

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年2月28日(2013.2.28)

【公表番号】特表2012-515225(P2012-515225A)

【公表日】平成24年7月5日(2012.7.5)

【年通号数】公開・登録公報2012-026

【出願番号】特願2011-546409(P2011-546409)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/502	(2006.01)
A 6 1 K	31/282	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
A 6 1 K	31/475	(2006.01)
A 6 1 K	38/43	(2006.01)
A 6 1 K	38/22	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/55	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 K	31/502	
A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/475	
A 6 1 K	37/48	
A 6 1 K	37/24	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	37/64	

【手続補正書】

【提出日】平成25年1月9日(2013.1.9)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

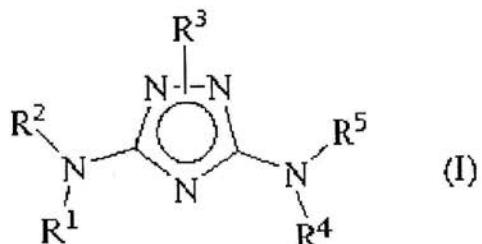
【請求項1】

癌の予防、治療、または管理のための医薬であって、治療的または予防的有効量のA×1阻害薬、および治療的または予防的有効量の1もしくは2つ以上の化学療法薬を含む医薬。

【請求項 2】

前記 $A \times 1$ 阻害薬が、単離された立体異性体もしくはその混合物として、または互変異性体もしくはその混合物としての式(I)の化合物、またはその薬理学的に許容される塩もしくはN-オキシドであり：

【化1】



ここで：

R^1 、 R^4 、および R^5 は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)N(R^6)R^7$ 、および $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$ から成る群より選択され；

R^2 および R^3 は、各々独立して、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、ハロ、ハロアルキル、アルキル、任意に置換されていてよいシクロアルキル、任意に置換されていてよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてよいアリール、任意に置換されていてよいアラルキル、任意に置換されていてよいヘテロアリール、任意に置換されていてよいヘテロシクリル、 $-R^9-O-R^8$ 、 $-R^9-O-R^{10}-OR^8$ 、 $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$ 、 $-R^9-O-R^{10}-CN$ 、 $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$ 、 $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$ 、 $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$ (ここで、 p は0、1、または2)、 $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$ 、 $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$ 、 $-R^9-O-C(O)-R^8$ 、 $-R^9-N(R^6)R^7$ 、 $-R^9-C(O)R^8$ 、 $-R^9-C(O)OR^8$ 、 $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$ 、 $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$ 、 $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$ 、 $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (ここで、 t は1または2)、 $-R^9-S(O)_tOR^8$ (ここで、 t は1または2)、 $-R^9-S(O)_pR^8$ (ここで、 p は0、1、または2)、および $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (ここで、 t は1または2)から成る群より選択される1もしくは2つ以上の置換基で任意に置換されていてよい、14より多くの環原子を有する多環式ヘテロアリールであるか；または、

R^2 が、前記の14より多くの環原子を有する多環式ヘテロアリールであり、 R^3 が、アリールおよびヘテロアリールから成る群より選択され、ここで、前記アリールおよび前記ヘテロアリールは、各々独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、任意に置換されていてよいアリール、任意に置換されていてよいアラルキル、任意に置換されていてよいアラルケニル、任意に置換されていてよいアラルキニル、任意に置換されていてよいシクロアルキル、任意に置換されていてよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてよいシクロアルキルアルケニル、任意に置換されていてよいシクロアルキルアルキニル、任意に置換されていてよいヘテロシクリル、任意に置換されていてよいヘテロシクリルアルケニル、任意に置換されていてよいヘテロシクリルアルキニル、任意に置換されていてよいヘテロアリール、任意に置換されていてよいヘテロアリールアルキル、任意に置換されていてよいヘテロアリールアルケニル、任意に置換されていてよいヘテロアリールアルキニル、 $-R^{13}-OR^{12}$ 、 $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$ 、 $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$ 、 $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$ 、 $-R^{13}-N(R^{12})_2-R^{13}-C(O)R^{12}$ 、 $-R^{13}-C(O)OR^{12}$ 、 $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$ 、 $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$

、 - R¹³ - N (R¹²) C (O) OR¹²、 - R¹³ - N (R¹²) C (O) R¹²、 - R¹³ - N (R¹²) S (O)_t R¹² (ここで、 t は 1 または 2)、 - R¹³ - S (O)_t OR¹² (ここで、 t は 1 または 2)、 - R¹³ - S (O)_p R¹² (ここで、 p は 0、 1、 または 2)、 および - R¹³ - S (O)_t N (R¹²)₂ (ここで、 t は 1 または 2)、 から成る群より選択される 1 もしくは 2 つ以上の置換基で任意に置換されていてよいか； または、

R³が、 前記の 1 4 より多くの環原子を有する多環式ヘテロアリールであり、 R²が、 アリールおよびヘテロアリールから成る群より選択され、 ここで、 前記アリールおよび前記ヘテロアリールは、 各々独立して、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 ハロ、 ハロアルキル、 ハロアルケニル、 ハロアルキニル、 オキソ、 チオキソ、 シアノ、 ニトロ、 任意に置換されていてよいアリール、 任意に置換されていてよいアラルキル、 任意に置換されていてよいアラルケニル、 任意に置換されていてよいアラルキニル、 任意に置換されていてよいシクロアルキル、 任意に置換されていてよいシクロアルキルアルキル、 任意に置換されていてよいシクロアルキルアルケニル、 任意に置換されていてよいシクロアルキルアルキニル、 任意に置換されていてよいヘテロシクリル、 任意に置換されていてよいヘテロシクリルアルケニル、 任意に置換されていてよいヘテロシクリルアルキニル、 任意に置換されていてよいヘテロアリール、 任意に置換されていてよいヘテロアリールアルキル、 任意に置換されていてよいヘテロアリールアルキニル、 - R¹³ - OR¹²、 - R¹³ - OC (O) - R¹²、 - R¹³ - O - R¹⁴ - N (R¹²)₂、 - R¹³ - N (R¹²) - R¹⁴ - N (R¹²)₂、 - R¹³ - N (R¹²) - R¹⁴ - N (R¹²)₂、 - R¹³ - N (R¹²)₂、 - R¹³ - C (O) R¹²、 - R¹³ - C (O) OR¹²、 - R¹³ - C (O) N (R¹²)₂、 - R¹³ - C (O) N (R¹²) - R¹⁴ - N (R¹²) R¹³、 - R¹³ - C (O) N (R¹²) - R¹⁴ - OR¹²、 - R¹³ - N (R¹²) C (O) OR¹²、 - R¹³ - N (R¹²) C (O) R¹²、 - R¹³ - N (R¹²) S (O)_t R¹² (ここで、 t は 1 または 2)、 - R¹³ - S (O)_t OR¹² (ここで、 t は 1 または 2)、 - R¹³ - S (O)_p R¹² (ここで、 p は 0、 1、 または 2)、 および - R¹³ - S (O)_t N (R¹²)₂ (ここで、 t は 1 または 2)、 から成る群より選択される 1 もしくは 2 つ以上の置換基で任意に置換されていてよく；

R⁶およびR⁷は、 各々独立して、 水素、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 ハロアルキル、 ハロアルケニル、 ハロアルキニル、 ヒドロキシアルキル、 任意に置換されていてよいアリール、 任意に置換されていてよいアラルキル、 任意に置換されていてよいアラルケニル、 任意に置換されていてよいアラルキニル、 任意に置換されていてよいシクロアルキル、 任意に置換されていてよいシクロアルキルアルキル、 任意に置換されていてよいシクロアルキルアルケニル、 任意に置換されていてよいシクロアルキルアルキニル、 任意に置換されていてよいヘテロシクリル、 任意に置換されていてよいヘテロシクリルアルキル、 任意に置換されていてよいヘテロシクリルアルケニル、 任意に置換されていてよいヘテロシクリルアルキニル、 任意に置換されていてよいヘテロアリール、 任意に置換されていてよいヘテロアリールアルキル、 任意に置換されていてよいヘテロアリールアルケニル、 任意に置換されていてよいヘテロアリールアルキニル、 - R¹⁰ - OR⁸、 - R¹⁰ - CN、 - R¹⁰ - NO₂、 - R¹⁰ - N (R⁸)₂、 - R¹⁰ - C (O) OR⁸、 および - R¹⁰ - C (O) N (R⁸)₂ から成る群より選択されるか、 または、 任意の R⁶およびR⁷が、 それらの両方が結合する共通の窒素と一緒に、 任意に置換されていてよいN ヘテロアリールもしくは任意に置換されていてよいN ヘテロシクリルを形成し；

R⁸は、 各々独立して、 水素、 アルキル、 アルケニル、 アルキニル、 ハロアルキル、 ハロアルケニル、 ハロアルキニル、 任意に置換されていてよいアリール、 任意に置換されていてよいアラルキル、 任意に置換されていてよいアラルケニル、 任意に置換されていてよいアラルキニル、 任意に置換されていてよいシクロアルキル、 任意に置換されていてよいシクロアルキルアルキル、 任意に置換されていてよいシクロアルキルアルケニル、 任意に置換されていてよいシクロアルキルアルキニル、 任意に置換されていてよいヘテロシクリル、 任意に置換されていてよいヘテロシクリルアルキル、 任意に置換されていてよいヘテロシクリルアルケニル、 任意に置換されていてよいヘテロシクリルアルキニル、 任意に置

換されていてよいヘテロアリール、任意に置換されていてよいヘテロアリールアルキル、任意に置換されていてよいヘテロアリールアルケニル、および任意に置換されていてよいヘテロアリールアルキニルから成る群より選択され；

R^9 は、各々独立して、直接結合、任意に置換されていてよい直鎖状もしくは分岐鎖状アルキレン鎖、任意に置換されていてよい直鎖状もしくは分岐鎖状アルケニレン鎖、および任意に置換されていてよい直鎖状もしくは分岐鎖状アルキニレン鎖から成る群より選択され；

R^{10} は、各々独立して、任意に置換されていてよい直鎖状もしくは分岐鎖状アルキレン鎖、任意に置換されていてよい直鎖状もしくは分岐鎖状アルケニレン鎖、および任意に置換されていてよい直鎖状もしくは分岐鎖状アルキニレン鎖から成る群より選択され；

R^{11} は、各々独立して、水素、アルキル、シアノ、ニトロ、および $-OR^8$ から成る群より選択され；

R^{12} は、各々独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、任意に置換されていてよいシクロアルキル、任意に置換されていてよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてよいアリール、任意に置換されていてよいアラルキル、任意に置換されていてよいヘテロシクリル、任意に置換されていてよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてよいヘテロアリール、任意に置換されていてよいヘテロアリールアルキル、 $-R^{10}-OR^8$ 、 $-R^{10}-CN$ 、 $-R^{10}-NO_2$ 、 $-R^{10}-N(R^8)_2$ 、 $-R^{10}-C(O)OR^8$ 、および $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$ から成る群より選択されるか、または、2つの R^{12} が、それらの両方が結合する共通の窒素と一緒に、任意に置換されていてよいNヘテロシクリルもしくは任意に置換されていてよいNヘテロアリールを形成し；

R^{13} は、各々独立して、直接結合、任意に置換されていてよい直鎖状もしくは分岐鎖状アルキレン鎖、および任意に置換されていてよい直鎖状もしくは分岐鎖状アルケニレン鎖から成る群より選択され；ならびに、

R^{14} は、各々独立して、任意に置換されていてよい直鎖状もしくは分岐鎖状アルキレン鎖および任意に置換されていてよい直鎖状もしくは分岐鎖状アルケニレン鎖から成る群より選択される。

請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

前記式(I)の化合物が：

1 (6,7ジヒドロ 5Hベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2c]ピリダジン 3イル) N^3 ((7(ピロリジン 1イル) 6,7,8,9テトラヒドロ 5Hベンゾ[7]アンヌレン 2イル) 1H 1,2,4トリアゾール 3,5ジアミン；

1 (6,7ジヒドロ 5Hベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2c]ピリダジン 3イル) N^3 ((7(S)ピロリジン 1イル) 6,7,8,9テトラヒドロ 5Hベンゾ[7]アンヌレン 2イル) 1H 1,2,4トリアゾール 3,5ジアミン；

1 (6,7ジヒドロ 5Hベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2c]ピリダジン 3イル) N^3 ((7(R)ピロリジン 1イル) 6,7,8,9テトラヒドロ 5Hベンゾ[7]アンヌレン 2イル) 1H 1,2,4トリアゾール 3,5ジアミン；

1 (6,7ジヒドロ 5Hピリド[2',3':6,7]シクロヘプタ[1,2c]ピリダジン 3イル) N^3 (3フルオロ 4(4(ピロリジン 1イル)ピペリジン 1イル)フェニル) 1H 1,2,4トリアゾール 3,5ジアミン；

1 (6,7ジヒドロ 5Hベンゾ[6,7]シクロヘプタ[1,2c]ピリダジン 3イル) N^5 ((7(ピロリジン 1イル) 6,7,8,9テトラヒドロ 5Hベンゾ[7]アンヌレン 1イル) 1H 1,2,4トリアゾール 3,5ジアミン；

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N⁵ (7 (S) ピロリジン 1 イル 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ [7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (t プトキシカルボニルアミノ) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ [7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N³ (7 (アセタミド) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ [7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N³ (7 ((2R) 2 (メトキシカルボニル) ピロリジン 1 イル) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ [7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N³ (7 (4 , 4 ジフルオロピペリジン 1 イル) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ [7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N³ (7 ((メトキシカルボニルメチル) (メチル) アミノ) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ [7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N³ (7 ((2R) 2 (カルボキシ) ピロリジン 1 イル) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ [7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N³ (7 (4 (エトキシカルボニル) ピペリジン 1 イル) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ [7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N³ (7 (4 (カルボキシ) ピペリジン 1 イル) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ [7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N³ (7 ((カルボキシメチル) (メチル) アミノ) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ [7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N³ (7 (4 (エトキシカルボニルメチル) ピペラジン 1 イル) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ [7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N³ (7 (4 (カルボキシメチル) ピペラジン 1 イル) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ [7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ [6 , 7] シクロヘプタ [1 , 2 c] ピリダジン 3 イル) N³ (7 (ピロリジン 1 イル) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒ

ドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 1 イル) 1H 1, 2, 4 トリアゾール
 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 アミノ 6, 7, 8, 9 テトラヒドロ 5
 H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2, 4 トリアゾール 3, 5
 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ジ(シクロプロピルメチル)アミノ) 6
 , 7, 8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1,
 2, 4 トリアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 ((2 メチルプロピル)アミノ) 6, 7
 , 8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2,
 4 トリアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 ((プロピル)アミノ) 6, 7, 8, 9 テ
 ラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2, 4 トリアゾ
 ル 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ジエチルアミノ) 6, 7, 8, 9 テト
 ラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2, 4 トリアゾ
 ル 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (シクロヘキシルアミノ) 6, 7, 8, 9
 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2, 4 トリアゾ
 ル 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (シクロペンチルアミノ) 6, 7, 8, 9
 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2, 4 トリア
 ゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 ((1 シクロペンチルエチル)アミノ)
 6, 7, 8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1
 , 2, 4 トリアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (2 プロピルアミノ) 6, 7, 8, 9
 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2, 4 トリア
 ゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 ((3, 3 ジメチルブト 2 イル)アミ
 ノ) 6, 7, 8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1
 H 1, 2, 4 トリアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 ((シクロヘキシルメチル)アミノ) 6,
 7, 8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2
 , 4 トリアゾール 3, 5 ジアミン;

1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ジ(シクロヘキシルメチル)アミノ) 6
 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 ,
 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;
 1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 ((5 クロロチエン 2 イル)メチル)
 アミノ 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7] アンヌレン 2 イル)
 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;
 1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 ((2 カルボキシフェニル)メチル)アミ
 ノ 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7] アンヌレン 2 イル) 1H
 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;
 1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 ((3 プロモフェニル)メチル)アミノ
 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7] アンヌレン 2 イル) 1H 1
 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;
 1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ジメチルアミノ) 6 , 7 , 8 , 9 テト
 ラヒドロ 5H ベンゾ[7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾ
 ル 3 , 5 ジアミン ;
 1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (シクロブチルアミノ) 6 , 7 , 8 , 9
 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリア
 ゾール 3 , 5 ジアミン ;
 1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (3 ペンチルアミノ) 6 , 7 , 8 , 9
 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリア
 ゾール 3 , 5 ジアミン ;
 1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 ((2 , 2 ジメチルプロピル)アミノ)
 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7] アンヌレン 2 イル) 1H 1
 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;
 1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ジ(シクロペンチルメチル)アミノ) 6
 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 ,
 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;
 1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 ((シクロペンチルメチル)アミノ) 6
 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7] アンヌレン 2 イル) 1H 1 ,
 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;
 1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ジ(ビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプト 2
 エン 5 イルメチル)アミノ) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]
 アンヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;
 1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 ((ビシクロ[2 . 2 . 1]ヘプト 2 エ
 ン 5 イルメチル)アミノ) 6 , 7 , 8 , 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7] ア
 ヌレン 2 イル) 1H 1 , 2 , 4 トリアゾール 3 , 5 ジアミン ;
 1 (6 , 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6 , 7] シクロヘプタ[1 , 2 c] ピリダ
 ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (3 メチルブチルアミノ) 6 , 7 , 8 ,

9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2, 4 ト
リアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ジ(3メチルブチル)アミノ) 6, 7
, 8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2,
4 トリアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (2エチルブチルアミノ) 6, 7, 8,
9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2, 4 ト
リアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2 c]ピリダ
ジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ブト 2 エニルアミノ) 6, 7, 8,
, 7, 8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1,
2, 4 トリアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ピリド[2', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2
c]ピリダジン 3 イル) N⁵ ((7S) 7 (t ブトキシカルボニルアミ
ノ) 6, 7, 8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1
H 1, 2, 4 トリアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ピリド[2', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2
c]ピリダジン 3 イル) N³ ((7S) 7 アミノ 6, 7, 8, 9 テト
ラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2, 4 トリアゾ
ール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ピリド[2', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2
c]ピリダジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ジメチルアミノ) 6, 7,
8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2, 4
トリアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ピリド[2', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2
c]ピリダジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ジエチルアミノ) 6, 7,
8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2, 4
トリアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ピリド[2', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2
c]ピリダジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ジプロピルアミノ) 6, 7
, 8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2,
4 トリアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ピリド[2', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2
c]ピリダジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ジ(シクロプロピルメチル)
アミノ) 6, 7, 8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル)
1H 1, 2, 4 トリアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ピリド[2', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2
c]ピリダジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (ジ(3メチルブチル)アミ
ノ) 6, 7, 8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1
H 1, 2, 4 トリアゾール 3, 5 ジアミン;
 1 (6, 7 ジヒドロ 5H ピリド[2', 3': 6, 7]シクロヘプタ[1, 2
c]ピリダジン 3 イル) N³ ((7S) 7 (シクロブチルアミノ) 6,
7, 8, 9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2 イル) 1H 1, 2
, 4 トリアゾール 3, 5 ジアミン;

1 (6,7ジヒドロ 5H ピリド[2',3':6,7]シクロヘプタ[1,2c]ピリダジン 3イル) N³((7S) 7(シクロヘキシリアミノ) 6,7,8,9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2イル) 1H 1,2,4 トリアゾール 3,5 ジアミン;
 1 (6,7ジヒドロ 5H ピリド[2',3':6,7]シクロヘプタ[1,2c]ピリダジン 3イル) N³((7S) 7((メチルエチル)アミノ) 6,7,8,9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2イル) 1H 1,2,4 トリアゾール 3,5 ジアミン;
 1 (6,7ジヒドロ 5H ピリド[2',3':6,7]シクロヘプタ[1,2c]ピリダジン 3イル) N³((7S) 7(シクロペンチルアミノ) 6,7,8,9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2イル) 1H 1,2,4 トリアゾール 3,5 ジアミン;および、
 1 (6,7ジヒドロ 5H ピリド[2',3':6,7]シクロヘプタ[1,2c]ピリダジン 3イル) N³((7S) 7(2ブチルアミノ) 6,7,8,9 テトラヒドロ 5H ベンゾ[7]アンヌレン 2イル) 1H 1,2,4 トリアゾール 3,5 ジアミン、

から成る群より選択される、請求項2に記載の医薬。

【請求項4】

前記1もしくは2つ以上の化学療法薬が、抗代謝薬、アルキル化薬、配位化合物、白金錯体、DNA架橋化合物、転写酵素の阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、タンパク質キナーゼ阻害薬、トポイソメラーゼ阻害薬、DNA副溝結合化合物、ビンカアルキロイド(vinca alkaloids)、タキサン、抗腫瘍抗生物質、ホルモン、アロマターゼ阻害薬、酵素、成長因子受容体抗体、サイトカイン、細胞表面マーカー抗体、HDAC阻害薬、HSP90阻害薬、BCCL2阻害薬、mTOR阻害薬、プロテアソーム阻害薬、およびモノクローナル抗体から成る群より選択される、請求項1から3のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項5】

前記1もしくは2つ以上の化学療法薬が、メクロロタミン(mechlorothamine)、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、エチレンイミン、メチルメラミン、プロカルバジン、ダカルバジン、テモゾロミド、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、メトトレキサート、フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、ゲムシタビン、シトシンアラビノシド、メカプトプリン(mecaptopurine)、フルダラビン、クラドリビン、チオグアニン、アザチオプリン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、パクリタキセル、ドセタキセル、コルヒチン、アクチノマイシンD、ダウノルビシン、ブレオマイシン、Lアスパラギナーゼ、シスプラチン、カルボプラチニン、オキサリプラチニン、ブレドニゾン、デキサメサゾン、アミノグルテチミド、ホルメスタン、アナストロゾール、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、タモキシフェン、アムサクリン、ミトキサンtron、トポテカン、イリノテカン、カンプトテシン、アクスチニブ(axtinib)、ボスチニブ、セジラニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ニロチニブ、セマキサニブ(semaxanib)、スニチニブ、パンデタニブ、バタラニブ、抗Her2抗体、インターフェロン、インターフェロン、インターロイキン2、GM-CSF、抗CTLA4抗体、リツキシマブ、抗CD33抗体、MGCD0103、ボリノstatt、17AAG、サリドマイド、レナリドマイド、ラパマイシン、CC1779、ソラフェニブ、ドキソルビシン(doxorubicine)、ゲムシタビン、メルファラン、ボルテゾミブ、NPI052、ゲムツズマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、トシツモマブ、ヨード131トシツモマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、および抗TRAILデスレセプター抗体から成る群より選択される、請求項4に記載の医薬。

【請求項6】

前記Ax1阻害薬および前記1もしくは2つ以上の化学療法薬が、並行投与される、請求項1から5のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 7】

前記 A × 1 阻害薬および前記 1 もしくは 2 つ以上の化学療法薬が、順次投与される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 8】

前記癌が転移性癌である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の医薬。