシノスタット、ジルテリチニブ、ミドスタウリン、GSK - 2 8 7 9 5 5 2、イダサヌトリン、チラブルチニブおよびボラセルチブからなる群から選択される、請求

項 1 に記載のがん治療剤。

【請求項 3】

前記がんが膵臓がん、肺がんまたは皮膚がんであり、前記抗がん剤がゲムシタビン、ゲフィチニブ、アフアチニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、およびトラメチニブからなる群から選択される、請求項 1 に記載のがん治療剤。

【請求項 4】

抗がん剤と組み合わせて投与されることを特徴とするがん治療剤の製造のための、N - { 5 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、その薬学的に許容される塩またはそれらの水和物の使用であって、

(A) 前記がんが急性骨髄性白血病または急性リンパ芽球性白血病であり、前記抗がん剤がダウノルビシン、アザシチジン、シタラビン、AMD 3 1 0 0、ABBV - 0 7 5、ABB T - 1 9 9、ブラシノスタット、ジルテリチニブ、ミドスタウリン、G S K - 2 8 7 9 5 5 2、イダサヌトリン、チラブルチニブおよびボラセルチブからなる群から選択される、または

(B) 前記がんが膵臓がん、肺がんまたは皮膚がんであり、前記抗がん剤がゲムシタビン、ゲフィチニブ、アフアチニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、およびトラメチニブからなる群から選択される、使用。

【請求項 5】

A × 1 阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする抗がん剤を有効成分として含むがん治療剤であって、前記 A × 1 阻害剤が N - { 5 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、その薬学的に許容される塩またはそれらの水和物であり、

(A) 前記がんが急性骨髄性白血病または急性リンパ芽球性白血病であり、前記抗がん剤がダウノルビシン、アザシチジン、シタラビン、AMD 3 1 0 0、ABBV - 0 7 5、ABB T - 1 9 9、ブラシノスタット、ジルテリチニブ、ミドスタウリン、G S K - 2 8 7 9 5 5 2、イダサヌトリン、チラブルチニブおよびボラセルチブからなる群から選択される、または

(B) 前記がんが膵臓がん、肺がんまたは皮膚がんであり、前記抗がん剤がゲムシタビン、ゲフィチニブ、アフアチニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、およびトラメチニブからなる群から選択される、がん治療剤。

【請求項 6】

A × 1 阻害剤と抗がん剤とを組み合わせて投与されることを特徴とするがん治療のための医薬組成物であって、前記 A × 1 阻害剤が N - { 5 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、その薬学的に許容される塩またはそれらの水和物である医薬組成物であり、

(A) 前記がんが急性骨髄性白血病または急性リンパ芽球性白血病であり、前記抗がん剤がダウノルビシン、アザシチジン、シタラビン、AMD 3 1 0 0、ABBV - 0 7 5、ABB T - 1 9 9、ブラシノスタット、ジルテリチニブ、ミドスタウリン、G S K - 2 8 7 9 5 5 2、イダサヌトリン、チラブルチニブおよびボラセルチブからなる群から選択される、または

(B) 前記がんが膵臓がん、肺がんまたは皮膚がんであり、前記抗がん剤がゲムシタビン、ゲフィチニブ、アフアチニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、およびトラメチニブからなる群から選択される、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一態様において、抗がん剤と組み合わせて投与されることを特徴とする A ×

10

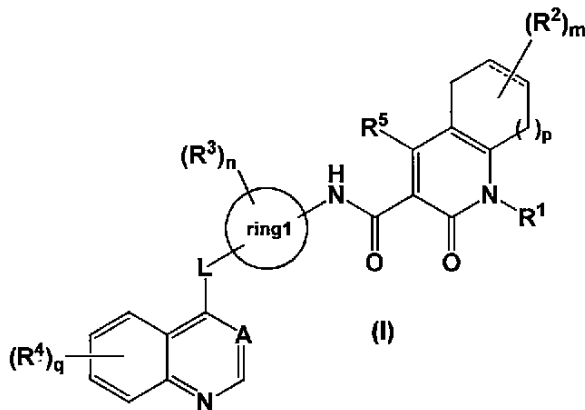
20

30

40

50

1 阻害剤を有効成分として含むがん治療剤であって、前記 A x 1 阻害剤が一般式 (I)
【化 1】



10

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド体またはそれらのプロドラッグであるがん治療剤に関する。

【背景技術】

20

【0002】

白血病、リンパ腫、骨髄腫などの血液がんは、病態が分子・遺伝子レベルで次々と明らかになり、診断法や治療法が急速に進歩している分野である。従来の標準的化学療法に加え、分子標的療法、造血幹細胞移植、抗腫瘍免疫療法、補助療法において毎年新たな報告がなされ、治療の選択肢が広がっている(非特許文献1参照)。

【0003】

A x 1 (別名: UFO、ARK、Tyro7) は、腫瘍細胞からクローニングされた TAMファミリー (A x 1、Mer および Tyro3) に属する受容体型チロシンキナーゼである。細胞増殖停止時に特異的に発現する遺伝子としてクローニングされた Gas6 (growth - arrest - specific protein 6) が、A x 1 のリガンドとして知られている。Gas6 の結合により活性化された A x 1 は、リン酸化を介してシグナルを伝達する。そのシグナルは、Erk1 / 2 経路や PI3K / Akt 経路を活性化するため、A x 1 の活性化は、がん、免疫系疾患、循環器系疾患等の病態に関与することが知られている(非特許文献2参照)。

30

【0004】

特に、A x 1 と各種がんとの関連はよく知られており、例えば、A x 1 の発現が、乳がんの転移や予後に関与していること(非特許文献3参照)、A x 1 が急性骨髄性白血病 (AML; acute myeloid leukemia) の病態に関与していること(非特許文献4参照)等が知られている。また、A x 1 を含む TAMファミリーは樹状細胞やマクロファージといった免疫細胞に発現しており、抗腫瘍免疫を抑制的に制御することが報告されている(非特許文献5参照)。したがって、A x 1 の活性化を阻害する化合物は、各種がん、免疫系疾患、循環器系疾患の治療に有用であると考えられる。

40

【0005】

特許文献1には、一般式 (I) で示される化合物が、A x 1 阻害作用を有し、がん治療薬として有用であることが開示されている(特許文献1参照)。

【0006】

特許文献2には、一般式 (I) で示される化合物と、免疫チェックポイント阻害剤とを組み合わせることががん治療に有用であることが開示されている(特許文献2参照)。

【先行技術文献】

【特許文献】

50

【 0 0 0 7 】

【文献】国際公開第 2 0 1 5 / 0 1 2 2 9 8 号

国際公開第 2 0 1 7 / 1 4 6 2 3 6 号

【非特許文献】

【 0 0 0 8 】

【文献】日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン 2 0 1 3 年版

クリニカル・サイエンス (Clinical Science)、第 1 2 2 巻、3 6 1 - 3 6 8 ページ、2 0 1 2 年

プロシーディングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America)、第 1 0 7 巻、第 3 号、1 1 2 4 - 1 1 2 9 ページ、2 0 1 0 年

10

ブラッド (Blood)、第 1 2 1 巻、2 0 6 4 - 2 0 7 3 ページ、2 0 1 3 年

ネイチャー・レビューズ・キャンサー (Nature Reviews Cancer)、第 1 4 巻、7 6 9 - 7 8 5 ページ、2 0 1 4 年

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 9 】

本発明の課題は、がん治療に有用な薬剤の組み合わせを見出し、医薬品として提供することにある。

20

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド体またはそれらのプロドラッグである A x 1 阻害剤と抗がん剤との組み合わせ (以下、本発明の組み合わせと略記することがある。) により、前記課題を解決できることを見出した。

【 0 0 1 1 】

すなわち、本発明は、

[1] 抗がん剤と組み合わせ投与されることを特徴とする A x 1 阻害剤を有効成分として含むがん治療剤、

30

[2] A x 1 阻害剤と組み合わせ投与されることを特徴とする抗がん剤を有効成分として含むがん治療剤、

[3] A x 1 阻害剤の有効量を抗がん剤と組み合わせ、がんの治療を必要とする哺乳動物 (好ましくはヒト患者) に投与することを特徴とするがん治療方法、

[4] 抗がん剤と組み合わせがん治療に使用される A x 1 阻害剤、

[5] 抗がん剤と組み合わせ投与されることを特徴とするがん治療剤の製造のための A x 1 阻害剤に関する。

【発明の効果】

【 0 0 1 2 】

本発明の組み合わせは、がん治療に有用である。

40

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 3 】

【図 1】図 1 はヒト急性リンパ性白血病細胞株 C C R F - H S B - 2 に対する N - { 5 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド (図中、化合物 A) とデキサメタゾン (D e x a m e t h a s o n e) の単剤および併用による増殖抑制作用を表す。縦軸は媒体群における相対発光単位 (R L U) に対する各化合物処置群の R L U の百分率 (%) を示し、横軸はデキサメタゾンの濃度を示す。また、各群の値は平均値 ± 標準誤差を示す。

50

【図 2】図 2 はヒト急性リンパ性白血病細胞株 C C R F - H S B - 2 に対する N - { 5 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド (図中、化合物 A) とシタラピン (C y t a r a b i n e) の単剤および併用による増殖抑制作用を表す。縦軸は媒体群における R L U に対する各化合物処置群の R L U の百分率 (%) を示し、横軸はシタラピンの濃度を示す。また、各群の値は平均値 ± 標準誤差を示す。

【図 3】図 3 はヒト急性リンパ性白血病細胞株 C C R F - H S B - 2 に対する N - { 5 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド (図中、化合物 A) とダウノルピシン (D a u n o r u b i c i n) の単剤および併用による増殖抑制作用を表す。縦軸は媒体群における R L U に対する各化合物処置群の R L U の百分率 (%) を示し、横軸はダウノルピシンの濃度を示す。また、各群の値は平均値 ± 標準誤差を示す。

10

【図 4】図 4 はマウス脾臓がん細胞株 P a n 0 2 同所移植モデルに対する N - { 5 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド (図中、化合物 A) とゲムシタピンによる抗腫瘍作用を表す。縦軸は生存率 (%) を示し、横軸は移植後日数 (0 日目にそれぞれの投与を開始した) を示す。

【図 5】図 5 はマウス大腸がん細胞株 M C 3 8 皮下担がんモデルにおける抗 P D - 1 抗体投与後の腫瘍中 A x 1 および M e r リガンド (G a s 6) の変化量を表す。縦軸は各リガンドの相対的な発現量、横軸は抗 P D - 1 抗体投与後の日数を示す。

20

【図 6】図 6 はマウス大腸がん細胞株 M C 3 8 皮下担がんモデルにおける抗 P D - 1 抗体投与後の腫瘍中 A x 1 および M e r リガンド (P r o s 1) の変化量を表す。縦軸は各リガンドの相対的な発現量、横軸は抗 P D - 1 抗体投与後の日数を示す。

【図 7】図 7 は C T L A - 4 B l o c k a d e B i o a s s a y を用いた抗 C T L A - 4 抗体による免疫細胞中の A x 1 および M e r リガンド (G a s 6 (左) および P r o s 1 (右)) の変化量を表す。縦軸は各リガンドの相対的な発現量を示す。

【発明を実施するための形態】

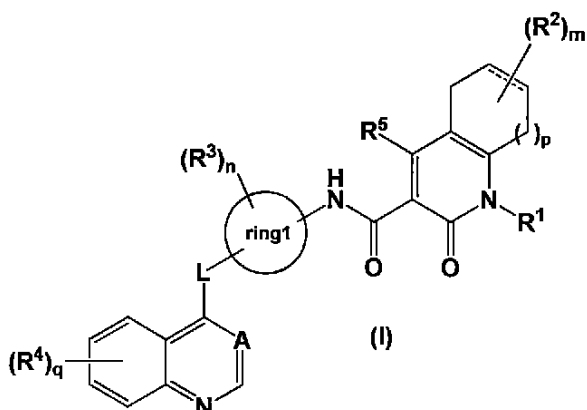
【 0 0 1 4 】

30

(1) A x 1 阻害剤

本発明の組み合わせに用いられる A x 1 阻害剤は、一態様において、W O 2 0 1 5 / 0 1 2 2 9 8 に記載された一般式 (I)

【化 2 】



40

[式中、R¹は (1) 1 ~ 5 個の R¹¹で置換されていてもよい C 1 ~ 8 アルキル基、(2

50

) 1 ~ 5 個の R^{12} で置換されていてもよい C 3 ~ 7 の炭素環、または (3) 1 ~ 5 個の R^{13} で置換されていてもよい 4 ~ 7 員のヘテロ環を表し、

ここで、 R^1 で表される C 1 ~ 8 アルキル基が分枝鎖アルキル基の場合、同一の炭素原子から分枝した C 1 ~ 3 アルキル基は結合する炭素原子と一緒になって C 3 ~ 7 の飽和炭素環を形成してもよく、

R^2 は (1) C 1 ~ 4 アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、(4) オキシ基、(5) - OR^{21} 基、または (6) = NR^{22} 基を表し、

R^3 は (1) C 1 ~ 4 アルキル基、(2) ハロゲン原子、または (3) C 1 ~ 4 ハロアルキル基を表し、

R^4 は (1) C 1 ~ 4 アルコキシ基、(2) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、(3) - OR^{41} 基、(4) C 1 ~ 4 アルキル基、(5) C 2 ~ 4 アルケニルオキシ基、または (6) C 2 ~ 4 アルキニルオキシ基を表し、

10

R^5 は (1) 水素原子、(2) C 1 ~ 4 アルキル基、(3) ハロゲン原子、(4) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、または (5) - OR^{21} 基を表し、

R^{11} は (1) - OR^{101} 基、(2) SO_2R^{102} 基、(3) $NR^{103}R^{104}$ 基、または (4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C 3 ~ 7 の炭素環を表し、

R^{12} は (1) 水酸基で置換されていてもよい C 1 ~ 8 アルキル基、または (2) ハロゲン原子を表し、

R^{13} は (1) 水酸基で置換されていてもよい C 1 ~ 8 アルキル基、または (2) ハロゲン原子を表し、

20

R^{21} は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

R^{22} は (1) 水酸基、または (2) C 1 ~ 4 アルコキシ基を表し、

R^{41} は (1) 水素原子、

(2) (a) (i) C 1 ~ 4 アルキル基、(i i) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および (i i i) ハロゲン原子からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 ~ 7 員の環状基、(b) $NR^{401}R^{402}$ 、(c) 水酸基、および (d) SO_2R^{403} 基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された C 1 ~ 8 アルキル基、

(3) (a) (i) C 1 ~ 4 アルキル基、(i i) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および (i i i) ハロゲン原子からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 ~ 7 員の環状基、(b) $NR^{401}R^{402}$ 、(c) 水酸基、および (d) SO_2R^{403} 基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された C 2 ~ 8 アルケニル基、

30

または

(4) (a) (i) C 1 ~ 4 アルキル基、(i i) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および (i i i) ハロゲン原子からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい 5 ~ 7 員の環状基、(b) $NR^{401}R^{402}$ 、(c) 水酸基、および (d) SO_2R^{403} 基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された C 2 ~ 8 アルキニル基を表し、

R^{101} は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

R^{102} は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

R^{103} および R^{104} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

40

R^{401} および R^{402} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

R^{403} は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

A は (1) CH、または (2) 窒素原子を表し、

L は (1) - O -、(2) - NH -、(3) - C(O) -、(4) - CR^6R^7 -、(5) - S -、(6) - S(O) -、または (7) - S(O)₂ - を表し、

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) C 1 ~ 4 アルキル基、(4) 水酸基、または (5) NH₂ を表し、

ring 1 は 5 ~ 7 員の環状基を表し、

50

【化 3】

=====

は一重結合または二重結合を表し、

m は 0 ~ 5 の整数を表し、

n は 0 ~ 5 の整数を表し、

p は 0 ~ 2 の整数を表し、

q は 0 ~ 4 の整数を表し、

m が 2 以上のとき、複数の R^2 は同じでも異なってもよく、ここで、2 個の R^2 が C 1 ~ 3 アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 R^2 と結合する炭素原子が一緒になって C 3 ~ 7 の飽和炭素環を形成してもよく、

n が 2 以上のとき、複数の R^3 は同じでも異なってもよく、

q が 2 以上のとき、複数の R^4 は同じでも異なってもよい。] で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド体またはそれらのプロドラッグである。

【0015】

また、A x 1 阻害剤の別の態様として、国際公開 2007/030680 号、国際公開 2007/057399 号、国際公開 2007/070872 号、国際公開 2008/045978 号、国際公開 2008/080134 号、国際公開 2008/083356 号、国際公開 2008/128072 号、国際公開 2008/083353 号、国際公開 2008/083354 号、国際公開 2008/083367 号、国際公開 2008/083357 号、国際公開 2009/007390 号、国際公開 2009/024825 号、国際公開 2009/047514 号、国際公開 2009/053737 号、国際公開 2009/054864 号、国際公開 2009/127417 号、国際公開 2010/005876 号、国際公開 2010/005879 号、国際公開 2010/090764 号、国際公開 2010/128659 号、国際公開 2012/028332 号、国際公開 2012/135800 号、国際公開 2013/074633 号、国際公開 2013/115280 号、国際公開 2013/162061 号、国際公開 2014/091265 号、国際公開 2016/006706 号、国際公開 2016/097918 号、国際公開 2016/183071 号、国際公開第 2017/028797 号、国際公開第 2017/172596、または国際公開第 2018/071343 号に記載されている化合物が挙げられる。

【0016】

本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

【0017】

本発明において、C 1 ~ 8 アルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状の C 1 ~ 8 アルキル基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、およびそれらの異性体が挙げられる。

【0018】

本発明において、C 1 ~ 4 アルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状の C 1 ~ 4 アルキル基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル基が挙げられる。

【0019】

本発明において、C 1 ~ 3 アルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状の C 1 ~ 3 アルキル基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基が挙げられる。

【0020】

本発明において、C 1 ~ 4 ハロアルキル基とは、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、プロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基

10

20

30

40

50

、 1 - フルオロエチル基、 2 - フルオロエチル基、 2 - クロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、 1 - フルオロプロピル基、 2 - クロロプロピル基、 3 - フルオロプロピル基、 3 - クロロプロピル基、 4 , 4 , 4 - トリフルオロブチル基、 4 - ブロモブチル基を意味する。

【 0 0 2 1 】

本発明において、 C 2 ~ 8 アルケニル基とは、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基、およびそれらの異性体等を意味する。

【 0 0 2 2 】

本発明において、 C 2 ~ 8 のアルキニル基とは、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基、およびそれらの異性体等を意味する。

10

【 0 0 2 3 】

本発明において、 C 1 ~ 4 アルコキシ基とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、 *sec* - ブトキシ、または *tert* - ブトキシ基が挙げられる。

【 0 0 2 4 】

本発明において、 C 2 ~ 4 アルケニルオキシ基とは、例えば、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、およびそれらの異性体等を意味する。

【 0 0 2 5 】

20

本発明において、 C 2 ~ 4 アルキニルオキシ基とは、例えば、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、およびそれらの異性体等を意味する。

【 0 0 2 6 】

本発明において、 C 3 ~ 7 の炭素環とは、 C 3 ~ 7 の単環式炭素環、その一部または全部が飽和されていてもよい炭素環を意味し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロブタジエン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、またはベンゼン環が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

本発明において、 C 5 ~ 7 の炭素環とは、 C 5 ~ 7 の単環式炭素環、その一部または全部が飽和されていてもよい炭素環を意味し、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、またはベンゼン環が挙げられる。

30

【 0 0 2 8 】

本発明において、 C 3 ~ 7 の飽和炭素環とは、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンが挙げられる。

【 0 0 2 9 】

本発明において、 4 ~ 7 員のヘテロ環とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された 4 ~ 7 員の単環ヘテロ環をいう。例えば、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾ

40

50

ール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、またはチアジアゼピン環が挙げられる。

【0030】

本発明において、5～7員の環状基とは、C5～7の炭素環および5～7員のヘテロ環を意味する。ここで、C5～7の炭素環は前記と同じ意味を表し、5～7員のヘテロ環とは、5～7員の不飽和ヘテロ環および5～7員の飽和ヘテロ環を含む。5～7員のヘテロ環としては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、ま

10

20

30

40

50

たはチアジアゼピン環が挙げられる。

【 0 0 3 1 】

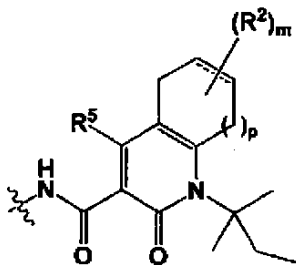
本発明において、6員の環状基とは、C 6の炭素環および6員のヘテロ環を意味する。例えば、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラン、チオピラン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサン、ジチアン環が挙げられる。

10

【 0 0 3 2 】

本発明において、「 R^1 で表されるC 1 ~ 8アルキル基が分枝鎖アルキル基の場合、同一の炭素原子から分枝したC 1 ~ 3アルキル基は一緒になってC 3 ~ 7の飽和炭素環を形成してもよく」とは、下記一般式 (I) の部分構造

【 化 4 】

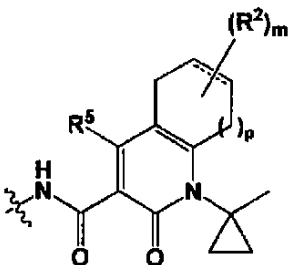


20

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)において、例えば、 R^1 が上記式で示されるような分枝アルキル鎖であるとき、同一の炭素原子から当該分枝したアルキル基が、下記式

30

【 化 5 】



40

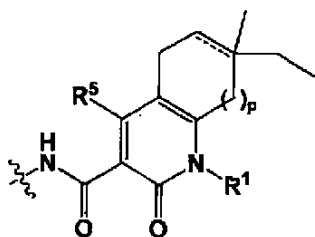
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示されるように、結合する炭素原子と一緒に飽和炭素環を形成することを意味する。

【 0 0 3 3 】

本発明において、「2個の R^2 がC 1 ~ 3アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 R^2 と結合する炭素原子が一緒になってC 3 ~ 7の飽和炭素環を形成してもよく」とは、下記一般式 (I) の部分構造

50

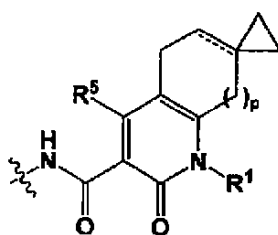
【化 6】



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)において、例えば、 R^2 が上記式で示されるようなアルキル基であって、同一の炭素原子上にあるとき、当該 R^2 が、下記式

【化 7】



20

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示されるように、結合する炭素原子と一緒にあって飽和炭素環を形成することを意味する。

【0034】

本発明において、「2個の R^{2-1} がC1～3アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 R^{2-1} と結合する炭素原子と一緒にあってC3～7の飽和炭素環を形成してもよく」とは、上記「2個の R^2 がC1～3アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 R^2 と結合する炭素原子と一緒にあってC3～7の飽和炭素環を形成してもよく」の R^2 と同じ意味を表す。

30

【0035】

本発明において、mが1以上であるとき、 R^2 の1つはオキシ基であることが好ましい。

【0036】

本発明において、Aとしては、CHが好ましい。

【0037】

本発明において、 R^4 としては、C1～4アルコキシ基、または $-OR^{41}$ 基が好ましい。

【0038】

本発明において、Lとしては、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、または $-C(O)-$ が好ましい。

40

【0039】

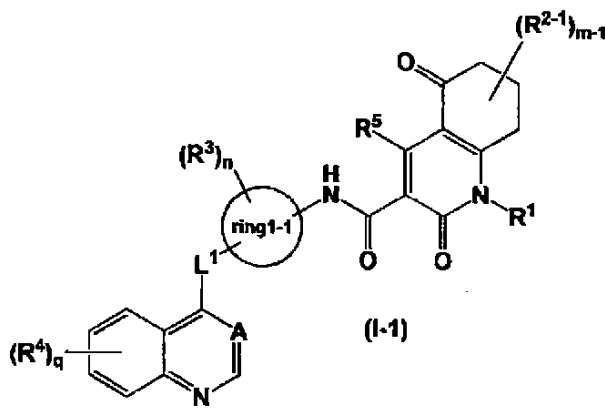
本発明において、ring 1としては、6員の環状基が好ましく、ベンゼン、またはピリジンがより好ましい。

【0040】

本発明の組み合わせに用いられるA×1阻害剤としては、一般式(I-1)

50

【化 8】



10

[式中、 R^{2-1} は(1) C 1 ~ 4 アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、(4) -OR²¹基、または(5) =NR²²基を表し、

m - 1 は 0 ~ 4 の整数を表し、

L¹は(1) -O-、(2) -NH-、または(3) -C(O)-を表し、

20

ring 1 - 1 はベンゼン、またはピリジンを表し、

m - 1 が 2 以上のとき、複数の R^{2-1} は同じでも異なってもよく、

ここで、2 個の R^{2-1} が C 1 ~ 3 アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 R^{2-1} と結合する炭素原子が一緒になって C 3 ~ 7 の飽和炭素環を形成してもよく、

その他の記号は前記と同じ意味を表す。] で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド体またはそれらのプロドラッグが好ましい。

【0041】

本発明において、ring 1 および ring 1 - 1 における 2 本の結合手は、パラ位に結合することが好ましい。

【0042】

30

本発明において、一般式 (I - 1) 中、A としては、CH が好ましく、R⁴ としては、C 1 ~ 4 アルコキシ基、または -OR⁴¹基が好ましい。

【0043】

本発明の組み合わせに用いられる A x 1 阻害剤としてより好ましくは、WO 2 0 1 5 / 0 1 2 2 9 8 の実施例に記載された化合物、その薬学的に許容される塩またはそれらの水和物であり、さらに好ましくは、(1) N - { 5 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(2) N - { 5 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル } - 7 , 7 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(3) N - { 5 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル } - 1 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 2 , 5 - ジオキソ - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(4) N - [5 - ({ 7 - [3 - (4 - モルホリニル) プロボキシ] - 4 - キノリニル } オキシ) - 2 - ピリジニル] 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(5) N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(6) N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] フェニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(7) N - { 5 - [(

40

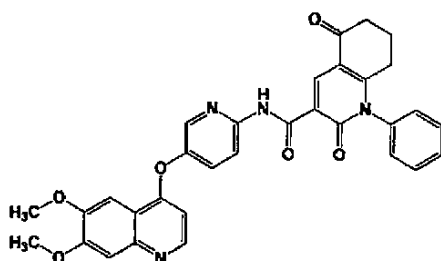
50

6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(8) N - {5 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(9) N - {5 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(10) N - {5 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(11) N - {5 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(12) N - {5 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 1 - [(2S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - ブタニル] - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(13) N - {4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル} - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(14) N - {5 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 6, 6 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(15) N - [5 - ({6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - モルホリニル) プロボキシ] - 4 - キノリニル} オキシ) - 2 - ピリジニル] - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、(16) N - (5 - {[7 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブトキシ) - 6 - メトキシ - 4 - キノリニル] オキシ} - 2 - ピリジニル) - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、または(17) N - [5 - ({6 - メトキシ - 7 - [3 - (1 - ピロリジニル) プロボキシ] - 4 - キノリニル} オキシ) - 2 - ピリジニル] - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、それらの薬学的に許容される塩またはそれらの水和物である。

【0044】

特に好ましくは、以下の構造式

【化9】



で表される N - {5 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル} - 2, 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド (以下、化合物 A と略記することがある。)、その薬学的に許容される塩またはそれらの水和物である。

【0045】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アル

キル基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における幾何異性体（E体、Z体、シス体、トランス体）、不斉炭素原子の存在等による光学異性体（R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回轉異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性体による異性体をもすべて包含する。

【0046】

また、本発明における光学異性体は、100%純粋なものだけでなく、50%未満のその他の光学異性体が含まれていてもよい。

10

【0047】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【化10】



は紙面の向こう側（すなわち α 配置）に結合していることを表し、

【化11】

20



は紙面の手前側（すなわち β 配置）に結合していることを表し、

【化12】

30



は α 配置、 β 配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表す。

【0048】

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、薬学的に許容される塩が好ましく、また水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）等が挙げられる。

40

【0049】

一般式（I）で示される化合物およびその塩は、溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は低毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水

50

、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）との溶媒和物が挙げられる。溶媒和物として好ましくは水和物である。

【0050】

一般式（I）で示される化合物のN - オキシド体とは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。また、一般式（I）で示される化合物のN - オキシド体は、さらに上記のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。

【0051】

また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、一般式（I）で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式（I）で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式（I）で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、本発明の組み合わせに用いられる化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式（I）で示される化合物のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、一般式（I）で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、イソプロピルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソレン - 4 - イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式（I）で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式（I）で示される化合物は同位元素（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{125}I 等）等で標識されていてもよい。

【0052】

一般式（I）で示される化合物は、WO 2015 / 012298に記載された方法に従い製造することができる。

【0053】

本発明の組み合わせで用いられるA x 1阻害剤は、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。経口剤としては、例えば、内服用液剤（例えば、エリキシル剤、シロップ剤、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤）、内服用固形剤（例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、丸剤、カプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル、ゼラチンカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、トローチ剤）等が挙げられる。非経口剤としては、例えば、液剤（例えば、注射剤（皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等）、点眼剤（例えば、水性点眼剤（水性点眼液、水性懸濁点眼液、粘性点眼液、可溶化点眼液等）、非水性点眼剤（非水性点眼液、非水性懸濁点眼液等）等）、外用剤（例えば、軟膏（眼軟膏等））、点耳剤等が挙げられる。これらの製剤は、速放性製剤、徐放性製剤などの放出制御剤であってもよい。これらの製剤は公知の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

【0054】

経口剤としての内服用液剤は、例えば、有効成分を一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化されることにより製造される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0055】

10

20

30

40

50

経口剤としての内服用固形剤は、例えば、有効成分を賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合し、常法に従って製剤化される。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。

【0056】

非経口剤としての外用剤は公知の方法または通常使用されている処方により製造される。例えば、軟膏剤は有効成分を基剤に研和、または溶解させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0057】

非経口剤としての注射剤には溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含される。注射剤は、例えば有効成分を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0058】

本発明の組み合わせに用いられるA×1阻害剤の投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1ngから1000mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1ngから100mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0059】

例えば、化合物Aを使用する場合、投与量の態様は、2mg/kg～20mg/kg体重であり、好ましくは1日あたり2mg/kg～20mg/kg体重である。

【0060】

（2）抗がん剤

本発明において、抗がん剤とは、血液がんおよび/または固形がんの治療のために投与される抗がん剤を意味する。抗がん剤としては、血液がんおよび/または固形がんの治療

10

20

30

40

50

のために投与される抗がん剤であれば特に限定されないが、細胞障害性抗がん剤、分子標的薬、抗 C T L A - 4 抗体、それ以外の抗がん剤が挙げられる。ただし、抗がん剤に抗 C T L A - 4 抗体以外の免疫チェックポイント阻害剤は含まれない。

【 0 0 6 1 】

本発明において、細胞障害性抗がん剤とはがん細胞の D N A 合成や細胞分裂などを阻害することによりがん細胞に障害を与える作用を持つ抗がん剤を意味する。

【 0 0 6 2 】

細胞障害性抗がん剤の例としては、アルキル化剤、抗がん性抗生物質、代謝拮抗薬、植物アルカロイドおよび白金製剤が挙げられる。

【 0 0 6 3 】

アルキル化剤の例としては、イホスファミド、シクロホスファミド、ダカルバジン、ブスルファン、プロカルバジン、ベンダムスチン、メルファラン、ラニムスチン、カルムスチン (C a r m u s t i n e)、クロラムブシル (C h l o r a m b u c i l)、ロムスチン (L o m u s t i n e)、メクロレタミン (M e c h l o r e t h a m i n e)、ニムスチン、カルボコン、またはチオテパが挙げられる。

【 0 0 6 4 】

抗がん性抗生物質の例としては、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ピラルビシン、ブレオマイシン、ミトキサントロン、アクリラルビシン、マイトマイシン C、アクラシノン、ジノスタチンスチマラマー、ネオカルチノスタチン、またはペブレオマイシンが挙げられる。

【 0 0 6 5 】

代謝拮抗薬の例としては、アザシチジン、エノシタピン、クラドリピン、ゲムシタピン、シタラピン、チオグアニン、ネララピン、ヒドロキシウレア、フルダラビン、ペントスタチン、メトトレキサート、ペメトレキセド、メルカルトプリン、デシタピン (D e c i t a b i n e)、グアデシタピン、C P X - 3 5 1、クロファラビン、ヒドロキシカルバミド、カベシタピン、カルモフル、テガフル、T S - 1、ドキシフルリジン、フルオロウラシルが挙げられる。

【 0 0 6 6 】

植物アルカロイドの例としては、イリノテカン、エトポシド、ソブゾキサン、ビンクリスチン、ビンデシン、ピンブラスチン、ドセタキセル、ノギテカン、パクリタキセル、またはビノレルピンが挙げられる。

【 0 0 6 7 】

白金製剤の例としては、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチンまたはオキサリプラチンが挙げられる。

【 0 0 6 8 】

本発明の組み合わせのうち、血液がんの治療に用いられる細胞障害性抗がん剤として好ましくは、アルキル化剤、抗がん性抗生物質、代謝拮抗薬、植物アルカロイドまたは白金製剤であり、さらに好ましくは、抗がん性抗生物質または代謝拮抗薬である。

【 0 0 6 9 】

血液がんの治療に用いられるアルキル化剤としてはイホスファミド、シクロホスファミド、ダカルバジン、ブスルファン、プロカルバジン、ベンダムスチン、メルファラン、ラニムスチン、カルムスチン、クロラムブシル、ロムスチン、メクロレタミンまたはニムスチンが好ましい。

【 0 0 7 0 】

血液がんの治療に用いられる抗がん性抗生物質として好ましくは、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ピラルビシン、ブレオマイシン、ミトキサントロン、アクリラルビシンまたはマイトマイシン C であり、さらに好ましくは、ダウノルビシンである。

【 0 0 7 1 】

血液がんの治療に用いられる代謝拮抗薬として好ましくは、アザシチジン、エノシタピ

10

20

30

40

50

ン、クラドリビン、ゲムシタビン、シタラビン、チオグアニン、ネララビン、ヒドロキシウレア、フルダラビン、ペントスタチン、メトトレキサート、メルカルトプリン、デシタビン、C P X - 3 5 1、クロファラビンまたはヒドロキシカルバミドであり、さらに好ましくはアザシチジンまたはシタラビンである。

【 0 0 7 2 】

血液がんの治療に用いられる植物アルカロイドとしてはイリノテカン、エトポシド、ソブゾキサン、ビンクリスチン、ビンデシンまたはビンブラスチンが好ましい。

【 0 0 7 3 】

血液がんの治療に用いられる白金製剤としては、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチンまたはオキサリプラチンが好ましい。

10

【 0 0 7 4 】

本発明の組み合わせのうち、固形がんの治療に用いられる細胞傷害性抗がん剤としては、アルキル化薬、代謝拮抗薬、植物アルカロイド、白金製剤、抗がん性抗生物質が好ましい。より好ましくは、代謝拮抗剤である。

【 0 0 7 5 】

固形がんの治療に用いられるアルキル化薬としては、イホスファミド、カルボコン、シクロホスファミド、ダカルバジン、チオテパ、ニムスチン、メルファラン、ラニムスチンが好ましい。より好ましくは、シクロホスファミドである。

【 0 0 7 6 】

固形がんの治療に用いられる代謝拮抗剤としては、カペシタビン、カルモフル、ゲムシタビン、シタラビン、テガフル、T S - 1、ドキシフルリジン、フルオロウラシル、メトトレキサートが好ましい。より好ましくは、ゲムシタビンである。

20

【 0 0 7 7 】

固形がんの治療に用いられる植物アルカロイドとしては、イリノテカン、エトポシド、ドセタキセル、ノギテカン、パクリタキセル、ビノレルビン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンブラスチンが好ましい。より好ましくは、パクリタキセルである。

【 0 0 7 8 】

固形がんの治療に用いられる白金製剤としては、オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチンが好ましい。より好ましくは、カルボプラチンである。

【 0 0 7 9 】

固形がんの治療に用いられる抗がん性抗生物質としては、アクラシノン、エピルピシン、ジノスタチンスチマラマー、ドキシソルピシン、ネオカルチノスタチン、ピラルピシン、ペブレオマイシン、マイトマイシンCが好ましい。より好ましくは、ドキシサルピシンである。

30

【 0 0 8 0 】

本発明において、分子標的薬とはがん細胞の増殖、浸潤、転移に係る分子を標的とする抗がん剤を意味する。

【 0 0 8 1 】

血液がんの治療に用いられる分子標的薬としては、例えば、C D 2 0、C D 3 3、C D 5 2、A B L、プロテアソーム、C C R 4、J A K、C X C R 4、B E T、B c l - 2、H D A C、F L T 3、L S D 1、M D M 2、I D H 1、I D H 2、B t k、P L K、H S P 9 0、S M OおよびN E D D 8からなる群から選択される分子の阻害剤が挙げられる。以下に分子標的薬の例を挙げるが、分子標的薬はこれらに限定されない。

40

【 0 0 8 2 】

血液がんの治療に用いられる分子標的薬の例としては、抗C D 2 0抗体、抗C D 3 3抗体、抗C D 5 2抗体、A B L阻害剤、プロテアソーム阻害剤、抗C C R 4抗体、J A K阻害剤、C X C R 4拮抗薬、B E T阻害剤、B c l - 2阻害剤、H D A C阻害剤、F L T 3阻害剤、L S D 1阻害剤、M D M 2阻害剤、I D H 1阻害剤、I D H 2阻害剤、B t k阻害剤、P L K阻害剤、H S P 9 0阻害剤、S M O阻害剤、またはN E D D 8阻害剤が挙げられる。

50

【 0 0 8 3 】

抗 C D 2 0 抗体の例としては、オフアツムマブ、リツキシマブまたはオビヌツズマブが挙げられる。

【 0 0 8 4 】

抗 C D 3 3 抗体の例としては、ゲムツツマブまたはゲムツツマブ オゾガマイシンが挙げられる。

【 0 0 8 5 】

抗 C D 5 2 抗体の例としては、アレムツズマブが挙げられる。

【 0 0 8 6 】

A B L 阻害剤の例としては、イマチニブ、ダサチニブまたはニロチニブが挙げられる。

10

【 0 0 8 7 】

プロテアソーム阻害剤の例としては、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブまたはイキサゾミブが挙げられる。

【 0 0 8 8 】

抗 C C R 4 抗体の例としては、モガムリズマブが挙げられる。

【 0 0 8 9 】

J A K 阻害剤の例としては、ルキソリチニブが挙げられる。

【 0 0 9 0 】

C X C R 4 拮抗薬の例としては、A M D 3 1 0 0、B M S - 9 3 6 5 6 4、B L - 8 0 4 0、ドシパルスタットナトリウム (D o c i p a r s t a t s o d i u m) または L Y 2 6 2 4 5 8 7 (C X C R 4 阻害抗体) が挙げられる。

20

【 0 0 9 1 】

B E T 阻害剤の例としては、O T X 0 1 5、G S K 5 2 5 7 6 2、R V X - 2 0 8、B M S - 9 8 6 1 5 8、P L X 5 1 1 0 7、C P I - 0 6 1 0、T E N - 0 1 0、I N C B 0 5 4 3 2 9、A B B V 0 7 5 または G S - 5 8 2 9 が挙げられる。

【 0 0 9 2 】

B c l - 2 阻害剤の例としては、A B T - 1 9 9 (ベネトクラックス)、A B T - 2 6 3、G X 1 5 - 0 7 0 または A T - 1 0 1 が挙げられる。

【 0 0 9 3 】

H D A C 阻害剤の例としては、ブラシノスタット (P r a c i n o s t a t)、ボリノスタット (V o r i n o s t a t)、ロミデプシン (R o m i d e p s i n)、パノビノスタット (P a n o b i n o s t a t)、ベリノスタット (B e l i n o s t a t)、エンチノスタット (E n t i n o s t a t) またはチダミド (C h i d a m i d e) が挙げられる。

30

【 0 0 9 4 】

F L T 3 阻害剤の例としては、ジルテリチニブ (G i l t e r i t i n i b)、ミドスタウリン (M i d o s t a u r i n)、ソラフェニブ (S o r a f e n i b)、ボナチニブ (P o n a t i n i b)、クレノラニブ (C r e n o l a n i b)、タンズチニブ (T a n d u t i n i b)、スニチニブ (S u n i t i n i b)、キザルチニブ (Q u i z a r t i n i b) またはパクリチニブ (P a c r i t i n i b) が挙げられる。

40

【 0 0 9 5 】

L S D 1 阻害剤の例としては、G S K - 2 8 7 9 5 5 2、I N C B - 5 9 8 7 2 または O R Y - 1 0 0 1 が挙げられる。

【 0 0 9 6 】

M D M 2 阻害剤の例としては、イダサヌトリン (I d a s a n u t l i n)、S A R 4 0 5 8 3 8、D S - 3 0 3 2 b、R G 7 1 1 2、H D M 2 0 1、M K 4 8 2 8、A M G - 2 3 2 または A L R N - 6 9 2 4 が挙げられる。

【 0 0 9 7 】

I D H 1 阻害剤の例としては、イボシデニブ (I v o s i d e n i b) が挙げられる。

【 0 0 9 8 】

50

I D H 2 阻害剤の例としては、エナシデニブ (E n a s i d e n i b) が挙げられる。
【 0 0 9 9 】

B t k 阻害剤の例としては、O N O - 4 0 5 9 (チラブルチニブ)、イブルチニブ、ス
ペブルチニブ (S p e b r u t i n i b)、H M - 7 1 2 2 4 (L Y 3 3 3 7 6 4 1)、ア
カラブルチニブ (A c a l a b r u t i n i b)、S N S - 0 6 2、B G B - 3 1 1、G
D C - 0 8 5 3、M 2 9 5 1、B M S - 9 8 6 1 4 2、P R N - 1 0 0 8、T A K - 0 2
0、T A S 5 3 1 5、P h a r m a c y c l i c s - 3 または A C - 0 0 5 8 T A が挙げ
られる。

【 0 1 0 0 】

P L K 阻害剤の例としては、ボラセルチブ (V o l a s e r t i b)、G S K 4 6 1 3
6 4、リゴセルチブ (R i g o s e r t i b)、B I 2 5 3 6、H M N - 1 7 6、N M S
- P 9 3 7、C Y C - 1 4 0 または R O 3 2 8 0 が挙げられる。

10

【 0 1 0 1 】

H S P 9 0 阻害剤の例としては、ガネテスピブ (G a n e t e s p i b) が挙げられる。

【 0 1 0 2 】

S M O 阻害剤の例としては、グラスデギブ (G l a s d e g i b)、ビスモデギブ (V
i s m o d e g i b) またはソニデギブ (S o n i d e g i b) が挙げられる。

【 0 1 0 3 】

N E D D 8 阻害剤の例としては、ペボネジスタット (P e v o n e d i s t a t) が挙
げられる。

20

【 0 1 0 4 】

固形がんの治療に用いられる分子標的薬の例としては、E G F R 阻害剤、B c r - A b
1 阻害剤、V E G F R 阻害剤、m T O R 阻害剤、A L K 阻害剤、P A R P 阻害剤、B R A
F 阻害剤、M E K 阻害剤、C D K 阻害剤、H E R 2 阻害剤、マルチキナーゼ阻害剤、プロ
テアソーム阻害剤、B c l - 2 阻害剤、または H D A C 阻害剤等が挙げられる。

【 0 1 0 5 】

E G F R 阻害剤の例としては、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、セツキシ
マブ、ダコミチニブまたはパニツムマブが挙げられる。

【 0 1 0 6 】

B c r - A b 1 阻害剤の例としては、イマチニブが挙げられる。

30

【 0 1 0 7 】

V E G F R 阻害剤の例としては、ベバシズマブ、またはバゾバニブが挙げられる。

【 0 1 0 8 】

m T O R 阻害剤の例としては、エベロリムス、またはテムシロリムスが挙げられる。

【 0 1 0 9 】

A L K 阻害剤の例としては、セリチニブ、またはアレクチニブが挙げられる。

【 0 1 1 0 】

P A R P 阻害剤の例としては、オラパリブ、ルカパリブ (R u c a p a r i b)、また
はニラパリブ (N i r a p a r i b) が挙げられる。

【 0 1 1 1 】

B R A F 阻害剤の例としては、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、またはエンコラフェ
ニブ (E n c o r a f e n i b) が挙げられる。

40

【 0 1 1 2 】

M E K 阻害剤の例としては、トラメチニブ、セルメチニブ (S e l u m e t i n i b)
、ビニメチニブ (B i n i m e t i n i b)、または C H 4 9 8 7 6 5 5 が挙げられる。

【 0 1 1 3 】

C D K 阻害剤の例としては、パルボシクリブ、またはディナシクリブ (D i n a c i c
l i b) が挙げられる。

【 0 1 1 4 】

H E R 2 阻害剤の例としては、ラパチニブ、またはトラスツズマブが挙げられる。

50

【 0 1 1 5 】

マルチキナーゼ阻害剤の例としては、レゴラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、クリゾチニブ、またはソラフェニブが挙げられる。なお、スニチニブ、ソラフェニブは前記 F L T 3 阻害剤の例としても挙げられる。

【 0 1 1 6 】

プロテアソーム阻害剤の例としては、ボルテゾミブが挙げられる。

【 0 1 1 7 】

H D A C 阻害剤の例としては、パノビノスタットが挙げられる。

【 0 1 1 8 】

本発明の組み合わせのうち、血液がんの治療に用いられる分子標的薬として好ましくは、抗 C D 2 0 抗体、抗 C D 3 3 抗体、抗 C D 5 2 抗体、A B L 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、抗 C C R 4 抗体、J A K 阻害剤、C X C R 4 拮抗薬、B E T 阻害剤、B c l - 2 阻害剤、H D A C 阻害剤、F L T 3 阻害剤、L S D 1 阻害剤、M D M 2 阻害剤、I D H 1 阻害剤、I D H 2 阻害剤、B t k 阻害剤または P L K 阻害剤であり、さらに好ましくは C X C R 4 拮抗薬、B E T 阻害剤、B c l - 2 阻害剤、H D A C 阻害剤、F L T 3 阻害剤、L S D 1 阻害剤、M D M 2 阻害剤、B t k 阻害剤または P L K 阻害剤である。

10

【 0 1 1 9 】

抗 C D 2 0 抗体としてはオフアツムマブ、リツキシマブまたはオビヌツズマブが好ましい。

【 0 1 2 0 】

抗 C D 3 3 抗体としてはゲムツツマブまたはゲムツツマブ オゾガマイシンが好ましい。

20

【 0 1 2 1 】

抗 C D 5 2 抗体としては、アレムツズマブが好ましい。

【 0 1 2 2 】

A B L 阻害剤としては、イマチニブ、ダサチニブまたはニロチニブが好ましい。

【 0 1 2 3 】

プロテアソーム阻害剤としては、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブまたはイキサゾミブが好ましい。

【 0 1 2 4 】

抗 C C R 4 抗体としては、モガムリズマブが好ましい。

30

【 0 1 2 5 】

J A K 阻害剤としては、ルキシソリチニブが好ましい。

【 0 1 2 6 】

C X C R 4 拮抗薬として好ましくは、A M D 3 1 0 0、B M S - 9 3 6 5 6 4、B L - 8 0 4 0、ドシパルスタットナトリウム (D o c i p a r s t a t s o d i u m) または L Y 2 6 2 4 5 8 7 であり、さらに好ましくは A M D 3 1 0 0 である。

【 0 1 2 7 】

B E T 阻害剤として好ましくは A B B V - 0 7 5、G S K 5 2 5 7 6 2、R V X - 2 0 8、B M S - 9 8 6 1 5 8、P L X 5 1 1 0 7、C P I - 0 6 1 0、T E N - 0 1 0、I N C B 0 5 4 3 2 9 または G S - 5 8 2 9 であり、さらに好ましくは、A B B V - 0 7 5 である。

40

【 0 1 2 8 】

B c l - 2 阻害剤として好ましくは、A B T - 1 9 9 (ベネトクラックス)、A B T - 2 6 3、G X 1 5 - 0 7 0 または A T - 1 0 1 であり、さらに好ましくは、A B T - 1 9 9 (ベネトクラックス) である。

【 0 1 2 9 】

H D A C 阻害剤として好ましくは、ブラシノスタット、ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、ベリノスタット、エンチノスタットまたはチダミドであり、さらに好ましくは、ブラシノスタットである。

【 0 1 3 0 】

50

F L T 3 阻害剤として好ましくは、ジルテリチニブ、ミドスタウリン、ソラフェニブ、ポナチニブ、クレノラニブ、タンズチニブ、スニチニブ、キザルチニブまたはパクリチニブであり、さらに好ましくは、ジルテリチニブまたはミドスタウリンである。

【 0 1 3 1 】

L S D 1 阻害剤として好ましくは、G S K - 2 8 7 9 5 5 2、I N C B - 5 9 8 7 2 またはO R Y - 1 0 0 1 であり、さらに好ましくは、G S K - 2 8 7 9 5 5 2 である。

【 0 1 3 2 】

M D M 2 阻害剤として好ましくは、イダサヌトリン、S A R 4 0 5 8 3 8、D S - 3 0 3 2 b、R G 7 1 1 2、H D M 2 0 1、M K 4 8 2 8、A M G - 2 3 2 またはA L R N - 6 9 2 4 であり、さらに好ましくは、イダサヌトリンである。

10

【 0 1 3 3 】

I D H 1 阻害剤としては、イボシデニブが好ましい。

【 0 1 3 4 】

I D H 2 阻害剤としては、エナシデニブが好ましい。

【 0 1 3 5 】

B t k 阻害剤として好ましくは、O N O - 4 0 5 9 (チラブルチニブ)、イブルチニブ、スベブルチニブ、H M - 7 1 2 2 4、アカラブルチニブ、S N S - 0 6 2、B G B - 3 1 1、G D C - 0 8 5 3、M 2 9 5 1、B M S - 9 8 6 1 4 2、P R N - 1 0 0 8、T A K - 0 2 0、T A S 5 3 1 5、P h a r m a c y c l i c s - 3 またはA C - 0 0 5 8 T A であり、さらに好ましくは、O N O - 4 0 5 9 (チラブルチニブ) である。

20

【 0 1 3 6 】

P L K 阻害剤として好ましくは、ボラセルチブ、G S K 4 6 1 3 6 4、リゴセルチブ、B I 2 5 3 6、H M N - 1 7 6、N M S - P 9 3 7、C Y C - 1 4 0 またはR O 3 2 8 0 であり、さらに好ましくは、ボラセルチブである。

【 0 1 3 7 】

本発明の組み合わせのうち、固形がんの治療に用いられる分子標的薬としては、E G F R 阻害剤、B c r - A b 1 阻害剤、V E G F R 阻害剤、m T O R 阻害剤、A L K 阻害剤、P A R P 阻害剤、B R A F 阻害剤、M E K 阻害剤、C D K 阻害剤、H E R 2 阻害剤、マルチキナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、B c l - 2 阻害剤、またはH D A C 阻害剤が好ましい。

30

【 0 1 3 8 】

E G F R 阻害剤としては、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、セツキシマブ、またはパニツムマブが好ましい。より好ましくは、ゲフィチニブ、エルロチニブ、またはアファチニブである。

【 0 1 3 9 】

B c r - A b 1 阻害剤としては、イマチニブが好ましい。

【 0 1 4 0 】

V E G F R 阻害剤としては、ベバシズマブ、またはバゾバニブが好ましい。より好ましくは、ベバシズマブである。

【 0 1 4 1 】

m T O R 阻害剤としては、エベロリムス、またはテムシロリムスが好ましい。

40

【 0 1 4 2 】

A L K 阻害剤としては、セリチニブ、またはアレクチニブが好ましい。

【 0 1 4 3 】

P A R P 阻害剤としては、オラパリブ、ルカパリブ、またはニラパリブが好ましい。

【 0 1 4 4 】

B R A F 阻害剤としては、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、またはエンコラフェニブが好ましい。より好ましくは、ベムラフェニブ、またはダブラフェニブである。

【 0 1 4 5 】

M E K 阻害剤としては、トラメチニブ、セルメチニブ、ビニメチニブ、またはC H 4 9

50

8 7 6 5 5 が好ましい。より好ましくは、トラメチニブである。

【0146】

C D K 阻害剤としては、パルボシクリブ、またはディナシクリブが好ましい。

【0147】

H E R 2 阻害剤としては、ラパチニブ、またはトラスツズマブが好ましい。

【0148】

マルチキナーゼ阻害剤としては、レゴラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、クリゾチニブ、またはソラフェニブが好ましい。

【0149】

プロテアソーム阻害剤としては、ボルテゾミブが好ましい。

10

【0150】

B c l - 2 阻害剤としては、ベネトクラックスが好ましい。

【0151】

H D A C 阻害剤としては、パノビノスタットが好ましい。

【0152】

本発明において、C T L A - 4 (細胞傷害性Tリンパ球抗原 - 4) は、タンパク質の免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである。C T L A - 4 は、T細胞の活性化を下方調節し、免疫抑制機能を発揮する。したがって、抗C T L A - 4 抗体は、C T L A - 4 の機能(シグナル)を抑制することから、免疫抑制機能を解除し、がんに対する免疫反応を活性化し得る。本発明の組合せに用いられる抗C T L A - 4 抗体としては、例えば、イピリムマブ(I p i l i m u m a b (Y E R V O Y (登録商標))、トレメリムマブ(T r e m e l i m u m a b)、A G E N - 1 8 8 4 が挙げられる。また、上記既知の抗C T L A - 4 抗体の重鎖および軽鎖相補性決定領域(C D R s)または可変領域(V R)を含む抗体も抗C T L A - 4 抗体の一態様である。例えば、抗C T L A - 4 抗体の更なる一態様としては、例えばイピリムマブの重鎖および軽鎖相補性決定領域(C D R s)または可変領域(V R)を含む抗体が挙げられる。

20

【0153】

本発明の組み合わせに用いられる抗C T L A - 4 抗体の投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、最適な所望の効果をもたらすように調整される。

30

【0154】

抗C T L A - 4 抗体を使用する場合、投与量の一態様は、0 . 1 ~ 2 0 m g / k g 体重である。また、イピリムマブの重鎖および軽鎖相補性決定領域(C D R s)または可変領域(V R)を含む抗体(例えばイピリムマブ)を使用する場合、投与量の一態様は、0 . 3 ~ 1 0 m g / k g 体重であり、好ましくは、3 m g / k g 体重である。

【0155】

本発明において、それ以外の抗がん剤とは血液がんの治療のために投与される抗がん剤のうち、細胞障害性抗がん剤と分子標的薬以外の抗がん剤を意味する。血液がんの治療のためのそれ以外の抗がん剤の例としては、ステロイド剤、ビタミンA誘導体、抗ウイルス薬、L-アスパラギナーゼ、亜ヒ酸、インターフェロンα、シクロスポリン、サリドマイド、ポマリドミドおよびレナリドミドが挙げられる。

40

【0156】

ステロイド剤の例としては、デキサメタゾン、プレドニゾロンまたはメチルプレドニゾロンが挙げられる。

【0157】

ビタミンA誘導体の例としては、オールトランス型レチノイン酸またはタミバロテンが挙げられる。

【0158】

抗ウイルス薬の例としては、アシクロビルまたはジドブジンが挙げられる。

【0159】

50

本発明の組み合わせに用いられる、血液がんの治療のためのそれ以外の抗がん剤として好ましくは、ステロイド剤、ビタミンA誘導体、抗ウイルス薬、L-アスパラギナーゼ、亜ヒ酸、インターフェロン α 、シクロスポリン、サリドマイド、ボマリドミドまたはレナリドミドであり、さらに好ましくは、ステロイド剤である。

【0160】

ステロイド剤として好ましくは、デキサメタゾン、プレドニゾロンまたはメチルプレドニゾロンであり、さらに好ましくは、デキサメタゾンである。

【0161】

ビタミンA誘導体としては、オールトランス型レチノイン酸またはタミバロテンが好ましい。

10

【0162】

抗ウイルス薬としては、アシクロビルまたはジドブジンが好ましい。

【0163】

本発明において、それ以外の抗がん剤とは、固形がんの治療のために投与される抗がん剤のうち、細胞傷害性抗がん剤および分子標的薬を除く抗がん剤を意味する。

【0164】

固形がんの治療のためのそれ以外の抗がん剤としては、例えば、ステロイド、ホルモン剤、アロマターゼ阻害剤、インターフェロン α 等が挙げられる。

【0165】

本発明で組み合わせる用いられる、固形がんの治療のためのそれ以外の抗がん剤としては、ステロイド、ホルモン剤、アロマターゼ阻害剤、インターフェロン α が好ましい。より好ましくは、ホルモン剤、アロマターゼ阻害剤である。

20

【0166】

ステロイドとしては、デキサメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンが好ましい。より好ましくは、デキサメタゾンである。

【0167】

ホルモン剤としては、メドロキシプロゲステロン、メチルテストステロン、エチニルエストラジオール、ゴセレリン、リュープロレリン、クロルマジノン、フルタミド、ピカルタミド、タモキシフェン、トレミフェン、メピチオスタンが好ましい。より好ましくは、エチニルエストラジオールである。

30

【0168】

アロマターゼ阻害剤としては、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾールが好ましい。より好ましくは、レトロゾールである。

【0169】

さらに本発明の組み合わせとして、細胞療法（例えば、キメラ抗原受容体発現T細胞（CAR-T）療法等）を組み合わせてもよい。

【0170】

これら抗がん剤のうちのいずれか1種または任意の複数種を本発明にかかるA $\times$ 1阻害剤と組み合わせ、がん治療に用いることができる。

【0171】

本発明の組み合わせに用いられる抗がん剤の投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、最適な所望の効果をもたらすように調整される。

40

【0172】

[毒性]

本発明の組み合わせの毒性は十分に低いものであり、医薬品として安全に使用することができる。

【0173】

[医薬品への適用]

本発明の組み合わせ、またはA $\times$ 1阻害剤である化合物Aによって治療される疾患の一態様として、血液がんが挙げられる。血液がんとしては、特に限定されないが、例えば、

50

白血病、悪性リンパ腫および骨髄腫が挙げられる。

【 0 1 7 4 】

白血病の例としては、急性骨髄性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性リンパ芽球性白血病（急性リンパ性白血病）、リンパ芽球性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、骨髄増殖性腫瘍、慢性リンパ性白血病、小リンパ球性リンパ腫および骨髄異形成症候群が挙げられる。

【 0 1 7 5 】

急性骨髄性白血病の例としては、急性巨核芽球性白血病（A M L - M 7 または F A B 分類 - M 7）が挙げられる。

【 0 1 7 6 】

悪性リンパ腫の例としては、濾胞性リンパ腫、M A L T リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、末梢性 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞白血病・リンパ腫、節外性 N K / T 細胞リンパ腫、鼻型およびホジキンリンパ腫が挙げられる。

10

【 0 1 7 7 】

骨髄腫の例としては、多発性骨髄腫および多発性骨髄腫の類縁疾患が挙げられる。

【 0 1 7 8 】

本発明の組み合わせによって治療される疾患の一態様として、固形がんが挙げられる。固形がんとしては、特に限定されないが、例えば、頭頸部がん、鼻咽頭がん、食道がん、胃食道接合部がん、食道腺がん、胃がん、大腸がん、結腸がん、直腸がん、小腸がん、肛門がん（例えば、肛門管がん）、肝臓がん（例えば、肝細胞がん）、胆嚢がん、胆管がん、胆道がん、膵臓がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がん（例えば、扁平上皮非小細胞肺がん、非扁平上皮非小細胞肺がん）、小細胞肺がん）、乳がん、卵巣がん（例えば、漿液性卵巣がん、卵巣明細胞腺がん）、卵管がん、子宮がん（例えば、子宮頸がん、子宮体がん、子宮内膜がん）、膣がん、外陰部がん、陰茎がん、腎がん（例えば、腎細胞がん、淡明細胞型腎細胞がん）、副腎がん、尿路上皮がん（例えば、膀胱がん、上部尿路がん、尿管がん、腎盂がんおよび尿道がん）、前立腺がん、精巣腫瘍（例えば、胚細胞腫瘍）、骨・軟部肉腫（例えば、ユーイング肉腫、小児横紋筋肉腫および子宮体部平滑筋肉腫）、皮膚がん（例えば、ブドウ膜悪性黒色腫、悪性黒色腫（例えば、皮膚、口腔粘膜上皮または眼窩内などにおける悪性黒色腫）、メルケル細胞がん）、神経膠腫（例えば、神経膠芽腫、神経膠肉腫）、脳腫瘍（例えば、膠芽腫）、脊椎腫瘍、カポジ肉腫、扁平上皮がん、胸膜中皮腫、原発性腹膜がん、内分泌系がん、小児がんまたは原発不明がんが挙げられる。

20

30

【 0 1 7 9 】

このうち、例えば、抗がん剤または A × 1 阻害剤単独での治療効果が十分ではない血液がんおよび / または固形がん患者に対して、本発明の組み合わせは、特に、その抗腫瘍効果を最大限に発揮することが期待できる。また、本発明の組み合わせにより、それぞれの薬剤の用量を下げて投与することも可能となり、副作用の軽減が期待できる。

【 0 1 8 0 】

本発明における肺がんには、E G F R 遺伝子エクソン 1 9 欠失変異陽性肺がんが含まれる。E G F R 遺伝子エクソン 1 9 欠失変異陽性肺がんとは、E G F R 遺伝子変異陽性の肺がんである。

40

【 0 1 8 1 】

本発明における悪性黒色腫には、B R A F 遺伝子活性化変異陽性悪性黒色腫が含まれる。B R A F 遺伝子活性化変異陽性悪性黒色腫とは、B R A F 遺伝子変異を有する悪性黒色腫である。

【 0 1 8 2 】

本発明における A × 1 阻害剤による治療効果が十分でない固形がん患者とは、（ 1 ） A × 1 阻害剤が効きにくい固形がん罹患した固形がん患者または（ 2 ） A × 1 阻害剤による治療中に増悪もしくは治療後に再燃した固形がん患者である。

【 0 1 8 3 】

50

本発明における抗がん剤による治療効果が十分でない固形がん患者とは、(1) 抗がん剤が効きにくい固形がん罹患した患者または(2) 抗がん剤による治療中に増悪もしくは治療後に再燃した固形がん患者である。

【0184】

本発明における抗がん剤が効きにくい固形がんとして、例えばゲムシタビン耐性膵臓がん、EGFR阻害剤耐性肺がん(例えば、ゲフィチニブ耐性肺がん)、BRAF阻害剤耐性悪性黒色腫(例えば、ベムラフェニブ耐性悪性黒色腫)が挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0185】

本発明の組み合わせは、一態様として、転移性がんの治療や転移の抑制にも適用可能である。

10

【0186】

本発明の組み合わせは、一態様として、再発を抑制する。

【0187】

本発明において、治療は、無増悪生存期間(PFS)延長、全生存期間(OS)の延長、無病生存(DFS)の延長、無進行期間(TTP)の延長、無イベント生存(EFS)の延長、無再発生存(RFS)の延長、がん細胞数の減少、腫瘍サイズの低下、腫瘍の成長の抑制(遅延または停止)、腫瘍の転移の抑制(遅延または停止)、再発の抑制(防止または遅延)、およびがんに関連する一つ又は複数の症状の緩和のうち少なくとも一つの効果を生じさせることを意味する。

20

【0188】

本発明において、「組み合わせて投与される」とは、同じまたは異なる剤形における化合物の同時投与、あるいは化合物の別々の投与(例えば、逐次的投与)を含む。より具体的には、1つの製剤中にすべての成分を配合した配合剤の形態で投与されてもよく、または別々の製剤として投与される形態をとってもよい。この別々の製剤として投与される場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、A×1阻害剤を先に投与し、抗がん剤を後に投与してもよいし、抗がん剤を先に投与し、A×1阻害剤を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

【0189】

本発明において、本発明の組み合わせは、(1) 治療効果の補完および/または増強、(2) 動態・吸収改善、投与量の低減、および/または(3) 副作用の軽減のために、さらに他の薬物(例えば、公知のがん治療剤)と組み合わせて、投与してもよい。

30

【0190】

本発明において、「抗がん剤による治療を受けている」患者、および「前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグによる治療を受けている」患者とは、本発明の組合せの他方の薬剤による治療を行う前に、「抗がん剤」または「前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグ」による治療を受けている患者、および本発明の組合せの他方の薬剤による治療中に、「抗がん剤」または「前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグ」による治療を受けている患者の双方の意味を有する。

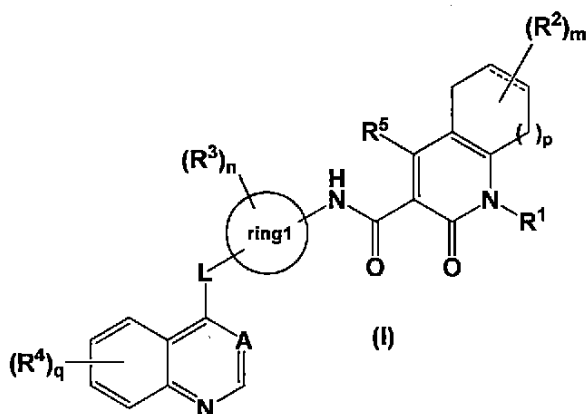
40

【0191】

本願は、例えば、下記の実施様態を提供する。

[1] 抗がん剤と組み合わせて投与されることを特徴とするA×1阻害剤を有効成分として含むがん治療剤であって、前記A×1阻害剤が一般式(I)

【化 1 3】



10

[式中、 R^1 は(1) 1 ~ 5 個の R^{11} で置換されていてもよいC 1 ~ 8 アルキル基、(2) 1 ~ 5 個の R^{12} で置換されていてもよいC 3 ~ 7 の炭素環、または(3) 1 ~ 5 個の R^{13} で置換されていてもよい4 ~ 7 員のヘテロ環を表し、

ここで、 R^1 で表されるC 1 ~ 8 アルキル基が分枝鎖アルキル基の場合、同一の炭素原子から分枝したC 1 ~ 3 アルキル基は結合する炭素原子と一緒になってC 3 ~ 7 の飽和炭素環を形成してもよく、

R^2 は(1) C 1 ~ 4 アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、(4) オキシ基、(5) -OR²¹基、または(6) =NR²²基を表し、

R^3 は(1) C 1 ~ 4 アルキル基、(2) ハロゲン原子、または(3) C 1 ~ 4 ハロアルキル基を表し、

R^4 は(1) C 1 ~ 4 アルコキシ基、(2) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、(3) -OR⁴¹基、(4) C 1 ~ 4 アルキル基、(5) C 2 ~ 4 アルケニルオキシ基、または(6) C 2 ~ 4 アルキニルオキシ基を表し、

R^5 は(1) 水素原子、(2) C 1 ~ 4 アルキル基、(3) ハロゲン原子、(4) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、または(5) -OR²¹基を表し、

R^{11} は(1) -OR¹⁰¹基、(2) SO₂R¹⁰²基、(3) NR¹⁰³R¹⁰⁴基、または(4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよいC 3 ~ 7 の炭素環を表し、

R^{12} は(1) 水酸基で置換されていてもよいC 1 ~ 8 アルキル基、または(2) ハロゲン原子を表し、

R^{13} は(1) 水酸基で置換されていてもよいC 1 ~ 8 アルキル基、または(2) ハロゲン原子を表し、

R^{21} は(1) 水素原子、または(2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、

R^{22} は(1) 水酸基、または(2) C 1 ~ 4 アルコキシ基を表し、

R^{41} は(1) 水素原子、

(2) (a) (i) C 1 ~ 4 アルキル基、(ii) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および(iii) ハロゲン原子からなる群から選択される1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい5 ~ 7 員の環状基、(b) NR⁴⁰¹R⁴⁰²、(c) 水酸基、および(d) SO₂R⁴⁰³基からなる群から選択される1 ~ 2 個の置換基で置換されたC 1 ~ 8 アルキル基、

(3) (a) (i) C 1 ~ 4 アルキル基、(ii) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および(iii) ハロゲン原子からなる群から選択される1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい5 ~ 7 員の環状基、(b) NR⁴⁰¹R⁴⁰²、(c) 水酸基、および(d) SO₂R⁴⁰³基からなる群から選択される1 ~ 2 個の置換基で置換されたC 2 ~ 8 アルケニル基、

または

(4) (a) (i) C 1 ~ 4 アルキル基、(ii) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、および(i

20

30

40

50

i i) ハロゲン原子からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい
 5 ~ 7 員の環状基、(b) $\text{NR}^{401}\text{R}^{402}$ 、(c) 水酸基、および (d) $\text{SO}_2\text{R}^{403}$ 基からなる群から選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換された C 2 ~ 8 アルキニル基を表し、
 R^{101} は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、
 R^{102} は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、
 R^{103} および R^{104} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、
 R^{401} および R^{402} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、
 R^{403} は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 4 アルキル基を表し、
 A は (1) CH、または (2) 窒素原子を表し、
 L は (1) - O -、(2) - NH -、(3) - C (O) -、(4) - CR^6R^7 -、(5) - S -、(6) - S (O) -、または (7) - S (O)₂ - を表し、
 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) ハロゲン原子、(3) C 1 ~ 4 アルキル基、(4) 水酸基、または (5) NH_2 を表し、
 ring 1 は 5 ~ 7 員の環状基を表し、
 【化 1 4】

10

=====

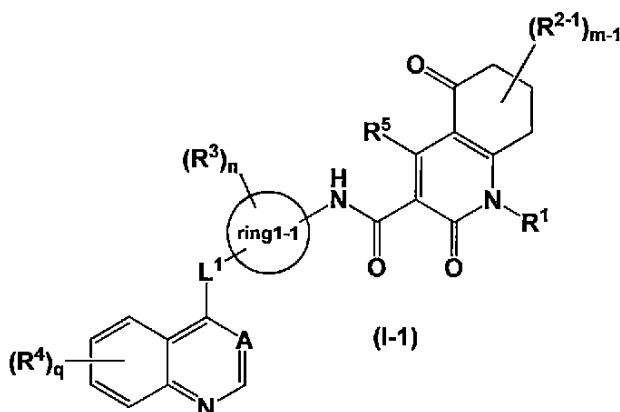
20

は一重結合または二重結合を表し、
 m は 0 ~ 5 の整数を表し、
 n は 0 ~ 5 の整数を表し、
 p は 0 ~ 2 の整数を表し、
 q は 0 ~ 4 の整数を表し、
 m が 2 以上のとき、複数の R^2 は同じでも異なってもよく、ここで、2 個の R^2 が C 1 ~ 3 アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 R^2 と結合する炭素原子が一緒になって C 3 ~ 7 の飽和炭素環を形成してもよく、
 n が 2 以上のとき、複数の R^3 は同じでも異なってもよく、
 q が 2 以上のとき、複数の R^4 は同じでも異なってもよい。] で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド体またはそれらのプロドラッグであるがん治療剤 (ただし、前記抗がん剤は抗 CTLA - 4 抗体以外の免疫チェックポイント阻害剤を含まない)、

30

[2] A x 1 阻害剤が一般式 (I - 1)

【化 1 5】



40

50

[式中、 R^{2-1} は(1) C 1 ~ 4 アルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、(4) - O R²¹基、または(5) = N R²²基を表し、

m - 1 は 0 ~ 4 の整数を表し、

L¹は(1) - O -、(2) - NH -、または(3) - C (O) - を表し、

ring 1 - 1 はベンゼン、またはピリジンを表し、

m - 1 が 2 以上のとき、複数の R^{2-1} は同じでも異なってもよく、

ここで、2 個の R^{2-1} が C 1 ~ 3 アルキル基を表し、かつ同一の炭素原子上にあるとき、当該 R^{2-1} と結合する炭素原子が一緒になって C 3 ~ 7 の飽和炭素環を形成してもよく、

その他の記号は前記と同じ意味を表す。] で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N - オキシド体またはそれらのプロドラッグである、前記 [1] 記載の剤、

10

[3] A x 1 阻害剤が N - { 5 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 2 - ピリジニル } - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド、その薬学的に許容される塩またはそれらの水和物である、前記 [1] または前記 [2] 記載の剤、

[4] がんが血液がんである前記 [1] から前記 [3] のいずれか一項に記載の剤、

[5] 血液がんが白血病である、前記 [4] 記載の剤、

[6] 白血病が急性骨髄性白血病または急性リンパ芽球性白血病である、前記 [5] 記載の剤、

[7] 抗がん剤が細胞障害性抗がん剤、分子標的薬、ステロイド剤、ビタミン A 誘導体、抗ウイルス薬、L - アスパラギナーゼ、亜ヒ酸、インターフェロン α 、シクロスポリン、サリドマイド、ポマリドミドおよびレナリドミドからなる群から選択される前記 [4] から前記 [6] のいずれか一項に記載の剤、

20

[8] 抗がん剤が細胞障害性抗がん剤である前記 [7] 記載の剤、

[9] 細胞障害性抗がん剤がダウノルビシン、アザシチジンおよびシタラピンからなる群から選択される、前記 [8] 記載の剤、

[10] 抗がん剤が分子標的薬である前記 [7] 記載の剤、

[11] 分子標的薬が抗 CD 20 抗体、抗 CD 33 抗体、抗 CD 52 抗体、A B L 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、抗 C C R 4 抗体、J A K 阻害剤、C X C R 4 拮抗薬、B E T 阻害剤、B c l - 2 阻害剤、H D A C 阻害剤、F L T 3 阻害剤、L S D 1 阻害剤、M D M 2 阻害剤、I D H 1 阻害剤、I D H 2 阻害剤、B t k 阻害剤、P L K 阻害剤、H S P 9 0 阻害剤、S M O 阻害剤および N E D D 8 阻害薬からなる群から選択される前記 [10] 記載の剤、

30

[12] 分子標的薬が C X C R 4 拮抗薬、B E T 阻害剤、B c l - 2 阻害剤、H D A C 阻害剤、F L T 3 阻害剤、L S D 1 阻害剤、M D M 2 阻害剤、B t k 阻害剤および P L K 阻害剤からなる群から選択される、前記 [10] または [11] 記載の剤、

[13] 分子標的薬が A M D 3 100、A B B V - 075、A B T - 199、プラシノスタット、ジルテリチニブ、ミドスタウリン、G S K - 2879552、イダサヌトリン、チラブルチニブおよびボラセルチブからなる群から選択される、前記 [10] から前記 [12] のいずれか一項に記載の剤、

[14] がんが固形がんである前記 [1] から前記 [3] のいずれか一項に記載の剤、

40

[15] 固形がんが頭頸部がん、鼻咽頭がん、食道がん、胃食道接合部がん、食道腺がん、胃がん、大腸がん、結腸がん、直腸がん、小腸がん、肛門がん、肝臓がん、胆嚢がん、胆管がん、胆道がん、膵臓がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、肺がん、乳がん、卵巣がん、卵管がん、子宮がん、膣がん、外陰部がん、陰茎がん、腎がん、副腎がん、尿路上皮がん、前立腺がん、精巣腫瘍、骨・軟部肉腫、皮膚がん、神経膠腫、脳腫瘍、脊椎腫瘍、カボジ肉腫、扁平上皮がん、胸膜中皮腫、原発性腹膜がん、内分泌系がん、小児がんまたは原発不明がんである、前記 [14] 記載の剤、

[16] 固形がんが膵臓がん、肺がんまたは皮膚がんである、前記 [14] または前記 [15] 記載の剤、

[17] 抗がん剤が、細胞傷害性抗がん剤、分子標的薬、ステロイド、ホルモン剤、ア

50

ロマターゼ阻害剤およびインターフェロン α からなる群から選択される、前記[14]から前記[16]のいずれか一項に記載の剤、

[18] 抗がん剤が細胞障害性抗がん剤である前記[17]記載の剤、

[19] 細胞障害性抗がん剤がアルキル化薬、代謝拮抗薬、植物性アルカロイド薬、白金製剤、抗がん性抗生物質からなる群から選択される、前記[18]に記載の剤、

[20] 細胞傷害性抗がん剤が代謝拮抗薬である前記[19]記載の剤、

[21] 代謝拮抗薬がゲムシタピンである、前記[20]記載の剤、

[22] 抗がん剤が分子標的薬である前記[17]記載の剤、

[23] 分子標的薬が、EGFR阻害剤、Bcr-Abl阻害剤、VEGFR阻害剤、mTOR阻害剤、ALK阻害剤、PARP阻害剤、BRAF阻害剤、MEK阻害剤、CDK阻害剤、HER2阻害剤、マルチキナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、Bcl-2阻害剤およびHDAC β 阻害剤からなる群から選択される、前記[22]に記載の剤、

[24] 分子標的薬が、EGFR阻害剤、BRAF阻害剤およびMEK阻害剤からなる群から選択される、前記[22]または前記[23]記載の剤、

[25] EGFR阻害剤がゲフィチニブ、エルロチニブまたはアファチニブであり、BRAF阻害剤がベムラフェニブまたはダブラフェニブであり、MEK阻害剤がトラメチニブである、前記[24]記載の剤、

[26] 抗がん剤が、抗CTLA-4抗体である前記[1]から前記[3]のいずれか一項に記載の剤、

[27] 抗CTLA-4抗体が、イピリムマブ、トレメリムマブ、およびAGEN-1884からなる群から選択される、前記[26]記載の剤、

[28] 前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグの有効量を抗がん剤と組み合わせて、がんの治療を必要とする患者に投与することの特徴とするがん治療方法(ただし、前記抗がん剤は抗CTLA-4抗体以外の免疫チェックポイント阻害剤を含まない)、

[29] 抗がん剤と組み合わせてがん治療に使用される、前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグ(ただし、前記抗がん剤は抗CTLA-4抗体以外の免疫チェックポイント阻害剤を含まない)、

[30] 抗がん剤と組み合わせて投与されることを特徴とするがん治療剤の製造のための、前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグの使用(ただし、前記抗がん剤は抗CTLA-4抗体以外の免疫チェックポイント阻害剤を含まない)、

[31] A $\times$ 1阻害剤と組み合わせて投与されることを特徴とする抗がん剤を有効成分として含むがん治療剤であって、前記A $\times$ 1阻害剤が前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグであるがん治療剤(ただし、前記抗がん剤は抗CTLA-4抗体以外の免疫チェックポイント阻害剤を含まない)、

[32] A $\times$ 1阻害剤と抗がん剤とを組み合わせて投与されることを特徴とするがん治療のための医薬組成物であって、前記A $\times$ 1阻害剤が前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体またはそれらのプロドラッグである医薬組成物(ただし、前記抗がん剤は抗CTLA-4抗体以外の免疫チェックポイント阻害剤を含まない)等の実施態様が挙げられる。

【実施例】

【0192】

以下、実施例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0193】

一般式(I)に代表されるA $\times$ 1阻害剤として、N-{5-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-2-ピリジニル}-2,5-ジオキソ-1-フェニル-1,

10

20

30

40

50

2, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド (化合物 A) を使用した。化合物 A は、公知の方法、例えば、WO 2015 / 012298 の実施例 5 に記載された方法により製造することができる。

【0194】

本明細書中、相乗分析に用いる組み合わせ指標 (Combination Index) は、Ci または CI で表記するものとする。

【0195】

生物学的実施例 1：急性骨髄性白血病患者由来骨髄試料を用いた化合物 A と各種抗がん剤の単剤または併用による減少性試験または増殖性試験

初期評価：成人の急性骨髄性白血病患者より、骨髄試料を得た。各々の試料中の白血病細胞を同定するための最良のマーカーの組み合わせを決定するために、微量の試料を各種マーカーに特異的なモノクローナル抗体 (MAb) で染色した。更に、細胞の初期生存率を評価するために、上記の MAb の組み合わせに アネキシン V を含めた。初期評価に用いた MAb の組み合わせを以下の表 1 に示す。

【表 1】

表 1

アネキシン V または MAb と色素との組み合わせ						
1	ANEX FITC	CD34 PerCP	CD45 PO	HLADR PE	CD117 APC	CD19 PECy7
2	ANEX FITC	CD34 PerCP	CD45 PO	CD64 PE	CD14 APC	CD33 PB
3	ANEX FITC	CD34 PerCP	CD45 PO	CD13 PE	CD11b APC	

【0196】

減少性試験：白血病細胞を含む骨髄試料全体を培地 (20% FBS、2% HEPES、1% 抗生物質及び 1% L-グルタミンを含む RPMI 1640) (以下、培地 1) で希釈し、あらかじめ調製しておいた薬剤の DMSO 溶液を含む 96 ウェルプレートに分注した (最終容量 60 µL / ウェル、DMSO 濃度 0.5% 以下)。試料を含むプレートを 37、5% CO₂ を含む加湿空気中で 96 時間インキュベートした。分析用試料を調製するため、インキュベーション終了後、赤血球を溶解し、次いで、試料中の白血病細胞を同定するための最良の MAb の組み合わせ及び アネキシン V で染色した。最後に、プレートを Ex vivo Tech (登録商標) プラットフォームで分析した。

【0197】

増殖性試験：増殖は CFDA-SE 色素を用いて測定した。事前に調製した色素を、1 ウェル当たり約 6000 個の生存白血病細胞を得るのに十分な骨髄を含む 15 mL チューブに入れた。その後、それらを培地で総容量が 1 mL になるまで希釈した。ボルテックスでよく混ぜ合わせた後、遮光して、ローター上で、室温にて 10 分間インキュベートした。次いで、10% FBS を含む冷 RPMI 1640 (培地 2) でチューブを満たし、氷上で 5 分間インキュベートすることにより反応を停止させた。その後、細胞を培地 2 で 2 回洗浄した。プレーティング及びインキュベーション前の最終的な再懸濁には、サイトカインカクテルを補充した培地 1 を使用した。懸濁液をあらかじめ調製しておいた薬剤の DMSO 溶液を含む 96 ウェルプレートに分注した (最終容量 60 µL / ウェル、DMSO 濃度 0.5% 以下)。試料を含むプレートを 37、5% CO₂ を含む加湿空気中で 96 時間インキュベートした。分析用試料を調製するため、インキュベーション終了後、赤血球を溶

解し、次いで、試料中の白血病細胞を同定するための最良のMAbの組み合わせ及びアネキシンVで染色した。最後に、プレートをExvitech（登録商標）プラットフォームで分析した。

【0198】

データ解析：相乗分析は、キャンサー・リサーチ（Cancer Research）、第70巻、第2号、440-446ページ、2010年に記載されているように、組合せ指数（Combination Index：Ci）を計算することにより算出した。この分析方法は薬物相互作用を測定する最も簡単で最も一般的な方法である。なお、Ci値の意味は次のように解される。

$Ci < 1$ ：相乗作用、 $Ci = 1$ ：相加作用、 $Ci > 1$ ：拮抗作用

10

【0199】

減少性試験結果：表2に化合物Aと各種抗がん剤について算出したCiの中央値を示す。化合物AとOTX015、AMD3100、プラシノスタット、ダウノルビシン、ABT-199、イダサヌトリンまたはシタラピンを併用した場合のCiの中央値はいずれも1未満であり、化合物Aとこれら薬剤との併用は相乗作用を示すことが明らかとなった。以上のことから化合物Aとこれら薬剤との併用は強い抗腫瘍効果を発揮することが確認された。

【表2】

表2

20

併用薬	化合物Aと併用した場合のCiの中央値
OTX015	0.345
AMD3100	0.383
プラシノスタット	0.440
ダウノルビシン	0.516
ABT-199	0.551
イダサヌトリン	0.719
シタラピン	0.890

30

【0200】

増殖性試験結果：表3に化合物Aと各種抗がん剤について算出したCiの中央値を示す。化合物AとGSK-2879552、ジルテリチニブ、ONO-4059（チラブルチニブ）、アザシチジン、ミドスタウリンまたはボラセルチブを併用した場合のCiの中央値はいずれも1未満であり、化合物Aとこれら薬剤との併用は相乗作用を示すことが明らかとなった。以上のことから化合物Aとこれら薬剤との併用は強い抗腫瘍効果を発揮することが確認された。

40

【表 3】

表 3

併用薬	化合物 A と併用した場合の C i の中央値
G S K - 2 8 7 9 5 5 2	0 . 3 5 6
ジルテリチニブ	0 . 4 9 5
O N O - 4 0 5 9	0 . 5 9 1
アザシチジン	0 . 6 6 6
ミドスタウリン	0 . 6 7 3
ボラセルチブ	0 . 8 3 0

10

【 0 2 0 1 】

生物学的実施例 2：ヒト急性骨髄性白血病細胞株を用いた化合物 A と A B B V - 0 7 5 との *i n v i t r o* 併用効果評価試験

ヒト急性骨髄性白血病細胞株 C M K - 1 1 - 5 を 1 0 % F B S を含む R P M I 培地 (1 0 % F B S - R P M I 培地) にて約 3 0 0 0 0 個 / m L となるよう調製し、96 ウェルプレートに 5 0 μ L / ウェルとなるように播種した。そこに最終濃度の 4 倍の濃度の A B B V - 0 7 5 を含む 1 0 % F B S - R P M I 培地を 2 5 μ L / ウェルとなるように加えた。更に最終濃度の 4 倍の濃度の化合物 A を含む 1 0 % F B S - R P M I 培地を 2 5 μ L / ウェルとなるように加えた (最終容量 1 0 0 μ L / ウェル、D M S O 濃度 0 . 2 %) 。プレートを 3 7 、5 % C O ₂ を含む加湿空气中で 7 2 時間インキュベートした。培養終了後に C e l l C o u n t i n g K i t - 8 を用いて生細胞数と比例関係にあるホルマゼン生成物の 4 5 0 n m の吸光度を測定した。媒体群における 4 5 0 n m の吸光度に対する各化合物処置群の 4 5 0 n m の吸光度の百分率 (%) を算出した。

20

【 0 2 0 2 】

結果を表 4 に示す。化合物 A と A B B V - 0 7 5 とを併用した場合の 4 5 0 n m の吸光度は、各単剤処置時と比べて低下し、化合物 A とこれら薬剤との併用は細胞株に対して強い増殖抑制作用を示した。更に、化合物 A と A B B V - 0 7 5 との併用における C i の中央値は 1 未満であり、化合物 A と A B B V - 0 7 5 との併用は相乗作用を示すことが明らかとなった。以上のことから化合物 A と A B B V - 0 7 5 との併用は強い抗腫瘍効果を発揮することが確認された。

30

【表 4】

表 4

併用薬	化合物 A と併用した場合の C i の中央値
A B B V - 0 7 5	0 . 5 3 3

40

【 0 2 0 3 】

生物学的実施例 3：ヒト急性リンパ性白血病細胞株を用いた化合物 A と各種抗がん剤との *i n v i t r o* 併用効果評価試験

ヒト急性リンパ性白血病細胞株 C C R F - H S B - 2 を 1 0 % F B S を含む I M D M 培地 (1 0 % F B S - I M D M 培地) にて約 2 0 0 0 0 0 個 / m L となるよう調製し、96 ウェルプレートに 5 0 μ L / ウェルとなるように播種した。そこに最終濃度の 4 倍の濃度のシタラピン、ダウノルピシンまたはデキサメタゾンを含む 1 0 % F B S - I M D M 培地を

50

25 μ L/ウェルとなるように加えた。更に最終濃度の4倍の濃度の化合物Aを含む10% FBS - IMDM培地を25 μ L/ウェルとなるように加えた(最終容量100 μ L/ウェル、DMSO濃度0.1%)。プレートを37℃、5% CO₂を含む加湿空気中で72時間インキュベートした。培養終了後にCell Titer - Glo Luminescent Cell Viability Assay(登録商標)を用いて細胞内在性ATP量に比例した相対発光単位(RLU)を測定した。媒体群におけるRLUに対する各化合物処置群のRLUの百分率(%)を算出した。

【0204】

結果を表5および図1ないし3に示す。化合物Aとデキサメタゾン、シタラビンまたはダウノルビシンとを併用した場合のRLUは、各単剤処置時と比べて低下し、化合物Aとこれら薬剤との併用は細胞株に対して強い増殖抑制作用を示した。更に、化合物Aとこれら薬剤との併用におけるCiの中央値はいずれも1未満であり、化合物Aとこれら薬剤との併用は相乗作用を示すことが明らかとなった。以上のことから化合物Aとこれら薬剤との併用は強い抗腫瘍効果を発揮することが確認された。

【表5】

表5

併用薬	化合物Aと併用した場合のCiの中央値
デキサメタゾン	0.589
シタラビン	0.696
ダウノルビシン	0.936

【0205】

生物学の実施例4: マウス脾臓がん細胞株PAN02同所移植モデルに対する化合物Aとゲムシタビン併用による抗腫瘍作用の評価(in vivo)

[操作]

化合物Aについて、混餌投与にて20 mg/kg/dayとなるように、化合物Aを0.013%含有するマウス用飼料CRF-1を、オリエンタル酵母株式会社にて製造した。ゲムシタビンは和光純薬工業株式会社より入手した。C57/BL6マウス由来脾臓がん細胞株Pan02を同種同系マウス(C57/BL6、雌、6週齢(日本チャールズリバー社))の脾臓内に移植し、Pan02同所移植マウスを作成した。移植7日後に、体重に基づき媒体群、ゲムシタビン群、化合物A群、ゲムシタビン+化合物A併用群の4群に群分けし(各n=8~9)、群分け日をDay0とした。媒体群および化合物A群にはPBS(10 mL/kg、週2回)を腹腔内投与し、ゲムシタビン群およびゲムシタビン+化合物A併用群にはゲムシタビン(60 mg/10 mL/kg、週2回)を腹腔内投与した。また、化合物A群およびゲムシタビン+化合物A併用群には、化合物Aを0.013%含有するCRF-1をDay0より給餌した。Day0よりDay95まで、各群における各マウスの生存期間を評価した。尚、動物倫理の観点から、両後肢麻痺により摂餌・摂水が不可能である、指先で軽い刺激を与えた際に無反応である、呼吸不全である、うずくまり全く動かない、2~3日の間で20%以上の体重減少、7日間で25%以上の体重減少、のいずれかを認めた個体は安楽死処置とし、その日を死亡日とした。

【0206】

[結果]

結果を表6および図4に示す。ゲムシタビン群の生存期間(群分け日から死亡日までの期間)中央値は67日であり、媒体群の52日と比べて有意に生存期間を延長した。ゲムシタビン+化合物A併用群の生存期間中央値は75日であり、ゲムシタビン群と比較して

有意に生存期間を延長した。

【0207】

以上のことから、化合物Aをゲムシタピンと併用することで、強い抗腫瘍効果を発揮することが確認された。

【表6】

表6

群名	生存日数中央値(日)	n数(匹)
媒体	52	9
ゲムシタピン	67	8
化合物A	54	9
ゲムシタピン+化合物A	75	9

10

20

【0208】

生物学的実施例5：ゲフィチニブ(Gefitinib)耐性ヒト肺がん細胞株に対する化合物Aとゲフィチニブ併用による抗腫瘍作用の評価(in vitro)

[操作]

(1)細胞の培養

EGFR遺伝子エクソン19に欠失変異を有し、EGFR阻害剤に高感受性を示すヒト肺がん細胞株HCC827を用いた。HCC827に、ゲフィチニブをin vitroにて濃度を漸増しながら長期処置することで作出したゲフィチニブ耐性HCC827(HCC827GR(clone2)およびHCC827GR(clone13))を用いた。細胞は、10%非動化牛胎児血清、2mM L-glutamineを含むRPMI1640培地を用いて5%CO₂、37℃の条件下で継代培養した。HCC827GR(clone2)およびHCC827GR(clone13)については、上記培地にゲフィチニブを42μMとなるよう加えて継代培養した。

30

【0209】

(2)細胞生存性評価

HCC827、HCC827GR(clone2)およびHCC827GR(clone13)細胞を用いて細胞生存性の評価を以下の手順により実施した。10%非動化牛胎児血清および2mM L-glutamineを含むRPMI1640培地(成長培地)に懸濁した細胞を、1ウェルあたり 2.5×10^3 cells/25μLの密度で384ウェルプレートに播種し、一晩5%CO₂、37℃の条件下で培養した。(1)各最終濃度の2倍濃度のゲフィチニブまたは媒体および(2)各最終濃度の2倍濃度の化合物Aまたは媒体を含む成長培地を、1ウェルあたり25μLずつ添加し、72時間、5%CO₂、37℃の条件下で培養した。なお、化合物Aとゲフィチニブを併用処置した群では、化合物Aとゲフィチニブのモル濃度が1:1となるよう調製した。72時間後、細胞生存率を測定した。測定は、Celltiter-Blue(登録商標)(プロメガ社製)を用いてキットの手順に従って行った。すなわち、Celltiter-Blue(登録商標) reagentを1ウェルあたり10μL添加し、3時間、5%CO₂、37℃の条件下で培養した。3時間後、マイクロプレートリーダーで蛍光強度(励起波長:570nm、蛍光波長:600nm)を測定した。

40

【0210】

50

(3) データ解析

併用効果の解析は、蛍光強度を用いてED (Effective dose)₅₀、ED₇₅、ED₉₀およびED₉₅を算出し、アドバンスイズ イン エンザイム レギュレーション (Advances in enzyme regulation)、第22巻、1984年、27 - 55ページに記載のCombination index (CI)を算出することにより解析した。CIは併用効果の強度を判定するために一般的に用いられる方法である。CIのスコアは、CI < 1が相乗効果、CI = 1が相加効果、CI > 1が拮抗作用を示したと判断した。

【0211】

[結果]

HCC827、HCC827GR (clone 2) およびHCC827GR (clone 13) 細胞を用いた細胞生存性を指標とした化合物Aとゲフィチニブ併用による抗腫瘍作用の評価結果を表7に示す。化合物Aとゲフィチニブを併用した場合、いずれの細胞においてもCIの中央値 (Median CI) は1未満であり、強い相乗効果を示した。以上のことから、化合物Aとゲフィチニブの併用は強い抗腫瘍効果を発揮することが確認された。

【表7】

表7

細胞	CI (ED50)	CI (ED75)	CI (ED90)	CI (ED95)	Median CI
HCC827	0.49	0.22	0.11	0.08	0.17
HCC827GR (Clone 2)	0.03	0.02	0.02	0.03	0.03
HCC827GR (Clone 13)	0.06	0.06	0.08	0.12	0.07

【0212】

生物学的実施例6：ベムラフェニブ (Vemurafenib) 耐性ヒト悪性黒色腫細胞株に対する化合物Aとベムラフェニブ、ダブラフェニブまたはトラメチニブ併用による抗腫瘍作用の評価 (in vitro)

[操作]

(1) 細胞の培養

BRAF遺伝子に活性化変異 (V600E) を有し、BRAF阻害剤であるベムラフェニブに高感受性を示すヒト悪性黒色細胞腫株MEXF HT-144にベムラフェニブをin vitroにて濃度を漸増しながら最終的に6 μMの濃度で長期処置することで作出したベムラフェニブ耐性細胞株MEXF HT-144R Vemurafenib 6 μMおよび、BRAF遺伝子に活性化変異 (V600K) を有し、ベムラフェニブに高感受性を示すヒト悪性黒色細胞腫株MEXF 394にベムラフェニブをin vitroにて濃度を漸増しながら最終的に4 μMの濃度で長期処置することで作出したベムラフェニブ耐性細胞株MEXF 394R Vemurafenib 4 μMを用いた。細胞は、10%非動化牛胎児血清および0.1 mg/mL gentamicinを含むRPMI 1640培地 (L-glutamineおよび25 mM HEPES含有) を用いて、MEXF 394R Vemurafenib 4 μMの培地には4 μM、MEXF HT-144R Vemurafenib 6 μMの培地には6 μMのベムラフェニブを添加して5% CO₂、37 °Cの条件下で継代培養した。

【0213】

(2) 3次元コロニー形成アッセイ

MEXF 394R Vemurafenib 4 μMおよびMEXF HT-144R Vemurafenib 6 μMを用いて3次元コロニー形成アッセイを実施した。アッ

セイは以下の手順により実施した。20%非動化牛胎児血清、0.01% gentamicin および 0.4% 寒天を含む IMDM 培地に懸濁した細胞を 1 ウェル当たり 2×10^3 cells / 50 μ L から 1×10^4 cells / 50 μ L の密度で播種した。さらに、被験物質または媒体を含む溶液を 100 μ L 添加し、24 時間、7.5% CO₂、37 の条件下で培養した。播種してから 24 時間後、寒天層に 20%非動化牛胎児血清および 0.01% gentamicin を含む IMDM 培地（以下、細胞培養培地）を 90 μ L 添加した。続いて、終濃度の 15 倍濃度の被験化合物を含む細胞培養培地を 1 ウェルあたり 10 μ L 添加し、8 日間から 13 日間、7.5% CO₂、37 の条件下で培養した。8 日から 13 日後、コロニー数を Thermo Scientific 社製の Cellinsight NXT を用いてカウントした。なお、直径が 50 μ m より大きいコロニーをコロニーが形成されたと判断した。

10

【0214】

(3) データ解析

併用効果の解析は、各化合物の各処置濃度における CI 値を算出することにより解析した。各 CI 値から中央値 (Median CI) を算出し、CI < 1 が相乗効果、CI = 1 が相加効果、CI > 1 が拮抗作用を示したと判断した。

【0215】

[結果]

MEXF 394R Vemurafenib 4 μ M に対して化合物 A とベムラフェニブを併用したときの CI 値を表 8 に、MEXF HT-144R Vemurafenib 6 μ M に対して化合物 A とベムラフェニブを併用したときの CI 値を表 9 に示す。また、MEXF 394R Vemurafenib 4 μ M に対して化合物 A とダブラフェニブを併用したときの CI 値を表 10 に示す。さらに、MEXF 394R Vemurafenib 4 μ M に対して化合物 A とトラメチニブを併用したときの CI 値を表 11 に、MEXF HT-144R Vemurafenib 6 μ M に対して化合物 A とトラメチニブを併用したときの CI 値を表 12 に示す。化合物 A とベムラフェニブ、ダブラフェニブまたはトラメチニブをそれぞれ併用した場合、いずれも Median CI は 1.0 未満であり、相乗作用を示した。以上のことから、化合物 A とベムラフェニブ、ダブラフェニブまたはトラメチニブの併用は、強い抗腫瘍作用を発揮することが確認された。さらには、化合物 A 及びベムラフェニブ又はダブラフェニブ並びにトラメチニブの 3 剤併用が強い抗腫瘍作用を発揮する可能性も考えられる。

20

30

40

50

【表 8】

表 8

MEXF_394R_Vemurafenib_4 μ Mを用いた化合物Aとベムラフェニブ併用による抗腫瘍効果

ベムラフェニブ μ M	化合物A μ M	CI	Median CI
0.247	0.0123	0.729	0.752
	0.037	5.801	
	0.111	1.858	
	0.333	1.899	
	1	1.385	
0.741	0.0123	0.981	
	0.037	7.145	
	0.111	0.926	
	0.333	1.458	
	1	1.229	
2.22	0.0123	0.518	
	0.037	0.577	
	0.111	0.658	
	0.333	0.775	
	1	0.646	
6.67	0.0123	0.646	
	0.037	0.62	
	0.111	0.608	
	0.333	0.564	
	1	0.177	

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9

MEXF HT-144R Vemurafenib 6 μ Mを用いた化合物Aとベムラフェニブ併用による抗腫瘍効果

ベムラフェニブ μ M	化合物A μ M	CI	Median CI
0.00914	0.0123	0.384	0.389
	0.037	0.578	
	0.111	0.269	
	0.333	0.226	
	1	0.189	
0.0274	0.0123	0.705	
	0.037	0.208	
	0.111	0.352	
	0.333	0.21	
	1	0.12	
0.0823	0.0123	0.47	
	0.037	0.409	
	0.111	0.354	
	0.333	0.363	
	1	0.285	
0.247	0.0123	0.708	
	0.037	0.635	
	0.111	0.516	
	0.333	0.488	
	1	0.389	
0.741	0.0123	0.94	
	0.037	0.773	
	0.111	0.67	
	0.333	0.5	
	1	0.361	

10

20

30

40

50

【表 1 0】

表 1 0

MEXF 394R Vemurafenib 4 μ Mを用いた化合物Aとダブラフェニブ併用による抗腫瘍効果

ダブラフェニブ μ M	化合物A μ M	CI	Median CI
0.0247	0.00411	3.053	0.972
	0.0123	7.871	
	0.037	22.402	
	0.111	65.936	
	0.333	19.293	
0.0741	0.00411	4.324	
	0.0123	9.142	
	0.037	1.211	
	0.111	1.39	
	0.333	1.835	
0.222	0.00411	0.596	
	0.0123	0.585	
	0.037	0.514	
	0.111	0.52	
	0.333	0.575	
0.667	0.00411	0.733	
	0.0123	0.676	
	0.037	0.638	
	0.111	0.644	
	0.333	0.562	

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 1 1

MEXF 394R Vemurafenib 4 μ Mを用いた化合物Aとトラメチニブ併用による抗腫瘍効果

トラメチニブ μ M	化合物A μ M	CI	Median CI
0.00037	0.0123	0.194	0.170
	0.037	0.201	
	0.111	0.154	
	0.333	0.133	
	1	0.078	
0.00111	0.0123	0.17	
	0.037	0.156	
	0.111	0.161	
	0.333	0.138	
	1	0.079	
0.00333	0.0123	0.238	
	0.037	0.238	
	0.111	0.168	
	0.333	0.168	
	1	0.099	
0.01	0.0123	0.504	
	0.037	0.297	
	0.111	0.297	
	0.333	0.201	
	1	0.056	
0.03	0.0123	0.892	
	0.037	0.892	
	0.111	0.892	
	0.333	0.603	
	1	0.167	

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 1 2

MEXF HT-144R Vemurafenib 6 μ Mを用いた化合物Aとトラメチニブ併用による抗腫瘍効果

トラメチニブ μ M	化合物A μ M	CI	Median CI
0.000123	0.0123	0.813	0.813
	0.037	183.48	
	0.111	2.262	
	0.333	1.924	
	1	0.477	
0.00037	0.0123	1.599	
	0.037	0.958	
	0.111	0.994	
	0.333	1.215	
	1	0.558	
0.00111	0.0123	0.939	
	0.037	0.553	
	0.111	0.51	
	0.333	0.46	
	1	0.462	
0.00333	0.0123	0.638	
	0.037	0.666	
	0.111	0.582	
	0.333	0.527	
	1	0.273	
0.01	0.0123	1.331	
	0.037	1.164	
	0.111	0.908	
	0.333	0.82	
	1	0.437	

【0 2 1 6】

生物学的実施例 7：EGFR（上皮成長因子受容体）遺伝子活性化変異陽性ヒト肺がん細胞株に対する化合物 A とエルロチニブ（Erlotinib）またはアファチニブ（Afatinib）併用による抗腫瘍作用の評価（in vitro）

〔操作〕

（1）細胞の培養

EGFR 遺伝子のエクソン 19 が欠失したことで EGFR が異常活性化したヒト小細胞肺がん細胞株 NC I-H 1650（ATCC より入手）および PC-3（JCRB 細胞バンクより入手）を使用した。細胞は、10% 非動化牛胎児血清、2 mM L-glutamine を含む RPMI 1640（以下、培地）を用いて 5% CO₂、37 °C の条件下で継代培養した。

【0 2 1 7】

（2）細胞生存性評価

培地に懸濁した細胞を、1 ウェルあたり 1.0×10^3 cells / 100 μ L の密度で 96 ウェルプレートに播種し、一晚 5% CO₂、37 °C の条件下で培養した。各ウェルの培地を除去し、（1）各最終濃度の 2 倍濃度のエルロチニブ、アファチニブまたは媒体および（2）各最終濃度の 2 倍濃度の化合物 A または媒体を含む培地を、1 ウェルあたり 50 μ L ずつ添加し、5% CO₂、37 °C の条件下で 120 時間培養した。培養終了後、Cell Titer - Glo（登録商標）Luminescent Cell Viability Assay（プロメガ社製）を用いてキットの手順に従って細胞内在性の ATP を定

量することで、生存する細胞数を測定した。

【 0 2 1 8 】

(3) データ解析

各化合物処置群における細胞増殖抑制率 (%) を媒体処置群を 1 0 0 % とした相対値として算出した。算出した細胞増殖抑制率 (%) を用いて、アドバンスィズ イン エンザイム レギュレーション (Advances in enzyme regulation) 、第 2 2 巻、1 9 8 4 年、2 7 - 5 5 ページに記載の Combination index (C I) 値を算出した。各 C I 値から中央値 (Median C I) を算出し、C I < 1 が相乗効果、C I = 1 が相加効果、C I > 1 が拮抗作用を示したと判断した。

【 0 2 1 9 】

[結果]

N C I - H 1 6 5 0 細胞を用いた細胞生存性を指標とした化合物 A とエルロチニブ併用による抗腫瘍作用の評価結果を表 1 3 に、P C - 3 細胞を用いた細胞生存性を指標とした化合物 A とエルロチニブ併用による抗腫瘍作用の評価結果を表 1 4 に示す。また、N C I - H 1 6 5 0 細胞を用いた細胞生存性を指標とした化合物 A とアフアチニブ併用による抗腫瘍作用の評価結果を表 1 5 に、P C - 3 細胞を用いた細胞生存性を指標とした化合物 A とアフアチニブ併用による抗腫瘍作用の評価結果を表 1 6 に示す。化合物 A とエルロチニブまたはアフアチニブをそれぞれ併用処置した場合、いずれの細胞においても Median C I は 1 未満であり、相乗効果を示した。以上のことから、化合物 A とエルロチニブまたはアフアチニブの併用は強い抗腫瘍効果を発揮することが確認された。

【 表 1 3 】

表 1 3

N C I - H 1 6 5 0 を用いた化合物 A とエルロチニブ併用による抗腫瘍効果

エルロチニブ (μ M)	化合物 A (μ M)	C I 値	C I 中央値
0.01	0.001	581.044	0.136
0.01	0.01	0.136	
0.01	0.1	0.411	
0.03	0.001	0.003	
0.03	0.01	0.028	
0.03	0.1	0.208	
0.1	0.001	0.017	
0.1	0.01	0.025	
0.1	0.1	0.207	
0.3	0.001	0.048	
0.3	0.01	0.026	
0.3	0.1	0.207	
1	0.001	0.317	
1	0.01	0.024	
1	0.1	0.19	

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 1 4

PC-3を用いた化合物Aとエルロチニブ併用による抗腫瘍効果			
エルロチニブ (μM)	化合物A (μM)	CI値	CI中央値
0.01	0.001	1.779	0.501
0.01	0.01	1.089	
0.01	0.1	0.559	
0.03	0.001	0.501	
0.03	0.01	0.354	
0.03	0.1	0.189	
0.1	0.001	0.362	
0.1	0.01	0.356	
0.1	0.1	0.16	
0.3	0.001	0.827	
0.3	0.01	0.631	
0.3	0.1	0.177	
1	0.001	1.405	
1	0.01	1.59	
1	0.1	0.476	

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表 1 5

NCI-H1650を用いた化合物Aとアフアチニブ併用による抗腫瘍効果

アフアチニブ (μM)	化合物A (μM)	CI値	CI中央値
0.01	0.001	0.597	0.099
0.01	0.01	0.098	
0.01	0.1	0.048	
0.03	0.001	0.722	
0.03	0.01	0.507	
0.03	0.1	0.046	
0.1	0.001	1.224	
0.1	0.01	0.385	
0.1	0.1	0.042	
0.3	0.001	3.208	
0.3	0.01	0.297	
0.3	0.1	0.068	
1	0.001	0.099	
1	0.01	0.04	
1	0.1	0.018	

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 1 6

PC-3を用いた化合物Aとアフアチニブ併用による抗腫瘍効果			
アフアチニブ (μM)	化合物A (μM)	CI値	CI中央値
0.01	0.001	0.432	0.371
0.01	0.01	0.29	
0.01	0.1	0.074	
0.03	0.001	1.144	
0.03	0.01	0.617	
0.03	0.1	0.273	
0.1	0.001	2.014	
0.1	0.01	1.157	
0.1	0.1	0.371	
0.3	0.001	0.986	
0.3	0.01	1.35	
0.3	0.1	0.274	
1	0.001	0.183	
1	0.01	0.29	
1	0.1	0.1	

【0220】

生物学的実施例 8：マウス大腸がん細胞株 MC 3 8 皮下担がんモデルにおける抗 PD - 1 抗体投与後の腫瘍中 Ax 1 および Mer リガンドの発現変化 (in vivo)

抗マウス PD - 1 抗体 4 H 2 は北山ラベス株式会社にて調製したものを入手し使用した。C 5 7 / B L 6 マウス由来大腸がん細胞株 MC 3 8 を同種同系マウス (C 5 7 / B L 6、雌、6 週齢 (日本チャールスリバー社)) の背部に皮下移植し、MC 3 8 皮下担がんマウスを作成した。腫瘍体積の平均が 150 mm^3 を示した日に、腫瘍体積に基づき群分けを実施し、群分け日を Day 0 とした。MC 3 8 皮下担がんマウスに対して、PBS ($n = 7$) 又は 4 H 2 (20 mg / kg 、 $n = 7$) を Day 0 に腹腔内投与し、Day 3 に腫瘍を採取した。MC 3 8 皮下担がんマウスに対して、PBS ($n = 7$) 又は 4 H 2 (20 mg / kg 、 $n = 7$) を Day 0 に腹腔内投与し、Day 6 に腫瘍を採取した。MC 3 8 皮下担がんマウスに対して、PBS ($n = 7$) 又は 4 H 2 (Day 0 に 20 mg / kg 、Day 6 に 10 mg / kg 、 $n = 7$) を Day 0 及び Day 6 に腹腔内投与し、Day 10 に腫瘍を採取した。採取した各腫瘍を凍結状態で破碎し、RNeasy Mini Kit (株式会社キアゲン) を用いて RNA を抽出した。RT - PCR 法にて、化合物 A の標的である Ax 1 および Mer のリガンドである Gas 6 および Pros 1 の遺伝子発現を測定した。結果は HPR T の遺伝子発現量を内部標準として補正し、PBS 投与群に対する比で示した。その結果を図 5 および図 6 に示す。

【0221】

腫瘍中の Gas 6 の遺伝子発現量は、Day 6 において PBS 投与群に対して 4 H 2 投与群で有意に高かった (3.56 倍)。腫瘍中の Pros 1 の遺伝子発現量は、Day 10 において PBS 投与群に対して 4 H 2 投与群で有意に高かった (1.58 倍)。

【0222】

10

20

30

40

50

活性化した免疫細胞から Gas 6 や Pros 1 が放出され、Ax 1 および Mer を活性化することで免疫反応を不に制御するネガティブフィードバック機構が存在することが複数の論文に報告されている（例えば、セル（Cell）、第 131 巻、第 6 号、1124 - 1136 ページ、2007 年、ネイチャー・レビューズ・キャンサー（Nature Reviews Cancer）、第 14 巻、第 12 号、769 - 785 頁、2014 年）。これらの報告と上記の結果を合わせると、Ax 1 阻害作用を有する化合物 A は、抗 PD - 1 抗体と併用することにより、強い腫瘍免疫活性化作用を示すと考えられる。

【0223】

生物学の実施例 9：CTLA - 4 Blockade Bioassay を用いた抗 CTLA - 4 抗体による免疫活性化作用における Ax 1 および Mer の機能評価（in vitro）

10

CTLA - 4 Blockade Bioassay kit および抗ヒト CTLA - 4 抗体はプロメガ株式会社から購入した。本 kit に含まれるエフェクター細胞（CTLA - 4 発現 Jurkat 細胞）および抗原提示細胞（Raji 細胞）を培地でそれぞれ 5 倍及び 10 倍希釈した。希釈した両細胞を等量で混合し、PBS 又は抗ヒト CTLA - 4 抗体（30 µg / mL）を処置した（各 n = 3）。16 時間インキュベート後、細胞を回収し、RNeasy Mini Kit（株式会社キアゲン）を用いて、RNA を抽出した。その後 RT - PCR 法にて、化合物 A の標的である Ax 1 および Mer のリガンドである Gas 6 および Pros 1 の遺伝子発現を測定した。結果は GAPDH の遺伝子発現量を内部標準として補正し、PBS 投与群に対する比で示した。その結果を図 7 に示す。

20

【0224】

抗 CTLA - 4 抗体処置により、Gas 6 の発現量は有意に上昇した（7.22 倍）。一方、Pros 1 の発現変動は認められなかった。生物学の実施例 1 に記載した文献報告、およびその結果を合わせて考察すると、Ax 1 阻害作用を有する化合物 A は抗 CTLA - 4 抗体と併用することで、強い腫瘍免疫活性化作用を示すと考えられる。

【産業上の利用可能性】

【0225】

本発明の組み合わせは、顕著な抗腫瘍効果を発揮するため、がん治療に有用である。

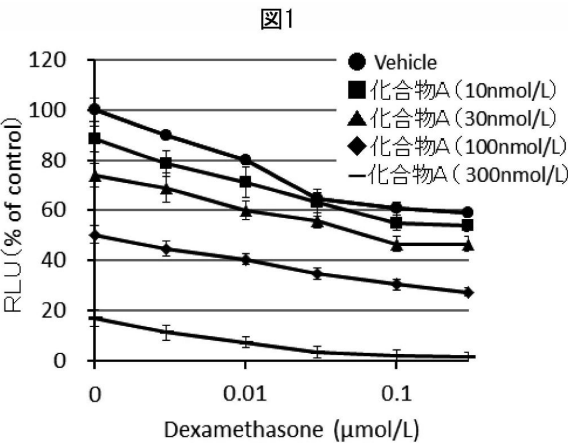
30

40

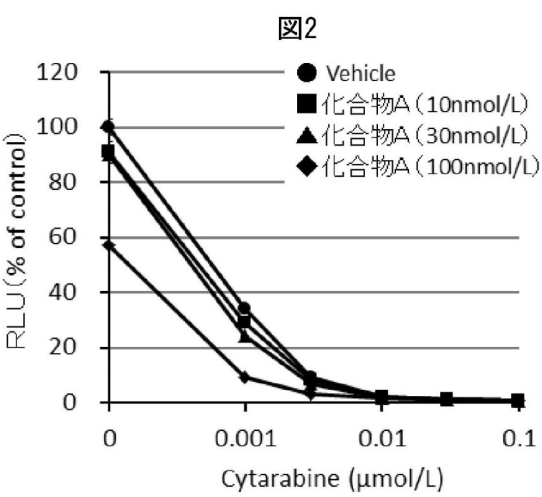
50

【 図 面 】

【 図 1 】

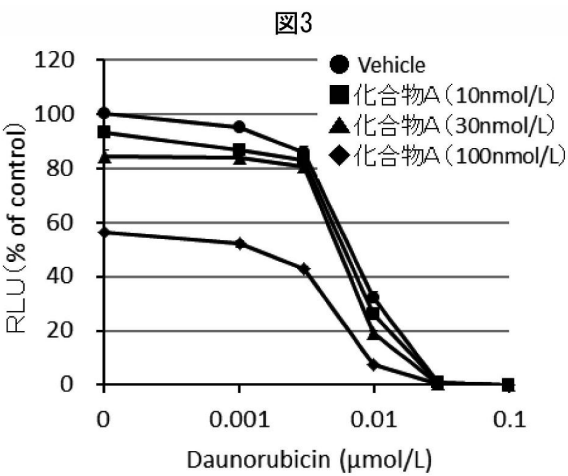


【 図 2 】

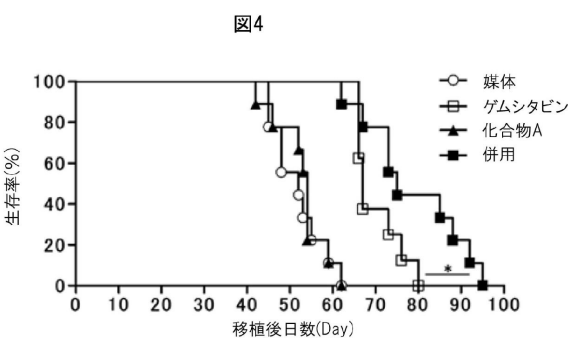


10

【 図 3 】



【 図 4 】



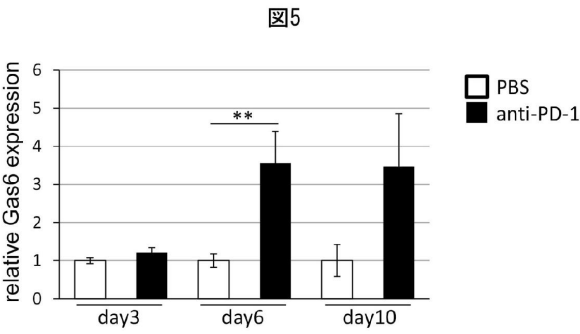
20

30

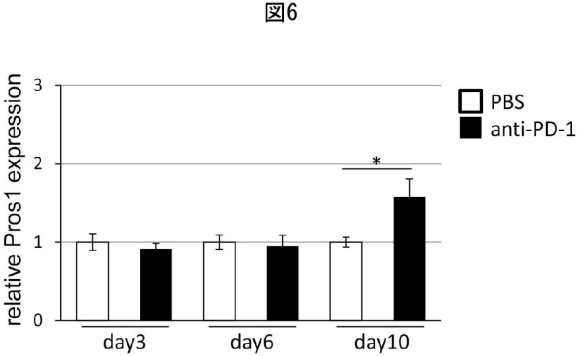
40

50

【 図 5 】

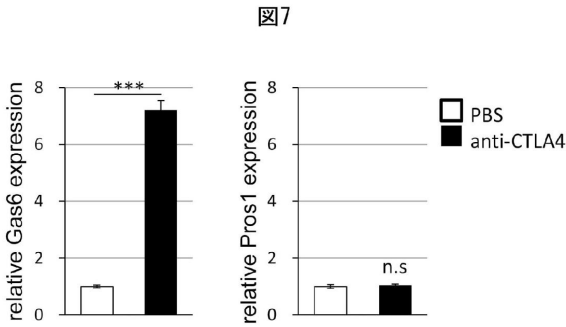


【 図 6 】



10

【 図 7 】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4184(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/454(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/704(2006.01)	A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/706(2006.01)	A 6 1 K	31/706	
A 6 1 K	31/7068(2006.01)	A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/437(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(32)優先日 平成29年8月23日(2017.8.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

弁理士 中村 和美

(72)発明者 康廣 とも子

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

(72)発明者 田中 昂平

大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献

国際公開第2015/012298(WO, A1)

米国特許出願公開第2012/0230991(US, A1)

国際公開第2016/193680(WO, A1)

特表2009-519242(JP, A)

Clinical Cancer Research, 2014年, Vol.20, No.2 Supplement, Abstract B30, URL:http://clincancerres.aacrjournals.org/content/20/2_Supplement/B30, DOI:10.1158/1078-0432.1

4AACRIASLC-B30

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 1 / 1 8

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 1 7 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)