

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-520665

(P2016-520665A)

(43) 公表日 平成28年7月14日 (2016.7.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-518940 (P2016-518940)	(71) 出願人	514298139
(86) (22) 出願日	平成26年6月6日 (2014.6.6)		バイエル・ファルマ・アクティエンゲゼル
(85) 翻訳文提出日	平成27年12月10日 (2015.12.10)		シャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/061772		ドイツ・1 3 3 5 3・ベルリン・ミュラー
(87) 国際公開番号	W02014/198645		シュトラーク・1 7 8
(87) 国際公開日	平成26年12月18日 (2014.12.18)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	13171517.9		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成25年6月11日 (2013.6.11)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 実広 信哉
		(74) 代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦
		(72) 発明者	アンティエ・マルグレート・ヴェングナー
			ドイツ・1 3 1 8 9・ベルリン・ボルクム
			シュトラーク・1 2・エー
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 Mps - 1 キナーゼ阻害剤および有糸分裂阻害剤を含む、癌の治療のための組合わせ

(57) 【要約】

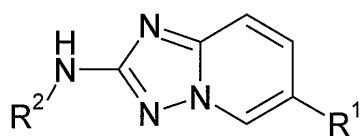
本発明は、Mps - 1キナーゼ阻害剤および有糸分裂阻害剤を含む組合わせに関する。また、本発明は、癌、特に、膵臓癌、膠芽腫、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌および/または胃癌の治療のための上記組合わせの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】

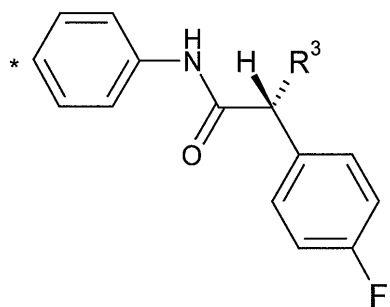


(I)

10

(式中、 R^1 は、

【化 2】

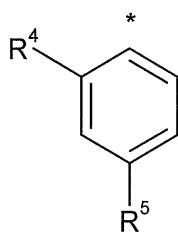


20

を表し、式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示し；

 R^2 は、

【化 3】

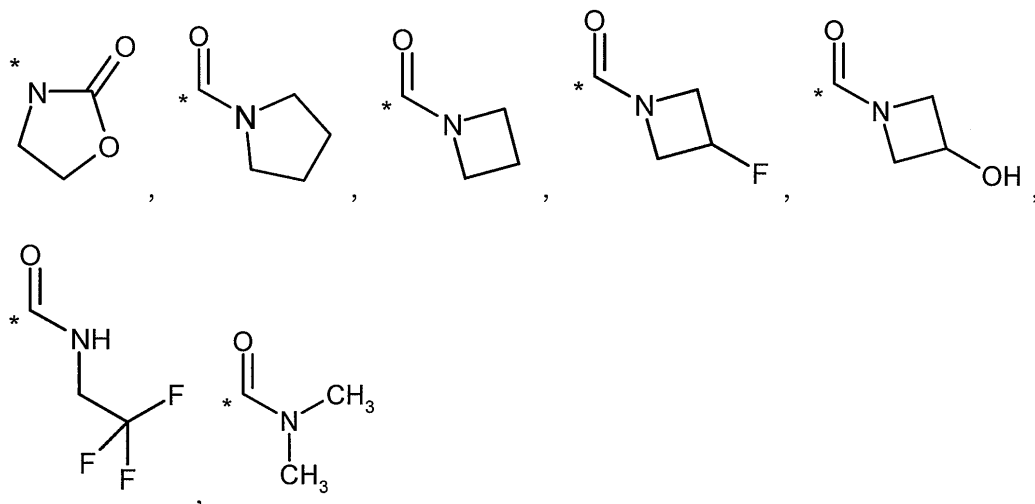


30

を表し、式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示し；

 R^3 は、メチル -、 $\text{HO}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}_2$ から選択される基を表し； R^4 は、メトキシ -、 $\text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$ から選択される基を表し； R^5 は、 $\text{H}_3\text{C}-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ 、

【化 4】



10

から選択される基を表す)の化合物A、あるいは、その水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物；および

1つまたは複数の有糸分裂阻害剤を含む組合わせ。

20

【請求項 2】

前記有糸分裂阻害剤が、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、デスオキシビンカミノール、ビンカミノール、ビンブルニン、ビンカマジン、ビネリジンおよびビンブルニンを含むビンカルカロイドである、請求項1に記載の組合わせ。

【請求項 3】

前記有糸分裂阻害剤が、ドセタキセル、パクリタキセルおよびこれらの類似体を含むタキサンである、請求項1に記載の組合わせ。

【請求項 4】

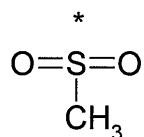
前記有糸分裂阻害剤が、ドセタキセルおよびパクリタキセルから選択される、請求項1に記載の組合わせ。

【請求項 5】

R^3 が、メチル基を表し、 R^4 が、メトキシ基を表し、 R^5 が、

30

【化 5】



基

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)を表す、請求項1から4のいずれか一項に記載の組合わせ。

40

【請求項 6】

化合物Aが、

(2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - (2 - { [2 - メトキシ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル] アミノ } [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル)フェニル] プロパンアミド、

(2R) - N - [4 - (2 - { [2 - エトキシ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル] アミノ } [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル)フェニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) プロパンアミド、

(2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - (2 - { [4 - (メチルスルホニル) -

50

- 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - フェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] プロパンアミド、
- 4 - { [6 - (4 - { [(2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) プロパノイル] アミノ} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ} - 3 - メトキシ - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ベンズアミド、
- 4 - { [6 - (4 - { [(2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) プロパノイル] アミノ} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ} - 3 - メトキシ ベンズアミド、
- 4 - { [6 - (4 - { [(2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) プロパノイル] アミノ} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ} - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンズアミド、 10
- (2R) - N - {4 - [2 - ({4 - [(3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - メトキシフェニル} アミノ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] フェニル} - 2 - (4 - フルオロフェニル) プロパンアミド、
- (2R) - N - [4 - (2 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - メトキシフェニル} アミノ) [1, 2, 4] - トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) プロパンアミド、
- (2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - (2 - { [2 - メトキシ - 4 - (2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) フェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] プロパンアミド、 20
- (-) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - N - [4 - (2 - { [4 - (メチルスルホニル) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] プロパンアミド、
- (2R) - 2 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - (2 - { [2 - メトキシ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] エタンアミド、
- 4 - { [6 - (4 - { [(2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) プロパノイル] アミノ} フェニル) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル] アミノ} - 3 - メトキシ - N, N - ジメチルベンズアミド、
- (2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - (2 - { [2 - メトキシ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) カルボニル] フェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] プロパンアミド、 30
- (2R) - N - {4 - [2 - ({4 - [(3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル} アミノ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] フェニル} - 2 - (4 - フルオロフェニル) プロパンアミド、
- (2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - {4 - [2 - ({4 - [(3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル} アミノ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] フェニル} プロパンアミド、
- (2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - (2 - { [4 - (ピロリジン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] プロパンアミド、 40
- (2S) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - N - [4 - (2 - { [2 - メトキシ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] プロパンアミド、
- (2S) - N - {4 - [2 - ({4 - [(3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル} アミノ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] フェニル} - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - ヒドロキシプロパンアミド、
- (2R) - 2 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - (2 - { [4 - (メチルス 50

ルホニル) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] エタンアミド、

(2R) - 2 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - (2 - { [2 - メトキシ - 4 - (2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル) フェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] エタンアミド、

(2R) - 2 - アミノ - N - {4 - [2 - ({4 - [(3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - メトキシフェニル} アミノ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] フェニル} - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタンアミド、

(2R) - 2 - アミノ - N - [4 - (2 - { [4 - (アゼチジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - メトキシフェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタンアミド、

(2R) - 2 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - (2 - { [2 - メトキシ - 4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) フェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] エタンアミド、

(2R) - 2 - アミノ - N - {4 - [2 - ({4 - [(3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル} アミノ) [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル] フェニル} - 2 - (4 - フルオロフェニル) エタンアミドおよび

(2R) - 2 - アミノ - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - (2 - { [4 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] エタンアミド、

あるいは、そのN - オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物から選択される、請求項1から4のいずれか一項に記載の組合わせ。

【請求項 7】

化合物Aが、(2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - (2 - { [2 - メトキシ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) フェニル] プロパンアミド、あるいは、そのN - オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物である、請求項1から4のいずれか一項に記載の組合わせ。

【請求項 8】

シスプラチンをさらに含む、請求項1から7のいずれか一項に記載の組合わせ。

【請求項 9】

膵臓癌、膠芽腫、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌および/または胃癌の治療または予防のための、請求項1から8のいずれか一項に記載の組合わせ。

【請求項 10】

膵臓癌、膠芽腫、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌および/または胃癌の治療または予防のための薬物の調製のための、請求項1から8のいずれか一項に記載の組合わせた使用。

【請求項 11】

対象の卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌および/または胃癌の治療または予防の方法であって、治療上有効な量の請求項1から8のいずれか一項に記載の組合わせた前記対象に投与するステップを含む方法。

【請求項 12】

成分A：請求項1、5、6および7のいずれか一項に規定する1つまたは複数の化合物A；および

成分B：ドセタキセル、パクリタキセル、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルピンを含む1つまたは複数の有糸分裂阻害剤；および

任意選択で、1つまたは複数の別の医薬品C

の組合わせを含み、任意選択で、前記成分AおよびBのすべて、またはいずれかは、同時に、並行して、別々に、または順次投与されるために使用できる状態である医薬配合物の形態であるキット。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

前記有糸分裂阻害剤が、ドセタキセル、パクリタキセルから選択され、任意選択の前記医薬品Cがシスプラチンである、請求項12に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、Mps - 1キナーゼ阻害剤および有糸分裂阻害剤を含む組合わせに関する。また、本発明は、癌、特に、膵臓癌、膠芽腫、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌および/または胃癌の治療のための上記組合わせの使用に関する。

【背景技術】

10

【0002】

Mps - 1 (単極性紡錘体1) キナーゼ (チロシンスレオニンキナーゼ、TTKとしても知られる。) は二重特異性Ser / Thrキナーゼであり、有糸分裂チェックポイント (紡錘体チェックポイント、紡錘体形成チェックポイントとしても知られる。) の活性化において重要な役割を果たし、それによって有糸分裂中に染色体分離が適切に行われるようにする [Abrieu Aら, Cell, 2001, 106, 83-93]。すべての分裂細胞は、複製染色体が2個の娘細胞に確実に等しく分離しなければならない。有糸分裂に入ると、染色体はその動原体で紡錘体装置の微小管に結合する。有糸分裂チェックポイントは、未結合の動原体が存在する限り活性であり、有糸分裂細胞が分裂後期に入り、それによって未結合の染色体が存在したまま細胞分裂が終了しないようにする監視機構である [Suijkerbuijk SJ and Kops GJ, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A and Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]。すべての動原体が正しい両性、すなわち双極性の形態で紡錘体と結合すると、チェックポイントを満足し、細胞は分裂後期に入り、有糸分裂が進む。有糸分裂チェックポイントは、MAD (有糸分裂停止不完全、MAD1~3) およびBub (ベンゾイミダゾールによって発芽が抑制されない、Bub1~3) ファミリーのメンバー、モータータンパク質CENP - E、Mps - 1キナーゼならびに他の要素を含むいくつかの必須タンパク質の複雑なネットワークからなり、これらの多くが増殖性細胞 (例えば、癌細胞) および組織において過剰発現している [Yuan Bら, Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]。有糸分裂チェックポイントシグナル伝達において、Mps - 1キナーゼ活性の極めて重要な役割は、shRNAサイレンシング、化学遺伝学、ならびにMps - 1キナーゼの化学阻害剤によって明らかにされている [Jelluma Nら, PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MHら, Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RKら, Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt Mら, EMBO Reports, 2005, 6, 866-72]。

20

30

【0003】

低下した、しかし、不完全な有糸分裂チェックポイント機能と、異数性および腫瘍発生とを結びつける十分な証拠がある [Weaver BA and Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]。一方、有糸分裂チェックポイントの完全な阻害は、腫瘍細胞において重度の染色体不分離およびアポトーシス誘導につながると認識されてきた [Kops GJら, Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M and Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M and Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81]。

40

【0004】

これらの知見に基づいて、Mps - 1キナーゼは、癌療法のための最も有望な薬剤標的のうちの1つであると見なされてきた。

【0005】

国際公開第2011/064328号パンフレット、国際公開第2011/063907号パンフレット、国際公開第2011/063908号パンフレットおよび国際公開第2013/087579 (A1) 号パンフレットは、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン、およびMps - 1キナーゼの阻害のためのその使用に関する。

【0006】

50

ビンカルカロイド、タキサンまたはエポチロンなど、確立されている有糸分裂阻害剤は、有糸分裂停止につながる微小管の動態の安定化または不安定化によってSACを活性化する。この有糸分裂停止は、姉妹染色分体が分離して2個の娘細胞を形成しないようにする。有糸分裂が長時間停止すると、細胞は細胞質分裂が行われずに有糸分裂を終了するか、または分裂死を起こして細胞死に至る。一方、Mps - 1キナーゼの阻害剤は、有糸分裂により細胞の進行を速めるSAC不活性化を誘発し、重度の染色体不分離、そして最終的には細胞死に至る。Mps - 1のサイレンシングは、有糸分裂阻害剤に反応して、細胞が有糸分裂を停止する機能不全につながる。著しいことに、微小管阻害剤およびMps - 1阻害の組み合わせは、さらに染色体の分離異常および細胞死を増大させる (Abrieu A, Magnaghi-Jaulin L, Kahana JA, Peter M, Castro A, Vigneron S, Lorca T, Cleveland DW, Labbe JC. Mps 1 is a kinetochore-associated kinase essential for the vertebrate mitotic checkpoint. *Cell* 2001; 106:83-93, Stucke VM, Sillje HH, Arnaud L, Nigg EA. Human Mps-1 kinase is required for the spindle assembly checkpoint but not for centrosome duplication. *EMBO J* 2002; 21:1723-1732)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開第2011/064328号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2011/063907号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2011/063908号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2013/087579 (A1) 号パンフレット

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Abrieu A, *Cell*, 2001, 106, 83-93

【非特許文献2】Suijkerbuijk SJ and Kops GJ, *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1786, 24-31

【非特許文献3】Musacchio A and Salmon ED, *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 2007, 8, 379-93

【非特許文献4】Yuan B, *Clinical Cancer Research*, 2006, 12, 405-10

【非特許文献5】Jelluma N, *PLoS ONE*, 2008, 3, e2415

【非特許文献6】Jones MH, *Current Biology*, 2005, 15, 160-65

【非特許文献7】Dorer RK, *Current Biology*, 2005, 15, 1070-76

【非特許文献8】Schmidt M, *EMBO Reports*, 2005, 6, 866-72

【非特許文献9】Weaver BA and Cleveland DW, *Cancer Research*, 2007, 67, 10103-5

【非特許文献10】King RW, *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1786, 4-14

【非特許文献11】Kops GJ, *Nature Reviews Cancer*, 2005, 5, 773-85

【非特許文献12】Schmidt M and Medema RH, *Cell Cycle*, 2006, 5, 159-63

【非特許文献13】Schmidt M and Bastians H, *Drug Resistance Updates*, 2007, 10, 162-81

【非特許文献14】Abrieu A, Magnaghi-Jaulin L, Kahana JA, Peter M, Castro A, Vigneron S, Lorca T, Cleveland DW, Labbe JC. Mps1 is a kinetochore-associated kinase essential for the vertebrate mitotic checkpoint. *Cell* 2001; 106:83-93

【非特許文献15】Stucke VM, Sillje HH, Arnaud L, Nigg EA. Human Mps-1 kinase is required for the spindle assembly checkpoint but not for centrosome duplication. *EMBO J* 2002; 21:1723-1732

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、有糸分裂阻害剤とSAC阻害の組み合わせによって誘導される染色体の分離異常を複合的に増大させることは、腫瘍細胞を選択的に排除するための効率のよい方策とな

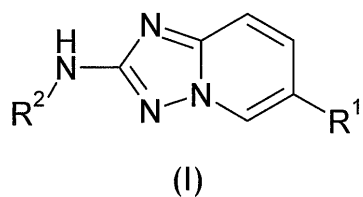
る。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、一般式(1)

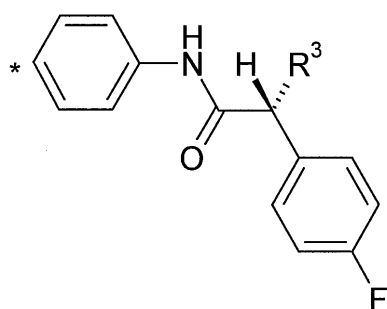
【化1】



10

(式中、R¹は、

【化2】

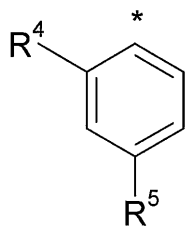


20

を表し、式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示し；

R²は、

【化3】



30

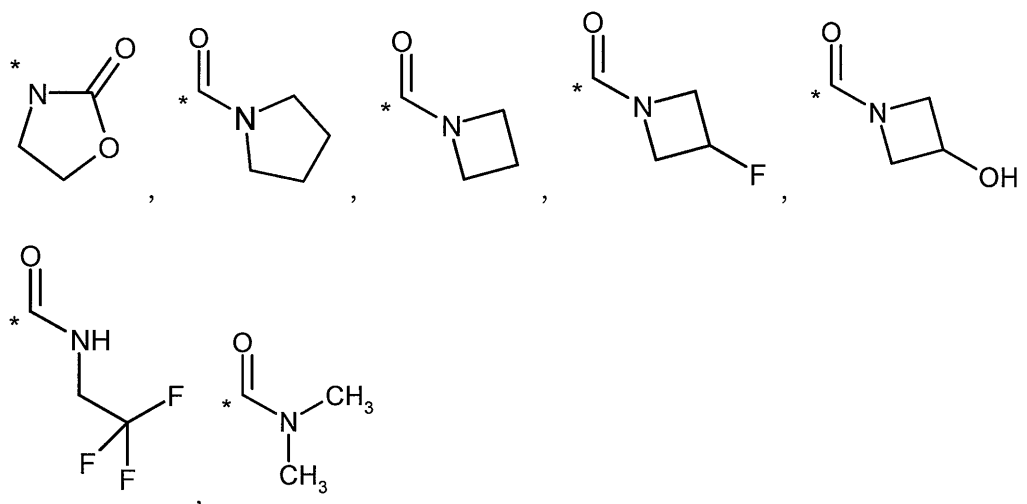
を表し、式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示し；

R³は、メチル -、HO - CH₂ -、H₂N - CH₂ -、- NH₂から選択される基を表し；

R⁴は、メトキシ -、F₃C - CH₂ - O - から選択される基を表し；

R⁵は、H₃C - S(O)₂ -、H₂N - C(O) -、(CH₃)₂N - C(O) -、

【化 4】



10

から選択される基を表す。)の化合物A、あるいは、その水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物；および

1つまたは複数の有糸分裂阻害剤を含む組合わせを対象を含む。

20

【0011】

さらに、本発明は、癌、特に膵臓癌、膠芽腫、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌および/または胃癌の治療または予防における使用のための、上で定義された組合わせに関する。

【0012】

さらに、本発明は、癌、特に膵臓癌、膠芽腫、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌および/または胃癌の予防または治療のための、上で定義された組合わせの使用に関する。

【0013】

さらに、本発明は、癌、特に膵臓癌、膠芽腫、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌および/または胃癌の予防または治療のための薬物の調製のための、上で定義された組合わせの使用に関する。

30

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1A】パクリタキセルと組み合わせた化合物A1を用いる治療に対するNCI - H1299ヒトNSCLC異種移植片腫瘍の反応を示す図である(腫瘍増殖の時間経過)。

【図1B】パクリタキセルと組み合わせた化合物A1を用いる治療に対するNCI - H1299ヒトNSCLC異種移植片腫瘍の反応を示す図である(試験中の動物の体重変化の時間経過)。

【図2A】ドセタキセルと組み合わせた化合物A1を用いる治療に対するNCI - H1299ヒトNSCLC異種移植片腫瘍の反応を示す図である(腫瘍増殖の時間経過)。

【図2B】ドセタキセルと組み合わせた化合物A1を用いる治療に対するNCI - H1299ヒトNSCLC異種移植片腫瘍の反応を示す図である(腫瘍細胞接種後52日目の試験の最後のドセタキセル/Mps - 1キナーゼ阻害剤の組合わせ群における腫瘍重量)。

40

【図2C】ドセタキセルと組み合わせた化合物A1を用いる治療に対するNCI - H1299ヒトNSCLC異種移植片腫瘍の反応を示す図である(試験中の動物の体重変化の時間経過)。

【図3A】パクリタキセルと組み合わせた化合物A1を用いる治療に対するMDA - MB 231ヒトトリプルネガティブ乳癌異種移植片腫瘍の反応を示す図である(腫瘍増殖の時間経過)。

【図3B】パクリタキセルと組み合わせた化合物A1を用いる治療に対するMDA - MB 231ヒトトリプルネガティブ乳癌異種移植片腫瘍の反応を示す図である(腫瘍細胞接種後73日目の試験の最後のパクリタキセル/Mps - 1キナーゼ阻害剤の組合わせ群における腫瘍重量)。

【図3C】パクリタキセルと組み合わせた化合物A1を用いる治療に対するMDA - MB 231ヒ

50

トトリプルネガティブ乳癌異種移植片腫瘍の反応を示す図である（試験中の動物の体重変化の時間経過）。

【発明を実施するための形態】

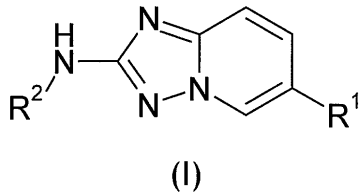
【0015】

第1の態様によれば、本発明は、Mps - 1キナーゼ阻害剤、および1つまたは複数の有糸分裂阻害剤を含む組合わせに関する。

【0016】

Mps - 1キナーゼ阻害剤は、式（I）

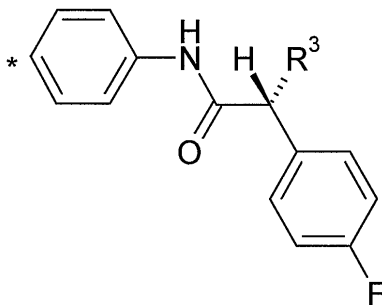
【化5】



10

（式中、R¹は、

【化6】

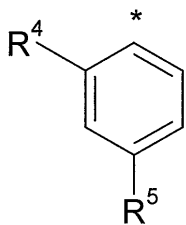


20

を表し、式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示し；

R²は、

【化7】



30

を表し、式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示し；

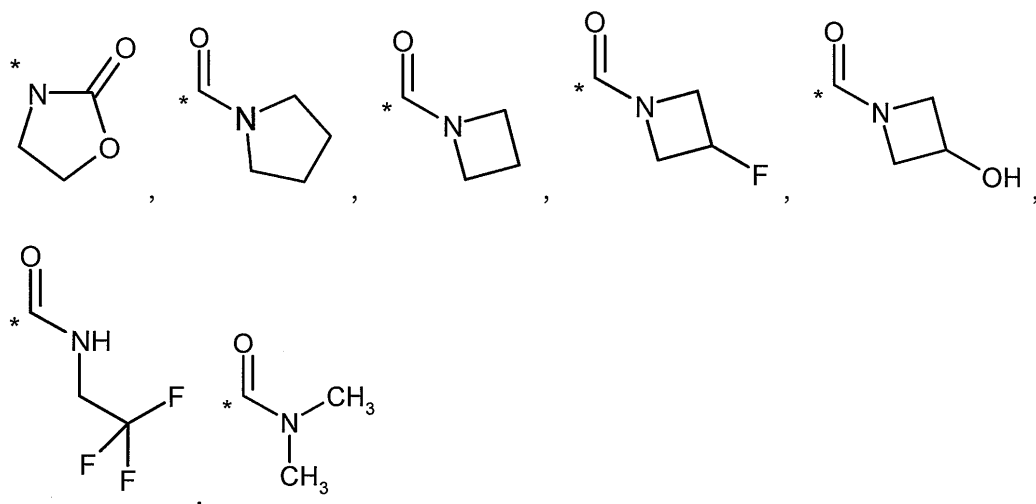
40

R³は、メチル - 、HO - CH₂ - 、H₂N - CH₂ - 、- NH₂から選択される基を表し；

R⁴は、メトキシ - 、F₃C - CH₂ - O - から選択される基を表し；

R⁵は、H₃C - S(O)₂ - 、H₂N - C(O) - 、(CH₃)₂N - C(O) - 、

【化 8】



10

から選択される基を表す。)の化合物、あるいは、その水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物から選択される。

【0017】

好ましい実施形態において、 R^3 は、メチル基を表す。

20

【0018】

別の好ましい実施形態において、 R^4 は、メトキシ基を表す。

【0019】

別の好ましい実施形態において、 R^5 は、 $-S(=O)_2CH_3$ 基を表す。

【0020】

別の好ましい実施形態において、Mps-1キナーゼ阻害剤は、以下からなる群から選択される。

(2R)-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-{[2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]プロパンアミド、

30

(2R)-N-[4-(2-{[2-エトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]-2-(4-フルオロフェニル)プロパンアミド、

(2R)-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-{[4-(メチルスルホニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]プロパンアミド、

4-{[6-(4-{[(2R)-2-(4-フルオロフェニル)プロパノイル]アミノ}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ}-3-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド、

4-{[6-(4-{[(2R)-2-(4-フルオロフェニル)プロパノイル]アミノ}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ}-3-メトキシベンズアミド、

40

4-{[6-(4-{[(2R)-2-(4-フルオロフェニル)プロパノイル]アミノ}フェニル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ}-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアミド、

(2R)-N-{4-[2-(4-{[3-フルオロアゼチジン-1-イル]カルボニル]-2-メトキシフェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]フェニル}-2-(4-フルオロフェニル)プロパンアミド、

(2R)-N-[4-(2-{[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}[1,2,4]-トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]-2

50

- (4-フルオロフェニル)プロパンアミド、
- (2R)-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-{[2-メトキシ-4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]プロパンアミド、
- (-)-2-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-N-[4-(2-{[4-(メチルスルホニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]プロパンアミド、
- (2R)-2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-{[2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]エタンアミド、 10
- 4-{[6-(4-{[(2R)-2-(4-フルオロフェニル)プロパノイル]アミノ}フェニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ}-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンズアミド、
- (2R)-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-{[2-メトキシ-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]プロパンアミド、
- (2R)-N-{4-[2-(4-{[3-フルオロアゼチジン-1-イル]カルボニル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]フェニル}-2-(4-フルオロフェニル)プロパンアミド、
- (2R)-2-(4-フルオロフェニル)-N-{4-[2-(4-{[3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル]カルボニル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]フェニル}プロパンアミド、 20
- (2R)-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]プロパンアミド、
- (2S)-2-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-N-[4-(2-{[2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]プロパンアミド、
- (2S)-N-{4-[2-(4-{[3-フルオロアゼチジン-1-イル]カルボニル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]フェニル}-2-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロパンアミド、 30
- (2R)-2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-{[4-(メチルスルホニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]エタンアミド、
- (2R)-2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-{[2-メトキシ-4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]エタンアミド、
- (2R)-2-アミノ-N-{4-[2-(4-{[3-フルオロアゼチジン-1-イル]カルボニル]-2-メトキシフェニル}アミノ)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル]フェニル}-2-(4-フルオロフェニル)エタンアミド、 40
- (2R)-2-アミノ-N-[4-(2-{[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-メトキシフェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]-2-(4-フルオロフェニル)エタンアミド、
- (2R)-2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-{[2-メトキシ-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]エタンアミド、
- (2R)-2-アミノ-N-{4-[2-(4-{[3-フルオロアゼチジン-1-イル]カルボニル]-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル}アミノ)[1,2,4]ト

リアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル}フェニル}-2-(4-フルオロフェニル)エタンアミドおよび

(2R)-2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-{[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]エタンアミド、

あるいは、その互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物。

【0021】

本発明の別の好ましい実施形態において、Mps-1キナーゼ阻害剤は、(2R)-2-(4-フルオロフェニル)-N-[4-(2-{[2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル]アミノ}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]プロパンアミド、あるいは、その互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物である。

【0022】

Mps-1キナーゼ阻害剤は、水和物または溶媒和物として存在することができて、ここで、Mps-1キナーゼ阻害剤は、極性溶媒、特に、水、メタノールまたはエタノールを、例えば、化合物の結晶格子の構成要素として含む。極性溶媒、特に水の量は、化学量論比または非化学量論比で存在してもよい。化学量論的な溶媒和物の場合、例えば、水和物、ヘミ-、(セミ-)、モノ-、セスキ-、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-などの溶媒和物または水和物がそれぞれ可能である。本発明には、すべてのこのような水和物または溶媒和物が含まれる。

【0023】

さらに、Mps-1キナーゼ阻害剤は、遊離型で、例えば、遊離塩基として、または遊離酸として、または双性イオンとして存在することができて、あるいは、塩の形態で存在することができる。上記塩は、有機または無機付加塩の任意の塩、特に、通例薬学で使用される、医薬として許容される任意の有機または無機付加塩でもよい。

【0024】

用語「医薬として許容される塩」は、比較的毒性のないMps-1阻害剤の無機または有機酸付加塩を指す。例えば、S.M.Bergeら, "Pharmaceutical Salts," J.Pharm.Sci.1977, 66, 1-19を参照されたい。

【0025】

さらに、Mps-1キナーゼ阻害剤はN-オキシドとして存在することができて、これは、化合物の少なくとも1つの窒素が酸化されていると定義される。本発明には、このようなすべての可能なN-オキシドが含まれる。

【0026】

さらに、本発明には、Mps-1キナーゼ阻害剤のすべての可能な結晶形または多形が、単一の多形として、または任意の比の1つを超える多形の混合物として含まれる。

【0027】

要約すると、本発明は、本明細書に開示されるMps-1キナーゼ阻害剤の有用な形態にも関する。本明細書に開示されているMps-1阻害剤、およびMps-1阻害剤の任意の有用な形態は化合物Aとも呼ばれる。

【0028】

本発明による組合わせは、1つまたは複数の有糸分裂阻害剤をさらに含む。

【0029】

有糸分裂阻害剤は、以下で化合物Bとも呼ばれる。

【0030】

本発明の好ましい実施形態において、有糸分裂阻害剤は、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、デスオキシビンカミノール、ビンカミノール、ビンブルニン、ビンカマジン、ピネリジンおよびビンブルニンを含むビンカアルカロイドである。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 1 】

さらに好ましい実施形態において、有糸分裂阻害剤は、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルビンからなる群から選択される。

【 0 0 3 2 】

さらにより好ましい実施形態において、有糸分裂阻害剤はビノレルビンである。

【 0 0 3 3 】

本発明の別の好ましい実施形態において、有糸分裂阻害剤は、ドセタキセル、パクリタキセルおよびこれらの類似体を含むタキサンである。

【 0 0 3 4 】

タキサンは当技術分野において周知であり、例えば、パクリタキセル、ドセタキセルなどを含む。

【 0 0 3 5 】

パクリタキセル：

(2 α , 4 α , 5 β , 7 β , 10 β , 13 α) - 4, 10 - ビス(アセチルオキシ) - 13 - { [(2R, 3S) - 3 - (ベンゾイルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパノイル] オキシ } - 1, 7 - ジヒドロキシ - 9 - オキソ - 5, 20 - エポキシタキサ - 11 - エン - 2 - イルベンゾアート；商品名：タキソール、Anzatax、Paxene。

【 0 0 3 6 】

ドセタキセル：

1, 7 β , 10 β - トリヒドロキシ - 9 - オキソ - 5 β , 20 - エポキシタキサ - 11 - エン - 2 α , 4, 13 α - トリイル4 - アセテート2 - ベンゾアート13 - { [(2R, 3S) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - ヒドロキシ - 3 - フェニルプロパノアート] }；商品名：タキソテル。

【 0 0 3 7 】

タキサンに基づく癌治療計画は、卵巣癌、乳癌、非小細胞および小細胞肺癌、頭頸部癌、食道癌、前立腺癌、膀胱癌、ならびにエイズ関連カポジ肉腫の治療において広く利用されている。タキサンには、パクリタキセル、ドセタキセルおよびこれらの類似体が含まれるが、これらは微小管阻害剤であり、細胞内の微小管構造を阻害して、最終的に細胞死を引き起こす。具体的には、パクリタキセルなどのタキサンは、微小管に結合してこれを安定化し、細胞の有糸分裂を停止させて細胞増殖抑制反応または細胞傷害反応を引き起こす (E. Chuら編, Cancer Chemotherapy Drug Manual (2010) Jones and Bartlette Publishers)。

【 0 0 3 8 】

米国食品医薬品局 (FDA) または他国の同等の機関によって承認される他のタキサンも、本発明の方法および組合わせにおける使用に好ましい。本発明において用いることができる他のタキサンには、例えば、10th NCI-EORTC Symposium on New Drugs in Cancer Therapy, Amsterdam, p.100, Nos.382および383 (Jun.16-19, 1998)ならびに米国特許第4814470号、5721268号、5714513号、5739362号、5728850号、5728725号、5710287号、5637484号、5629433号、5580899号、5549830号、5523219号、5281727号、5939567号、5703117号、5480639号、5250683号、5700669号、5665576号、5618538号、5279953号、5243045号、5654447号、5527702号、5415869号、5279949号、5739016号、5698582号、5478736号、5227400号、5516676号、5489601号、5908759号、5760251号、5578739号、5547981号、5547866号、5344775号、5338872号、5717115号、5620875号、5284865号、5284864号、5254703号、5202448号、5723634号、5654448号、5466834号、5430160号、5407816号、5283253号、5719177号、5670663号、5616330号、5561055号、5449790号、5405972号、5380916号、5912263号、8808113号、5703247号、5618952号、5367086号、5200534号、5763628号、5705508号、5622986号、5476954号、5475120号、5412116号、5916783号、5879929号、5861515号、5795909号、5760252号、5637732号、5614645号、5599820号、5310672号、RE 34277号、米国特許第5877205号、5808102号、5766635号、5760219号、5750561号、5637723号、5475011号、

10

20

30

40

50

5256801号、5900367号、5869680号、5728687号、5565478号、5411984号、5334732号、5919815号、5912264号、5773464号、5670673号、5635531号、5508447号、5919816号、5908835号、5902822号、5880131号、5861302号、5850032号、5824701号、5817867号、5811292号、5763477号、5756776号、5686623号、5646176号、5621121号、5616739号、5602272号、5587489号、5567614号、5498738号、5438072号、5403858号、5356928号、5274137号、5019504号、5917062号、5892063号、5840930号、5840900号、5821263号、5756301号、5750738号、5750562号、5726318号、5714512号、5686298号、5684168号、5681970号、5679807号、5648505号、5641803号、5606083号、5599942号、5420337号、5407674号、5399726号、5322779号、4924011号、5939566号、5939561号、5935955号、5919455号、5854278号、5854178号、5840929号、5840748号、5821363号、5817321号、5814658号、5807888号、5792877号、5780653号、5770745号、5767282号、5739359号、5726346号、5717103号、5710099号、5698712号、5683715号、5677462号、5670653号、5665761号、5654328号、5643575号、5621001号、5608102号、5606068号、5587493号、5580998号、5580997号、5576450号、5574156号、5571917号、5556878号、5550261号、5539103号、5532388号、5470866号、5453520号、5384399号、5364947号、5350866号、5336684号、5296506号、5290957号、5274124号、5264591号、5250722号、5229526号、5175315号、5136060号、5015744号、4924012号、6118011号、6114365号、6107332号、6072060号、6066749号、6066747号、6051724号、6051600号、6048990号、6040330号、6030818号、6028205号、6025516号、6025385号、6018073号、6017935号、6011056号、6005138号、6005138号、6005120号、6002023号、5998656号、5994576号、5981564号、5977386号、5977163号、5965739号、5955489号、5939567号、5939566号、5919815号、5912264号、5912263号、5908835号および5902822号に記載されているものが含まれ、これらの開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0039】

本発明において用いることができる他の化合物は、タキサンの機序によって作用するものである。タキサンの機序によって作用する化合物には、腫瘍細胞または他の過剰増殖性細胞疾患など、急速に増殖する細胞に対して、微小管安定化の効果を及ぼす能力および細胞障害活性を有する化合物が含まれる。このような化合物には、例えば、エポチロン化合物、例えば、エポチロンA、B、C、D、EおよびF、ならびにこれらの誘導体などが含まれる。タキサンの機序によって作用し、FDAまたは他国の同等の機関によって承認される他の化合物（例えば、エポチロン化合物）も、本発明の方法および組合わせにおける使用に好ましい。エポチロン化合物およびそれらの誘導体は当技術分野において周知であり、例えば、米国特許第6121029号、6117659号、6096757号、6043372号、5969145号および5886026号、ならびに国際公開第97/19086号、98/08849号、98/22461号、98/25929号、98/38192号、99/01124号、99/02514号、99/03848号、99/07692号、99/27890号および99/28324号パンフレットに記載されており、これらの開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0040】

好ましい実施形態において、タキサンはパクリタキセルである。

【0041】

別の好ましい実施形態において、タキサンはドセタキセルである。

【0042】

本発明の組合わせは、1つまたは複数の別の医薬品を含んでもよい。好ましい実施形態において、本発明の組合わせは、シスプラチンをさらに含む。

【0043】

さらに、本発明は、

成分A：1つまたは複数の上述のMps - 1キナーゼ阻害剤、あるいは、その生理学的に許容される塩、溶媒和物または水和物；および

成分B：ドセタキセル、パクリタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルピンを含む1つまたは複数の有糸分裂阻害剤；および

任意選択で、1つまたは複数の別の医薬品Cの組合わせ

10

20

30

40

50

を含むキットに関し、ここで、任意選択で、上記成分AおよびBの一方または両方は、同時に、並行して、別々に、または順次投与されるために使用できる状態である医薬配合物の形態である。

【0044】

成分は、経口、静脈内、局所、局所設置、腹腔内または経鼻で互いに無関係に投与してもよい。

【0045】

Mps - 1キナーゼ阻害剤は、好ましくは経口的に投与される。タキサンは、好ましくは静脈内に投与される。ピンカルカロイドは、好ましくは静脈内に投与される。

【0046】

成分Aおよび / または成分Bは、通常、医薬として許容される担体ならびに医薬として有効な量の本発明の化合物Aおよび / または化合物Bからなる医薬組成物の形態で投与される。

【0047】

適切な剤形中のこのような組成物を調製するための従来の手順を利用することができる。成分および手順には、以下の参考文献に記載されているものが含まれる。Powell, M.F.ら, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; and Nema, S.ら, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171 (これらの開示はそれぞれ参照により本明細書に組み込まれる)。

【0048】

本発明の組合わせは、癌の治療または予防のために使用することができる。

【0049】

好ましい実施形態において、本発明の組合わせは、膵臓癌の治療に使用される。

【0050】

別の好ましい実施形態において、本発明の組合わせは、膠芽腫の治療に使用される。

【0051】

別の好ましい実施形態において、本発明の組合わせは、非小細胞肺癌の治療に使用される。

【0052】

別の好ましい実施形態において、本発明の組合わせは、卵巣癌の治療に使用される。

【0053】

別の好ましい実施形態において、本発明の組合わせは、胃癌の治療に使用される。

【0054】

別の好ましい実施形態において、本発明の組合わせは、乳癌の治療に使用される。

【0055】

本発明の組合わせは、細胞増殖および / または細胞分裂の阻害、ブロック、減少、低下などに、かつ / またはアポトーシスを生じるのに利用することができる。

【0056】

治療または予防は、これらを必要とするヒトを含む哺乳動物に、障害の治療に効果的である量の本発明の化合物Aおよび化合物B、あるいは、その医薬として許容される塩、異性体、多形、水和物、溶媒和物またはエステルなどを投与するステップを含む。

【0057】

この文書全体にわたって記載の用語「を治療する」または「治療」は、慣習的に用いられ、例えば、癌などの疾患または障害の状態の抑制、緩和、縮小、軽減、改善などを目的とする対象の管理または看護である。

【0058】

10

20

30

40

50

非小細胞肺癌（NSCLC）は、小細胞肺癌（SCLC）以外の任意のタイプの上皮肺癌である。クラスとして、NSCLCは、小細胞癌と比べて比較的化学療法に影響されない。可能であれば、これらは主として、根治目的で外科的切除により治療されるが、化学療法が手術前（ネオアジュバント化学療法）と手術後（アジュバント化学療法）の両方でますます利用されている。

【 0 0 5 9 】

最も一般的なタイプのNSCLCは、扁平上皮癌（大細胞癌）および腺癌であるが、より少ない頻度で発生する他のタイプがいくつかあり、すべてのタイプが異常な組織変異体で、混合細胞型の組み合わせとして発生する可能性がある（"Non-small cell lung cancer treatment-National Cancer Institute"；2008年10月19日に検索；<http://www.cancer.gov/CA> NCERTOPICS/PDQ/TREATMENT/NON-SMALL-CELL-LUNG/PATIENT）。 10

【 0 0 6 0 】

喫煙未経験者の肺癌は、ほぼ例外なくNSCLCであり、大多数が腺癌である。

【 0 0 6 1 】

比較的まれに、肺悪性腫瘍がSCLCとNSCLCの両方の成分を含むことが判明する。これらの場合、腫瘍は、混合型小細胞肺癌（c-SCLC）と分類されるべきであり、「純粋な」SCLCと同様に（通常は）治療される。

【 0 0 6 2 】

乳癌は、乳房組織から発生する癌の一種であり、最も一般には、乳管の内壁から、または、乳管に乳を供給する小葉から発生する。管から発生する癌は腺管癌として知られ、一方、小葉から発生する癌は小葉癌として知られる。乳癌はヒトおよび他の哺乳動物で発生する。ヒトの場合の圧倒的多数が女性に起こるが、男性乳癌も発生する可能性がある。乳癌の例には、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌および非浸潤性小葉癌が含まれるが、これらに限定されない。 20

【 0 0 6 3 】

卵巣癌は、卵巣から生じる癌性増殖である。大部分の（90%を超える）卵巣癌は「上皮性」と分類され、卵巣の表面（上皮）から生じると考えられている。しかし、一部の証拠は、卵管も一部の卵巣癌の源である可能性を示唆する。卵巣と管は互いに密接に関係していることから、これらの卵管癌の細胞が卵巣癌に似ている可能性があると考えられる。他のタイプが卵細胞（胚細胞腫瘍）または支持細胞から生じることもある。 30

【 0 0 6 4 】

胃癌（gastric cancer）は、胃癌（stomach cancer）としても知られ、腹部の上部、肋骨の直下にある胃に影響を及ぼす。胃は体の消化器系の一部である。胃は、食物を小腸に送る前に分解する酸および酵素を産生する。癌は、胃のどの部分でも発生する可能性があり、食道（口腔から胃へとつながる管）へと上方に広がったり、下方の小腸へ広がったりする可能性がある。

【 0 0 6 5 】

多形神経膠芽腫（GBM）（WHO分類の名称は「膠芽腫（glioblastoma）」。）は、最も一般的で、最も高悪性度のヒトの原発性悪性脳腫瘍であり、グリア細胞が関与する。

【 0 0 6 6 】

膵臓癌は、膵臓を形成する組織内で生じる形質転換細胞から発生する悪性新生物である。最も一般的なタイプの膵臓癌は、膵臓の外分泌成分内で生じる腺癌（光学顕微鏡法で腺構造を示す腫瘍）である。少数が島細胞から生じ、神経内分泌腫瘍と分類される。

【 0 0 6 7 】

用量および投与

癌を含む過剰増殖障害の治療に有用な化合物を評価する既知の標準的な実験技術に基づき、標準的な毒性試験によって、および、哺乳動物における上で明らかにした状態の治療を決定するための標準的な薬理学的アッセイによって、および、これらの結果と、これらの状態を治療するのに用いられる既知の医薬の結果との比較によって、本発明の化合物の効果的な投与量を、所望の適応症それぞれの治療のために容易に決定することができる。 50

これらの状態のうちの1つの治療において投与される活性成分の量は、用いられる特定の化合物および投与単位、投与方法、治療期間、治療される患者の年齢および性別、ならびに治療される状態の性質および程度などを考慮して、大幅に変わり得る。

【0068】

投与される活性成分の総量は、概して、約0.001mg/kg～約200mg/kg体重/日、好ましくは約0.01mg/kg～約20mg/kg体重/日の範囲になる。

【0069】

化合物の臨床的に有用な投与スケジュールは、1日に1～3回の投与から、4週間毎に1回の投与の範囲になる。さらに、患者にある一定の期間薬剤を投与しない「休薬期間」が、薬理効果と認容性の全体的なバランスのために有益なことがある。単位投与は、約0.5mg～約1500mgの活性成分を含んでもよく、1日に1回または複数回、または1日に1回未満投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口の注射を含む注射および点滴法の使用による投与の平均1日投与量は、好ましくは、全体重の0.01～200mg/kgになる。直腸の平均1日投与計画は、好ましくは、全体重の0.01～200mg/kgになる。膣の平均1日投与計画は、好ましくは、全体重の0.01～200mg/kgになる。局所の平均1日投与計画は、好ましくは、1日に1～4回の間で0.1～200mg投与されることになる。経皮濃度は、好ましくは、0.01～200mg/kgの一日量を維持するのに必要なものになる。吸入による平均1日投与計画は、好ましくは、全体重の0.01～100mg/kgになる。

10

【0070】

もちろん、各患者についての初期および継続的な特定の投与計画は、担当診断医によって決定される状態の性質および重症度、用いる特定の化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与時間、投与経路、薬剤の排泄速度、薬剤の組合わせなどによって変わることになる。所望の治療法、および本発明の化合物、あるいは医薬として許容される塩またはエステルまたはその組成物の投与回数は、当業者によって従来の治療試験を用いて確認することができる。

20

【0071】

実験の部

一般式(1)の化合物の調製

一般式(1)の置換トリアゾロピリジン化合物は、国際公開第2013/087579(A1)号パンフレットおよび国際公開第2014/009219(A1)号パンフレットに記載の方法にしたがって調製することができる。

30

【0072】

生物学的データ

一般式(1)の化合物の生物学的データを求めるためのアッセイは、国際公開第2013/087579(A1)号パンフレットに記載されている。

【0073】

一般式(1)の化合物は、以下の特性により特徴づけられる(さらに詳しくは、国際公開第2013/087579(A1)号パンフレットを参照されたい。):

10 μ MのATP濃度が1nM以下のMps-1キナーゼアッセイで求められるIC₅₀。

2mMのATP濃度が10nM未満のMps-1キナーゼアッセイで求められるIC₅₀。好ましい化合物のIC₅₀は、5nMよりもさらに低い。さらに好ましい化合物のIC₅₀は、3nMよりもさらに低い。最も好ましい化合物のIC₅₀は、2nMよりもさらに低い。

40

ラットの最大経口バイオアベイラビリティ(F_{max}) (ラット肝ミクロソームにより求められる。)は50%を超える。好ましい化合物の F_{max} は70%よりもさらに高い。さらに好ましい化合物の F_{max} は80%よりもさらに高い。

イヌの最大経口バイオアベイラビリティ(F_{max}) (イヌ肝ミクロソームにより求められる。)は45%を超える。好ましい化合物の F_{max} は52%よりもさらに高い。さらに好ましい化合物の F_{max} は70%よりもさらに高い。

ヒトの最大経口バイオアベイラビリティ(F_{max}) (ヒト肝ミクロソームにより求められる。)は45%を超える。好ましい化合物の F_{max} は60%よりもさらに高い。さらに好ましい

50

化合物の $F_{\max}$ は85%よりもさらに高い。

HeLa細胞増殖アッセイで求められる IC_{50} は600nM未満である。好ましい化合物の IC_{50} は400nMよりもさらに低い。さらに好ましい化合物の IC_{50} は200nMよりもさらに低い。最も好ましい化合物の IC_{50} は100nMよりもさらに低い。

【0074】

単一薬剤の治療として、およびパクリタキセルとの組み合わせによるMps - 1阻害剤の作用機序

有糸分裂におけるMps - 1キナーゼの生物学的機能に基づいて、小核および/または多核赤芽球のSAC誘導がMps - 1キナーゼ阻害剤から予想される。単一薬剤の治療、およびタキサンを用いる組み合わせ治療におけるMps - 1キナーゼ阻害剤のインビボでの作用機序を説明するために、雌のNMRI（海軍医学研究所）ヌードマウスにシスプラチン耐性卵巢癌細胞A2780cisを移植した。

【0075】

(2R) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - N - [4 - (2 - { [2 - メトキシ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル]アミノ} [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル)フェニル]プロパンアミド（以下、化合物A1と呼ぶ。）を、異種移植モデルで抗腫瘍効果を誘発した用量で、単一薬剤の治療（2.5mg / kg）でMTD（最大耐量）まで、および組み合わせ治療（1mg / kg）で、2QD（1日2回）の断続的な2日投与 / 5日非投与の投与スケジュールでPO（経口的、口から、経口（で））投与した。パクリタキセルを、そのMTD（24mg / kg）で、単一薬剤治療および組み合わせ治療で、IV（静脈内（に））QW（週1回（1日投与 / 6日非投与の治療スケジュールを意味する。））投与した。化合物A1単体で、またはパクリタキセルと合わせて治療した後に、様々な時点で腫瘍組織を単離した。腫瘍をパラフィンに封入して切片を作製し、病理組織学的解析のためにヘマトキシリンとエオシンで染色した。

【0076】

A2780cis腫瘍の化合物A1の単一薬剤による治療は、最初の投与から24時間後に採取した腫瘍サンプルにおいて、多核赤芽球を含む多形性の表現型の誘発を示した。パクリタキセルによる治療は、単一薬剤の治療の4時間後および8時間後に非定型の有糸分裂を誘発し、治療の28時間後、32時間後および48時間後に採取した腫瘍組織において、壊死およびアポトーシスの増加が観察された。化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療は、非定型の有糸分裂を誘発し、ならびに、A2780cis卵巢腫瘍において多形性および多核腫瘍細胞が増加した（最初の治療の32時間後および48時間後に採取した腫瘍組織サンプルにおいて観察された）。

【0077】

これらの結果は、化合物A1が、腫瘍細胞の多核赤芽球によって特徴づけられる腫瘍組織内の多形性の表現型を誘発しながら、細胞分裂周期の間の染色体物質の適切な分布を阻害し、一方で、パクリタキセルが、非定型の有糸分裂が増加した表現型によって示される通り、有糸分裂停止を誘発したことを示したものである。化合物A1の単一薬剤による治療、パクリタキセルの単一薬剤による治療、または化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療の後に異なる表現型が観察されたことは、細胞性多核赤芽球を腫瘍組織または代用組織において薬力学的バイオマーカーとして使用する機会を示し、Mps - 1キナーゼ阻害剤の単一薬剤による治療、またはタキサンとの組み合わせ治療におけるMps - 1キナーゼ阻害剤の活性を確認したものである。

【0078】

ヌードマウスのNCI - H1299ヒトNSCLCモデルにおけるパクリタキセルと組み合わせたMps - 1キナーゼ阻害剤のインビボでの抗腫瘍活性

Mps - 1阻害剤とパクリタキセルの組み合わせ治療の効果を、ヌードマウスの本質的にタキサン耐性のヒト肺癌NCI - H1299（NSCLC）異種移植モデルで試験した。

【0079】

化合物A1を、パクリタキセルと組み合わせて、最適化された1日2回の断続的な（2日投

10

20

30

40

50

与 / 5日非投与) 投与スケジュールで最適以下の用量 (MTDの18%) で経口的に投与した。パクリタキセルを静脈内に週1回、そのそれぞれのMTDで投与した。物質は、溶液が得られる最適な媒体に配合した。動物の体重および腫瘍サイズを週2~3回測定した。すべての群の治療を、腫瘍サイズ32mm²で、腫瘍細胞接種後10日目に開始した。組合わせ治療については、化合物A1とパクリタキセルを同じ日に4時間の時間枠内で投与した。対照および単剤療法群 (化合物A1のみ) の動物を28日間治療した。パクリタキセル単剤療法群およびパクリタキセル / Mps - 1阻害剤治療群の動物を37日間治療した。最後の1回の治療後の試験の最後に、血漿および腫瘍をPK解析用にサンプリングして、最終的な腫瘍重量を測定した。

【 0 0 8 0 】

10

図1Aおよび図1Bは、パクリタキセルと組み合わせた化合物A1を用いる治療に対するNCI - H1299ヒトNSCLC異種移植片腫瘍の反応を示す図である。NCI - H1299ヒトNSCLC腫瘍細胞を0日目にヌードマウスに皮下移植した。腫瘍が約32mm²のサイズに達した10日目に治療を開始した。化合物A1を、単剤療法で、およびパクリタキセルと組み合わせて、0.45mg / kg、1日2回 (2QD)、2日投与 / 5日非投与 (2on / 5off) で経口的に (p.o.) 投与した。パクリタキセルを、単剤療法および組合わせ治療法で、週1回 (1日投与 / 6日非投与)、1日1回 (QD)、20mg / kg静脈内に投与 (静注) した。週2~3回、カリパスを用いて腫瘍面積を測定し、腫瘍増殖を監視した。図1A: 腫瘍増殖の時間経過。図1B: 試験中の動物の体重変化の時間経過。

【 0 0 8 1 】

20

【表 1】

表 1：ヌードマウスの NCI-H1299 異種移植片におけるパクリタキセルと組合わせた Mps-1 キナーゼ阻害剤の抗腫瘍活性

NCI-H1299 ヒト NSCLC 異種移植モデル					
化合物	用量およびスケジュール	T/C ^a 面積	T/C ^a 重量	最大体重減少 ^b (%)	致命的な毒性
媒体：PEG400/ エタノール /Solutol(70：5： 25)+クレモフォ ール 5%/エタノ ール 5%/食塩水 90%	10ml/kg、2QD 、2on/5off、p.o. +5ml/kg、QD 、1on/6off、i.v.	1.00	1.00	-3	0/10
化合物 A1	0.45mg/kg、 2QD、2on/5off 、p.o.	1.27	1.34	-1	0/10
パクリタキセル	20mg/kg、QD、 1on/6off、i.v.	0.28 [#]	-	-	0/10
化合物 A1+パク リタキセル	0.45mg/kg、 2QD、2on/5off 、p.o.+ 20mg/kg、QD、 1on/6off、i.v.	-0.05 ^{#,##}	-	-5	0/10

[#]P<0.05(媒体群終了日の媒体群と比較)

^{##}P<0.05(治療 37 日目のパクリタキセル群と比較)

a)T/C＝治療/対照比。投与停止時の相対平均腫瘍面積から計算 [(投与停止時の治療群の腫瘍面積)－(最初の治療前日の治療群の腫瘍面積)] または最終的な平均腫瘍重量。

b)体重減少：動物の出発重量のパーセントで表した最大の平均体重減少。20%を超える体重減少は毒性があると見なす。

PEG400＝平均分子量 400 のポリエチレングリコール

クレモフォール＝ポリエトキシ化ヒマシ油

【 0 0 8 2 】

化合物A1は、単剤療法で、2日投与 / 5日非投与の経口的な1日2回の0.45mg / kgの投与 (その単剤療法のMTDの18%に対応する。) で、治療28日後に腫瘍増殖に対する影響を示さなかった (図1A、表1)。

【 0 0 8 3 】

1日投与 / 6日非投与 (静注) で投与されたMTD (20mg / kg) でのパクリタキセル単剤療法、およびMTDの18% (0.45mg / kg) で1日2回の2日投与 / 5日非投与で経口的に投与された化合物A1とパクリタキセル (20mg / kg、1日投与 / 6日非投与、静注) の組合わせ治療法はいずれも、治療28日後、媒体処理された対照群と比べて、統計的に有意な腫瘍サイズの減少が達成され、パクリタキセル単剤療法については相対T/C_{面積} 0.28、パクリタキセル / Mps - 1キナーゼ阻害剤の組合わせ治療法については相対T/C_{面積} -0.05を示した。パクリタキセル単剤療法群およびパクリタキセル / Mps - 1キナーゼ阻害剤の組合わせ群をさらに9日間治療した。治療37日後、パクリタキセル単剤療法の効果の統計的に有意な改善が、パクリタキセル / Mps - 1キナーゼ阻害剤の組合わせ治療群において達成された。パクリタキセル単剤療法群およびパクリタキセル / Mps - 1キナーゼ阻害剤の組合わせ治療群の両

方で進行性疾患が観察されたが、組合わせ治療において、NCI - H1299ヒト肺腫瘍でパクリタキセル単剤療法と比べて明確な腫瘍増殖遅延が全体的に達成され、疾患安定化の徴候が検出できた（図1A、表1）。

【0084】

Mps - 1キナーゼ阻害剤（化合物A1）ならびにパクリタキセル単剤療法および組合わせ治療はすべて、重大な体重減少または毒性もなく、良好な耐容性を示した（図1B、表1）。

【0085】

要約すると、この試験は、パクリタキセル単剤療法と比べて著しい腫瘍増殖遅延を達成し、本質的にパクリタキセル耐性のヒトNCI - H1299肺癌（NSCLC）モデルにおけるMps - 1キナーゼ阻害剤とパクリタキセルの協同性を実証するものである。

10

【0086】

ヌードマウスのNCI - H1299ヒトNSCLCモデルにおけるドセタキセルと組み合わせたMps - 1キナーゼ阻害剤のインビボでの抗腫瘍活性

Mps - 1キナーゼ阻害剤（化合物A1）とドセタキセル、NSCLC患者の標準治療として用いられる別のSAC活性化微小管不安定化有糸分裂阻害剤の組合わせ治療の効果を、ヌードマウスの本質的にタキサン耐性のヒト肺癌NCI - H1299（NSCLC）異種移植モデルで試験した。

【0087】

化合物A1を、ドセタキセルと組み合わせて、最適化された1日2回の断続的な（2日投与 / 5日非投与）投与スケジュールで最適以下の用量（MTDの80%）で経口的に投与した。ドセタキセルを静脈内に週1回、そのそれぞれのMTDで投与した。物質は、溶液が得られる最適な媒体に配合した。動物の体重および腫瘍サイズを週2回測定した。すべての群の治療を、腫瘍サイズ28mm²で、腫瘍細胞接種後10日目に開始した。組合わせ治療については、化合物A1とドセタキセルを同じ日に4時間の時間枠内で投与した。対照およびMps - 1キナーゼ阻害剤単剤療法群の動物を20日間治療した。ドセタキセル単剤療法群およびドセタキセル / Mps - 1キナーゼ阻害剤の組合わせ治療群の動物を42日間治療した。最後の1回の治療後の試験の最後に、血漿および腫瘍をPK解析用にサンプリングして、最終的な腫瘍重量を測定した。

20

【0088】

図2A、図2B、図2Cは、ドセタキセルと組み合わせた化合物A1を用いる治療に対するNCI - H1299ヒトNSCLC異種移植片腫瘍の反応を示す図である。NCI - H1299ヒトNSCLC腫瘍細胞を0日目にヌードマウスに皮下移植した。腫瘍が約28mm²のサイズに達した10日目に治療を開始した。化合物A1を、単剤療法で、およびドセタキセルと組み合わせて、2.0mg / kg、1日2回（2QD）、2日投与 / 5日非投与（2on / 5off）で経口的に（p.o.）投与した。ドセタキセルを、単剤療法および組合わせ治療法で、週1回（1on / 6off）、1日1回（QD）、15mg / kg静脈内に投与（静注）した。週2～3回、カリパスを用いて腫瘍面積を測定し、腫瘍増殖を監視した。図2A：腫瘍増殖の時間経過。図2B：腫瘍細胞接種後52日目の試験の最後のドセタキセル / Mps - 1キナーゼ阻害剤の組合わせ群における腫瘍重量。図2C：試験中の動物の体重変化の時間経過。

30

【0089】

40

【表 2】

表 2：ヌードマウスの NCI-H1299 異種移植片におけるドセタキセルと組み合わせた Mps-1 キナーゼ阻害剤の抗腫瘍活性

NCI-H1299 ヒト NSCLC 異種移植モデル					
化合物	用量およびスケジュール	T/C ^a 面積	T/C ^a 重量	最大体重減少 ^b (%)	致命的な毒性
媒体： PEG400/エタノール /Solutol(70：5：25)+ 食塩水	10ml/kg、2QD、 2on/5off、p.o.+ 5ml/kg、QD、 1on/6off、i.v.	1.00	1.00	-	0/8
化合物 A1	2mg/kg、2QD、 2on/5off、p.o.	0.89	1.01	-3	0/8
ドセタキセル	15mg/kg、QD、 1on/6off、i.v.	0.16 [#]	-	-2	0/8
化合物 A1+ドセタキセル	2mg/kg、2QD、 2on/5off、p.o.+ 15mg/kg、QD、 1on/6off、i.v.	0.08 [#]	- ^{##}	-8	0/8

[#]P<0.05(媒体群終了日の媒体群と比較)

^{##}P<0.05(治療 42 日目のドセタキセル群と比較)

a)T/C＝治療/対照比。投与停止時の相対平均腫瘍面積から計算 [(投与停止時の治療群の腫瘍面積)－(最初の治療前日の治療群の腫瘍面積)] または最終的な平均腫瘍重量。

b)体重減少：動物の出発重量のパーセントで表した最大の平均体重減少。20%を超える体重減少は毒性があると見なす。

【 0 0 9 0 】

化合物 A1 は、単剤療法で、その単剤療法の MTD の 80 % (2mg / kg) で 1 日 2 回の 2 日投与 / 5 日非投与の経口的な投与で、治療 20 日後に弱い活性を得た (図 2A、表 2)。

【 0 0 9 1 】

MTD (15mg / kg) で 1 日投与 / 6 日非投与 (静注) で投与されたドセタキセル単剤療法、および MTD の 80 % (2mg / kg) で 1 日 2 回の 2 日投与 / 5 日非投与で経口的に投与された化合物 A1 とドセタキセル (15mg / kg、1 日投与 / 6 日非投与、静注) の組合わせ治療法はいずれも、治療 20 日後、媒体処理された対照群と比べて、統計的に有意な腫瘍サイズの減少が達成され、ドセタキセル単剤療法については相対 T / C_{面積} 0.16、ドセタキセル / Mps - 1 キナーゼ阻害剤の組合わせ治療法については相対 T / C_{面積} 0.08 を示した。ドセタキセル単剤療法群およびドセタキセル / Mps - 1 キナーゼ阻害剤の組合わせ群をさらに 21 日間治療した。治療 42 日後、ドセタキセル単剤療法の効果の統計的に有意な改善が、ドセタキセル / Mps - 1 キナーゼ阻害剤の組合わせ治療群において達成された。ドセタキセル単剤療法群およびドセタキセル / Mps - 1 キナーゼ阻害剤の組合わせ治療群の両方で進行性疾患が観察されたが、化合物 A1 との組合わせ治療において、NCI - H1299 ヒト肺腫瘍でドセタキセル単剤療法と比べて明確な腫瘍増殖遅延が全体的に達成された (図 2A、図 2B、表 2)。

【 0 0 9 2 】

Mps - 1 キナーゼ阻害剤ならびにドセタキセル単剤療法治療は、重大な体重減少または毒性もなく、良好な耐容性を示した。ドセタキセル / Mps - 1 キナーゼ阻害剤の組合わせの耐容性は、毒性なく許容された。ここで、-1 ~ -8 % の最大体重が治療周期後に観察された (

10

20

30

40

50

図2C、表2)。

【0093】

要約すると、この試験は、Mps - 1キナーゼ阻害剤とドセタキセル、別のSAC活性化微小管不安定化有糸分裂阻害剤の組み合わせも協同性を達成することを実証するものである。さらに、パクリタキセルとの組み合わせと同様、ドセタキセル単剤療法と比べて腫瘍増殖遅延の著しい改善が本質的にタキサン耐性のヒト肺癌 (NSCLC) で達成された。

【0094】

ヌードマウスのMDA - MB 231ヒトトリプルネガティブ乳癌モデルにおけるパクリタキセルと組み合わせたMps - 1キナーゼ阻害剤のインビボでの抗腫瘍活性

Mps - 1キナーゼ阻害剤 (化合物A1) とパクリタキセルの組み合わせ治療の効果を、ヌードマウスのMDA - MB 231ヒトトリプルネガティブ (Her2 / neuの発現なし、プロゲステロン受容体、エストロゲン受容体) 異種移植モデルで試験した。

10

【0095】

化合物A1を、パクリタキセルと組み合わせて、最適化された1日2回の断続的な (2日投与 / 5日非投与) 投与スケジュールで最適以下の用量 (MTDの40%) で経口的に投与した。パクリタキセルを静脈内に週1回、そのそれぞれのMTDで投与した。物質は、溶液が得られる最適な媒体に配合した。動物の体重および腫瘍サイズを週3回測定した。すべての群の治療を、腫瘍サイズ27mm²で、腫瘍細胞接種後24日目に開始した。組み合わせ治療については、化合物A1とパクリタキセルを同じ日に4時間の時間枠内で投与した。対照および単剤療法群 (化合物A1のみ) の動物を28日間治療した。パクリタキセル単剤療法群およびパクリタキセル / Mps - 1キナーゼ阻害剤治療群の動物を50日間治療した。最後の1回の治療後の試験の最後に、血漿および腫瘍をPK解析用にサンプリングして、最終的な腫瘍重量を測定した。

20

【0096】

図3A、図3B、図3Cはパクリタキセルと組み合わせた化合物A1を用いる治療に対するMDA - MB 231ヒトトリプルネガティブ乳癌異種移植片腫瘍の反応を示す図である。MDA - MB 231ヒト乳癌細胞を0日目にヌードマウスに皮下移植した。腫瘍が約27mm²のサイズに達した24日目に治療を開始した。化合物A1を、単剤療法で、およびパクリタキセルと組み合わせて、1mg / kg、1日2回 (2QD)、2日投与 / 5日非投与 (2on / 5off) で経口的に (p.o.) 投与した。パクリタキセルを、単剤療法および組み合わせ治療法で、20mg / kg、1日1回 (QD)、週1回 (1日投与 / 6日非投与)、静脈内に投与 (静注) した。週3回、カリパスを用いて腫瘍面積を測定し、腫瘍増殖を監視した。図3A：腫瘍増殖の時間経過。図3B：腫瘍細胞接種後73日目の試験の最後のパクリタキセル / Mps - 1キナーゼ阻害剤の組み合わせ群における腫瘍重量。図3C：試験中の動物の体重変化の時間経過。

30

【0097】

【表 3】

ヌードマウスの MDA-MB231 異種移植片におけるパクリタキセルと組み合わせた Mps-1 キナーゼ阻害剤の抗腫瘍活性

MDA-MB231 ヒトトリプルネガティブ乳癌異種移植モデル					
化合物	用量およびスケジュール	T/C ^a 面積	T/C ^a 重量	最大体重減少 ^b (%)	致命的な毒性
媒体 : PEG400/ エタノール /Solutol(70 : 5 : 25)+クレモ フォル 5%/エ タノール 5%/食 塩水 90%	10ml/kg、2QD 、2on/5off、p.o. +5ml/kg、QD 、1on/6off、i.v.	1.00	1.00	-	0/10
化合物 A1	1mg/kg、2QD 、2on/5off、p.o.	0.91	0.92	-	0/10
パクリタキセル	20mg/kg、QD 、1on/6off、i.v.	0.14 [#]	-	-	0/10
化合物 A1+パ クリタキセル	1mg/kg、2QD 、2on/5off、p.o. +20mg/kg、 QD、1on/6off、 i.v.	-0.07 ^{###}	-	-6	0/10

[#]P<0.05(媒体群終了日の媒体群と比較)

^{##}P<0.05(治療 73 日目のパクリタキセル群と比較)

a)T/C=治療/対照比。投与停止時の相対平均腫瘍面積から計算 [(投与停止時の治療群の腫瘍面積)-(最初の治療前日の治療群の腫瘍面積)] または最終的な平均腫瘍重量。

b)体重減少: 動物の出発重量のパーセントで表した最大の平均体重減少。20%を超える体重減少は毒性があると見なす。

【0098】

化合物A1は、単剤療法で、その単剤療法のMTDの40% (1mg/kg)、1日2回の2日投与/5日非投与の経口的な投与で、治療28日後に腫瘍増殖に対する影響を示さなかった(図3A、表3)。

【0099】

MTD (20mg/kg) で1日投与/6日非投与(静注)で投与されたパクリタキセル単剤療法、およびMTDの40% (1mg/kg) で1日2回の2日投与/5日非投与で経口的に投与された化合物A1とパクリタキセル(20mg/kg、1日投与/6日非投与、静注)の組合わせ治療法はいずれも、治療28日後、媒体処理された対照群と比べて、統計的に有意な腫瘍サイズの減少が達成され、パクリタキセル単剤療法については相対T/C_{面積} 0.14、パクリタキセル/Mps-1キナーゼ阻害剤の組合わせ治療法については相対T/C_{面積} -0.07を示した。パクリタキセル単剤療法群およびパクリタキセル/Mps-1キナーゼ阻害剤の組合わせ群をさらに22日間治療した。治療50日後、パクリタキセル単剤療法の効果の統計的に有意な改善が、パクリタキセル/Mps-1キナーゼ阻害剤の組合わせ治療群において達成された。パクリタキセルとMps-1キナーゼ阻害剤の組合わせ治療で明確な疾患安定化が観察され、MDA-MB 231ヒトトリプルネガティブ乳癌モデルにおいて、パクリタキセル単剤療法と比べて腫瘍増殖制御の明確な改善が達成された(図3A、図3B、表3)。

【0100】

Mps - 1キナーゼ阻害剤（化合物A1）ならびにパクリタキセル単剤療法および組合わせ治療はすべて、重大な体重減少または毒性もなく、良好な耐容性を示した（図3C、表3）。

【0101】

要約すると、この試験は、パクリタキセル単剤療法の著しい改善を示し、かつ、明確な疾患安定化を達成し、ヒトリプルネガティブ乳癌モデルMDA - MB 231におけるMps - 1キナーゼ阻害剤とパクリタキセルの協同性を実証するものである。

【0102】

原発性ヒトNSCLCモデルLU387におけるMps - 1阻害剤とパクリタキセルの組合わせ

媒体と比較した化合物A1およびパクリタキセルの効果をヌードマウスの皮下の原発性ヒトNSCLC異種移植モデルLU387で評価した。

10

【0103】

媒体治療されたマウスの平均腫瘍サイズは、治療後42日目に 1516mm^3 に達した。化合物A1を 1mg/kg および 2.5mg/kg を用いる治療（PO、2QD、6週間にわたる2日投与/5日非投与）では、平均腫瘍サイズが同時にそれぞれ 1788mm^3 および 1137mm^3 となった。低用量では、抗腫瘍活性を全く生じなかった。高用量では、腫瘍が幾分阻害され、 $T/C_{\text{体積}}$ は0.73であったが、有意差はなかった（ $P=0.552$ ）。パクリタキセルを6週間、 20mg/kg （IV；QW）を用いる治療では、平均腫瘍サイズが 1494mm^3 となった（ $P=1.000$ 、媒体治療された群と比較）。化合物A1とパクリタキセルを用いる組合わせ治療では、42日目に平均腫瘍サイズが 741mm^3 （ $P=0.054$ 、媒体治療された群と比較）となり、どの単一薬剤の治療よりも効果的であった。腫瘍重量の結果は、腫瘍の体積データと一致する。体重変化に基づき、治療は動物に良好な耐容性を示した。

20

【0104】

しかし、単一薬剤としての化合物A1は、 1mg/kg および 2.5mg/kg の用量で、原発性ヒトNSCLC異種移植モデルLU387に対して有意な抗腫瘍活性を示さなかった。一方、化合物A1とパクリタキセルの組合わせ治療は、この試験においてより相加的な効果を示した。

【0105】

IGR - OV1ヒト卵巣癌モデルにおけるMps - 1キナーゼ阻害剤とパクリタキセルの組合わせ

化合物A1とSAC活性化微小管不安定化有糸分裂阻害剤パクリタキセルの組合わせ治療の効果を、ヌードマウスのIGR - OV1ヒト卵巣癌モデルで試験した。化合物A1を、それぞれのMTDまで、単一薬剤の治療と単一薬剤MTDの80%を組み合わせ、2QDの2日投与/5日非投与の投与スケジュールでPO投与した。パクリタキセルを、そのそれぞれのMTDの50%でIV、QW投与した。すべての群の治療を、腫瘍サイズ 27mm^2 で、腫瘍細胞接種後5日目に開始した。組合わせ治療については、化合物A1とパクリタキセルを同じ日に4時間以内に投与した。対照群および化合物A1単一薬剤治療群の動物を38日間治療した。パクリタキセル単一薬剤治療群、および化合物A1とパクリタキセルの組合わせ治療群の動物を77日間治療した。

30

【0106】

化合物A1は、MTD投与（ 2.5mg/kg 、PO、2QDの2日投与/5日非投与）で、治療38日後、媒体処理された対照群と比べて、中度の単一薬剤効果、および統計的に有意な腫瘍増殖阻害の改善を達成し、 $T/C_{\text{重量}}$ 0.52および相対 $T/C_{\text{面積}}$ 0.57を達成した。パクリタキセルのそのMTDの50%での単一薬剤の治療（ 12mg/kg 、IV、QW）、およびその単一薬剤MTDの80%で投与（ 2mg/kg 、PO、2QDの2日投与/5日非投与）されたパクリタキセル（同じ用量およびスケジュール）と化合物A1の組合わせ治療は、治療38日後、媒体処理された対照群と比べて、統計的に有意な腫瘍サイズの減少を達成し、パクリタキセルの単一薬剤の治療では相対 $T/C_{\text{面積}}$ 0.34、化合物A1とパクリタキセルの組合わせ治療では相対 $T/C_{\text{面積}}$ 0.07であった。パクリタキセルの単一薬剤の治療と比べて統計的に有意な改善が、化合物A1とパクリタキセルの組合わせ治療群で達成されたが、これは、パクリタキセルの単一薬剤治療群が明確な腫瘍進行を示した治療38日目から治療59日目に増大した。一方、化合物A1とパクリタキセルの組合わせ治療群は、IGR - OV1腫瘍の50%で疾患安定化を、10%で部分的な退縮を誘発した。治療59日目以降から、パクリタキセルの単一薬剤治療群の大きな（ 80mm^2

40

50

）進行性増殖腫瘍を、（パクリタキセルに加えて）化合物A1（2mg / kg、PO、2QD、2日投与 / 5日非投与）を用いて、さらに2治療周期治療した（さらに18日間、腫瘍増殖を観察）。パクリタキセルに影響されない腫瘍のこの組み合わせ治療は、明確な腫瘍増殖の停滞と疾患安定化を誘発し、これは、パクリタキセルで前治療された大きな難治性腫瘍の増殖が、化合物A1をパクリタキセルの単一薬剤の治療に加えることで阻害されたことを示す。化合物A1の治療ならびにパクリタキセルの単一薬剤の治療および組み合わせ治療はすべて、重大な体重減少または毒性もなく、良好な耐容性を示した。

【0107】

要約すると、この試験は、卵巢癌モデルIGR - OV1において、Mps - 1キナーゼ阻害剤とパクリタキセルの明確な協同性を示すものであった。さらに、この試験では、パクリタキセルで前治療された大きな腫瘍にMps - 1キナーゼ阻害剤を加えることで、進行性のタキサン難治性腫瘍増殖を阻害できることが実証された。

10

【0108】

A2780cisヒト卵巢癌モデルにおけるMps - 1キナーゼ阻害剤とパクリタキセルの組み合わせ化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療の効果をヌードマウスのヒト卵巢癌モデル、すなわち、適応性シスプラチン耐性および本質的にパクリタキセル耐性のA2780cis異種移植モデルにおいて試験した。化合物A1を、単一薬剤MTDの40%の用量の組み合わせ治療で、2QDの断続的な2日投与 / 5日非投与の投与スケジュールでPO投与した。パクリタキセルを、そのそれぞれのMTDで、IV、QW投与した。すべての群の治療を、腫瘍サイズ26mm²で、腫瘍細胞接種後6日目に開始した。組み合わせ治療については、化合物A1とパクリタキセルを同じ日に4時間以内に投与した。対照群および化合物A1単一薬剤治療群の動物を14日間治療した。パクリタキセルの単一薬剤の治療群、および化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療群の動物を36日間治療した。

20

【0109】

化合物A1は、単一薬剤MTDの40%の投与（1mg / kg、PO、2QDの2日投与 / 5日非投与）で、治療14日後、弱い単一薬剤効果を達成し、T / C_{重量} 0.87および相対T / C_{面積} 0.89を達成した。パクリタキセルのそのMTDでの単一薬剤の治療（24mg / kg、IV、QW）、およびパクリタキセル（24mg / kg、IV、QW）と化合物A1（1mg / kg、PO、2QDの2日投与 / 5日非投与）の組み合わせ治療はいずれも、治療14日後、媒体処理された対照群と比べて、統計的に有意な腫瘍サイズの減少が達成され、パクリタキセルの単一薬剤の治療については相対T / C_{面積} 0.09、化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療については相対T / C_{面積} 0.03を示した。パクリタキセルの単一薬剤の治療群、および化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療群をさらに22日間治療した。治療36日後、パクリタキセルの単一薬剤効果の統計的に有意な改善が、化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療群において達成された。パクリタキセル単一薬剤治療群、および化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療群の両方で進行性疾患が観察されたが、A2780cis卵巢腫瘍において、パクリタキセルの単一薬剤の治療と比べて、明確な腫瘍増殖遅延が組み合わせ治療で観察された。化合物A1の治療ならびにパクリタキセルの単一薬剤治療および組み合わせ治療はすべて、重大な体重減少または毒性もなく、良好な耐容性を示した。

30

【0110】

要約すると、この試験では、パクリタキセルの単一薬剤の治療と比べて著しい腫瘍増殖遅延を達成し、本質的にパクリタキセル耐性の卵巢癌モデルA2780cisにおけるMps - 1キナーゼ阻害剤とパクリタキセルの協同性が実証された。

40

【0111】

A2780ヒト卵巢癌モデルにおけるMps - 1キナーゼ阻害剤とシスプラチンおよびパクリタキセルの組み合わせ（3つの組み合わせ）

化合物A1とシスプラチンおよびパクリタキセルの組み合わせ治療の効果をヌードマウスのA2780ヒト卵巢癌モデルにおいて試験した。シスプラチンとパクリタキセルの組み合わせ治療法は現在、SoCとして卵巢癌および肺癌患者に使用されている。A2780モデルは、組み合わせ治療のMTDで投与されるシスプラチンとパクリタキセルの組み合わせ治療に影響されない

50

ことがあらかじめ実証されていた。この試験の目的は、化合物A1とシスプラチンおよびパクリタキセルの3つの組み合わせ治療が、非感受性 / 耐性を克服することができるかを調査することであった。化合物A1をその単一薬剤MTDまで、および組み合わせ治療においてMTDの40%のさらに低い用量でPO投与した。2QDの断続的な2日投与 / 5日非投与の投与スケジュールを適用した。シスプラチンおよびパクリタキセルを、シスプラチンは腹腔内 (IP) に2週間に一度 (Q2W)、パクリタキセルはIV、QWで、そのそれぞれのMTDで組み合わせて投与した。すべての群の治療を、腫瘍サイズ 27mm^2 で、腫瘍細胞接種後4日目に開始した。組み合わせ治療については、化合物A1、パクリタキセルおよびシスプラチンを同じ日に4時間以内に投与した。対照群および化合物A1単一薬剤治療群の動物を8日間治療した。シスプラチンとパクリタキセルの治療群、および3つの組み合わせ (化合物A1とシスプラチンおよびパクリタキセル) 治療群の動物を17日間治療した。

10

【0112】

化合物A1は、そのMTDの40% (1mg/kg) およびそのMTD (2.5mg/kg) で、2QDの2日投与 / 5日非投与のPOで、治療8日後、弱い単一薬剤効果を達成した。シスプラチンとパクリタキセルのMTDでの組み合わせ治療 (シスプラチンは4.5mg/kg、Q2W、IP、パクリタキセルは18mg/kg、IV、QW。)、ならびにシスプラチンおよびパクリタキセルをそのMTDで、かつ化合物A1をその単一薬剤MTDの40% (1mg/kg、PO、2QDの2日投与 / 5日非投与) で用いる3つの組み合わせ治療群は、治療8日後、媒体処理された対照群と比べて、統計的に有意な腫瘍サイズの減少を達成し、シスプラチンとパクリタキセルでは相対 $T/C_{\text{面積}}$ 0.14、化合物A1とシスプラチンおよびパクリタキセルの3つの組み合わせ治療では相対 $T/C_{\text{面積}}$ 0.03であった。治療17日後、シスプラチンとパクリタキセルの効果と比べて統計的に有意な改善が、3つの組み合わせ治療群で観察された。シスプラチンとパクリタキセルの治療群、および化合物A1とシスプラチンおよびパクリタキセルの3つの組み合わせ治療群の両方で腫瘍進行が観察されたが、3つの組み合わせは、A2780ヒト卵巢腫瘍における明確な疾患安定化の徴候と共に、シスプラチンとパクリタキセルの組み合わせ治療と比べて大きな腫瘍増殖遅延を示した。シスプラチンとパクリタキセルの治療、ならびに化合物A1とシスプラチンおよびパクリタキセルの組み合わせ治療は重大な体重減少または毒性もなく、良好な耐容性を示した。一過性の体重減少 (最大: -3 ~ -7%) が、治療4日目から13日目に両方の組み合わせ群において観察され、これは、この体重減少が、シスプラチンとパクリタキセルの組み合わせ治療によって誘導されたことを示す。

20

30

【0113】

要約すると、この試験では、シスプラチンとパクリタキセルのSoC組み合わせ治療と比べて著しい腫瘍増殖遅延を達成し、本質的にシスプラチン / パクリタキセルに影響されないヒト卵巢癌モデルA2780において、シスプラチンおよびパクリタキセルとの3つの組み合わせでのMps - 1キナーゼ阻害剤の明確な協同性が実証された。

【0114】

MKN1ヒト胃癌モデルにおけるMps - 1キナーゼ阻害剤とパクリタキセルの組み合わせ

化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療の効果を、ヌードマウスのタキサン感受性のMKN1ヒト胃癌モデルで試験した。化合物A1を、それぞれのMTDまで、単一薬剤の治療と単一薬剤MTDの40%の用量の組み合わせで、2QDの断続的な (2日投与 / 5日非投与) 投与スケジュールでPO投与した。パクリタキセルを、そのそれぞれのMTDで、IV、QW投与した。すべての群の治療を、腫瘍サイズ 27mm^2 で、腫瘍細胞接種後7日目に開始した。組み合わせ治療については、化合物A1とパクリタキセルを同じ日に4時間以内に投与した。対照群および化合物A1単一薬剤治療群の動物を40日間治療した。パクリタキセル単一薬剤治療群、および化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療群の動物を78日間治療した。媒体治療された対照群および化合物A1単一薬剤治療群は、重大な体重減少および毒性を誘発するMKN1腫瘍に関連する悪液質のため、最大腫瘍面積 ($80 \sim 90\text{mm}^2$) に達する前に終了しなければならなかった。

40

【0115】

化合物A1は、単一薬剤の治療において、単一薬剤MTDの40%の用量 (1mg/kg) で、また

50

は、MTD (2.5mg / kg) で2QDの2日投与 / 5日非投与でPO投与した治療40日後、腫瘍増殖阻害に対する効果を示さなかった。パクリタキセルのそのMTD (24mg / kg、IV、QW) での単一薬剤の治療、およびパクリタキセル (24mg / kg、IV、QW) と化合物A1 (1mg / kg、PO、2QDの2日投与 / 5日非投与) の組み合わせ治療はいずれも、治療40日後、媒体処理された対照群と比べて、明確で統計的に有意な腫瘍増殖の低下が達成され、パクリタキセルの単一薬剤の治療については相対T / C_{面積} 0.05、化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療については相対T / C_{面積} -0.12を示した。パクリタキセル単一薬剤治療群、および化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療群をさらに38日間治療した。試験の最後 (治療78日後) に、パクリタキセルの単一薬剤治療群は全体的に疾患が安定化し、80%で腫瘍増殖遅延、20%で部分的な退縮が達成された。化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療は、MKN1腫瘍モデルにおいて、完全に退縮した1個体を含む75%で腫瘍の退縮を誘発した。この組み合わせ治療も統計的に有意なパクリタキセルの単一薬剤効果の改善を示した。パクリタキセルの単一薬剤治療および組み合わせ治療は、重大な体重減少もなく、全体的に良好な耐容性を示した。治療57日目にパクリタキセルの単一薬剤治療群の1個体の動物、ならびに最初の治療周期後に化合物A1とパクリタキセルの組み合わせ治療群の2個体の動物で致死毒性が発生した。

【0116】

要約すると、この試験では、パクリタキセル感受性の胃癌モデルMKN1において、Mps - 1キナーゼ阻害剤とパクリタキセルの協同性が実証された。著しいことに、単一薬剤MTD未達の化合物A1と、MTDのパクリタキセルの投与による組み合わせ治療は、全体的な疾患安定化を大幅に改善し、パクリタキセルの単一薬剤の治療と比べて腫瘍の退縮を誘発した。

【0117】

MiaPaCa2ヒト膵腫瘍モデルにおけるMps - 1キナーゼ阻害剤とビンクリスチンの組み合わせ
この試験の目的は、MiaPaCa2ヒト膵腫瘍モデルにおいて、ヌードマウスに異種移植されたパクリタキセルと組み合わせたMps - 1キナーゼ阻害剤化合物A1の効果および認容性を評価することであった。

【0118】

細胞培養によって得られたMiaPaCa2細胞を雌のヌードマウスの鼠径部に皮下移植した。腫瘍の大きさが30~40mm²のときに治療を開始した。週2回、腫瘍面積をカリパスで測定して求めた。治療群は以下の通りであった。

- 1) 媒体、PEG400 / エタノール / Solutol (70 : 5 : 25)、1日2回、2日投与 / 5日非投与、経口
- 2) 化合物A1、0.45mg / kg、1日2回、2日投与 / 5日非投与、経口
- 3) 化合物A1、0.6mg / kg、1日2回、2日投与 / 5日非投与、経口
- 4) パクリタキセル、24.0mg / kg、静注、過量、1日投与 / 6日非投与
- 5) 化合物A1、0.45mg / kg、1日2回、2日投与 / 5日非投与、経口 + パクリタキセル、24.0mg / kg、静注、過量、1日投与 / 6日非投与
- 6) 化合物A1、0.6mg / kg、1日2回、2日投与 / 5日非投与、経口 + パクリタキセル、24.0mg / kg、静注、過量、1日投与 / 6日非投与

【0119】

この試験では、MiaPaCa2膵腫瘍モデルにおいて、パクリタキセル単剤療法と比べて、MTD (24mg / kg、過量、1日投与 / 6日非投与) で投与されたパクリタキセルと最適以下の用量のMps - 1阻害剤化合物A1 (0.6mg / kg、1日2回、2日投与 / 5日非投与) の組み合わせによる腫瘍増殖阻害の著しい改善が実証された。パクリタキセル単剤療法に対する組み合わせ治療の腫瘍増殖遅延 (TGD) は、100mm²で約21日である。

【0120】

重大な体重減少は生じなかった。急性毒性が2つの組み合わせ治療群で観察された (tox 2 / 8、tox 1 / 8)。

【0121】

パクリタキセルの血漿濃度の差は、パクリタキセル治療単独と比べて、パクリタキセル

と化合物A1を用いる組合わせ治療では検出されなかった。

【0122】

要約すると、タキサン半感受性膵腫瘍モデルMiaPaCa2において、パクリタキセル単剤療法と比べて、MTDのパクリタキセルと低用量の化合物A1の組合わせによる著しい腫瘍増殖阻害の改善が良好な認容性で実証された。

【0123】

ヒト膠芽腫モデルU87 MGにおけるMps - 1キナーゼ阻害剤とビンクリスチンの組合わせ化合物A1単体、またはビンクリスチンと組み合わせた用量依存的な腫瘍阻害効果を、ヌードマウスに異種移植したヒト膠芽腫モデルU87 MGにおいて調査した。

【0124】

試験は、調査中の化合物A1およびビンクリスチン（いずれも一定用量で単体。）、ならびに2種類の異なる用量と組み合わせたビンクリスチン（いずれも単剤療法スケジュールで使用した化合物A1より少ない用量。）を用いる治療に対するこの膠芽腫モデルの反応を測定するために計画された。膠芽腫のサイズを反応の読み取りパラメータとして使用した。

10

【0125】

細胞培養由来のヒトの異種移植片U87 MGを、マウスの脳の左半球に腫瘍細胞を移植することによって開始した。治療は、3日目から19日目の間の3周期で実施した。マウスを24日目に屠殺し、脳を単離して、2 - メチルブタン中でショックフリーズした。腫瘍サイズを、腫瘍増殖阻害の尺度として染色後の低温切片で測定した。

20

【0126】

すべての薬剤を用いる治療は、重大な体重減少もなく耐容性を示した。A群およびB群のマウスのみ、実験の最後に、腫瘍によって引き起こされる見て分かる体重減少があった。対照群を含むいくつかの群の数個体のマウスが重度の下痢をしたが、これは胃腸毒性を示し、場合によっては致命的な結果を伴い、これは、媒体に対する不耐性を示す。致命的な場合、腫瘍の単離は複雑であるか、または不可能であった。腫瘍モデルは、マウスの全身状態が予測不可能に一晚で悪化した実験中に、ただし、ほとんどは実験の最後に数例の突然死を生じた。

【0127】

脳腫瘍は、16個体のマウスで、脳頭蓋内だけでなく頭蓋外でも増殖した。両方の領域を測定し、解析のためにまとめた。結果を表4にまとめた。

30

【0128】

単一薬剤としての化合物A1は、U87 MG神経膠腫増殖の治療のために適用されたスケジュールおよび2.5mg / kgの用量では阻害効果がなかった。ビンクリスチン単体または化合物A1との組合わせで治療されたマウスのみが、38.6%（C群；ビンクリスチン単体）から64.0%（D群、高用量の化合物A1とビンクリスチンの組合わせ）の腫瘍増殖の阻害を示した。D群の腫瘍増殖の阻害は、脳内の腫瘍面積のサイズに基づいて、対照群とは有意に異なる（ $p < 0.05$ ）。脳内と脳外の腫瘍面積をあわせて他の群と比べた場合、結果は、はるかによい。阻害は、対照群（ $p < 0.05$ ）ならびにB群および群C（ $p < 0.01$ ）とは有意に異なる（表4のデータ）。

40

【0129】

要約すると、化合物A1とビンクリスチンの組合わせは、ヒトU87 MGマウス異種移植片において腫瘍増殖の有意な阻害をもたらし、単一薬剤を用いる治療よりも優れていた。治療は、媒体に対する不耐性によって引き起こされた可能性が最も高い重度の胃腸毒性を伴った。

【0130】

【表 4】

表 4：試験の概要、腫瘍増殖阻害(T/C)および認容性(BWC)

群	マウス n(n) ²	マウス 物質	経路	用量 (mg/kg/注射)	治療 スケジュール	日	BWC1 [%] (日)	脳腫瘍		T/C (内部合計) [%]
								内部 [mm ²]	外部 [mm ²]	合計 [mm ²]
A	8(4)	媒体	経口	-	BIDx2x3	3, 4, 10, 11, 18, 19	-1.1(d24)	17.40+/-4.08		17.40+/-4.08
B	8(7)	化合物 A1	経口	2.5	BIDx2x3	3, 4, 10, 11, 18, 19	-7.7(d24)	15.89+/-9.93	5.50+/-4.09	20.64+/-12.14
C	8(7)	ビンクリ スチン	腹腔 内	0.75	1xqWx3	3, 10, 18	-	10.69+/-6.71	4.50+/-1.66	13.26+/-7.25
D	8(6)	化合物 A1	経口	1.25	BIDx2x3	3, 4, 10, 11, 18, 19	-1.1(d6)	6.26+/-3.97*	4.00	6.93+/-5.29**
		ビンクリ スチン	腹腔 内	0.75	1xqWx3	3, 10, 18				
E	8(8)	化合物 A1	経口	0.8	BIDx2x3	3, 4, 10, 11, 18, 19	-	10.49+/-8.13	5.67+/-2.89	12.61+/-7.72
		ビンクリ スチン	腹腔 内	0.75	1xqWx3	3, 10, 18				

1：最小体重

2：開始時のマウス数(腫瘍サイズの定量に使用したマウス数)

媒体：PEG400/エタノール/Solutol

*：媒体治療された群と有意に異なる；p<0.05；**：対照(A群)(p<0.05)およびB群、C群(p<0.1)と有意に異なる

BID：1日2回

qW：週1回

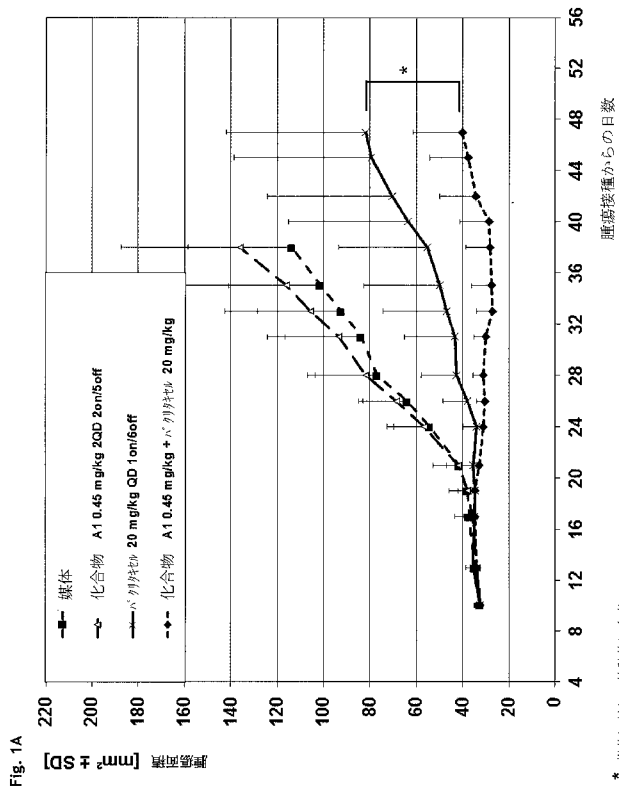
10

20

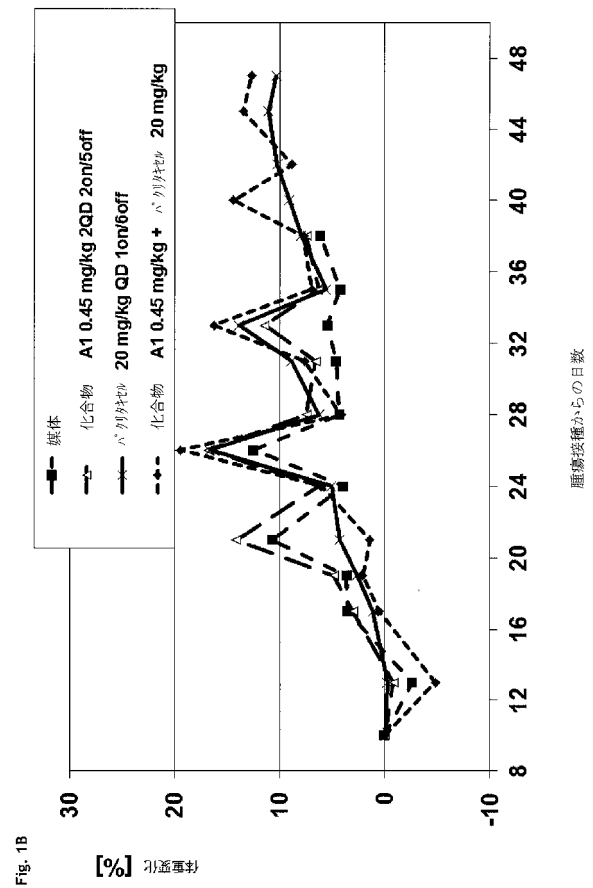
30

40

【図 1 A】

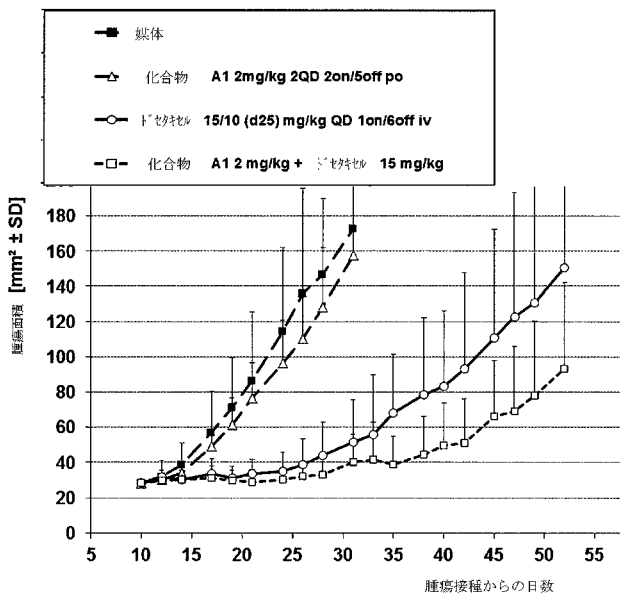


【図 1 B】



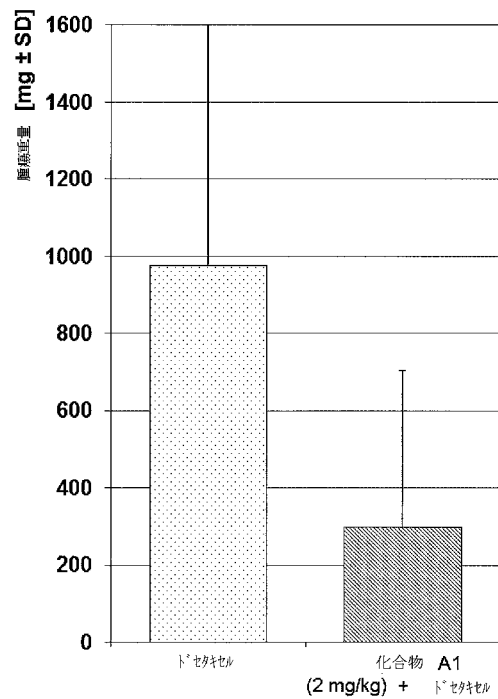
【図 2 A】

Fig. 2A

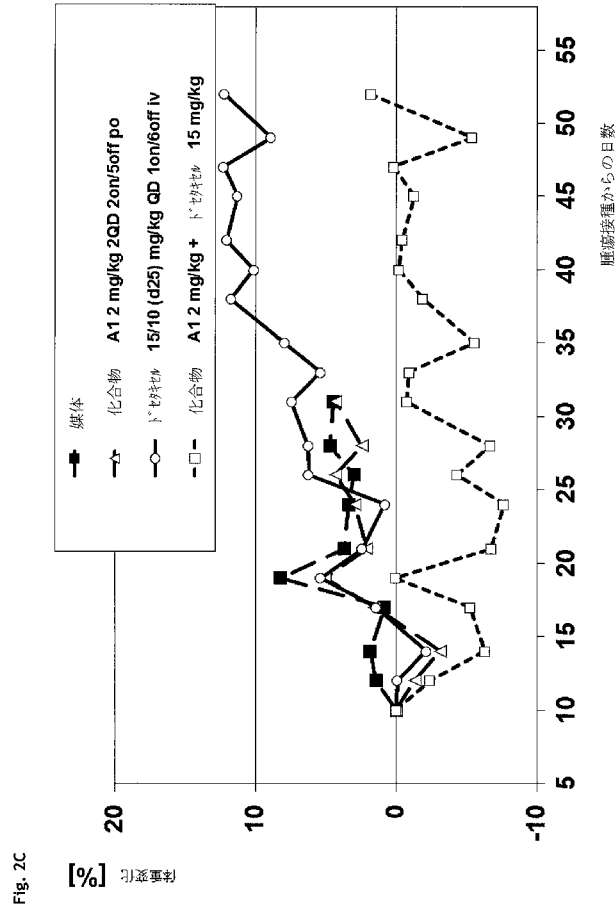


【図 2 B】

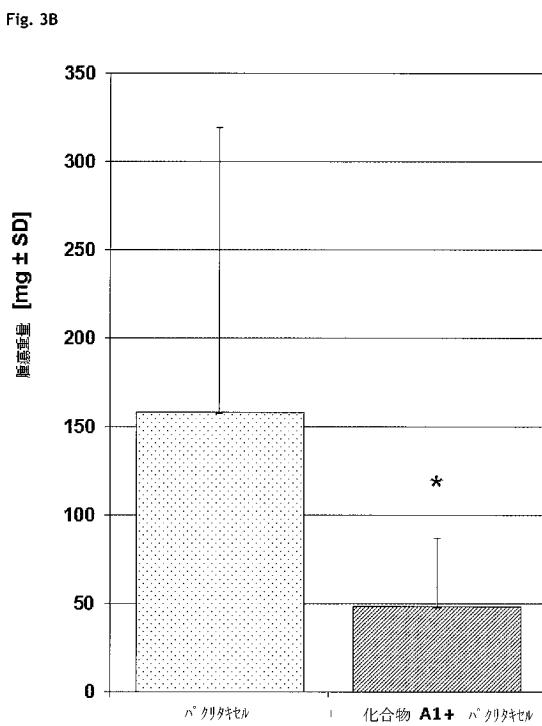
Fig. 2B



【図 2 C】



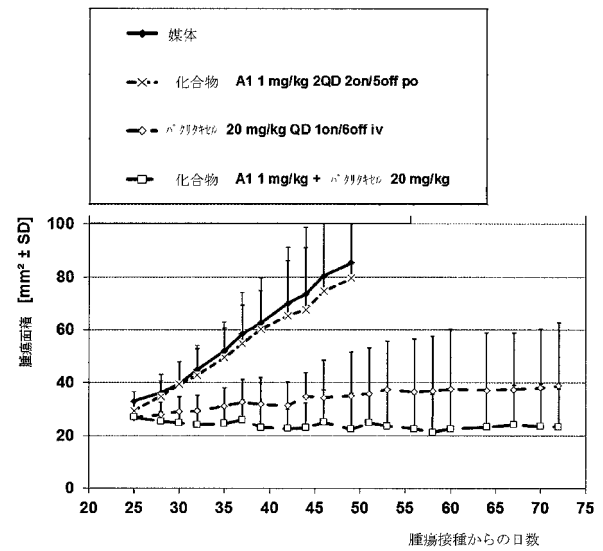
【図 3 B】



* パクリタキセルに対して統計的に有意

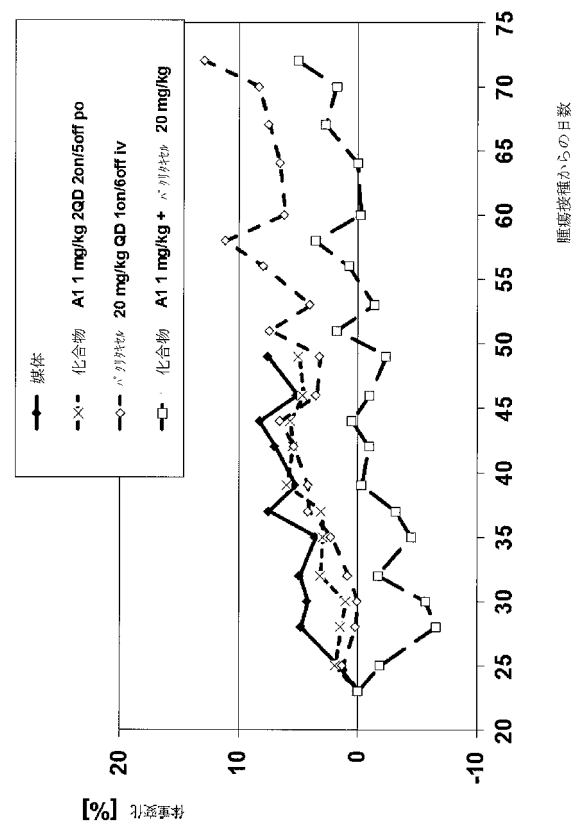
【図 3 A】

Fig. 3A



【図 3 C】

Fig. 3C



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/061772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/337 A61K31/437 A61K31/475 A61K33/24 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2013/087579 A1 (BAYER IP GMBH [DE]; BAYER PHARMA AG [DE]) 20 June 2013 (2013-06-20) cited in the application page 138 page 175 - page 180 claims 11, 20-23 -----	1-13
X	WO 2012/160029 A1 (BAYER IP GMBH [DE]; SCHULZE VOLKER [DE]; KOSEMUND DIRK [DE]; WENGNER A) 29 November 2012 (2012-11-29) page 150 - page 154; claims 1, 14-17 -----	1-4,8-13
X	WO 2012/143329 A1 (BAYER IP GMBH [DE]; SCHULZE VOLKER [DE]; KOSEMUND DIRK [DE]; WENGNER A) 26 October 2012 (2012-10-26) pages 153, 118; claims ----- -/-	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 August 2014

Date of mailing of the international search report

28/08/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, Chantal

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/061772

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/064328 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; KOPPITZ MARCUS [DE]; SCHULZE VOLKER [DE] 3 June 2011 (2011-06-03) cited in the application claims -----	1-13
X	WO 2011/063907 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG; SCHULZE VOLKER [DE]; KOPPITZ MARCUS [DE]; KO) 3 June 2011 (2011-06-03) cited in the application claims -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/061772

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013087579 A1	20-06-2013	AU 2012350751 A1 DO P2014000133 A UY 34515 A WO 2013087579 A1	26-06-2014 31-07-2014 31-07-2013 20-06-2013
WO 2012160029 A1	29-11-2012	NONE	
WO 2012143329 A1	26-10-2012	AR 086191 A1 AU 2012244859 A1 CA 2833657 A1 CN 103608350 A CO 6801751 A2 CR 20130539 A DO P2013000244 A EP 2699575 A1 JP 2014511887 A KR 20140025470 A MA 35049 B1 SG 194003 A1 US 2014120087 A1 UY 34034 A WO 2012143329 A1	27-11-2013 31-10-2013 26-10-2012 26-02-2014 29-11-2013 04-12-2013 16-03-2014 26-02-2014 19-05-2014 04-03-2014 03-04-2014 29-11-2013 01-05-2014 30-11-2012 26-10-2012
WO 2011064328 A1	03-06-2011	CA 2782012 A1 CN 102753547 A EP 2343295 A1 EP 2507236 A1 JP 2013512268 A US 2013121994 A1 WO 2011064328 A1	03-06-2011 24-10-2012 13-07-2011 10-10-2012 11-04-2013 16-05-2013 03-06-2011
WO 2011063907 A1	03-06-2011	CA 2781914 A1 CN 102858768 A EP 2343294 A1 EP 2507233 A1 ES 2439776 T3 JP 2013512263 A US 2012328611 A1 WO 2011063907 A1	03-06-2011 02-01-2013 13-07-2011 10-10-2012 24-01-2014 11-04-2013 27-12-2012 03-06-2011

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 33/24 (2006.01)		A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/475 (2006.01)		A 6 1 K 33/24	
		A 6 1 K 31/475	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 ゲルハルト・ジーマイスター

ドイツ・1 3 5 0 3・ベルリン・ライマースヴァルダー・シュタイク・2 6

F ターム(参考) 4C084 AA19 AA22 MA17 MA52 MA56 MA59 MA63 MA66 NA05 ZB261
ZB262 ZC412 ZC751
4C086 AA01 AA02 BA02 CB05 CB21 HA12 HA28 MA02 MA04 NA05
ZB26 ZC20 ZC75