(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2017-502055
(P2017-502055A)
(43)公表日　平成29年1月19日(2017.1.19)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/506	***(2006.01)***	A61K	31/506	4C086
A61K 31/5377	***(2006.01)***	A61K	31/5377	
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00　121	
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00	
A61P 35/02	***(2006.01)***	A61P	35/02	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 21 頁）

(21)出願番号　特願2016-544799 (P2016-544799)
(86)(22)出願日　平成26年12月16日 (2014.12.16)
(85)翻訳文提出日　平成28年9月5日 (2016.9.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2014/003366
(87)国際公開番号　WO2015/104043
(87)国際公開日　平成27年7月16日 (2015.7.16)
(31)優先権主張番号　14000035.7
(32)優先日　平成26年1月7日 (2014.1.7)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　591032596
メルク　パテント　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
Ｍｅｒｃｋ　Ｐａｔｅｎｔ　Ｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ　ｍｉｔ　ｂｅｓｃｈｒａｅｎｋｔｅｒ　Ｈａｆｔｕｎｇ
ドイツ連邦共和国　デー－６４２９３　ダルムシュタット　フランクフルター　シュトラーセ　２５０
Ｆｒａｎｋｆｕｒｔｅｒ　Ｓｔｒ．　２５０，Ｄ－６４２９３　Ｄａｒｍｓｔａｄｔ，Ｆｅｄｅｒａｌ　Ｒｅｐｕｂｌｉｃ　ｏｆ　Ｇｅｒｍａｎｙ
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和　清司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗癌活性を有する６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン誘導体のゲフィチニブとの併用

(57)【要約】
ゲフィチニブとの併用における３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および／または溶媒和物の医薬組成物。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ゲフィチニブとの併用における、３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および／または溶媒和物の医薬組成物。
【請求項２】
ゲフィチニブとの併用における、３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物の、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
頭、首、目、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頚部、乳房、卵巣、睾丸または他の生殖器、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、膵臓、脳、中枢神経系、固形腫瘍および血液媒介腫瘍の群のがんから選択される疾患の処置のための使用のための、ゲフィチニブとの併用における３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および／または溶媒和物の医薬組成物。
【請求項４】
小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、頭頸部の扁平上皮細胞がん（ＳＣＣＨＮ）の群から選択されるがんの処置のための使用のための、ゲフィチニブとの併用における３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物の請求項３に記載の医薬組成物。
【請求項５】
がんの処置のための医薬の製造のための、３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および／または溶媒和物の使用であって、医薬がゲフィチニブとの併用において用いられる、前記使用。
【請求項６】
がんの処置のための薬剤の製造のための、３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物の使用であって、薬剤がゲフィチニブとの併用において用いられる、請求項５に記載の使用。
【請求項７】
結腸直腸、肺、乳房、腎臓、および神経膠芽腫の群から選択される、がんの処置のための医薬の製造のための、３－（１－｛３－［５－（１－メチルピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物の使用であって、ここで医薬はゲフィチニブとの併用において用いられる、請求項５または６に記載の使用。
【請求項８】
小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、頭頸部の扁平上皮細胞がん（ＳＣＣＨＮ）の群から選択される、がんの処置のための医薬の製造のための３－（１－｛３－［５－（１－メチルピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物の使用であって、ここで医薬はゲフィチニブとの併用において用いられる、請求項５～７のいずれか一項に記載の使用。
【請求項９】

３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および／または溶媒和物あるいは３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物が、週に２５０ｍｇから１２５００ｍｇの量で患者に投与される、請求項５～８のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、ゲフィチニブとの併用における、抗がん活性を有する化合物、すなわち３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容な塩および／または溶媒和物を含む、がん疾患のための医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

本発明には、有益な特性を有する新規な医薬組成物、特に医薬の調製のために使用することができるものを見出すという目的があった。

【０００３】

さらに、本発明の目的は、限定されないが、固形腫瘍がん、リンパ系または血液系のがんを含む、悪性腫瘍の予防および処置のための新たな組成物である。

本発明による医薬組成物およびその薬学的に許容な塩および／または溶媒和物は非常に価値のある薬理学的特性を有し、一方で良好な耐用性を示すこと見出した。

【０００４】

最も選択的な標的療法は、高度に依存している患者の部分母集団においてのみ有効である単剤として適用するときである。選択的標的療法を他の標的剤と組み合わせることにより、クロストーク経路を妨げ、異なる腫瘍特異的経路を同時に遮断し、または進行の危険を防止しまたは減らすために異なるレベルで同じ腫瘍特異的経路を阻害することにより、抗腫瘍効果は、増大する。

【０００５】

従来技術

３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルは、WO2009/006959 A1に記載されている。

３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物は WO2009/007074 A1に記載されている。

【０００６】

ゲフィチニブは、一定の乳がん、肺がんおよび他のがんのために用いられる薬物である。ゲフィチニブは標的細胞における上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）を介してシグナルを遮断する、ＥＧＦＲ阻害剤である。

【発明の概要】

【０００７】

本発明は、ゲフィチニブとの併用における、３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容な塩および／または溶媒和物の医薬組成物に関する。

さらに、本発明は、ゲフィチニブとの併用における、３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オ

キソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物の医薬組成物に関する。

【０００８】

さらに、本発明は、頭、首、目、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頚部、乳房、卵巣、睾丸または他の生殖器、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、膵臓、脳、中枢神経系、固形癌および血液媒介腫瘍の群のがんから選択される疾患の処置のための使用のための、ゲフィチニブとの併用における３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容な塩および／または溶媒和物の医薬組成物に関する。

さらに、本発明は、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、頭頸部の扁平上皮細胞がん（ＳＣＣＨＮ）の群から選択される、がんの処置のための使用のためのゲフィチニブとの併用における３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物の医薬組成物に関する。

【０００９】

さらに、本発明は、がんの処置のための使用のための、３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容な塩および／または溶媒和物に関し、ここで医薬は、ゲフィチニブとの併用において用いられる。

さらに、本発明は、がんの処置のための医薬の製造のための、３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容な塩および／または溶媒和物の使用に関し、ここで医薬はゲフィチニブとの併用において用いられる。

【００１０】

さらに、本発明は、がんの処置のための医薬の製造のための、３－（１－｛３－［５－（１－メチルピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物の使用に関し、ここで医薬はゲフィチニブとの併用において用いられる。

【００１１】

さらに、本発明は、結腸直腸、肺、乳房、腎臓、および神経膠芽腫の群から選択される、がんの処置のための医薬の製造のための３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物の使用に関し、ここで医薬はゲフィチニブとの併用において用いられる。

【００１２】

さらに、本発明は、ＥＧＦＲ依存性がんの処置のための医薬の製造のための３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物の使用に関し、ここで医薬はゲフィチニブとの併用において用いられる。

さらに、本発明は、肺がんの処置のための医薬の製造のための３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物の使用に関し、ここで医薬はゲフィチニブとの併用において用いられる。

【００１３】

さらに、本発明は、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、頭頸部の扁平上皮細胞がん（ＳＣＣＨＮ）の群から選択される、がんの処置のための医薬の製

造のための３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物の使用に関し、ここで医薬はゲフィチニブとの併用において用いられる。

【００１４】

さらに、本発明は、上記のような使用に関し、ここで、３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容な塩および／または溶媒和物、あるいは３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物は、週に２５０ｍｇ～１２５００ｍｇの量において、好ましくは週に８００ｍｇ～８０００ｍｇの量において、特に好ましくは週に５００ｍｇ～２０００ｍｇの量において患者に投与される。

【００１５】

本発明により、治療上活性な組成物はまた３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容な塩および／または溶媒和物、ならびにゲフィチニブを単一のパッケージにおいてまたは別々の容器において含むパッケージを含む医薬キットを用いて提供されてもよい。

これらの併用での治療は、任意にさらなる放射線を用いた処置を含んでもよい。本発明はさらに放射線治療の前の３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および／または溶媒和物の投与の始まりを含む新しい治療形態に関する。

【００１６】

放射線治療の前の３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および／または溶媒和物の投与の始まりを含むこの新しい治療形態において、３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および／または溶媒和物がゲフィチニブの投与の前および／または間、好ましくは少なくとも治療計画の重要な部分の間に投与されるのが好ましい特性である。この文脈において、本発明により、放射線、または、放射線治療は好ましくはがん共同治療剤として理解されなければならない。

【００１７】

本発明はまた、光学的に活性な形態（立体異性体）、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマーおよびそれらの化合物の水和物および溶媒和物に関する。

本発明はまた塩酸塩の一または二水和物などの化合物の塩の溶媒和物に関する。

化合物の溶媒和物という用語は、それらの相互の引力のために形成する化合物上の内部溶媒分子の例示を意味する。溶媒和物は一または二水和物あるいはアルコラートなどである。

【００１８】

「有効量」という表現は、例えば研究者または医師によって探求されるかまたは所望される、組織、系、動物またはヒトにおいて生物学的または医学的応答を引き起こす医薬のまたは薬学的活性成分の量を表す。

さらに、「治療的有効量」という表現は、この量を受けていない対応する対象と比較して、以下の結果：疾患、症候群、状態、愁訴、障害または副作用の改善された処置、治癒、予防または排除あるいはまた、疾患、愁訴または障害の進行の低減、を有する量を表す。

「治療的有効量」という表現はまた、正常な生理学的機能を増大させるのに有効である量を包含する。

【００１９】

薬学的塩および他の形態

本発明の前述の化合物を、これらの最終的な非塩形態で用いることができる。一方、本発明はまた、当該分野において知られている手順により、種々の有機および無機酸類および塩基類から誘導し得る、これらの薬学的に許容し得る塩の形態におけるこれらの化合物の使用を包含する。本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩形態は、大部分、慣用的な方法により調製される。本発明の化合物がカルボキシル基を含む場合には、この好適な塩の１種を、化合物を好適な塩基と反応させて対応する塩基付加塩を得ることにより、生成することができる。かかる塩基は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物；水酸化バリウムおよび水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物；アルカリ金属アルコキシド類、例えばカリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド；ならびにピペリジン、ジエタノールアミンおよびＮ－メチルグルタミンなどの種々の有機塩基である。本発明の化合物のアルミニウム塩も同様に包含される。

【００２０】

本発明の一定の化合物の場合において、これらの化合物を、薬学的に許容し得る有機および無機酸類、例えば塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素などのハロゲン化水素、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩などの他の鉱酸およびこれらの対応する塩、ならびにエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩などのアルキルおよびモノアリールスルホン酸塩類、ならびに酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などの他の有機酸およびこれらの対応する塩で処理することにより、酸付加塩を生成することができる。

【００２１】

したがって、該化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩には、以下のものが含まれる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクタル酸塩（ムチン酸から）、ガラクツロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩、しかしこれは、制限を表すものではない。

【００２２】

さらに、本発明の化合物の塩基性塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄（ＩＩＩ）、鉄（ＩＩ）、リチウム、マグネシウム、マンガン（ＩＩＩ）、マンガン（ＩＩ）、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩が含まれるが、これは制限を表すことを意図しない。前述の塩の中で、好ましいのは、アンモニウム；アルカリ金属塩ナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属塩カルシウムおよびマグネシウムである。薬学的に許容し得る有機無毒性塩基から誘導される、化合物の塩には、第一級、第二級および第三級アミン類、天然に存在する置換アミン類をも含む置換アミン類、環状アミン類、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロ

カイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrabamine)、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン（トロメタミン）の塩が含まれるが、これは制限を表すことを意図しない。

【００２３】

塩基性窒素含有基を含有する本発明の化合物を、（C_1～C_4）アルキルハロゲン化物などの剤、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよびｔｅｒｔ－ブチル；ジ（C_1～C_4）アルキル硫酸塩、例えば硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル；（C_{10}～C_{18}）アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ならびにアリール（C_1～C_4）アルキルハロゲン化物、例えば塩化ベンジルおよび臭化フェネチルを用いて四級化することができる。本発明の水溶性および油溶性の化合物の両方を、かかる塩を用いて調製することができる。

【００２４】

好ましい前述の薬学的塩には、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバリン酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンが含まれるが、これは制限を表すことを意図しない。

【００２５】

特に好ましいのは、塩酸塩、二塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、硫酸塩およびコハク酸塩である。

塩基性化合物の酸付加塩を、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させ、慣用的な方法で塩の生成を生じることにより、調製する。塩形態を塩基と接触させ、慣用の方法で遊離塩基を単離することにより、遊離塩基を再生することができる。遊離塩基形態は、一定の観点において、極性溶媒への溶解性などの一定の物理的特性の点で、それらの対応する塩形態と異なるが、本発明の目的のためには、塩は、他の点ではそれらのそれぞれの遊離塩基形態に相当する。

【００２６】

述べたように、化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩を、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミン類などの金属またはアミン類を用いて生成する。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミン類は、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミンおよびプロカインである。

【００２７】

本発明の酸性化合物の塩基付加塩を、遊離酸形態を十分な量の所望の塩基と接触させ、慣用的な方法で塩の生成を生じることにより、調製する。塩形態を酸と接触させ、慣用的な方法で遊離酸を単離することにより、遊離酸を再生することができる。遊離酸形態は、一定の観点において、極性溶媒への溶解性などの一定の物理的特性の点で、それらの対応する塩形態と異なるが、本発明の目的のためには、塩は、他の点ではそれらのそれぞれの遊離酸形態に相当する。

【００２８】

本発明による化合物が、このタイプの薬学的に許容し得る塩を形成することができる一つ以上の基を含む場合、本発明はまた複塩を包含する。典型的な複塩の形状は、例えば酒

石酸水素塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン（dimeglumine）、ニリン酸塩、ニナトリウムおよびトリ塩酸塩を含むが、これは限定を表すことを意図していない。

【００２９】

上記で述べたことに関して、本文脈における表現「薬学的に許容し得る塩」は、本発明の化合物をその塩の１種の形態において含む活性成分を意味するものと解釈されることが明らかであり、特に、この塩形態が、活性成分に対して、前に用いられた活性成分の遊離形態または活性成分のすべての他の塩形態と比較して改善された薬物動態学的特性を付与する場合には、このように解釈されることが明らかである。活性成分の薬学的に許容し得る塩形態はまた、前には有していなかった所望の薬物動態学的特性を活性成分に初めて提供することができ、さらに、この活性成分の薬力学へ、身体における治療的有効性に関して、正の影響を有することができる。

【００３０】

本発明はさらに、少なくとも１種の化合物および／または、これらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体、あるいはすべての比率でのこれらの混合物、ならびに任意に賦形剤および／または補助剤を含む医薬に関する。

【００３１】

医薬処方物を、投与単位あたり所定量の活性成分を含む投与単位の形態において投与することができる。かかる単位は、処置される状態、投与の方法、ならびに患者の年齢、体重および状態に依存して、例えば０．５ｍｇ～１ｇ、好ましくは１ｍｇ～７００ｍｇ、特に好ましくは５ｍｇ～１００ｍｇの本発明の化合物を含むことができ、または医薬処方物を、投与単位あたり所定量の活性成分を含む投与単位の形態で投与することができる。好ましい投与単位処方物は、前に示したように、一日用量もしくは部分的用量を含むもの、または活性成分のこの対応する比である。さらに、このタイプの医薬処方物を、薬学分野において一般的に知られている方法を用いて製造することができる。

【００３２】

医薬処方物を、任意の所望の好適な方法による、例えば経口（口腔内もしくは舌下を含む）、直腸内、鼻腔内、局所的（口腔内、舌下もしくは経皮的を含む）、膣内または非経口（皮下、筋肉内、静脈内もしくは皮内を含む）方法による投与のために適合させることができる。かかる処方物を、薬学分野において知られているすべての方法を用いて、例えば活性成分を賦形剤（１種もしくは２種以上）または補助剤（１種もしくは２種以上）と組み合わせることにより、製造することができる。

【００３３】

経口投与のために適合された医薬処方物を、例えばカプセルもしくは錠剤；散剤もしくは顆粒；水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液；食用発泡体もしくは発泡体食品；または水中油型液体エマルジョンもしくは油中水型液体エマルジョンなどの、別個の単位として投与することができる。

【００３４】

したがって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合において、活性成分要素を、経口的な、無毒性の、かつ薬学的に許容し得る不活性賦形剤、例えばエタノール、グリセロール、水などと組み合わせることができる。散剤を、化合物を好適な微細な大きさに粉砕し、それを同様にして粉砕した薬学的賦形剤、例えば食用炭水化物など、例えばデンプンまたはマンニトールなどと混合することにより、調製する。風味剤、保存剤、分散剤および色素が、同様に存在してもよい。

【００３５】

カプセルを、上記のように散剤混合物を調製し、成形したゼラチン殻をこれで充填することにより、製造する。流動促進剤および潤滑剤、例えば固体形態における高度に分散性のケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールなどを、充填操作の前に散剤混合物に加えることができる。崩壊剤または可溶化剤、例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどを、同様に加えて、カプセルを服用した後の医薬の有効性を改善することができる。

【００３６】
さらに、所望により、または所要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに染料を、同様に混合物中に包含させることができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖類、例えばグルコースまたはベーターラクトース、トウモロコシから作られた甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろうなどが含まれる。これらの投与形態において用いられる潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、制限されずに、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどが含まれる。錠剤を、例えば散剤混合物を調製し、混合物を顆粒化または乾燥圧縮し、潤滑剤および崩壊剤を加え、混合物全体を圧縮して錠剤を得ることにより、処方する。

【００３７】
散剤混合物を、好適な方法で粉砕した化合物を上記のように希釈剤または塩基と、および随意に結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン、溶解遅延剤、例えばパラフィン、吸収促進剤、例えば第四級塩および／または吸収剤、例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムなどと混合することにより、調製する。

【００３８】
散剤混合物を、それを結合剤、例えばシロップ、デンプンペースト、アラビアゴム粘液またはセルロースの溶液またはポリマー材料で湿潤させ、それをふるいを通して押圧することにより、顆粒化することができる。顆粒化の代替として、散剤混合物を、打錠機に通し、不均一な形状の塊を得、これを崩壊させて、顆粒を形成することができる。顆粒を、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を加えることにより潤滑化し、錠剤流延型への粘着を防止することができる。次に、潤滑化した混合物を圧縮して、錠剤を得る。

【００３９】
本発明の化合物をまた、自由流動の不活性賦形剤と混ぜ合わせ、次に直接圧縮して、顆粒化または乾燥圧縮工程を行わずに錠剤を得ることができる。シェラック密封層、糖またはポリマー材料の層およびろうの光沢層からなる透明な、または不透明な保護層が、存在してもよい。色素を、これらのコーティングに加えて、異なる投与単位間を区別することができるようにすることができる。

【００４０】
経口液体、例えば溶液、シロップおよびエリキシル剤などを、所定量が予め特定された量の化合物を含むように、投与単位の形態において調製することができる。シロップを、化合物を水性溶液に好適な風味剤と共に溶解することにより調製することができ、一方エリキシル剤を、無毒性アルコール性ビヒクルを用いて調製する。懸濁液を、化合物を無毒性ビヒクル中に分散させることにより、処方することができる。可溶化剤および乳化剤、例えばエトキシル化イソステアリルアルコール類およびポリオキシエチレンソルビトールエーテル類など、保存剤、風味添加剤、例えばペパーミント油もしくは天然甘味剤もしくはサッカリンなど、または他の人工甘味料などを、同様に加えることができる。

【００４１】
経口投与用の投与単位処方物を、所望により、マイクロカプセル中にカプセル封入することができる。処方物をまた、放出が延長されるかまたは遅延されるような方法で、例えば粒子状材料をポリマー、ろうなどの中にコーティングするかまたは包埋することなどにより、調製することができる。

【００４２】
化合物およびこれらの塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体をまた、リポソーム送達系、例えば小さい単層の小胞、大きい単層の小胞、および多層の小胞などの形態で、投与することができる。リポソームを、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステア

リルアミンまたはホスファチジルコリン類などから形成することができる。

【００４３】

化合物およびこれらの塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体をまた、化合物分子が結合した個別の担体としてモノクローナル抗体を用いて送達することができる。化合物をまた、標的化された医薬担体としての可溶性ポリマーに結合させることができる。かかるポリマーは、パルミトイルラジカルにより置換されたポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパラタミドフェノール(polyhydroxyethylaspartamidophenol)またはポリエチレンオキシドポリリジンを包含してもよい。化合物をさらに、医薬の制御された放出を達成するのに適する生分解性ポリマーの群、例えばポリ乳酸、ポリ－エプシロン－カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリジヒドロキシピラン類、ポリシアノアクリレート類、およびヒドロゲルの架橋ブロックコポリマーまたは両親媒性のブロックコポリマーに結合させてもよい。

【００４４】

経皮的投与用に適合された医薬処方物を、レシピエントの表皮との長期間の、密接な接触のための独立した硬膏剤として投与することができる。したがって、例えば、活性成分を、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に一般的に記載されているように、イオン泳動により硬膏剤から送達することができる。

【００４５】

局所的投与用に適合された医薬化合物を、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、散剤、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアゾールまたは油として処方することができる。

【００４６】

目または他の外部組織、例えば口、皮膚などの処置のために、処方は好ましくは局所軟膏またはクリームとして適用される。軟膏を付す処方の場合において、有効成分はパラフィン性か水溶性クリームベースのいずれでも用いられ得る。あるいは、有効成分は水中油型クリームベースまたは油中水型ベースを有するクリームを付すために処方することができる。

【００４７】

目への局所適用のために適合された医薬処方物は、点眼を含み、ここで有効成分は適切なキャリア、特に水性溶媒に溶解または懸濁されている。

口内への局所適用のために適合された医薬処方物は、トローチ剤、トローチおよびマウスウォッシュを包含する。

直腸内投与のために適合された医薬処方物は坐薬または浣腸の形態で投与することができる。

【００４８】

担体物質が固体である鼻腔内投与のために適合された医薬処方物は、例えば２０～５００ミクロンの範囲内の粒子の大きさを有する粗末を含み、これを、嗅ぎタバコを服用する方法で、即ち鼻に近接して保持した散剤を含有する容器からの鼻の経路を介しての迅速な吸入により、投与する。担体物質としての液体を有する鼻腔内スプレーまたは点鼻剤としての投与に適する処方物は、水または油中の活性成分溶液を包含する。

【００４９】

吸入による投与のために適合された医薬処方物は、微細な粒子状ダストまたはミストを包含し、これは、エアゾール、噴霧器または吸入器を有する種々のタイプの加圧ディスペンサーにより発生することができる。

膣内投与のために適合された医薬処方物は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレーの処方物として投与することができる。

【００５０】

非経口投与のために適合された医薬処方物には、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質を含む水性および非水性の無菌注射溶液であって、これにより処方物が処置されるべきレシピエントの血液と等張になるもの；ならびに水性および非水性の無菌懸濁液であって

、懸濁媒体および増粘剤を含み得るもの、が含まれる。処方物を、単一用量または複数用量の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアルにおいて投与することができ、使用の直前に無菌の担体液体、例えば注射用水、を添加することしか必要としないようにフリーズドライした(freeze-dried)（凍結乾燥(lyophilised)）状態において貯蔵することができる。処方により調製される注射溶液および懸濁液を、無菌の散剤、顆粒および錠剤から調製することができる。

【００５１】

言うまでもなく、上記で特定的に述べた構成成分に加えて、処方物はまた、処方物の特定のタイプに関して当該分野において普通である他の剤を含んでもよいので、例えば、経口投与に適する処方物は、風味剤を含んでいてもよい。

【００５２】

化合物の治療的有効量は、例えば、動物の年齢および体重、処置が必要である正確な状態およびその重篤度、処方物の性質および投与方法を含む数々の要因に依存し、最終的には、処置する医師または獣医師により決定される。しかし、本発明の化合物の有効量は、一般的に、１日あたり０．１～１００ｍｇ／レシピエント（哺乳類）の体重１ｋｇの範囲内、特に典型的には１日あたり１～１０ｍｇ／体重１ｋｇの範囲内である。

【００５３】

したがって、体重が７０ｋｇである成体の哺乳類についての１日あたりの実際の量は、通常７０～７００ｍｇであり、ここで、この量を、１日あたり単一用量として、または通常１日あたり一連の部分用量（例えば２回、３回、４回、５回または６回）において投与し、したがって合計の１日用量が同一であるようにすることができる。これらの塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体の有効量を、本発明の化合物自体の有効量の比として決定することができる。同様の用量が上述の他の状態の処置に適すると、推測することができる。

【００５４】

このタイプの合わせた処置は、処置の個々の要素の同時の、連続的のまたは別々の分配を用いて達成されることができる。このタイプの配合生成物は、本発明による化合物を用いる。

本明細書において定義される抗がん処置は、唯一の治療法として適用されてもよく、または本発明の組成物に加えて、従来の手術または放射線療法を含んでもよい。

【００５５】

本明細書で用いられる「処置」は、疾患または障害を発症する危険性のある対象において、障害または疾患に関連する症状の全体的または部分的な軽減、またはこれらの症状のさらなる進行または悪化の減速、または停止、または疾患もしくは障害の予防もしくは予防法を意味する。

【００５６】

化合物に関連する用語「有効量」は、本明細書において開示されるがんなどの疾患を有しまたは発症する危険性のある対象において、障害または疾患に関連する症状の、全体的または部分的に軽減、またはこれらの症状のさらなる進行または悪化の減速、または停止、または疾患もしくは障害の予防もしくは予防法を提供することができる量を意味することができる。

【００５７】

用語「治療的に有効」または「治療的有効量」は、哺乳動物における疾患または障害を処置するのに有効な薬物の量を指す。がんの場合において、薬物の治療的有効量は、がん細胞の数を減少させ、腫瘍サイズを小さくし、末梢臓器へのがん細胞浸潤を阻害し（すなわち、ある程度の減速および好ましくは停止させ）、腫瘍転移を阻害し（ある程度の減速および好ましくは停止させ）、腫瘍増殖をある程度阻害し、および／または１または２以上のがんに関連する症状をある程度緩和することができる。薬物が現存するがん細胞の成長を妨げおよび／または死滅させることができる程度に、それは細胞増殖抑制性および／または細胞傷害性であってよい。がん治療のために、有効性は、例えば、疾患が進行する

までの時間（ＴＴＰ）を評価することおよび／または応答速度（ＲＲ）を決定することにより測定することができる。

【００５８】

好ましくは、エルロニチブ、セツキシマブ、アフリバーセプト、ベバシズマブが週に１回投与され、好ましくは、静脈内注入として投与される。好ましくは、初期投与量は体表面１ｍ^{2}あたり１００～１０００ｍｇ、特に好ましくは、体表面１ｍ２あたり２００～６００ｍｇである。その後の用量は体表面１ｍ^{2}あたり５０～６００ｍｇであり、特に好ましくは、体表面１ｍ^{2}あたり１００～４００ｍｇである。

【００５９】

使用

本化合物は哺乳類、特に人間の、免疫調節およびストレス応答キナーゼ誘発性疾患の処置における医薬有効成分として適している。これらの疾患は、限定されないが、固形腫瘍がん、リンパまたは血液系のがん、腫瘍細胞の激増、固形腫瘍の増進を促進する病理学的血管新生（血管新生）、神経変性疾患（アルツハイマー、脱髄中枢障害多発性硬化症など）を含む悪性腫瘍、関節炎、乾癬、ループス、または他の自己免疫疾患などの免疫に関係する障害ならびに慢性感染症を含む。

【００６０】

本発明は、がんを処置または予防するための医薬の調製のための化合物および／またはその生理的に許容し得る塩および溶媒和物の使用を含む。処置のために好ましい癌は、脳癌、尿生殖器官癌、リンパ系の癌、胃癌、咽頭癌および肺癌から起因する。がんの好ましい形態のさらなる群は、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵がん、神経膠芽腫、黒色腫および乳癌である。がんの好ましい形態のさらなる群は、限定されないが、子宮頸がん、神経芽細胞腫、精巣がん、マクログロブリン血症および肉腫を含む。

【００６１】

本発明は、特に悪性腫瘍（固形腫瘍がん、リンパまたは血液系のがんなど）、神経変性疾患、関節炎、乾癬、ループス、多発性硬化症もしくは他の自己免疫疾患などの免疫に関係する障害または慢性感染症の処置のための使用のための化合物およびその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、互変異生体および立体異性体、全ての比率でのそれらの混合物に関する。

【００６２】

特に好ましいのは、疾患が悪性腫瘍である、疾患の処置のための使用である。

悪性腫瘍は、好ましくは肺、扁平上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部の、食道、子宮頚部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖器官、リンパ系、胃および／または咽頭の腫瘍の群から選択される。

【００６３】

悪性腫瘍は、さらに好ましくは肺腺癌、小細胞肺癌、膵がん、神経膠芽腫、大腸癌および乳癌の群から選択される。

好ましいのはさらに、血液および免疫系の悪性腫瘍の処置のための使用であり、好ましくは急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、および／または慢性リンパ性白血病の群から選択される腫瘍の処置のための使用である。

【００６４】

化合物が処置または予防に有用である代表的ながんは、限定されないが、頭、首、目、口、喉、食道、気管支、喉頭、咽頭、胸、骨、肺、結腸、直腸、胃、前立腺、膀胱、子宮、子宮頚部、乳房、卵巣、睾丸または他の生殖器、皮膚、甲状腺、血液、リンパ節、腎臓、肝臓、膵臓、脳、中枢神経系、固形癌および血液媒介腫瘍のがんを含む。

【００６５】

さらに、本発明は、特に、処置されるべきがんが固形腫瘍または血液および免疫系の腫瘍である、がんを処置および／または予防するための使用のための化合物に関する。

さらに、本発明は、特に、腫瘍が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病および／または慢性リンパ性白血病の群からの由来である、がんの処置および／

または予防のための使用のための化合物に関する。

【００６６】

さらに、本発明は、特にがんの処置および／または予防のための使用のための化合物に関し、ここで、固形腫瘍は、上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部の、食道、子宮頚部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖器官、リンパ系、胃、咽頭、骨（軟骨肉腫およびユーイング肉腫を含む）、生殖細胞（胎児性組織腫瘍を含む）、および／または肺の腫瘍由来であり、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵がん、神経膠芽腫、神経線維腫、血管肉腫、乳癌および／または悪性黒色腫の群由来である。

【００６７】

開示される化合物は、抗がん剤を含む、他の既知の治療剤との併用において投与されることができる。明細書において使用されるとき、用語「抗がん剤」はがんを処置する目的のために、がんを有する患者に投与される任意の剤に関する。

【００６８】

３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物をゲフィチニブと併用することにより最も活性な単剤の抗腫瘍活性は増強されるという証明。この併用処置の増強された活性を、ヒト異種移植片モデルおよび患者由来腫瘍モデルにおいて証明することができた。

ヒト肺がんモデル、ＬＵ０８５８における、ＥＧＦＲ阻害剤ゲフィチニブとの併用。

【００６９】

背景：肺がんモデルＬＵ０８５８は、患者の腫瘍から確立された。このモデルは活性化ＥＧＦＲ突然変異（Ｌ８５８Ｒ）を引き起こし、ｃ－Ｍｅｔレセプターを過剰発現している。

方法：皮下にヒトＬＵ０８５８肺腫瘍フラグメントを移植し、腫瘍が確立した後処置群に分けられた（１群における動物１０匹）、メスＢａｌＢ／ｃヌードマウス（６－８週齢）。各群は３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物（１００ｍｇ／ｋｇ）またはゲフィチニブ（１５０ｍｇ／ｋｇ）を５日間投与して２日間投与しない、単剤療法においてまたは併用において経口的に投与された。処置の終わりにＴ／Ｃ値が計算され、腫瘍の再増殖が観測された。統計的な分析は反復測定２元配置分散分析（Two-way RM ANOVA）で行われた。

【００７０】

結果：３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物は、３％のＴ／Ｃ値を有する腫瘍停滞をもたらす抗腫瘍活性を示し、一方、ゲフィチニブの単剤療法が不活性（Ｔ／Ｃ１００％）であった。両剤を併用することはかなり増強された抗腫瘍活性に導き、腫瘍の再増殖Ｔ／Ｃ値－８４％（Ｐ＜０．０００１）をもたらす。全ての処置は、良好な耐用性を示した。

【００７１】

ヒト肺がんモデル、ＬＵ１８６８における、ＥＧＦＲ阻害剤ゲフィチニブとの併用。

背景：肺がんモデルＬＵ１８６８は、患者の腫瘍から確立された。このモデルは活性化ＥＧＦＲ突然変異（Ｌ８５８Ｒ）、ＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍ突然変異を引き起こし、およびｃ－Ｍｅｔレセプターを発現する。

方法：皮下にヒトＬＵ１８６８肺腫瘍フラグメントを移植し、腫瘍が確立した後処置群に分けられた（１群における動物１０匹）、メスＢａｌＢ／ｃヌードマウス（６－８週齢）。各群は３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物（１００ｍｇ／ｋｇ）またはゲフィチニブ（１５０ｍｇ／ｋｇ）を５日間投与して２日間投与しない、単剤療法においてまたは併用において経口的に投与された。処置の終わりにＴ／Ｃ値が計算された。統計的な分析は反復測定２

元配置分散分析（TWO-way RM ANOVA）で行われた。

【００７２】

結果：３－（１－｛３－［５－（１－メチル－ピペリジン－４－イルメトキシ）－ピリミジン－２－イル］－ベンジル｝－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリダジン－３－イル）－ベンゾニトリル塩酸塩水和物およびゲフィチニブの両方の単剤投与は、各々６５％および７１％のＴ／Ｃ値を有するこの腫瘍モデルにおいて不活性であった。両剤を併用することが４２％のＴ／Ｃ値を有する増強する抗腫瘍活性に導いた。全ての処置は、良好な耐用性を示した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/003366

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/506 A61K31/5377 A61K45/06 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	"NCT01982955", US National Institute of Health , 11 December 2013 (2013-12-11), XP002734767, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01982955/2013_11_12 [retrieved on 2015-01-19] the whole document	1,2
Y	WO 2013/149581 A1 (NOVARTIS AG [CH]; TIEDT RALPH [CH]; CHATENAY-RIVAUDAY CHRISTIAN [CH];) 10 October 2013 (2013-10-10) pages 19,23; claims; examples	1-9

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
21 January 2015	04/02/2015

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Steendijk, Martin

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/003366

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013/139423 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]) 26 September 2013 (2013-09-26) claims	1-9
Y	FRIEDHELM BLADT ET AL: "Abstract 1787: The c-Met inhibitors EMD 1214063 and EMD 1204831 are effective in combination with EGFR and VEGF inhibitors in NSCLC models", CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US , vol. 72, no. 8 Supp 1 15 April 2012 (2012-04-15), page 1, XP002715245, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2012-1787 Retrieved from the Internet: URL:http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/short/72/8_MeetingAbstracts/1787?rss=1 [retrieved on 2013-10-23] abstract	1-9
Y	WO 2009/007074 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; SCHADT OLIVER [DE]; DORSCH DIETER [DE]; STIEBE) 15 January 2009 (2009-01-15) cited in the application pages 25,49	1-9
Y	WO 2009/006959 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; DORSCH DIETER [DE]; STIEBER FRANK [DE]; SCHADT) 15 January 2009 (2009-01-15) cited in the application pages 44, 207	1-9
Y	PAOLO LURAGHI ET AL: "The MET Oncogene as a Therapeutical Target in Cancer Invasive Growth", FRONTIERS IN PHARMACOLOGY, vol. 3, 1 January 2012 (2012-01-01), XP55163345, ISSN: 1663-9812, DOI: 10.3389/fphar.2012.00164 page 2	1-9

-/--

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/003366

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ENGELMAN JEFFREY A ET AL: "MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling", SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE, US, vol. 316, no. 5827, 18 May 2007 (2007-05-18), pages 1039-1043, XP002498405, ISSN: 1095-9203, DOI: 10.1126/SCIENCE.1141478 page 1040	1-9
X,P	JOOHYUK SOHN ET AL: "cMET Activation and EGFR-Directed Therapy Resistance in Triple-Negative Breast Cancer", JOURNAL OF CANCER, vol. 5, no. 9, 15 October 2014 (2014-10-15), pages 745-753, XP55163307, ISSN: 1837-9664, DOI: 10.7150/jca.9696 abstract	1-9

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/003366

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013149581 A1	10-10-2013	AU 2013243097 A1	09-10-2014
		CA 2868202 A1	10-10-2013
		CN 104245701 A	24-12-2014
		EP 2834246 A1	11-02-2015
		WO 2013149581 A1	10-10-2013
WO 2013139423 A1	26-09-2013	AU 2013234767 A1	30-10-2014
		CA 2867637 A1	26-09-2013
		CN 104203243 A	10-12-2014
		EP 2827872 A1	28-01-2015
		WO 2013139423 A1	26-09-2013
WO 2009007074 A1	15-01-2009	AR 066543 A1	26-08-2009
		AR 067505 A1	14-10-2009
		AU 2008274534 A1	15-01-2009
		AU 2008274670 A1	15-01-2009
		BR PI0813707 A2	30-12-2014
		CA 2692867 A1	15-01-2009
		CA 2693600 A1	15-01-2009
		CN 101687857 A	31-03-2010
		CN 101743241 A	16-06-2010
		CO 6170360 A2	18-06-2010
		CO 6270257 A2	20-04-2011
		DE 102007032507 A1	02-04-2009
		DK 2164843 T3	01-12-2014
		DK 2164844 T3	20-08-2012
		EA 201000093 A1	30-06-2010
		EA 201000094 A1	30-06-2010
		EC SP109953 A	31-03-2010
		EC SP109957 A	31-03-2010
		EP 2164843 A1	24-03-2010
		EP 2164844 A1	24-03-2010
		EP 2754660 A1	16-07-2014
		ES 2388883 T3	19-10-2012
		ES 2526352 T3	09-01-2015
		HK 1142891 A1	04-04-2014
		HK 1145265 A1	02-05-2014
		HR P20120661 T1	30-09-2012
		IL 203091 A	31-10-2013
		IL 203094 A	29-08-2013
		JP 5426543 B2	26-02-2014
		JP 5426544 B2	26-02-2014
		JP 2010532768 A	14-10-2010
		JP 2010532774 A	14-10-2010
		KR 20100031771 A	24-03-2010
		KR 20100050504 A	13-05-2010
		NZ 583187 A	28-10-2011
		PE 02872009 A1	19-03-2009
		PT 2164843 E	23-12-2014
		PT 2164844 E	31-08-2012
		SG 183739 A1	27-09-2012
		SI 2164844 T1	30-10-2012
		TW 200906409 A	16-02-2009
		UA 99621 C2	10-09-2012
		UA 99833 C2	10-10-2012
		US 2010197690 A1	05-08-2010
		US 2010234354 A1	16-09-2010
		US 2012295908 A1	22-11-2012

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/003366

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2013184260 A1	18-07-2013
		US 2013184261 A1	18-07-2013
		US 2014128396 A1	08-05-2014
		US 2015011534 A1	08-01-2015
		WO 2009006959 A1	15-01-2009
		WO 2009007074 A1	15-01-2009
WO 2009006959 A1	15-01-2009	AR 066543 A1	26-08-2009
		AR 067505 A1	14-10-2009
		AU 2008274534 A1	15-01-2009
		AU 2008274670 A1	15-01-2009
		BR PI0813707 A2	30-12-2014
		CA 2692867 A1	15-01-2009
		CA 2693600 A1	15-01-2009
		CN 101687857 A	31-03-2010
		CN 101743241 A	16-06-2010
		CO 6170360 A2	18-06-2010
		CO 6270257 A2	20-04-2011
		DE 102007032507 A1	02-04-2009
		DK 2164843 T3	01-12-2014
		DK 2164844 T3	20-08-2012
		EA 201000093 A1	30-06-2010
		EA 201000094 A1	30-06-2010
		EC SP109953 A	31-03-2010
		EC SP109957 A	31-03-2010
		EP 2164843 A1	24-03-2010
		EP 2164844 A1	24-03-2010
		EP 2754660 A1	16-07-2014
		ES 2388883 T3	19-10-2012
		ES 2526352 T3	09-01-2015
		HK 1142891 A1	04-04-2014
		HK 1145265 A1	02-05-2014
		HR P20120661 T1	30-09-2012
		IL 203091 A	31-10-2013
		IL 203094 A	29-08-2013
		JP 5426543 B2	26-02-2014
		JP 5426544 B2	26-02-2014
		JP 2010532768 A	14-10-2010
		JP 2010532774 A	14-10-2010
		KR 20100031771 A	24-03-2010
		KR 20100050504 A	13-05-2010
		NZ 583187 A	28-10-2011
		PE 02872009 A1	19-03-2009
		PT 2164843 E	23-12-2014
		PT 2164844 E	31-08-2012
		SG 183739 A1	27-09-2012
		SI 2164844 T1	30-10-2012
		TW 200906409 A	16-02-2009
		UA 99621 C2	10-09-2012
		UA 99833 C2	10-10-2012
		US 2010197690 A1	05-08-2010
		US 2010234354 A1	16-09-2010
		US 2012295908 A1	22-11-2012
		US 2013184260 A1	18-07-2013
		US 2013184261 A1	18-07-2013
		US 2014128396 A1	08-05-2014
		US 2015011534 A1	08-01-2015
		WO 2009006959 A1	15-01-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2014/003366

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2009007074 A1	15-01-2009

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,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 ブラット, フリードヘルム
ドイツ連邦共和国 ６９１２０ ハイデルベルク、ヴェルダーシュトラーセ ３６
(72)発明者 フリーゼーハミム, マンヤ
ドイツ連邦共和国 ６４５４６ メルフェルデン－ヴァルドルフ、シュトックハウゼンシュトラーセ １

Ｆターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC42 BC45 BC73 GA01 GA07 GA12 MA02 MA04
NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC75