

(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2017-537112

(P2017-537112A)

(43) 公表日 平成29年12月14日(2017.12.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 5	4 C O 5 0
A61K 31/5025 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 4
A61K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	4 C O 8 6
A61K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 2 0 6
A61K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 33/24	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 55 頁) 最終頁に続く		

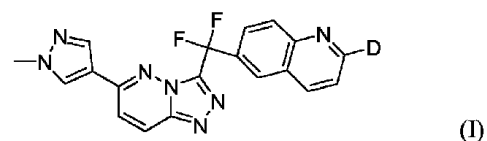
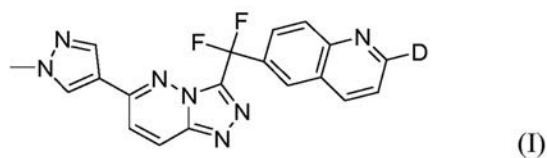
(21) 出願番号	特願2017-530188 (P2017-530188)	(71) 出願人	517193464
(86) (22) 出願日	平成27年12月3日 (2015.12.3)		ヤンセン ファーマシューティカ エンヴ エー
(85) 翻訳文提出日	平成29年6月1日 (2017.6.1)		ベルギー, 2 3 4 0 ベーアセ, トゥルン ハウツェヴェーク 3 0
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/078525	(74) 代理人	100088904
(87) 国際公開番号	W02016/087586		弁理士 庄司 隆
(87) 国際公開日	平成28年6月9日 (2016.6.9)	(74) 代理人	100124453
(31) 優先権主張番号	14196387.6		弁理士 資延 由利子
(32) 優先日	平成26年12月4日 (2014.12.4)	(74) 代理人	100135208
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 大杉 卓也
(31) 優先権主張番号	14196585.5	(74) 代理人	100163544
(32) 優先日	平成26年12月5日 (2014.12.5)		弁理士 平田 緑
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 キナーゼモジュレーターとしての重水素化トリアゾロピリダジン

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) :

【化1】



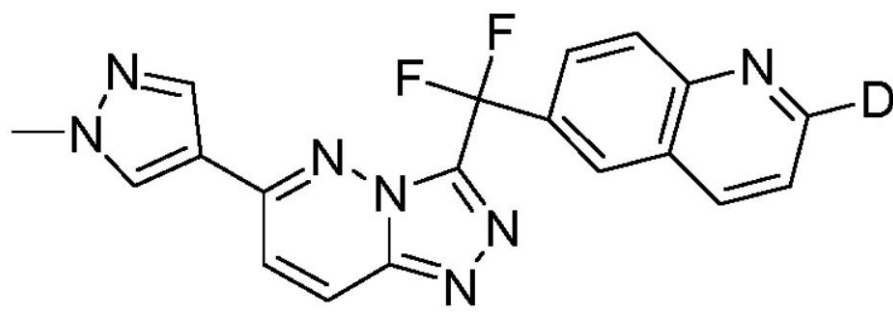
(式中、Dは重水素を表す) のトリアゾロピリダジン化合物、そのN-オキシド、薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物、タンパク質チロシンキナーゼモジュレーター、特にc-Metの阻害剤としてのかかる化合物の使用、並びに細胞又は対象においてc-Metのキナーゼ活性を低減又は阻害し、細胞又は対象においてc-Met発現をモジュレートするためのかかる化合物の使用、並びに対象において細胞増殖性障害及び／又はc-Metに関連する障害を予防又は治療するためのかかる化合物の使用に関する。本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物、並びに癌及び他の細胞増殖性障害等の病態を治療する方法に更に関す

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】



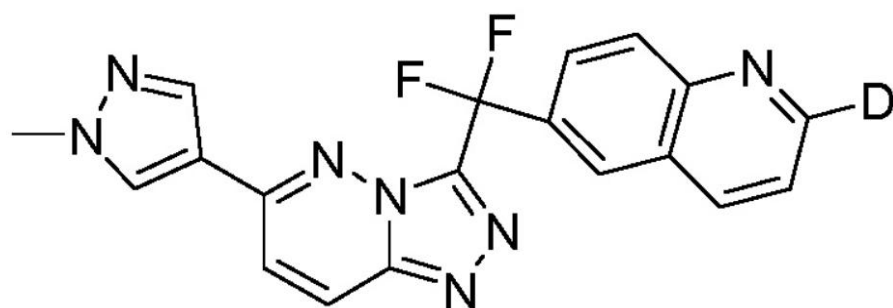
10

(式中、Dは重水素を表す) の化合物、そのN-オキシド、薬学的に許容可能な塩又は溶媒和物。

【請求項2】

前記化合物が、

【化2】



20

30

塩基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

キノリンの2位 (D位) における重水素含量が少なくとも93 %である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

キノリンの2位 (D位) における重水素含量が少なくとも95 %である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

キノリンの2位 (D位) における重水素含量が少なくとも98 %である、請求項4に記載の化合物。

40

【請求項6】

薬剤として使用される、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

癌の治療のための、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

細胞増殖性障害の治療のための、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

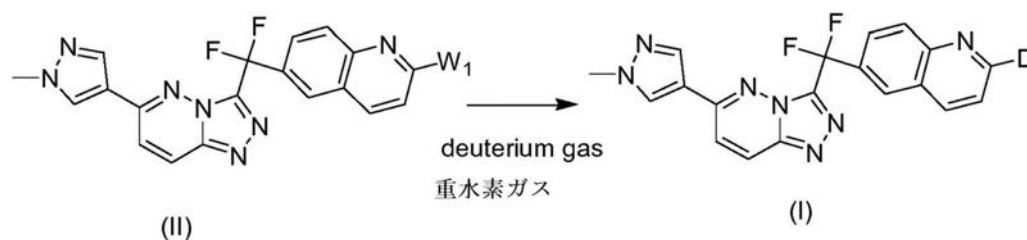
薬学的に許容可能な担体と、活性成分として治療有効量の請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物とを含む医薬組成物。

50

【請求項 10】

請求項1に記載の化合物を調製する方法であって、
重水素ガスの存在下かつ好適な触媒、好適な溶媒又は溶媒混合物、及び好適な塩基の存在下での式 (II) の中間体 (式中、 W_1 はクロロ、プロモ又はヨードを表す) の還元的重水素化、

【化 3】



10

(式中、Dは重水素を表す)、
又は所望に応じて、式 (I) の化合物を酸処理によって治療的に活性な非毒性の酸付加塩へと変換すること、若しくは反対に、酸付加塩形態をアルカリ処理によって遊離塩基へと変換すること、若しくは所望に応じて、その溶媒和物又はN-オキシド形態を調製すること、
を特徴とする、方法。

20

【請求項 11】

癌の治療に使用される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

細胞増殖性障害の治療に使用される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物と別の化学療法剤との組合せ。

【請求項 14】

前記化学療法剤がキナーゼ阻害剤である、請求項13に記載の組合せ。

【請求項 15】

前記キナーゼ阻害剤がFGFR阻害剤である、請求項14に記載の組合せ。

30

【請求項 16】

前記化学療法剤が白金含有抗癌薬である、請求項13に記載の組合せ。

【請求項 17】

対象におけるc-Metのキナーゼ活性を低減する方法であって、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物を該対象に投与する工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はタンパク質チロシンキナーゼモジュレーターとして機能する新規の化合物に関する。より具体的には、本発明はc-Metの阻害剤として機能する新規の化合物に関する。

40

【背景技術】

【0002】

本発明は、c-Metを含むチロシンキナーゼの阻害剤としてのトリアゾロピリダジンに関する。トリアゾロピリダジンは、例えば国際公開第2007/075567号において有用な治療特性が報告されている。

【0003】

タンパク質キナーゼはATPからタンパク質のチロシン、セリン及び／又はトレオニン残基のヒドロキシ基への末端リン酸の転移を触媒するシグナル伝達経路の酵素成分である。このため、タンパク質キナーゼ機能を阻害する化合物は、タンパク質キナーゼ活性化の生理学的影響を判定するのに有益なツールである。哺乳動物における正常又は突然変異タン

50

パク質キナーゼの過剰発現又は不適切な発現は広範な研究のテーマとなっており、糖尿病、血管新生、乾癬、再狭窄、眼疾患、統合失調症、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、心血管疾患及び癌を含む多くの疾患の発症において重要な役割を果たすことが実証されている。キナーゼ阻害の強心性の利益も研究されている。要するに、タンパク質キナーゼの阻害剤はヒト及び動物の疾患の治療において特定の有用性を有する。

【0004】

肝細胞成長因子（HGF）（分散因子（scatter factor）（SF）としても知られる）受容体であるc-Metは、細胞の増殖、形態形成及び運動性を調節する受容体チロシンキナーゼである。c-Met遺伝子は170 kDのタンパク質へと翻訳され、これが140 kDのβ膜貫通サブユニットと50 kDのグリコシル化細胞外αサブユニットとから構成される細胞表面受容体へとプロセッシングされる。

10

【0005】

c-Metにおける突然変異、c-Met及び／又はHGF/SFの過剰発現、同じ細胞によるc-Met及びHGF/SFの発現、並びに過剰発現及び／又は異常なc-Metシグナル伝達が様々なヒト固形腫瘍に見られ、血管新生、腫瘍発生、浸潤及び転移に関わると考えられる。

【0006】

無制御のc-Met活性化を有する細胞株は例えば、高度に浸潤性かつ転移性である。正常細胞とc-Met受容体を発現する形質転換細胞との顕著な違いは、腫瘍細胞におけるチロシンキナーゼドメインのリン酸化が多くの場合、リガンドの存在とは独立していることである。

20

【0007】

c-Met突然変異／変化が腫瘍及び癌を含む多数のヒト疾患、例えば遺伝性及び散发性ヒト乳頭状腎細胞癌、乳癌、大腸癌、胃癌、神経膠腫、卵巣癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、精巣癌、基底細胞癌、肝臓癌、肉腫、悪性胸膜中皮腫、黒色腫、多発性骨髄腫、骨肉腫、膵臓癌、前立腺癌、滑膜肉腫、甲状腺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）及び小細胞肺癌、膀胱の移行上皮癌、精巣癌、基底細胞癌、肝臓癌、並びに白血病、リンパ腫及び骨髄腫、例えば急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、急性未分化白血病（AUL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、前リンパ球性白血病（PML）、若年性骨髄単球性（myelomonocytic）白血病（JMML）、成人T細胞ALL、三血球系骨髄異形成を伴うAML（AML/TMDS）、混合系統白血病（MLL）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性障害（MPD）、多発性骨髄腫（MM）、骨髄肉腫、非ホジキンリンパ腫及びホジキン病（ホジキンリンパ腫とも呼ばれる）において特定されている。

30

【0008】

様々なヒト癌の病因における異常なHGF/SF-Metシグナル伝達の役割のために、c-Met受容体チロシンキナーゼの阻害剤（inhibitors）は、c-Metが過剰発現していないか又は他の形で変化していないものを含む、Met活性が浸潤性／転移性の表現型に寄与する癌の治療において広範な用途を有する。c-Metの阻害剤はまた、血管新生を阻害するため、関節リウマチ、網膜症等の新たな血管系の形成と関連する疾患の治療において有用性を有すると考えられる。

40

【0009】

c-Metの過剰発現は、例えば乳癌、非小細胞肺癌、膵臓内分泌新生物、前立腺癌、食道腺癌、大腸癌、唾液腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫及び子宮内膜癌等の或る特定の疾患の予後の潜在的に有用な予測因子とも考えられる。

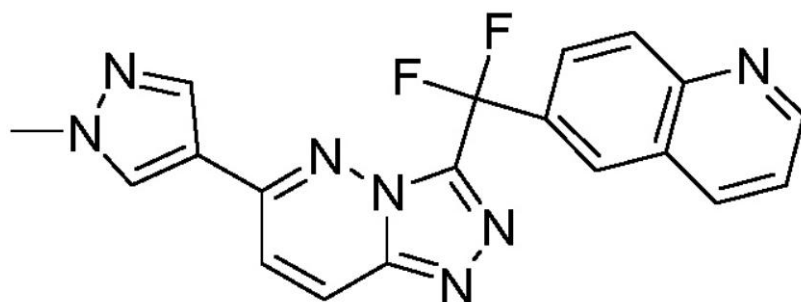
【0010】

多くの戦略がヒト腫瘍における異常なMetシグナル伝達を軽減するために考案されている。これらの戦略の一部はHGF拮抗薬及び小分子阻害剤の使用を伴う。

【0011】

以下の構造：

【化 1】



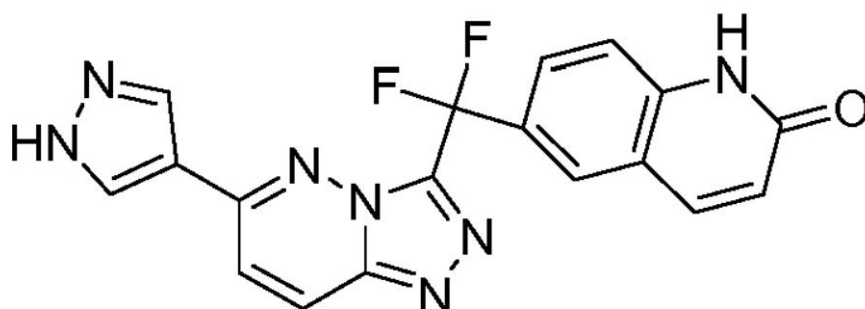
10

を有する強力かつ選択的なc-Met阻害剤（以下、化合物Aと称される）の安全性、薬物動態、薬力学及び初期有効性が第1相ヒト初回投与（first-in-human）試験において調査された。これにより予期せぬ腎毒性が検出された。これらのデータは、ラット及びイヌにおける無毒性（clean toxicity）プロファイルを示す前臨床試験とは矛盾している。広範囲に及ぶ付加的な前臨床実験が腎臓に対する作用の性質を理解するために行われた。代謝データからウサギが毒性検査用の（toxicology）種として好適であるという方向性が示された。ウサギにおける毒性研究から化合物Aが腎機能に影響を及ぼすことが示され、組織学的分析から結晶形成、結果として腎臓における変性及び炎症性の変化が明らかとなった。更なる調査により、尿細管における結晶形成により腎臓損傷を引き起こすアルデヒドオキシダーゼ依存性の種特異的な不溶性代謝産物の生成が示唆された。以下の代謝産物が結晶を形成することが見出されている：

20

代謝産物1：

【化 2】



30

6-{ジフルオロ[6-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル]メチル}キノリン-2(1H)-オン。

代謝産物2：

【化 3】



40

6-{ジフルオロ[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル]メチル}キノリン-2(1H)-オン。

50

代謝産物2の溶解性：

pH 4.84では0.001 mg/mlの溶解性、

pH 7.33では0.002 mg/mlの溶解性。

【0012】

腎毒性を回避するために実行可能な戦略が特定されていないことから、化合物Aの更なる臨床開発は断念された。

【発明の概要】

【0013】

本発明はタンパク質チロシンキナーゼモジュレーター、特にc-Metの阻害剤としての新規のトリアゾロピリダジン、並びに細胞又は対象におけるc-Metのキナーゼ活性を低減又は阻害し、細胞又は対象におけるc-Met発現をモジュレートするためのかかる化合物の使用、並びに対象において細胞増殖性障害及び／又はc-Metに関連する障害を予防又は治療するためのかかる化合物の使用を提供する。本発明は特に、細胞増殖性障害及び／又はc-Metに関連する障害の治療に使用するための薬剤として使用される上記化合物に関する。本発明は癌、細胞増殖性障害及び／又はc-Metに関連する障害の予防若しくは治療、特に治療に使用される上記化合物、又は癌、細胞増殖性障害及び／又はc-Metに関連する障害の予防若しくは治療、特に治療のための薬剤の製造への上記化合物の使用に関する。

【0014】

本発明は、本発明の化合物と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物にも関する。本発明の別の態様は、本発明の化合物と薬学的に許容可能な担体とを混合することによって調製される医薬組成物である。

【0015】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の発明を実施するための形態及び特許請求の範囲から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1-1】A) EBC-1のウェスタンブロット；B) EBC-1細胞中のアクチンに対して正規化したpMetタンパク質レベル；C) Snu-5 Bのウェスタンブロット；D) Snu-5細胞中のアクチンに対して正規化したpMetタンパク質レベルを示す図である。

【図1-2】同上

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明は、以下の式(I)：

【化4】



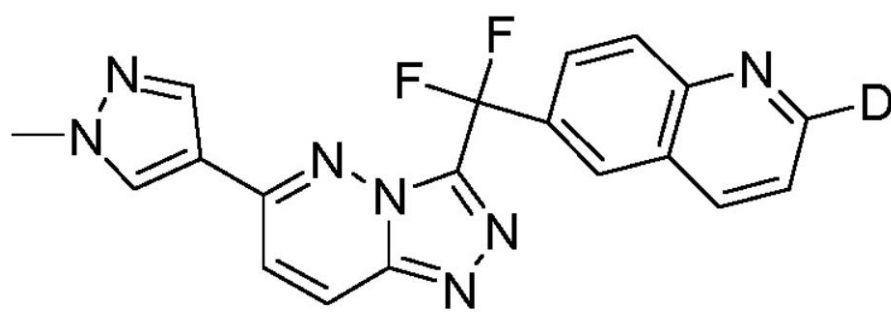
(I)

(式中、Dは重水素を表す)の化合物、並びにそのN-オキシド、薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物に関する。

【0018】

一態様では、本発明は以下の式(I)：

【化 5】



(I)

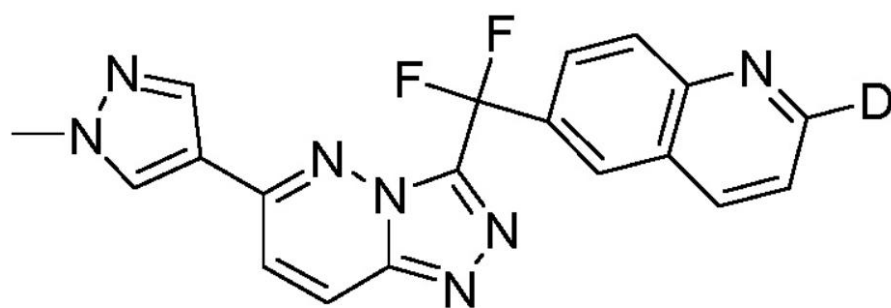
10

（式中、Dは重水素を表す）の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物に関する。

【0019】

一態様では、本発明は以下の式（I）：

【化 6】



(I)

20

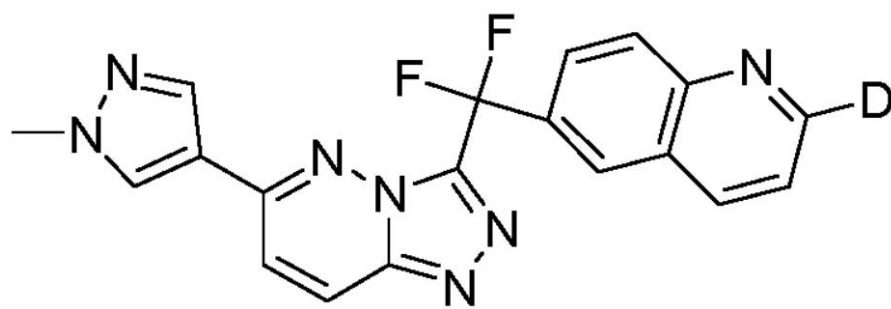
30

（式中、Dは重水素を表す）の化合物及びその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0020】

一態様では、本発明は以下の式（I）：

【化 7】



(I)

40

（式中、Dは重水素を表す）の化合物に関する。

【0021】

天然同位体存在度の幾らかの変動が、合成に使用される化学物質の起源に応じて合成化合物中に見られることが確認される。このため、化合物Aの調製物は少量の重水素を本質

50

的に含有する。かかる天然に存在する重水素の濃度は低く（天然存在度は0.015 %である）、本発明の化合物の重水素の含量と比較して軽微である。

【0022】

本発明の化合物はかかる天然に存在する微量形態とは区別され、ここで「化合物」という用語は本発明で使用される場合、重水素の存在度が天然存在度（0.015 %）よりもはるかに高い、例えば少なくとも1000倍高い（15 %）、物質の組成物を指す。

【0023】

本発明の一態様では、式（I）の化合物はキノリンの2位（D）の重水素含量が少なくとも50 %（少なくとも1：1のD/H比）、少なくとも60 %、少なくとも70 %、少なくとも80 %、少なくとも90%、少なくとも91 %、少なくとも92 %、少なくとも93 %、少なくとも94 %、少なくとも95%、少なくとも96 %、少なくとも97 %、少なくとも98 %、少なくとも99 %である。好ましくは、キノリンの2位（D）の重水素含量は少なくとも93%、より好ましくはキノリンの2位（D）の重水素含量は少なくとも97 %又は98 %である。

10

【0024】

位置が「H」若しくは「水素」と具体的に指定されるか、又はその化学的表現が水素を含む場合、その天然存在度の同位体組成で水素を有することが理解される。

【0025】

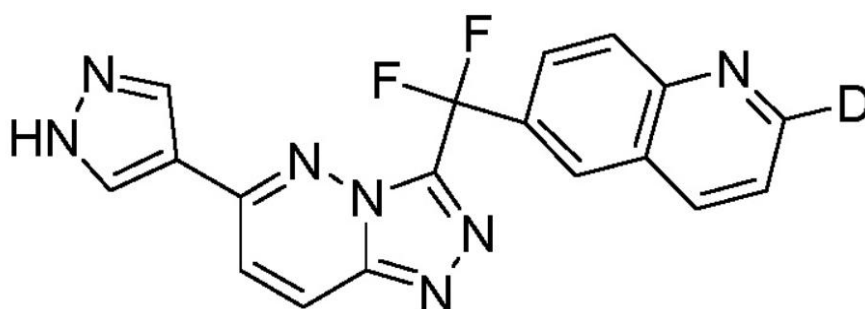
本式（I）の化合物により不溶性／溶解性の低いアルデヒドオキシダーゼ媒介代謝産物の形成が下方調節されることが見出された。これにより腎毒性が減少し得る。

【0026】

さらに、化合物Aの代謝と比較して本式（I）の化合物の代謝スイッチが存在することが見出された（CYP450媒介代謝産物形成の上方調節）。本式（I）の化合物の場合、化合物Aの投与時に以下の構造：

20

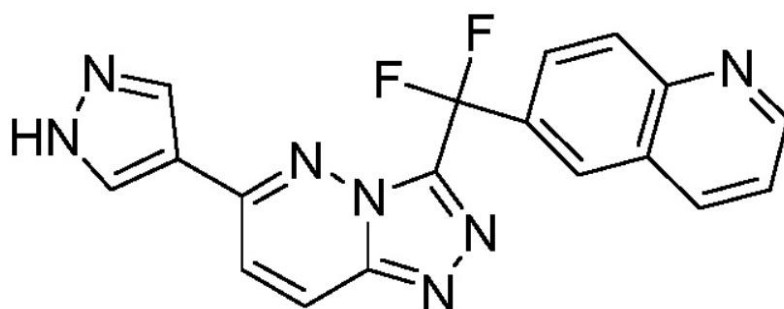
【化8】



30

を有するN-デスメチル代謝産物（活性代謝産物）が、以下の構造：

【化9】



40

を有するN-デスメチル代謝産物の形成と比較してより多く形成される。これにより式（I）の化合物の治療有効用量を化合物Aと比較して低下させることができる。

【0027】

さらに、式（I）の化合物がOCT2細胞において¹⁴C-メトホルミン取込みの阻害も示すことが見出された。

【0028】

50

以下で使用される場合、「式 (I) の化合物」(単数及び複数) という用語はそのN-オキシド、薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物も含むことを意図するものである。

【0029】

薬学的に許容可能な塩

本発明の化合物は薬学的に許容可能な塩、特に薬学的に許容可能な酸付加塩の形態でも存在し得る。

【0030】

薬剤への使用については、本発明の化合物の塩は非毒性の「薬学的に許容可能な塩」を指す。FDAにより認可される薬学的に許容可能な塩の形態 (International J. Pharm. 1986, 33, 201-217、J. Pharm. Sci., 1977, Jan, 66(1), p1を参照) には、薬学的に許容可能な酸性／アニオン性又は塩基性／カチオン性塩が含まれる。

10

【0031】

薬学的に許容可能な酸付加塩としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩 (estolate)、エシル酸塩、フマル酸塩、グリセプト酸塩 (glyceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩 (mucate)、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩及びトリエチオジドが挙げられるが、これらに限定されない。また、有機酸又は無機酸としては、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、リン酸、プロピオン酸、グリコール酸、メタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、シュウ酸、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サッカリン酸又はトリフルオロ酢酸が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容可能な塩には、その立体異性体形態 (stereochemically isomeric forms) も含まれる。

20

【0032】

立体異性体形態

式 (I) の化合物が、特に塩の場合、その構造中に1つ又は複数の不斉炭素原子を有し得ることが当業者には認識される。本発明の範囲内に化合物の単一鏡像異性体形態、ラセミ混合物、及び鏡像異性体過剰率が見られる鏡像異性体の混合物が含まれることが意図される。

30

【0033】

「単一鏡像異性体」という用語は本明細書で使用される場合、式 (I) の化合物が有する可能性がある考え得るホモキラル形態の全てを規定する。

【0034】

立体化学的に純粋な異性体形態は、当該技術分野で既知の原理を適用することによって得ることができる。ジアステレオ異性体は分別結晶及びクロマトグラフィー法等の物理的分離法によって分離することができ、鏡像異性体は光学活性酸若しくは塩基を用いたジアステレオマー塩の選択的結晶化、又はキラルクロマトグラフィーによって互いに分離することができる。純粋な立体異性体は適切な立体化学的に純粋な出発物質から合成的に、又は立体選択的反応を用いて調製することもできる。

40

【0035】

「異性体」という用語は同じ組成及び分子量を有するが、物理的及び／又は化学的特性が異なる化合物を指す。かかる物質は同じ数及び種類の原子を有するが、構造が異なる。構造の違いは構成 (幾何異性体) 又は偏光面を回転する能力 (鏡像異性体) に見ることができる。

【0036】

50

「立体異性体」という用語は、空間内のそれらの原子の配置が異なる同一の構成の異性体を指す。鏡像異性体及びジアステレオマーは、非対称に置換された炭素原子が不斉中心として働く立体異性体である。

【0037】

「キラル」という用語は、分子をその鏡像に重ね合わせることを不可能にする分子の構造的特徴を指す。

【0038】

「鏡像異性体」という用語は、互いに鏡像であり、重ね合わせることができない分子種の対の一方を指す。

【0039】

「ジアステレオマー」という用語は鏡像でない立体異性体を指す。

【0040】

記号「R」及び「S」は、キラル炭素原子（複数の場合もある）の周囲の置換基の立体配置を表す。

【0041】

「ラセミ体」又は「ラセミ混合物」という用語は、組成物が光学活性を欠く、等モル量の2つの鏡像異性体種から構成される組成物を指す。

【0042】

「ホモキラル」という用語は鏡像異性体的に純粋な状態を指す。

【0043】

「光学活性」という用語は、ホモキラル分子又はキラル分子の非ラセミ混合物が偏光面を回転する程度を指す。

【0044】

「幾何異性体」という用語は炭素炭素二重結合、シクロアルキル環又は架橋二環系に対する置換基原子の配向が異なる異性体を指す。炭素炭素二重結合の両側の置換基原子（H以外）は、E配置又はZ配置であり得る。「E」（反対側の）配置では、置換基は炭素炭素二重結合に対して反対側にあり、「Z」（同じ側の）配置では、置換基は炭素炭素二重結合に対して同じ側に配向する。炭素環に付着した置換基原子（H以外）はcis配置又はtrans配置であり得る。「cis」配置では、置換基は環平面に対して同じ側にあり、「trans」配置では、置換基は環平面に対して反対側にある。「cis」種及び「trans」種の混合物を有する化合物は「cis/trans」と呼ばれる。

【0045】

本発明の化合物の調製に使用される様々な置換基の立体異性体、幾何異性体及びそれらの混合物は市販されているか、市販の出発物質から合成的に調製することができるか、又は異性体混合物として調製した後、当業者に既知の技法を用いて分割異性体として得ることができることを理解されたい。

【0046】

異性体の記述子「R」、「S」、「E」、「Z」、「cis」及び「trans」は本明細書に記載される場合、コア分子に対する原子配置（複数の場合もある）を示すために使用され、文献中に規定されるように使用されることを意図する（IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30）。

【0047】

本発明の化合物は、異性体特異的合成によって個々の異性体として調製するか、又は異性体混合物から分割することができる。従来の分割法としては、光学活性塩を用いて異性体対の各異性体の遊離塩基を形成すること（続いて分別結晶及び遊離塩基の再生を行う）、異性体対の各々の異性体のエステル若しくはアミドを形成すること（続いてクロマトグラフィー分離及びキラル補助基の除去を行う）、又は分取TLC（薄層クロマトグラフィー）若しくはキラルHPLC（高性能／高圧液体クロマトグラフィー）カラムを用いて出発物質若しくは最終生成物の異性体混合物を分割することが挙げられる。

【0048】

10

20

30

40

50

多形及び溶媒和物

さらに、本発明の化合物は1つ若しくは複数の多形結晶形態を有するか、又は非晶質であり得る。そのように、これらの形態は本発明の範囲に含まれることが意図される。加えて、化合物は例えば水（すなわち水和物）又は通常の有機溶媒（例えばアルコール）とともに溶媒和物を形成し得る。本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物と1つ又は複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は様々な程度のイオン結合及び共有結合（水素結合を含む）を伴う。或る特定の例では、例えば1つ又は複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子内に組み込まれる場合に、溶媒和物は単離することが可能である。「溶媒和物」という用語は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含することを意図したものである。好適な溶媒和物の非限定的な例としては、エタノレート、メタノレート等が挙げられる。本発明の範囲内には本発明の化合物の溶媒和物が含まれることが意図される。本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩及びN-オキシドも溶媒和物を形成し得る。本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩及びN-オキシドの溶媒和物も本発明の範囲内に含まれる。

10

【0049】

このため、本発明の治療又は予防の方法において、「投与する」という用語は本明細書に記載される症候群、障害又は疾患を本発明の化合物又はその溶媒和物を用いて治療、改善又は予防する手段を包含するものとし、これらは具体的に開示されなくとも本発明の範囲内に明らかに含まれる。

20

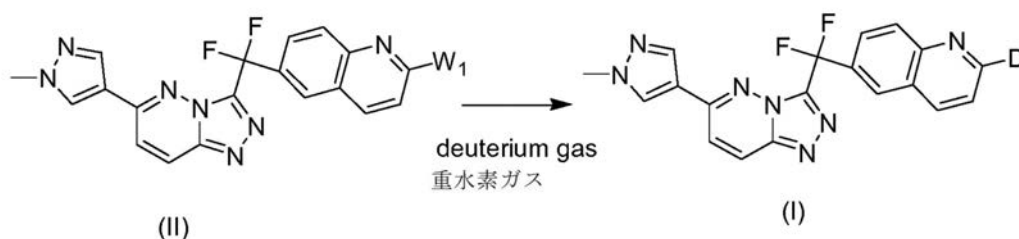
【0050】

本発明の化合物の調製

式（I）の化合物は、重水素ガスの存在下、かつ好適な触媒、例えばパラジウム触媒、例えばパラジウム炭素10 %（10 % Pd/C）又はPt触媒等（パラジウム触媒、特にパラジウム炭素が好ましい）、好適な溶媒又は溶媒混合物、例えばメタノール、重水素化メタノール（d1-MeOD、d4-MeOD）、テトラヒドロフラン、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、又はそれらの混合物、例えばテトラヒドロフランとメタノールとの混合物若しくはテトラヒドロフランと重水素化メタノールとの混合物（後者が好ましい）、及び好適な塩基、例えばトリエチルアミン又は炭酸ナトリウム（ Na_2CO_3 ）（後者が好ましい）の存在下での式（II）の中間体（式中、 W_1 はクロロ、ブロモ又はヨードを表し、ヨードが好ましい）の還元的重水素化によって調製することができる。微量の水が水素源として作用する可能性があるため、触媒は乾燥させるのが好ましい。付加的に、触媒は触媒に結合した水素を除去するために重水素ガスで事前重水素化するのが好ましい。付加的に、触媒は触媒に結合した水素を除去するために洗浄するのが好ましい。溶媒混合物中の重水素化メタノールとテトラヒドロフランとのv：v比は好ましくは1：9～1：2の範囲、好ましくは1：4である。

30

【化10】

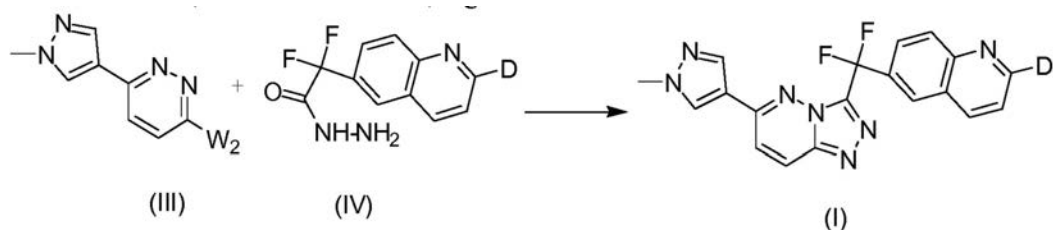


40

【0051】

式（I）の化合物は、式（III）の中間体（式中、 W_2 は例えばハロ、例えばクロロ等の好適な脱離基を表す）と式（IV）の中間体とを、アルコール、例えばn-ブタノール等の好適な溶媒の存在下で反応させることによって調製することができる。

【化 1 1】



【0052】

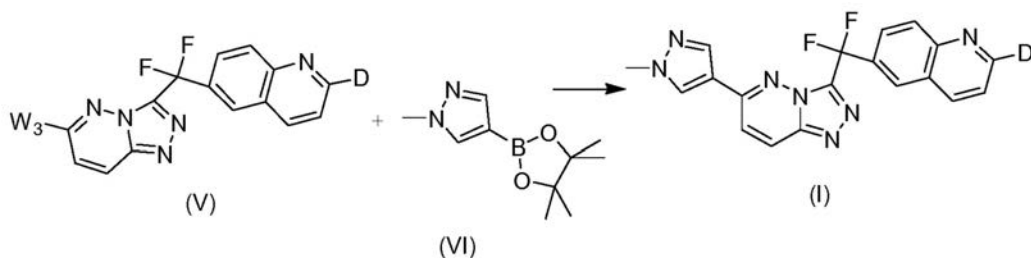
10

式 (III) の中間体の合成については、国際公開第2007/075567号（引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい。

【0053】

式 (I) の化合物は、式 (V) の中間体（式中、 W_3 は例えばハロ、例えばクロロ等の好適な脱離基を表す）と式 (VI) の中間体とを、例えば Pd_2dba_3 等の好適な触媒、例えば $P(tBu)_3BF_4$ 等の好適なリガンド、例えば Na_2CO_3 等の好適な塩基、及び例えばジオキサン等の好適な溶媒の存在下で反応させることによって調製することができる。

【化 1 2】



20

【0054】

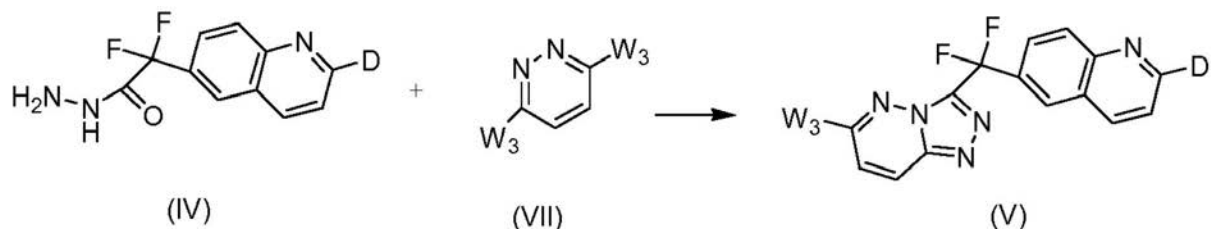
式 (VI) の中間体の合成については、国際公開第2007/075567号（引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい。

【0055】

30

式 (V) の中間体は、式 (IV) の中間体と式 (VII) の中間体（式中、 W_3 は上記で規定される通りである）とを、例えばアルコール、例えばn-ブタノール等の好適な溶媒中で反応させることによって調製することができる。

【化 1 3】



40

【0056】

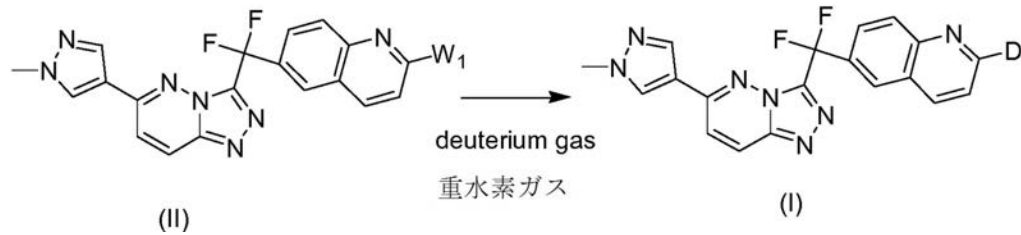
式 (VII) の中間体の合成については、国際公開第2007/075567号（引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい。

【0057】

本発明の一実施形態は、式 (I) の化合物を調製する方法であって、

a) 重水素ガスの存在下、かつ好適な触媒、好適な溶媒又は溶媒混合物、及び好適な塩基の存在下での式 (II) の中間体（式中、 W_1 はクロロ、ブロモ又はヨードを表す）の還元的重水素化、

【化 1 4】

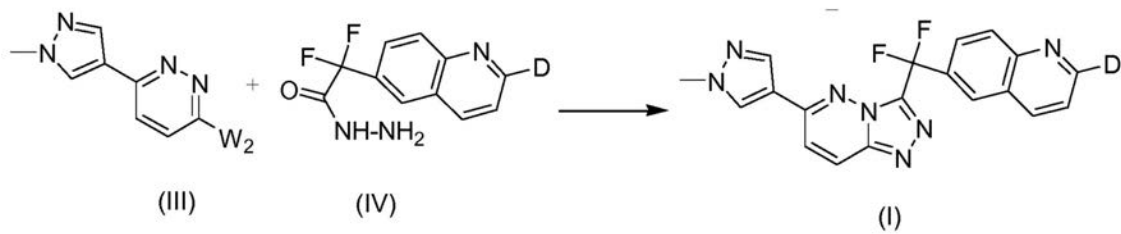


(式中、Dは重水素を表す)、

b) 式 (III) の中間体 (式中、 W_2 は好適な脱離基を表す) と式 (IV) の中間体 (式中、Dは重水素を表す) とを、好適な溶媒の存在下で反応させること、

10

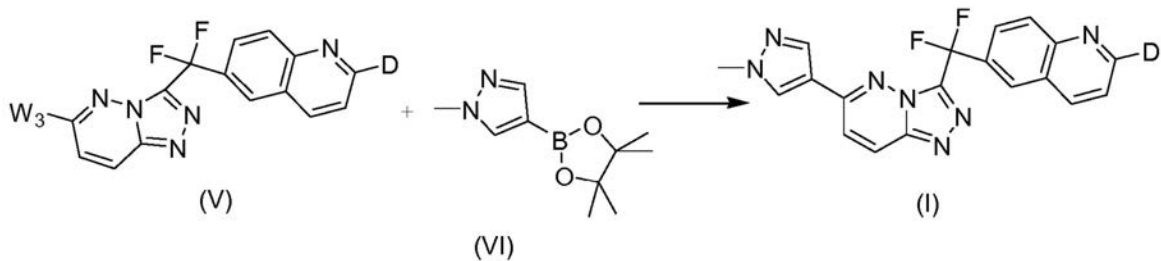
【化 1 5】



20

c) 式 (V) の中間体 (式中、 W_3 は好適な脱離基を表し、Dは重水素を表す) と式 (VI) の中間体とを、好適な触媒、好適な塩基及び好適な溶媒の存在下で反応させること、

【化 1 6】



30

又は所望に応じて、式 (I) の化合物を酸処理によって治療的に活性な非毒性の酸付加塩へと変換すること、若しくは反対に、酸付加塩形態をアルカリ処理によって遊離塩基へと変換すること、若しくは所望に応じて、その溶媒和物又はN-オキシド形態を調製すること、

を特徴とする、方法に関する。

【0058】

個々の化合物の合成の例を下記に示す。

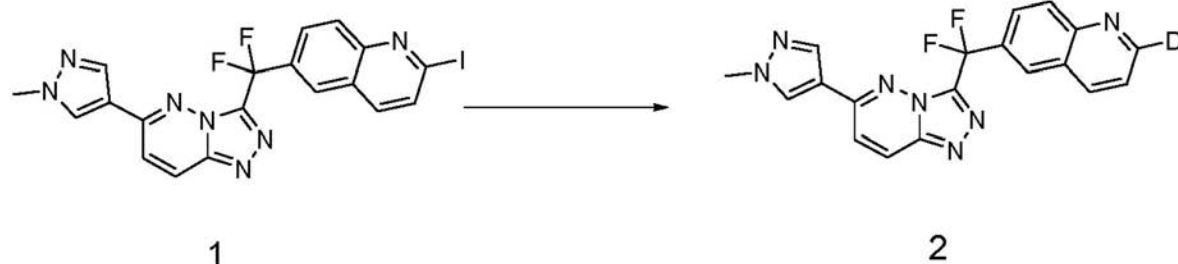
【実施例】

【0059】

実施例1

40

【化 17】



10

a) 触媒の乾燥：触媒10 % Pd/C (Escat 1931、BASF) を使用前に乾燥させた。以下の条件を適用した。

キャビネット乾燥機、85℃／100 mbar未満／24時間の適用、続いて85℃／1 mbar未満／24時間の適用

ガラスビーカーに塗布した湿式触媒（充填高さ5 mm未満、容器をティッシュで覆う）

【0060】

b) 触媒の事前重水素化：19.3 gの乾燥触媒（10 % Pd/C、Escat 1931、BASF）、40.6gの炭酸ナトリウム（2当量、0.384 mol、Aldrich 71347）、1.6 lのテトラヒドロフラン（THF）（Aldrich 87371）及び200 mlのd1-メタノール（Aldrich151939）の入った振盪フラスコ（6 L容、ガラス）を窒素でフラッシュした。振盪フラスコを密封し、3サイクルの重水素／真空でパージし、最後に重水素雰囲気下（1.05 bar、絶対）に置いた。振盪機を始動させ、触媒を25℃で1時間事前重水素化した。

20

【0061】

重水素雰囲気を窒素に置き換えることによって事前重水素化を停止させた。最後に、溶媒をデカンテーションによって除去した。

【0062】

c) 還元的重水素化手順：1.6 lのTHF（Aldrich87371）及び390 mlのd1-メタノール（Aldrich 151939）中の96.5 gの出発物質1（0.192 mol）のスラリーを、事前重水素化触媒／添加剤混合物に添加した。振盪フラスコを密封し、3サイクルの重水素／真空でパージし、最後に重水素雰囲気下（1.05 bar）に置いた。振盪機を始動させ、重水素の取込みをモニタリングした（最初の1時間の反応時間中、重水素取込みは非常に低レベルであった）。

30

【0063】

24時間の反応時間の後、重水素雰囲気を窒素に置き換えることによって重水素化を中断した。分析サンプルを取り、HPLCによって分析した。HPLC分析によると、出発物質は完全に変換されていた。

【0064】

反応混合物を1 lのジクロロメタン（DCM）で希釈し、触媒を濾別し、濾過ケーキを500 mlのDCMで洗浄した。所望の生成物2を単離するために、溶媒を45℃／真空での蒸発によって除去した。およそ100 gの粗生成物が黄色の固体として単離された（依然として無機塩を含有する）。

40

【0065】

液液抽出：粗生成物を1.6 lのDCM／1 lの1 M NaOHに取り、分液漏斗に移した。混合後に2つの層が分離され、有機層を1 lの脱イオン水で洗浄した。全ての水層を1 lのDCMで再度抽出した。2つのDCM層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、最後に溶媒を蒸発（45℃／真空）によって除去した。

【0066】

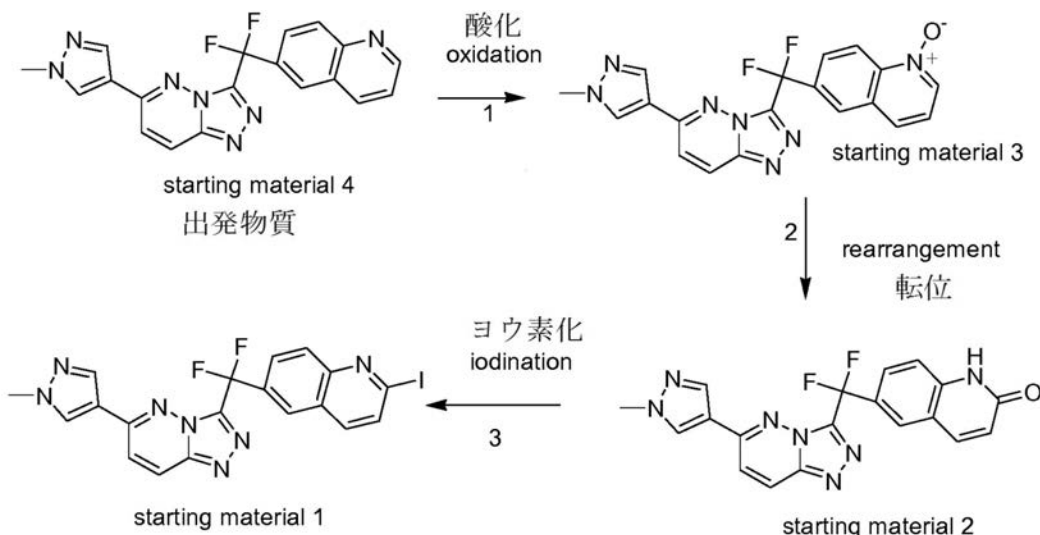
65.4 gの生成物2（式（I）の化合物）をオフホワイト色の固体として単離した。HPLC分析によると、物質の純度は97 %であった。¹H-NMR分析に基づく、キノリン部分の2位の重水素含量は98.6 %であった。

【0067】

50

出発物質1を下記反応スキームに従って調製した：

【化18】



10

20

30

40

50

工程1：好適な酸化試薬、例えばmCPBA（メタクロロ過安息香酸）等、及び好適な溶媒、例えばジクロロメタン等の存在下。反応を室温で行った。

工程2：TosCl（塩化トシル；4-メチルベンゼンスルホニルクロリド）、好適な塩基、例えばNaOAc（酢酸ナトリウム）等、及び好適な溶媒、例えばジクロロメタン等の存在下、続くLiOH、及び好適な溶媒、例えばアルコール、例えばメタノール等の存在下での反応。

工程3：NaI、 $(CF_3SO_2)_2O$ （トリフリック（triflic）無水物；トリフルオロメタンスルホン酸無水物）の存在下、好適な溶媒、例えばアセトニトリル及びピリジン等の存在下。

【0068】

出発物質3の合成

出発物質4（400 g）（化合物A；国際公開第2007/075567号）、mCBA（メタクロロ過安息香酸）（1.2当量）及びジクロロメタン（10 V）（1 Vは出発物質1 kg当たり1リットルである）を室温で17時間混合した。混合物を飽和 Na_2CO_3 水溶液でpHが8超となるまで中和した。混合物を0.5時間攪拌した。混合物を濾過し、固体を水でpHが約7となるまで洗浄した。固体を真空下、室温で乾燥させた。収率：410 gの出発物質3。

【0069】

出発物質2の合成

出発物質3（410 g）、TosCl（塩化トシル；4-メチルベンゼンスルホニルクロリド）（2当量）及びジクロロメタン（20 V）（1 Vは出発物質1 kg当たり1リットルである）を混合した。NaOAc（4当量）を添加し、混合物を2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。メタノールを添加した（20 V）。混合物を攪拌した。LiOH $\cdot$ H₂Oを添加し（5当量）、混合物を室温で17時間攪拌した。混合物を濃縮して16 Vのメタノールを除去し、20 Vの水を添加した。混合物を濃HClでpHが約6となるまで中和した。混合物を0.5時間攪拌し、濾過した。固体を真空下、50℃で乾燥させた。固体を水（10 V）で0.5時間スラリー化した。混合物を濾過した。固体を真空下、50℃で乾燥させた。スラリー化工程及び乾燥工程を再度繰り返した。収率：375 gの出発物質2。

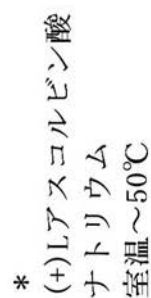
【0070】

出発物質1の合成

出発物質2（190 g）、ピリジン（1当量）及びアセトニトリル（10当量）を混合し、混合物を0℃未満に冷却した。 $(CF_3SO_2)_2O$ （4当量）をゆっくりと滴加し、5℃を超えないように反応温度を制御した。添加後に混合物を20℃に加熱し、1時間攪拌した。反応混合物を0℃未満に冷却した。 $(CF_3SO_2)_2O$ （1当量）を滴加した。NaI（7 V）（1 Vは出発物質1 kg当たり1リットルである）をゆっくりと添加し、5℃を超えないように反応温度を制御した。添加後に反応混合物を50℃に加熱し、50℃で17時間攪拌した。酢酸エチルを添加し、混合物を水、10 % $Na_2S_2O_3$ 溶液、ブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、

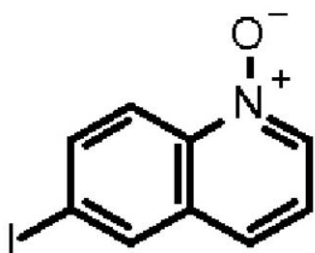
【 0 0 7 1 】

【化 1 9】



中間体1の合成：

【化 2 0】



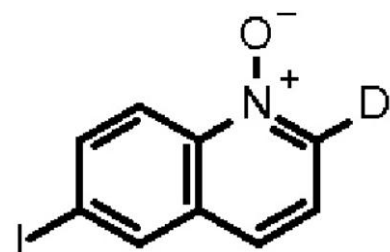
10

3-クロロ過安息香酸 (13.5 g、78.4mmol) を、 CHCl_3 (300 mL) 中の6-ヨードキノリン (CAS 13327-31-6) (10 g、39.2 mmol) に室温で少しずつ (portionwise) 添加した。反応混合物を2日間攪拌した後、10 % K_2CO_3 水溶液に注ぎ入れた。有機層をジクロロメタン (DCM) で抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、蒸発乾固して、10.5 g の中間体1を得た (99 %)。

【0 0 7 3】

中間体2の合成：

【化 2 1】



20

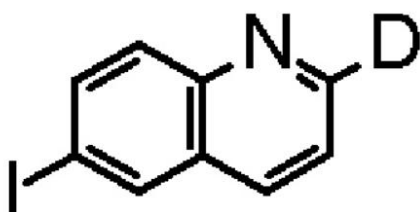
D_2O (100 mL) 中の中間体1 (5.2 g、19.2 mmol) 及び NaOD 溶液 (D_2O 中 40 %) (3.4 mL、48.4mmol) の混合物を、 100°C に2日間加熱した。混合物を室温に冷却した。 D_2O を添加し、沈殿物を濾過し、 D_2O で洗浄し、乾燥させて、4.9 g の中間体2を得た (96 %)。

30

【0 0 7 4】

中間体3の合成：

【化 2 2】



40

MeOH (メタノール) (130 mL) 中の中間体2 (4.8 g、17.64 mmol)、 $\text{HCOO}^-\text{NH}_4^+$ (6.68g、0.106 mol) 及びラネー-Ni (6.2 g、0.106 mol) の混合物を、 60°C に1.5時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、 D_2O に注ぎ入れ、 K_2CO_3 で塩基性化し、 EtOAc (酢酸エチル) で抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、蒸発乾固した。

【0 0 7 5】

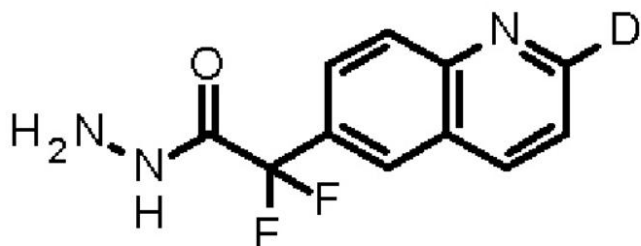
残渣 (4 g) をシリカゲルクロマトグラフィー (80 g の不規則 SiOH 35 μm ~ 40 μm 、移動相：100 % DCM から 95 % DCM 5 % CH_3OH 0.1 % NH_4OH への勾配 (gradient)) によって精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固して、2.9 g の中間体3を得た (83 %)。

【0 0 7 6】

50

中間体4の合成：

【化 2 3】



10

(+)-L-アスコルビン酸ナトリウム (2.32 g、11.7 mmol) を、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1.95 g、7.8 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO) (25 mL) 溶液に N_2 下、室温で添加し、混合物を2時間攪拌した。プロモジフルオロ酢酸エチル (0.55 mL、4.3 mmol) を添加し、反応混合物を1.5時間攪拌し、続いて中間体3 (1 g、3.9 mmol) を添加した。50℃で15時間加熱した後、混合物を10℃に冷却し、 $\text{NH}_2\text{-NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.76 mL、78.1 mmol) を添加した。 H_2O (12 mL) を滴加し (発熱)、混合物を室温で20分間攪拌した。 EtOAc を添加し、混合物を短い Celite (商標) パッドを通して濾過した。有機層を抽出し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、蒸発乾固した。

【0077】

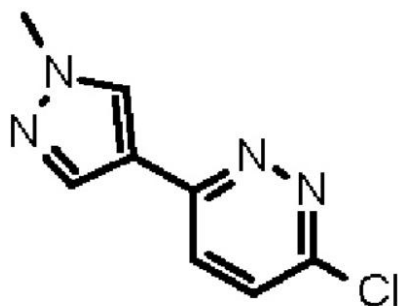
20

残渣 (1 g) をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g のシリカゲル 30 μm 、移動相：100 % DCM から 90 % DCM 10 % CH_3OH 0.1 % NH_4OH への勾配) によって精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固して、0.42 g の中間体4を得た (45 %)。

【0078】

中間体5の合成：

【化 2 4】



30

ジオキサン (18.4 mL) 中の3,6-ジクロロピリダジン (4.57 g、0.0031 mol)、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ボロン酸ピナコールエステル (3.82 g、0.0184 mol) の溶液及び2 M Na_2CO_3 溶液 (18.3 mL) を1分間攪拌した。 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.29 g、0.0018 mol) を添加し、溶液を80℃で15時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水に注ぎ入れた。 K_2CO_3 を添加し、混合物を短い Celite (商標) パッドを通して濾過した。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、蒸発乾固した。Celite (商標) を CH_2Cl_2 で洗浄し、濾液を乾燥させ (MgSO_4)、蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 から結晶化した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、1.5 g の中間体5の第1のバッチを得た (42 %)。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (30 g の SiOH 15 μm ~40 μm 、移動相： CH_2Cl_2 100 % から CH_2Cl_2 95 %/ CH_3OH 5 % への勾配) によって精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固して、1.58 g の中間体5の第2のバッチを得た (44 %)。

40

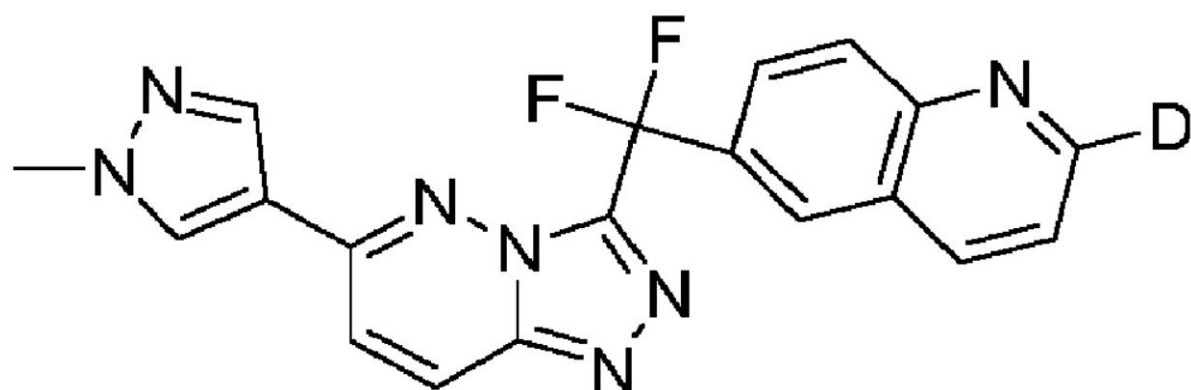
全収率 = 86 %

【0079】

式 (I) の化合物の合成：

50

【化 2 5】



10

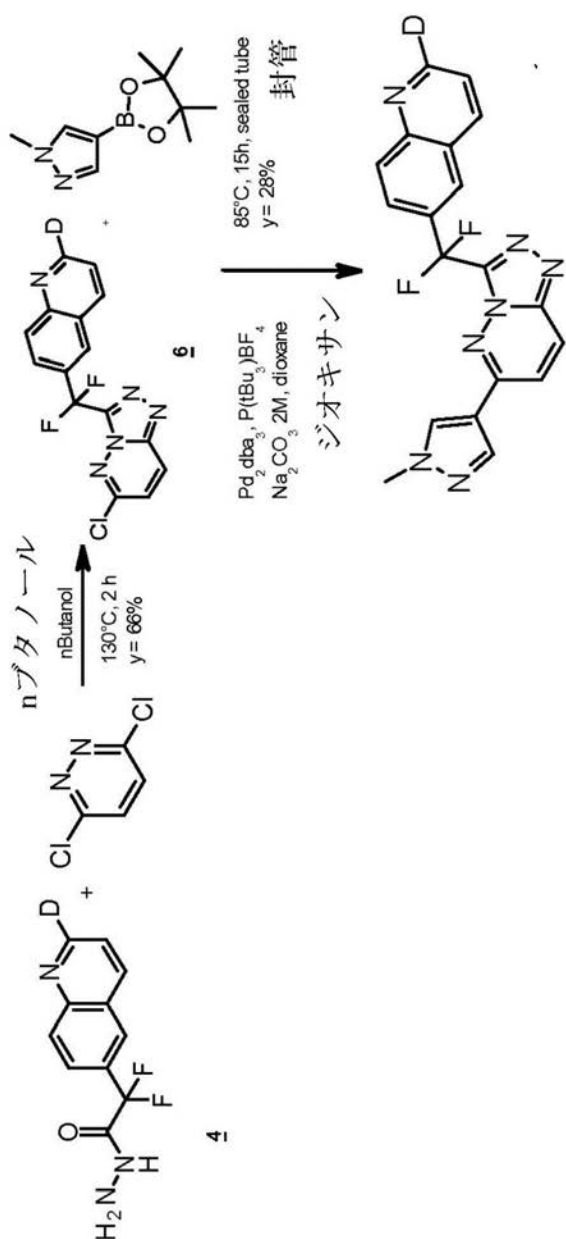
nブタノール（30 mL）中の中間体4（0.41 g、1.7 mmol）及び中間体5 [943541-20-6]（0.335g、1.7 mmol）の混合物を、125℃で15時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（40 gの不規則SiOH 35 μm～40 μm、移動相：100 % DCMから90 % DCM 10 % CH₃OH 0.1 % NH₄OHへの勾配）によって精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固した。残渣（0.41 g）をアキラルSFC（超臨界流体クロマトグラフィー）（固定相：2エチルピリジン6 μm 150×21.2 mm、移動相：85 % CO₂、15 % MeOH）によって精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固した。残渣（0.387g）をジイソプロピルエーテルから結晶化した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、0.315 gの式（I）の化合物を得た（48 %、キノリン部分の2位の重水素含量＝93 %～94 %）。M.P.＝20 1.6℃（DSC）。

20

【0080】

実施例3

【化 2 6】



10

20

30

【0081】

中間体6の合成：

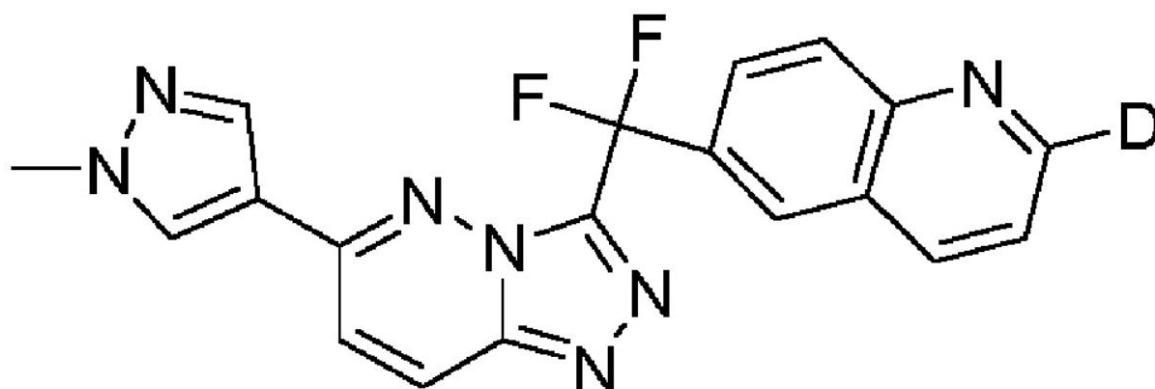
n-ブタノール (12 mL) 中の中間体4 (0.42 g、1.76 mmol) 及び3,6-ジクロロピリダジン (0.788 g、5.3 mmol) の混合物を、130°Cで2時間加熱した。混合物を室温に冷却し、蒸発乾固した。DCMを添加し、混合物を10 % K_2CO_3 水溶液とともに撹拌した。有機層を抽出し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、蒸発乾固した。残渣 (0.9 g) をシリカゲルクロマトグラフィー (40 gの不規則 SiOH 35 μm ~40 μm 、移動相：100 % DCMから95 % DCM 5 % CH_3OH 0.1 % NH_4OH への勾配) によって精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固して、0.385 gの中間体6を得た (66 %)。

40

【0082】

式 (I) の化合物の合成

【化 27】



10

封管内で、ジオキサン（4 mL）中の中間体6（183 mg、0.55 mmol）、（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ボロン酸ピナコールエステル（343mg、1.65 mmol）、 $P(tBu_3)BF_4$ （47.9 mg、0.165 mmol）の溶液及び2 M Na_2CO_3 水溶液（1.65 mL、3.3 mmol）を N_2 で10分間パージした。 Pd_2dba_3 （101 mg、0.11 mmol）を添加し、混合物を更に5分間パージした。混合物を85℃で15時間加熱し、室温に冷却した。（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ボロン酸ピナコールエステル（343 mg、1.65 mmol）、 $P(tBu_3)BF_4$ （47.9 mg、0.165 mmol）、 Pd_2dba_3 （101 mg、0.11 mmol）及び2M Na_2CO_3 水溶液（1.65 mL、3.3 mmol）を添加し、混合物を85℃で5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、 $H_2O+K_2CO_3$ に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、濾過し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（24 gの不規則 $SiOH$ 35 $\mu m \sim 40 \mu m$ 、移動相：100 % DCMから95 % DCM 5 % CH_3OH 0.1 % NH_4OH への勾配）によって精製した。純粋な画分を回収し、蒸発乾固して、58 mgの式（I）の化合物を得た（28%、キノリン部分の2位の重水素含量は93 %～94 %であった）。

20

【0083】

実施例1において重水素／水素含量を決定するために使用されるNMR法

機器 Bruker Avance 300

溶媒 $CDCl_3$

サンプル調製 0.7 mlの $CDCl_3$ 中10 mg～25 mg、濾過

プローブヘッド 5 mm QNP 1H/13

パルスプログラム zg30

スキャン回数 16又は254

温度 29℃

緩和時間 4.6秒

化学シフト 1H -NMR予測によると、8.84ppmの化学シフトが予想される（ChemOffice）。

積分及び予想化学シフトに基づいて、水素シグナルが8.9 ppm～9.0 ppmの範囲で対応位置に割り当てられた。

30

40

【0084】

実施例2及び実施例3において重水素／水素含量を決定するために使用されるNMR法

機器 Bruker Avance III 500

溶媒 DMSO又は $CDCl_3$

サンプル調製 0.7 mlの $CDCl_3$ 又はDMSO中約4 mg

プローブヘッド 5 mm TXI Z-GRD ($^1H/^{13}C/^{15}N$)

パルスプログラム zg30

スキャン回数 16

温度 22℃

緩和時間 1秒

50

化学シフト 積分及び化学シフトに基づいて9.02 ppmで測定される重水素／水素比。

【0085】

実施例1における生成物純度の決定のための分析HPLC法

機器 Agilent Chemstation 1100

カラム Agilent Eclipse Plus、C18 4.6×100 mm、3.5 μm

溶媒 A：水+0.1 % TFA；B：ACN+0.1 % TFA

勾配 10分で1 % Bから100 %、次いで100 % Bで2分間；ポストタイム (posttime)：2分

流量 1.0 ml/分

検出：UV (220 nm)

温度 30℃

サンプル濃度 1.0 mlのMeOH中0.5 mgの生成物

注入量 1.0 μL

ランタイム 14分

保持時間：生成物2 (式 (I) の化合物)：5.1分

【0086】

生物活性

以下の代表的なアッセイを行い、本発明の範囲内の化合物の生物活性を決定することができる。これらのアッセイは本発明を非限定的に説明するために与えられる。

【0087】

式 (I) の化合物によるMet増幅を保有し、Metシグナル伝達に依存する癌細胞の増殖の阻害

アラマーブルーを用いた増殖アッセイ

細胞を96ウェルプレート内で180 μlの成長培地に播種した。成長曲線試験に応じて、1ウェル当たりの細胞の量は各細胞株で異なるものとした。細胞を37℃、加湿5 % CO₂雰囲気インキュベーター内で一晚インキュベートした。翌日、化合物プレートを調製し、4 μlの化合物を196 μlの予め加温した培地に添加した。20 μlのこの培地を180 μlの細胞に添加した。化合物を37℃、加湿5 % CO₂雰囲気で添加した後、これを4日間インキュベートした。4日後に40 μlのアラマーブルー溶液を添加した。これを37℃、加湿5 % CO₂雰囲気で4時間インキュベートした (細胞株に応じて、これを成長曲線試験において異なる時間のインキュベーション前に試験した)。4時後に蛍光を励起530 nm、発光590nmで測定した。対照 (DMSO処理) の蛍光を100 %とみなし、化合物とともにインキュベートした細胞の蛍光を対照に対して%で算出した。そのようにして用量応答曲線を作成し、IC₅₀を算出することができた。

【0088】

使用される成長培地、細胞培養培地：

Snu-5培地については、

【0089】

【表1】

IMDM	500 ml
20% FCS	120 ml
2 mM L-Glutamine	6 ml
50 μg/ml Gentamycine	6 ml

2 mM L-グルタミン

50 μg/ml ゲンタマイシン (Gentamycine)

【0090】

EBC-1培地については、

【0091】

10

20

30

40

【表 2】

EMEM	500 ml
10% FCS	57 ml
2 mM L-Glutamine	5.7 ml
1% PenStrep	5.7 ml

2 mM L-グルタミン

【 0 0 9 2 】

結果：

【 0 0 9 3 】

【表 3】

化合物AのIC₅₀ (M) 式 (I) の化合物のIC₅₀ (M)

細胞株 Cell line	IC ₅₀ compound A [M]	IC ₅₀ compound of formula (I) [M]
SNU-5	1.38E-8	1.32E-8
EBC1	1.34E-08	1.2E-08

【 0 0 9 4 】

式 (I) の化合物によるMetのリン酸化の用量応答阻害

ウエスタンブロット

細胞株：EBC-1及びSun-5

サンプルをSDS-PAGEにかけた。その後、ゲルをI-Blot装置 (Invitrogen) にかけた。原理：電氣的にタンパク質がPDVF膜に転写された。

【 0 0 9 5 】

PDVF膜を初めにブロッキングバッファー (Odyssey Blocking buffer (PBS) ; Licor) を用いて室温で1時間ブロッキングした。ブロッキングの後、膜を一次抗体とともに4℃で一晩インキュベートした。翌日、ブロットをTBS-tween 0.1 %で5分間にわたって3回洗浄した。二次抗体をブロット上に室温で1時間置いた。インキュベーション後に、ブロットをTBS-tween 0.1 %で5分間にわたって3回洗浄した。ブロットをシグナルについてスキャンした。

【 0 0 9 6 】

使用した抗体：

一次抗体：

Cell Signaling technology #3077、抗pMet (Tyr1234/1235) ウサギmAb、1/2000

Cell Signaling technology #3127、抗Met (25H2) マウスmAb、1/1000

Sigma A1978、抗b-ActマウスmAb、1/30000

二次抗体：

Invitrogen #A21076、Alexa Fluor (商標) 680ヤギ抗ウサギIgG(H+L)、1/4000

Rockland #610-732-124、マウスIgG (H&L) 抗体IRDye800 (商標)、コンジュゲート、血清吸着済み (Pre-adsorbed)、1/4000

【 0 0 9 7 】

結果を図1に示す。

【 0 0 9 8 】

ニュージーランドホワイトウサギにおける化合物 (I)、化合物A及びそれらの代謝産物のinvivo薬物動態決定

雄性ニュージーランドウサギ (Cr1: KBL (NZW), Charles River, France) 及び雌性ニ

10

20

30

40

50

ュージーランドウサギ (NZW INRA A1077, Centre Lago) を使用した。1つの化合物 (式 (: formula) (I) の化合物及び化合物A) につき、1匹の雄性ウサギ及び2匹の雌性ウサギを平均体重 2.6 ± 0.2 kgで使用した。完全な血漿濃度時間プロファイルを個々の動物の各々から得た。標準食及び水道水は自由摂取させた。式 (I) の化合物及び化合物Aをどちらも、10% (w/v) SBE-B-CD (スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン) 研究グレード (Captisol) 溶液に最終濃度1 mg/mlで溶解した。化合物の溶解を容易にするためにHCl及びPVP K30を添加した。完全な溶解の後、NaOHを用いてpHを2.6/2.7とした。配合物は室温で保管し、光から保護し、調製日にLC-MS/MSにより定量的に分析した。配合物の安定性を投薬日に検査した。動物に、10mg/kgの最終用量が得られるように10 ml/kgで経口強制投薬した。投薬した個々の動物の各々から血液サンプルを経口投与の30分後、1時間後、2時間後、4時間後、7時間後及び24時間に採取した。血液を複数回のサンプリングにより外側耳静脈からMultivette (商標) 600 K3E管 (Sarstedt) に回収した。サンプルを即座に融氷上に置き、4℃で10分間のおよそ $1900 \times g$ での遠心分離により血漿を得た。全てのサンプルを日光から遮蔽し、分析前に-18℃以下で保管した。血漿サンプルを化合物 (I)、化合物A、代謝産物1、代謝産物2、N-デスメチル代謝産物3 (N-デスメチル代謝産物4の曲線上で算出された) 及びN-デスメチル代謝産物4について適格研究LC-MS/MS法を用いて分析した。本方法の主要分析性能 (直線性、定量化の上限及び下限、正確さ及び精度) を、血漿濃度とともに報告した。血漿の定量化の下限 (LL0Q) は全ての化合物について1.00 ng/mlとした。限定薬物動態分析をPhoenix (商標) Professional (Version 6.2.1) を用いて行った。lin/log補間を伴うlin/log台形公式を用いるノンコンパートメント (non-compartmental) 分析を全てのデータについて用いた。

【0099】

結果

雄性及び雌性ウサギにおける10 mg/kgの化合物 (I) の単回経口投与後の式 (I) の化合物及びその代謝産物の基本薬物動態パラメーター。化合物Aも検出された (不純物)。

【0100】

【表4】

式 (I) の化合物

N-デスメチル代謝産物3

	Compound of formula (I)	Compound A 化合物A	Metabolite 1 代謝産物1	Metabolite 2 代謝産物2	N- desmethyl metabolite 3
Cmax (ng/ml)	3570 $\pm$ 2316	27.6 $\pm$ 17.4	57.5 $\pm$ 34.2	39.8 $\pm$ 13.1	738 $\pm$ 447
Tmax (h)	0.5 $\pm$ 0.0	0.5 $\pm$ 0.0	2.3 $\pm$ 1.5	0.8 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.8
T1/2 (h)	ND*	2.1 $\pm$ 0.4	ND	ND	4.4 $\pm$ 1.9
AUC0-last (ng.h/ml)	8460 $\pm$ 6519	53.7 $\pm$ 40.6	ND	127 $\pm$ 65	2308 $\pm$ 392
AUC0-inf (ng.h/ml)	8567 $\pm$ 6437	62.3 $\pm$ 47.8	409 $\pm$ 7.0	152 $\pm$ 81	2356 $\pm$ 450
MRT** (h)	4.6 $\pm$ 1.0	3.24 $\pm$ 0.76	7.0 $\pm$ 0.7	3.8 $\pm$ 0.7	5.1 $\pm$ 0.3

*ND：未決定

**MRT：平均滞留時間 (時間)

【0101】

雄性及び雌性ウサギにおける10 mg/kgの化合物Aの単回経口投与後の化合物A及びその代謝産物の基本薬物動態パラメーター

【0102】

【表5】

N-デスメチル代謝産物4

	Compound A 化合物A	Metabolite 1 代謝産物1	Metabolite 2 代謝産物2	N- desmethyl metabolite 4
Cmax (ng/ml)	1830±1361	126±80	84.4±55.9	299±146
Tmax (h)	1.0±0.0	2.7±1.2	1.0±0.0	1.3±0.6
T1/2 (h)	ND*	ND	3.0±0.5	ND

10

【表6】

	Compound A	Metabolite 1	Metabolite 2	N- desmethyl metabolite 4
AUC0-last (ng.h/ml)	8187±5735	934±336	341±259	1494±193
AUC0-inf (ng.h/ml)	8222±5738	1054±421	439±331	1507±190
MRT (h)**	5.2±0.9	7.8±1.4	5.0±0.9	5.7±0.9

20

30

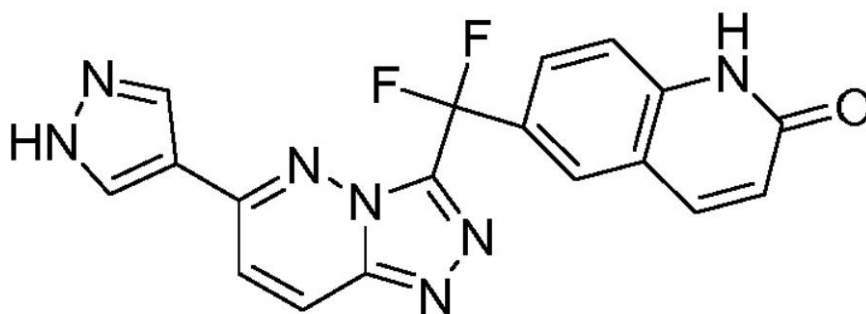
*ND：未決定

**MRT：平均滞留時間（時間）

【0103】

代謝産物1：

【化28】



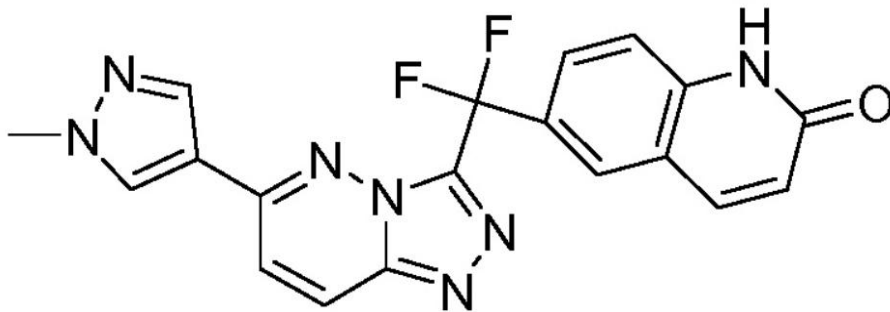
40

6-{ジフルオロ[6-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル]メチル}キノリン-2(1H)-オン

50

代謝産物2：

【化 2 9】

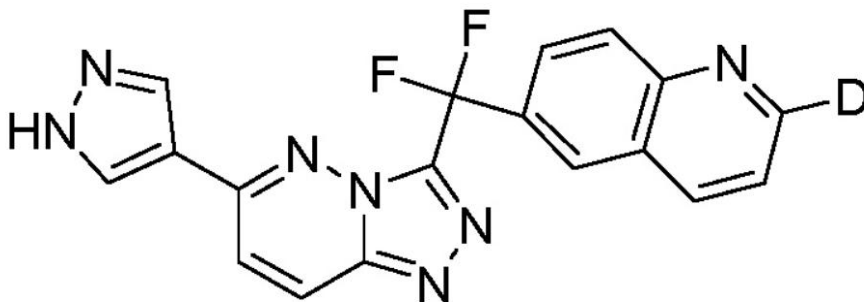


10

6-{ジフルオロ[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル]メチル}キノリン-2(1H)-オン

N-デスメチル代謝産物3：

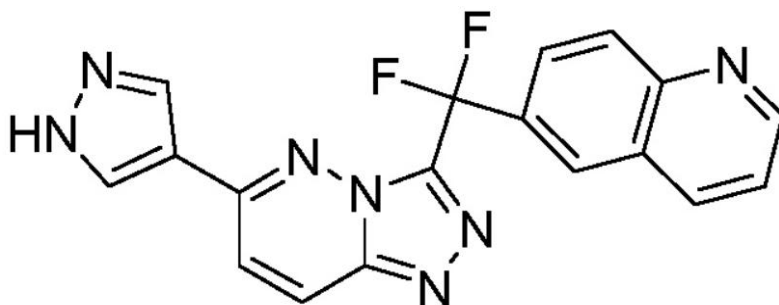
【化 3 0】



20

N-デスメチル代謝産物4：

【化 3 1】



40

6-{ジフルオロ[6-(1H-ピラゾール-4-イル)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル]メチル}キノリン

【0 1 0 4】

式 (I) の化合物によるOCT2 (SLC22A2) 輸送の阻害に対するin vitro研究

これを親チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞又はOCT2で安定にトランスフェクトしたCHO細胞を使用して試験した。¹⁴C-メトホルミンをOCT2基質として使用した。

【0 1 0 5】

親CHO細胞株及びOCT2で安定にトランスフェクトしたCHO細胞株は、Solvo Biotechnology (Hungary) から入手した。

【0 1 0 6】

50

CHO細胞を、「CHO培養培地」と更に称される0.03 mg/mL L-プロリン、1 % L-グルタミン、ペニシリン（50 U/mL～100 U/mL）、ストレプトマイシン（50 μg/mL～100 μg/mL）及び10 % (v/v) ウシ胎仔血清（foetal calf or bovine serum）（FCS）を添加したDMEM-F12（ダルベッコ変法イーグル培地）中で培養した。

【0107】

1. OCT2阻害試験

化合物の配合

必要に応じて、適当な化学及び放射活性濃度を得るために非放射標識化合物と放射標識化合物とを混合した。ストック溶液（200倍）を下記表に指定される溶媒を使用して調製した。適当な溶媒対照を含めた。試験項目並びに必要なとされる全ての参照及び阻害化合物を下記表に述べる。

【0108】

親CHO細胞株及びOCT2トランスフェクトCHO細胞株については、

【0109】

【表7】

Substrates 基質				阻害剤 Inhibitors				インキュベーション時間 (分) Incubation time (min)	細胞株 Cell lines
Identity	Solvent	Fold dilution	最終濃度 Final conc.	識別性 Identity	溶媒 Solvent	Fold dilution 希釈倍数	最終濃度 Final conc.(s)		
¹⁴ C-metformin ¹⁴ C-メトホルミン	HBSS ^{+/+} + 10 mM Hepes (pH 7.4)	1x	10 μM (10 kBq/mL)	Quinidine キニジン	DMSO	200x	0, 300 μM	1	Parent & OCT2 親及びOCT2
				Compound of formula (I) 式 (I) の化合物	DMSO	200x	0, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 μM	1	Parent & OCT2

【0110】

インキュベーション手順

T = -24時間

親CHO細胞及びCHO OCT2細胞をどちらも24ウェルプレート（1 mL/ウェル、400000細胞/ウェル）内でCHO培養培地に播種した。

【0111】

実験日

輸送実験を、pH 7.4の10 mM HEPESを添加したハanks平衡塩溶液^{+Ca, +Mg}（HBSS^{+/+}）中で行った。全ての培地を細胞に添加し、プレートを37℃に維持した。

【0112】

インキュベーションの前に、各ウェル内の細胞を1 mLのHBSS^{+/+} + 10 mM Hepes (pH 7.4) を用いて37℃で2回洗浄した。次に、参照基質及び阻害剤（又は阻害剤溶媒）を含有するインキュベーション培地を添加した（250 μL/ウェル）。

【0113】

用量投与時に（0分）、150 μLの投薬溶液を液体シンチレーション計測（LSC）による初期濃度の決定のために三連でサンプリングした。インキュベーション期間中、プレートを37℃に維持した。

【0114】

反応を停止させるために、1.5 mLの氷冷HBSS^{+/+}を各ウェルに添加し、液体を吸引した。再び各ウェルに2 mLの氷冷HBSS^{+/+}を添加し、プレートの角度を維持しながら吸引した。最後のウェルの吸引の後、全てのウェルを細胞に触れないよう注意しながら再び吸引した。

【0115】

細胞を溶解させるために、250 μ Lの哺乳動物タンパク質抽出試薬（M-PER）溶解バッファを各ウェルに添加し、プレートを少なくとも10分間振盪した（400 rpm）。LSCのために1ウェル当たり150 μ Lのサンプルを採取し、タンパク質分析のために1ウェル当たり25 μ Lのサンプルを採取した。タンパク質分析をビシンコニン酸（BCA）法に従って行った。

【0116】

データ分析

データを1分間の1 mgのタンパク質当たりの対照（溶媒対照＝DMSO）に対するパーセンテージとしてピコモル量で表す。Sigmaplotを用いてIC₅₀値を算出した。

【0117】

結果及び論考

¹⁴C-メトホルミン（OCT2基質）の取込みは、親細胞と比較してOCT2トランスフェクトCHO細胞においてはるかに高かった（7.39倍及び17.2倍）。この取込みは陽性対照阻害剤である300 μ Mキニジンによって阻害された（85.5%及び100 %）。これらのデータから、使用されるアッセイ条件がOCT2依存性輸送に対する試験化合物の阻害効果の研究に効率的に働くことが示される。

【0118】

式（I）の化合物は、 0.67 ± 0.02 μ MのIC₅₀でOCT2細胞において¹⁴C-メトホルミン取込みの阻害を示した。

【0119】

細胞毒性試験

式（I）の化合物の細胞毒性を、親CHO及びCHO/OCT2細胞の両方において100 μ Mで決定した。また、1 % Triton-X100条件を陽性対照の細胞毒性試薬として含めた。1分間のインキュベーション後に、上清を吸引し、乾燥細胞を1 mL HBSS^{+/+}+10 mM Hepes（pH 7.4）で2回洗浄した（37℃）。バッファの吸引後に、HBSS^{+/+}+10 mM Hepes（pH 7.4）中10倍希釈のPrestoBlue（商標）Viability Reagent（Life Technologies）を添加し、プレートを37℃で60分間インキュベートし、光から保護した。各ウェルを黒色96ウェルプレートにサンプリングし（150 μ L）、蛍光を測定した（励起：560 nm/12 nm帯域幅（bandwidth）、発光：590 nm/12 nm帯域幅）。

【0120】

結果及び論考

式（I）の化合物については、100 μ Mで細胞毒性効果は観察されなかった。陽性対照の細胞毒性試薬であるTriton X 100の1 %溶液を用いると、生存能力は劇的に低下した（下記表を参照されたい）。これにより考え得る阻害効果が細胞生存能力の喪失に関連しないことが示される。

【0121】

【表 8】

Condition 条件	Cell Viability (%) 細胞生存能力 (%) (after 1 minute of incubation) (1分間のインキュベーション後)	
	in CHO Parental cells CHO親細胞	in CHO OCT2 cells CHO OCT2細胞
(DMSO (DMSO対照) control)	100	100
Compound of formula (I) 100 μ M 式 (I) の化合物	104	103
Triton X-100 1%	0	0

10

20

【0122】

治療／予防の方法；化合物の使用

本発明の別の態様では、本発明の化合物はc-Met活性を含むチロシンキナーゼの活性若しくは発現を阻害する、c-Met活性を含むキナーゼの活性若しくは発現を低減する、細胞若しくは対象におけるc-Metの発現をモジュレートする、又は対象におけるc-Metキナーゼの活性若しくは発現に関連する障害を治療するために使用することができる。c-Met活性の阻害はc-Met発現を間接的にモジュレートすると考えられる。

30

【0123】

本態様に対する一実施形態では、本発明は細胞と式 (I) の化合物とを接触させる工程を含む、c-Metのキナーゼ活性を低減又は阻害し、細胞におけるc-Metの発現をモジュレートする方法を提供する。本発明は、式 (I) の化合物を対象に投与する工程を含む、c-Metのキナーゼ活性を低減又は阻害し、対象におけるc-Metの発現をモジュレートする方法も提供する。本発明は、細胞と式 (I) の化合物とを接触させる工程を含む、細胞における細胞増殖を阻害する方法を更に提供する。本発明は、c-Metのキナーゼ活性を低減又は阻害し、c-Metの発現をモジュレートするための式 (I) の化合物を更に提供する。

40

【0124】

「対象」という用語は本明細書で使用される場合、治療、観察又は実験の目的とされている動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0125】

「接触させる」という用語は本明細書で使用される場合、化合物が細胞によって取り込まれるような細胞への化合物の添加を指す。

【0126】

本態様に対する他の実施形態では、本発明は、細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害を発症するリスクのある（又は影響を受けやすい）対象を治療する予防的方法及び治療的方法の両方を提供する。かかる障害は、c-Met発現（又は過剰発現）及び／又はc-Met突然変異に関連する既存の病態を含む。

50

【0127】

一例では、本発明は対象に式（I）の化合物と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を予防有効量、投与することを含む、対象において細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害を予防する方法を提供する。上記予防剤の投与は、細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害に特徴的な症状の発現前に疾患若しくは障害が予防されるか、又は代替的にはその進行が遅延するように行ってもよい。本発明は、細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害の予防に使用される式（I）の化合物を提供する。本発明は、細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害を予防するための薬剤の製造への式（I）の化合物の使用を提供する。

【0128】

別の例では、本発明は対象に式（I）の化合物と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を治療有効量、投与することを含む、対象において細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害を治療する方法に関する。上記治療剤の投与は、該治療剤が細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害を補う療法として役立つように、障害に特徴的な症状の発現と同時に進めてもよい。本発明は、細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害の治療に使用される式（I）の化合物を提供する。本発明は、細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害の治療のための薬剤の製造への式（I）の化合物の使用を提供する。

【0129】

別の例では、本発明は対象に式（I）の化合物と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を治療有効量、投与することを含む、c-Met発現（expression）レベル又はc-Met活性のモジュレートが細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害を改善するのに作用し得るように、対象において細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害をモジュレートする方法に関する。本発明は、c-Met発現レベル又はc-Met活性のモジュレートが細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害を改善するのに作用し得るように細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害のモジュレートに使用される式（I）の化合物を提供する。本発明は、c-Met発現レベル又はc-Met活性のモジュレートが細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害を改善するのに作用し得るように細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害をモジュレートするための薬剤の製造への式（I）の化合物の使用を提供する。

【0130】

「予防有効量」という用語は、研究者、獣医、医師又は他の臨床家によって求められるように、対象において障害の発症を阻害する又は遅延させる活性化合物又は医薬品の量を指す。

【0131】

「治療有効量」という用語は本明細書で使用される場合、研究者、獣医、医師又は他の臨床家によって求められるように、対象において治療される疾患又は障害の症状の緩和を含む生物学的又は医学的応答を誘発する活性化合物又は医薬品の量を指す。

【0132】

本医薬組成物の治療有効用量及び予防有効用量を決定する方法が当該技術分野で既知である。

【0133】

本化合物の治療有効量及び予防有効量を決定する方法が当該技術分野で既知である。

【0134】

本明細書で使用される場合、「組成物」という用語は指定の成分を指定の量で含む生成物、及び指定の量の指定の成分の組合せから直接又は間接的に得られる任意の生成物を包含することを意図したものである。

【0135】

本明細書で使用される場合、「c-Metに関連する障害」又は「c-Met受容体チロシンキナーゼに関連する障害」という用語はc-Met活性、例えばc-Metの過活性と関連又は関与する疾患、及びこれらの疾患に伴う病態を含むものとする。「c-Metの過活性」という用語は、1) 通常はc-Metを発現しない細胞におけるc-Met発現；2) 通常は活性c-Metを有しない

10

20

30

40

50

細胞によるc-Met活性；3) 望ましくない細胞増殖をもたらすc-Met発現の増大；又は4) c-Metの構成的活性化をもたらす突然変異のいずれかを指す。「c-Metに関連する障害」の例としては、異常に多量のc-Met若しくはc-Metにおける突然変異によるc-Metの過剰刺激に起因する障害、又は異常に多量のc-Met若しくはc-Metにおける突然変異による異常に高いc-Met活性に起因する障害が挙げられる。

【0136】

c-Metの過活性が細胞増殖性障害、腫瘍性障害及び癌等の多数の疾患の病因に関与していることが知られている。

【0137】

「細胞増殖性障害」という用語は、多細胞生物に対して害（すなわち、不快感又は平均余命の減少）をもたらす多細胞生物中の細胞の1つ又は複数のサブセットの望ましくない細胞増殖を指す。細胞増殖性障害は種々のタイプの動物及びヒトにおいて生じ得る。細胞増殖性障害には、腫瘍性障害（本明細書で使用される場合、「腫瘍性障害」は異常な又は無制御の細胞成長に起因する腫瘍を指す）及び他の細胞増殖性障害が含まれる。

【0138】

c-Metに関連する細胞増殖性障害の例としては、腫瘍及び癌、例えば遺伝性及び散発性ヒト乳頭状腎細胞癌、乳癌、大腸癌、胃癌、神経膠腫、卵巣癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、精巣癌、基底細胞癌、肝臓癌、肉腫、悪性胸膜中皮腫、黒色腫、多発性骨髄腫、骨肉腫、膵臓癌、前立腺癌、滑膜肉腫、甲状腺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）及び小細胞肺癌、膀胱の移行上皮癌、精巣癌、基底細胞癌、肝臓癌が挙げられ、また白血病、リンパ腫及び骨髄腫、例えば急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、急性未分化白血病（AUL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、前リンパ球性白血病（PML）、若年性骨髄単球性白血病（JMML）、成人T細胞ALL、三血球系骨髄異形成を伴うAML（AML/TMDS）、混合系統白血病（MLL）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性障害（MPD）、多発性骨髄腫（MM）、骨髄肉腫、非ホジキンリンパ腫及びホジキン病（ホジキンリンパ腫とも呼ばれる）、並びに新たな血管系の形成と関連する疾患、例えばリウマチ、関節炎及び網膜症が挙げられる。

【0139】

c-Metの過活性がそれらの病因に関与している他の細胞増殖性障害としては、c-Metが過剰発現していないか又は他の形で変化していない癌を含む、c-Met活性が浸潤性／転移性の表現型に寄与する癌が挙げられる。

【0140】

本態様に対する更なる実施形態では、本発明は、対象における細胞増殖性障害又はc-Metに関連する障害を治療又はそれらの発症を阻害する併用療法を包含する。併用療法は対象に治療有効量又は予防有効量の式（I）の化合物を投与することと、化学療法、放射線療法、遺伝子療法及び免疫療法を含む1つ又は複数の他の抗細胞増殖療法とを含む。

【0141】

本発明の実施形態では、本発明の化合物は化学療法と組み合わせて投与することができる。本明細書で使用される場合、化学療法は化学療法剤を要する療法を指す。このため、本発明は式（I）の化合物と別の化学療法剤との組合せに関する。様々な化学療法剤を、本明細書に開示される組み合わせ治療方法に使用することができる。例示として企図される化学療法剤としては、白金化合物（白金含有抗癌薬）（例えばシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン）；タキサン化合物（例えばパクリタキセル、ドセタキセル（docetaxel））；カンプトテシン（camptothecin）化合物（イリノテカン、トポテカン）；ピンカアルカロイド（例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン）；抗腫瘍ヌクレオシド誘導体（例えば5-フルオロウラシル、ロイコボリン、ゲムシタビン、カペシタビン）；アルキル化剤（例えばシクロフォスファミド、カルムスチン、ロムスチン、チオテパ）；エピポドフィロトキシシン／ポドフィロトキシシン（例えばエトポシド、テニポシド）；アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン

）；抗エストロゲン化合物（例えばタモキシフェン、フルベストラント）、抗葉酸剤（例えばペメトレキセド（pemetrexed）二ナトリウム）；低メチル化剤（hypomethylating agents）（例えばアザシチジン）；生物製剤（例えばゲムツズマブ（gemtuzumab）、セツキシマブ、リツキシマブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、エルロチニブ）；抗生物質／アントラサイクリン（anthracyclines）（例えばイダルビシン、アクチノマイシンD、ブレオマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシン、カルミノマイシン、ダウノマイシン）；代謝拮抗物質（例えばクロファラビン、アミノプテリン、シトシンアラビノシド、メトトレキサート）；チューブリン結合剤（例えばコンプレタスタチン、コルヒチン、ノコダゾール）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えばカンプトテシン）；分化剤（例えばレチノイド、ビタミンD及びレチノイン酸）；レチノイン酸代謝遮断薬（RAMBA）（例えばアキュテイン）；キナーゼ阻害剤（例えばフラボピリドール（flavopiridol）、イマチニブメシル酸塩、ゲフィチニブ）；ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（例えばチピファルニブ）；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；ユビキチン-プロテアソーム経路の阻害剤（例えばボルテゾミブ、Yondelis）；FGFR（線維芽細胞成長因子受容体）阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0142】

一実施形態では、本明細書に記載される組合せで特に使用され得る化学療法剤は、特に式（I）の化合物のOCT2阻害活性を考慮して、白金化合物（白金含有抗癌薬）（例えばシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン）である。この組合せは白金化合物の副作用を低減し、ひいては白金化合物を用いたより長い治療期間をもたらすことができる。このため、本発明は式（I）の化合物と白金含有抗癌薬、例えばシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン等との組合せに関する。一態様では、本発明は癌を患う患者の治療における同時、別個又は逐次使用のための組み合わせ調製物として、第1の活性成分として白金含有抗癌薬、例えばシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン等と、第2の活性成分として式（I）の化合物とを含有する生成物に関する。

20

【0143】

本発明の組合せにおいては、白金含有抗癌薬、例えばシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン等及び式（I）の化合物を、それらの併用のための表示又は説明書とともに互いに独立して販売することができる別個の医薬剤形に配合してもよい。上記表示又は説明書は患者リーフレット等の形態、又は例えば書面若しくは口頭の任意の通達の形態であり得る。

30

【0144】

一実施形態では、特に本明細書に記載される組合せに使用され得る化学療法剤はFGFR阻害剤である。これらの組合せは式（I）のcMet阻害剤がFGFR阻害剤、特に本明細書に記載されるFGFR阻害剤に対する腫瘍又は癌の抵抗性を予防する、抵抗性を遅延させる、抵抗性の出現を予防する又は抵抗性の出現を遅延させるために使用することができる点で特に興味を持たれる場合がある。

【0145】

一態様では、本発明は癌を患う患者の治療における同時、別個又は逐次使用のための組み合わせ調製物として、第1の活性成分としてFGFR阻害剤と、第2の活性成分として式（I）の化合物とを含有する生成物に関する。

40

【0146】

FGFR阻害剤及び式（I）の化合物は、同時に（例えば別個又は単一の組成物において）又はいずれかの順序で逐次に投与することができる。後者の場合、2つの化合物は有利な又は相乗的な効果が達成されることを確実にするのに十分な期間及び量及び方法で投与される。組合せの各成分の好ましい投与の方法及び順序、並びにそれぞれの投与量及び投与計画は、投与される本発明の組合せの特定の他の薬剤及び化合物、それらの投与経路、治療される特定の腫瘍、並びに治療される特定の宿主によって決まることが理解される。最適な投与の方法及び順序並びに投与量及び投与計画は、当業者により従来の方法を用いて、本明細書に提示される情報を考慮して容易に決定され得る。

50

【0147】

組合せの化合物の重量比は当業者により決定され得る。上記比率並びに正確な投与量及び投与頻度は、当業者によく知られているように組合せの特定の化合物、治療される特定の病態、治療される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、食生活、投与時期及び全身健康状態、投与方法、並びに個体が受ける可能性がある他の薬物治療によって決まる。さらに、治療される対象の応答に応じて及び／又は本発明の組合せを処方する医師の評価に応じて効果的な1日量が低下又は増大し得ることが明らかである。FGFR阻害剤及び式(I)の化合物の重量重量比は1/10~10/1、より特には1/5~5/1、更により特には1/3~3/1の範囲であり得る。

【0148】

10

一実施形態では、本発明の組合せのFGFR阻害剤及び式(I)の化合物はいずれかの順序、別個の投薬スケジュールで逐次投与される。この場合、2つの化合物は有利又は相乗的な効果が達成されることを確実にするのに十分な期間並びに量及び方法で投与される。

【0149】

本発明の組合せでは、FGFR阻害剤及び式(I)の化合物は、それらの併用のための表示又は説明書とともに互いに独立して販売することができる別個の医薬剤形に配合してもよい。上記表示又は説明書は患者リーフレット等の形態、又は例えば書面若しくは口頭の任意の通達の形態であり得る。

【0150】

本発明の組合せでは、FGFR阻害剤及び式(I)の化合物は同じ投与経路又は異なる投与経路で投与することができる。

20

【0151】

一実施形態では、本発明の組合せのFGFR阻害剤及び式(I)の化合物は同じ投与経路、特に経口経路で投与される。

【0152】

本発明は、本発明による組合せを特にFGFRチロシンキナーゼ活性媒介疾患、特に癌の治療における同時、別個又は逐次使用のための説明書とともに含む医薬品又は市販パッケージにも関する。

【0153】

一実施形態では、本発明の組合せにおいてFGFR阻害剤及び式(I)の化合物は同時に投与される。

30

【0154】

FGFR阻害剤として化合物X又はその薬学的に許容可能な塩若しくはその溶媒和物を含む本発明の組合せの場合、化合物Xがリソソーム特性(lysosomotropic properties)及び長期の標的遮断を示すため、該化合物を式(I)の化合物よりも低頻度で投与することが有利であり得る。

【0155】

本発明の組合せのFGFR阻害剤及び式(I)の化合物は、単一の配合物に同時配合することもできる。

【0156】

40

一実施形態では、本発明は薬学的に許容可能な担体と、第1の活性成分としてFGFR阻害剤、特にN-(3,5-ジメトキシフェニル)-N'-(1-メチルエチル)-N-[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノキサリン-6-イル]エタン-1,2-ジアミン、又はその薬学的に許容可能な塩若しくはその溶媒和物、及びN-(2-フルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[2,3-b]ピラジン-6-アミン、又はその薬学的に許容可能な塩若しくはその溶媒和物から選択される化合物と、第2の活性成分として式(I)の化合物とを含む医薬組成物に関する。

【0157】

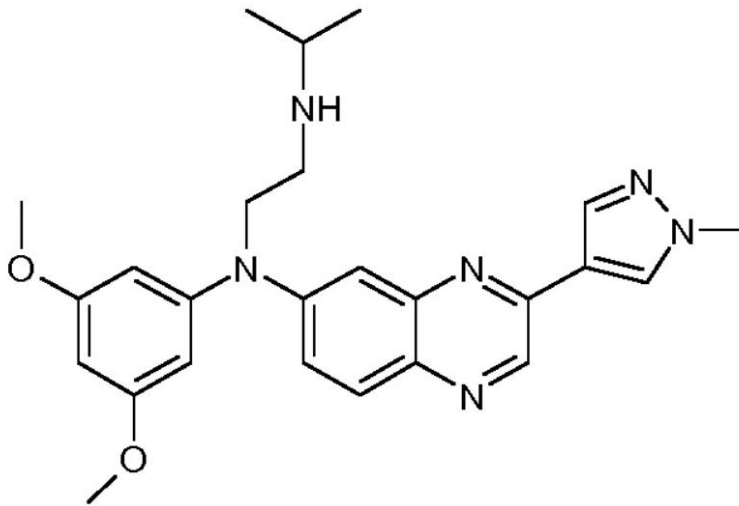
FGFR阻害剤の例

*) N-(3,5-ジメトキシフェニル)-N'-(1-メチルエチル)-N-[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4

50

-イル)キノキサリン-6-イル]エタン-1,2-ジアミン (化合物X) は、以下の式によって表される。

【化 3 2】



10

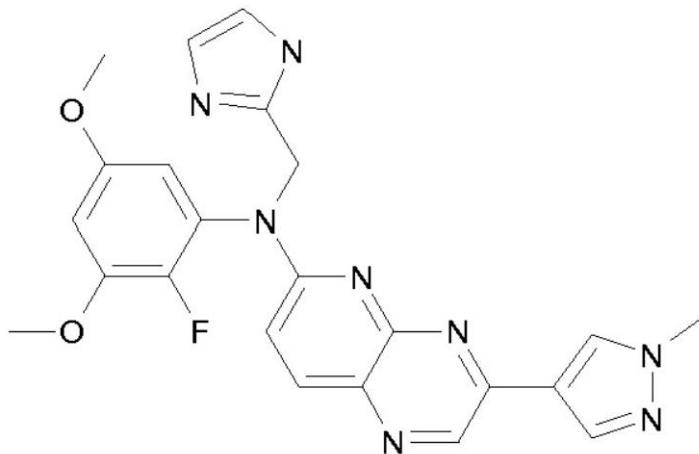
化合物X

【0158】

*) N-(2-フルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[2,3-b]ピラジン-6-アミン (化合物Y) は以下の式によって表される。

20

【化 3 3】



30

化合物Y

【0159】

化合物N-(3,5-ジメトキシフェニル)-N'-(1-メチルエチル)-N-[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)キノキサリン-6-イル]エタン-1,2-ジアミン (化合物X)、又はその薬学的に許容可能な塩若しくはその溶媒和物、及びN-(2-フルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)-N-(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリド[2,3-b]ピラジン-6-アミン (化合物Y)、又はその薬学的に許容可能な塩若しくはその溶媒和物、並びにそれらの化学的合成は、国際公開第2011/135376号及び国際公開第2013/061080号 (引用することにより本明細書の一部をなすものとする) に記載されている。これらは或る特定のタンパク質チロシンキナーゼ、特にFGFRの活性の阻害剤又はモジュレーターとして記載され、したがって化合物は、これらのチロシンキナーゼ、特にFGFRによって媒介される疾患状態又は病態の治療又は予防法、特に治療に有用である。化合物は癌の治療又は予防法、特に治療に有用である。

40

【0160】

国際公開第2011/135376号では、本化合物Xは塩酸塩としても例示されている。国際公開

50

第2013/061080号では、本化合物Yは硫酸塩、塩酸塩、リン酸塩、乳酸塩、フマル酸塩としても例示されている。

【0161】

本明細書に記載されるFGFRキナーゼ阻害剤である化合物X及びYは、差別化された選択性プロファイルを有し、これにより疾患がFGFR脱調節によって引き起こされる患者サブグループにおいてこれらの標的剤を使用する新たな機会がもたらされる。本明細書に記載されるFGFRキナーゼ阻害剤である化合物X及びYは付加的なキナーゼ、特にVEGFR、より特にはVEGFR2、及びPDGFR、特にPDGFR- β に対する阻害作用の低減を示し、差別化された副作用又は毒性プロファイルを有し、これによりこれらの兆候のより効果的な治療を可能にする機会を提供する。VEGFR2及びPDGFR- β の阻害剤はそれぞれ高血圧又は浮腫等の毒性と関連する。VEGFR2阻害剤の場合、この血圧上昇効果は用量制限的であることが多く、或る特定の患者集団において禁忌である可能性があり、臨床管理を必要とする。本明細書に記載されるFGFRキナーゼ阻害剤である化合物X及びYはFGFR1、FGFR2、FGFR3及びFGFR4阻害剤である。

10

【0162】

血管内皮成長因子 (VEGFR)

ポリペプチドである血管内皮成長因子 (VEGF) はin vitroで内皮細胞に分裂促進的であり、in vivoで血管新生応答を刺激する。VEGFは不適切な血管新生にも関連付けられている。VEGFR (複数の場合もある) はタンパク質チロシンキナーゼ (PTK) である。PTKは細胞機能に参与するタンパク質中の特定のチロシン残基のリン酸化を触媒し、ひいては細胞の成長、生存及び分化を調節する。

20

【0163】

VEGFに対する3つのPTK受容体: VEGFR-1 (Flt-1) ; VEGFR-2 (Flk-1又はKDR) 及びVEGFR-3 (Flt-4) が同定されている。これらの受容体は血管新生に参与し、シグナル伝達に関わる。主に内皮細胞において発現する膜貫通受容体PTKであるVEGFR-2が特に興味を持たれている。VEGFによるVEGFR-2の活性化は、腫瘍血管新生を開始するシグナル伝達経路の重要な段階である。VEGF発現は腫瘍細胞に対して構成的であり、或る特定の刺激に応答して上方調節される場合もある。かかる刺激の1つは、VEGF発現が腫瘍及び関連宿主組織の両方で上方調節される低酸素症である。VEGFリガンドは、その細胞外VEGF結合部位と結合することによってVEGFR-2を活性化する。これによりVEGFRの受容体二量化及びVEGFR-2の細胞内キナーゼドメインでのチロシン残基の自己リン酸化がもたらされる。キナーゼドメインはリン酸をATPからチロシン残基へと移動させるように作用し、これによりVEGFR-2の下流のシグナル伝達タンパク質に対して結合部位を提供し、最終的に血管新生の開始をもたらす。

30

【0164】

PDGFR

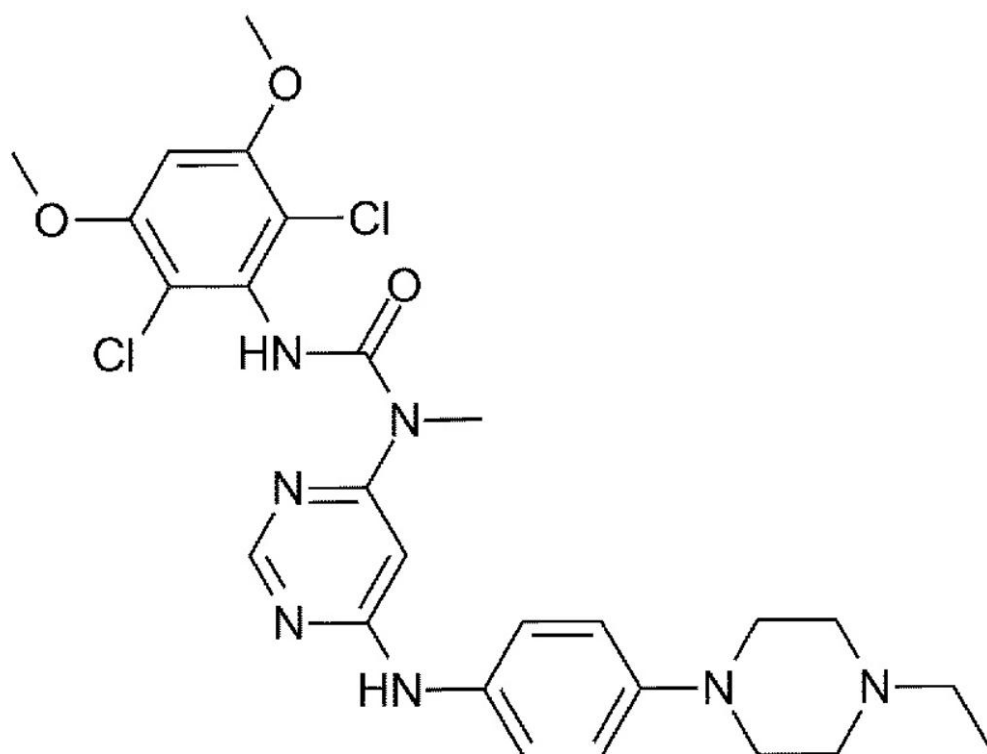
悪性腫瘍は無制御の細胞増殖によるものである。細胞成長は成長促進因子と成長阻害因子との間の微妙なバランスによって制御される。正常組織においては、これらの因子の産生及び活性は、器官の正常な完全性及び機能を維持する制御及び調節されて成長する分化細胞をもたらす。悪性細胞はこの制御を回避し、自然のバランスが (様々な機構によって) 乱され、無秩序となり、異常な細胞成長が生じる。腫瘍発生において重要な成長因子は、細胞表面チロシンキナーゼ受容体 (PDGFR) を介してシグナル伝達を行い、成長、増殖及び分化を含む様々な細胞機能を刺激するペプチド成長因子のファミリーを含む血小板由来成長因子 (PDGF) である。

40

【0165】

*) 以下の式を有するBGJ398 (3-(2,6-ジクロロ-3,5-ジメトキシフェニル)-1-[6-[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)アニリノ]ピリミジン-4-イル]-1-メチル尿素)

【化 3 4】

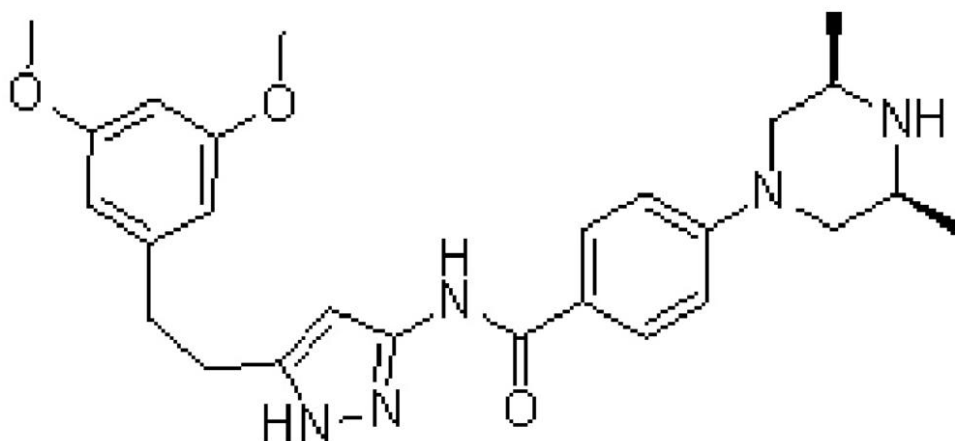


10

20

*) 以下の式を有するAZD-4547 (N-(5-(3,5-ジメトキシフェネチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-4-((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ベンズアミド)

【化 3 5】

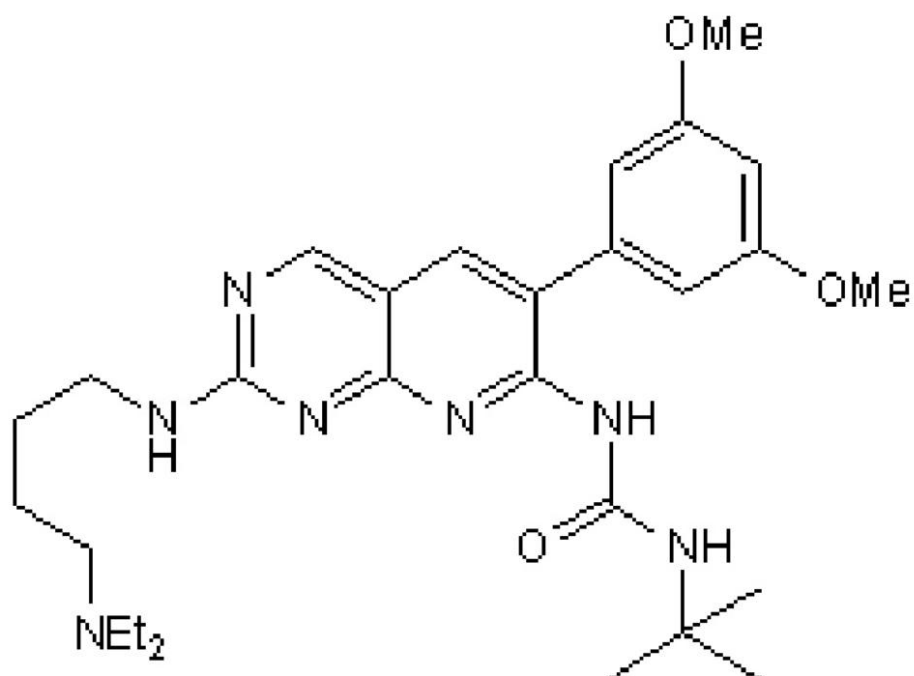


30

*) 以下の式を有するPD 173074 (N-[2-[[4-(ジエチルアミノ)ブチル]アミノ]-6-(3,5-ジメトキシフェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-N'-(1,1-ジメチルエチル)尿素)

40

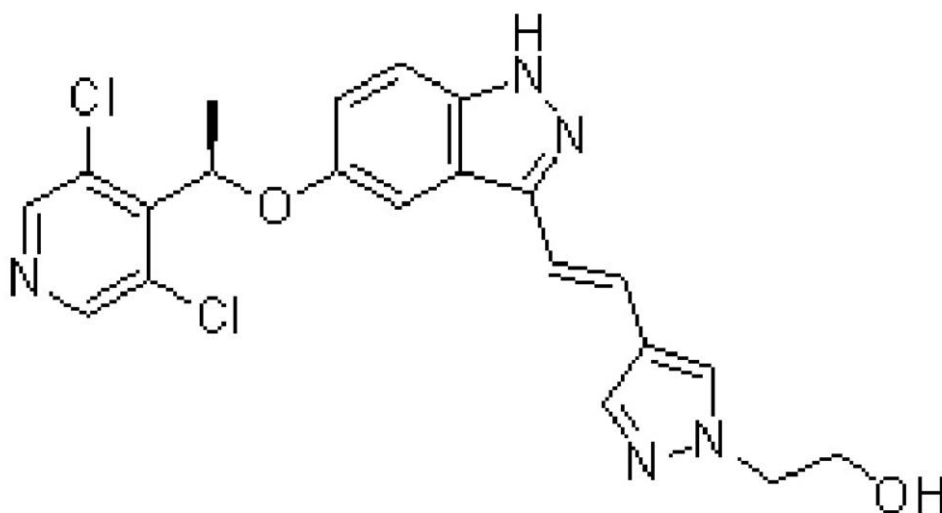
【化 3 6】



10

20

*) 以下の式を有するLY-2874455 ((R,E)-2-(4-(2-(5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)エトキシ)-1H-インダゾール-3-イル)ビニル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール)
【化 3 7】

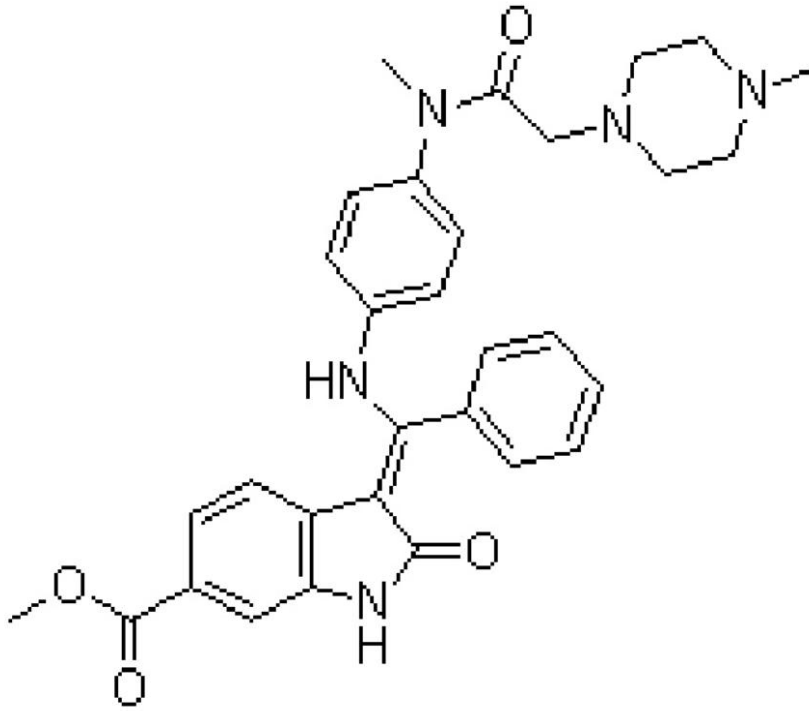


30

*) ブリバニブ (アラニネート) (S)-(R)-1-((4-((4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イル)オキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)オキシ)プロパン-2-イル2-アミノプロパノエート
*) インテダニブ (Intedanib)

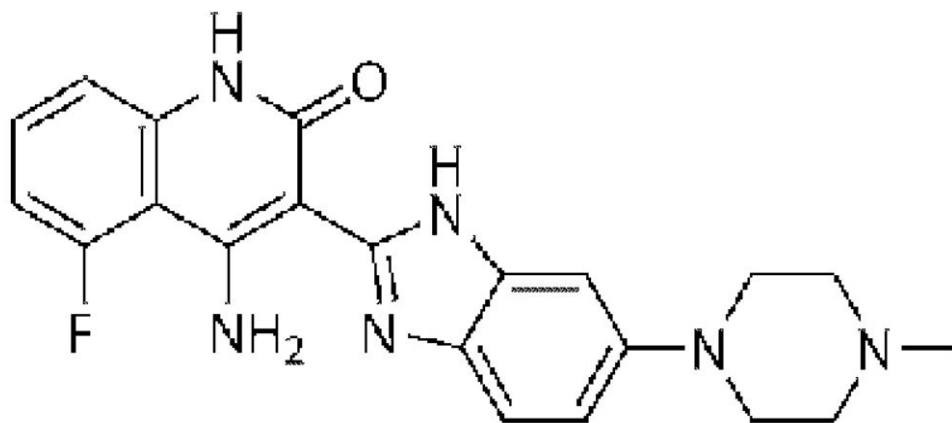
40

【化 3 8】



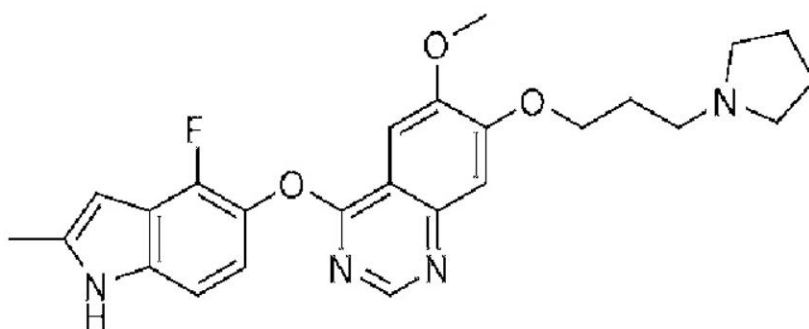
*) ドビチニブ (Dovitinib)

【化 3 9】



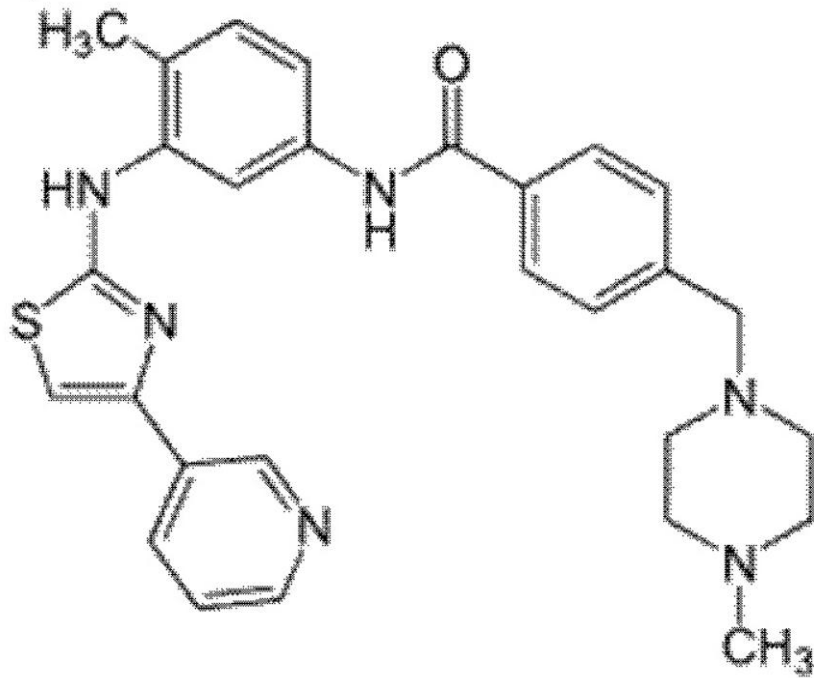
*) セディラニブ

【化 4 0】



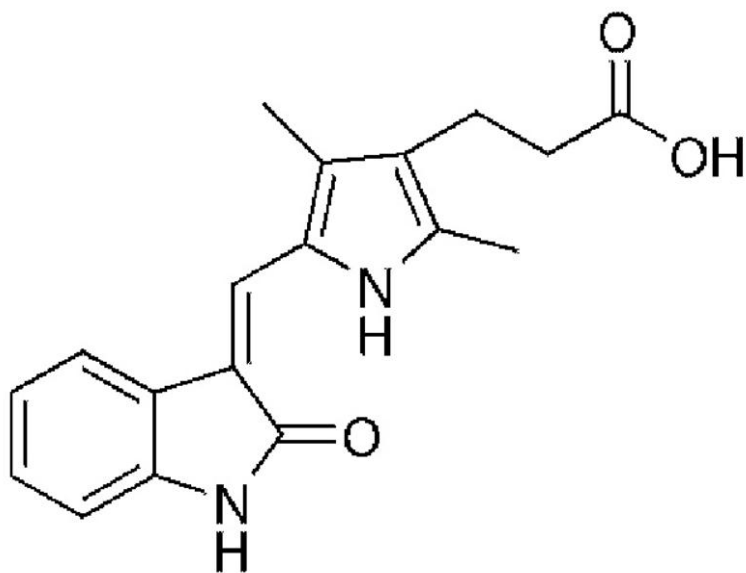
*) マシチニブ

【化 4 1】

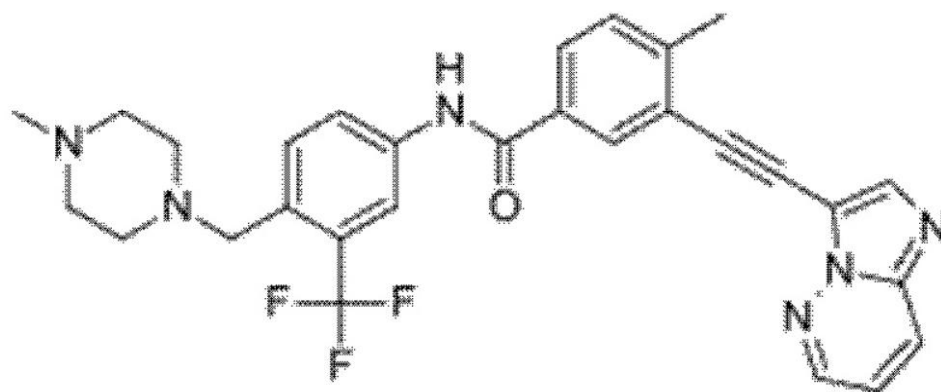


*) オランチニブ

【化 4 2】



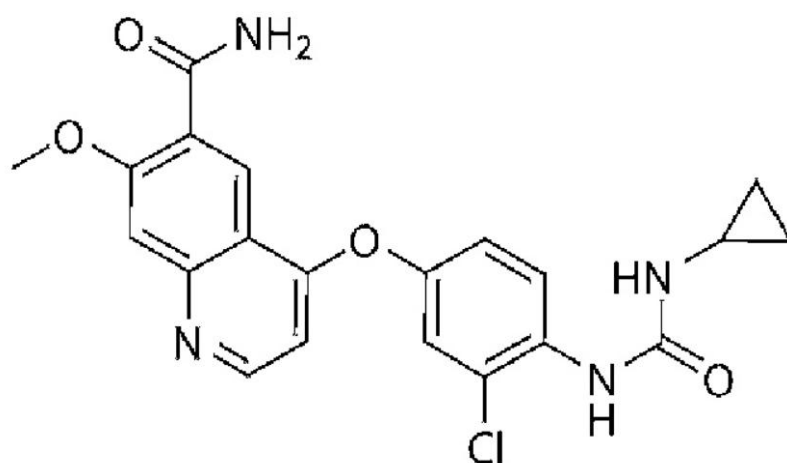
【化 4 3】



10

*) E-7080 (レンバチニブ)

【化 4 4】

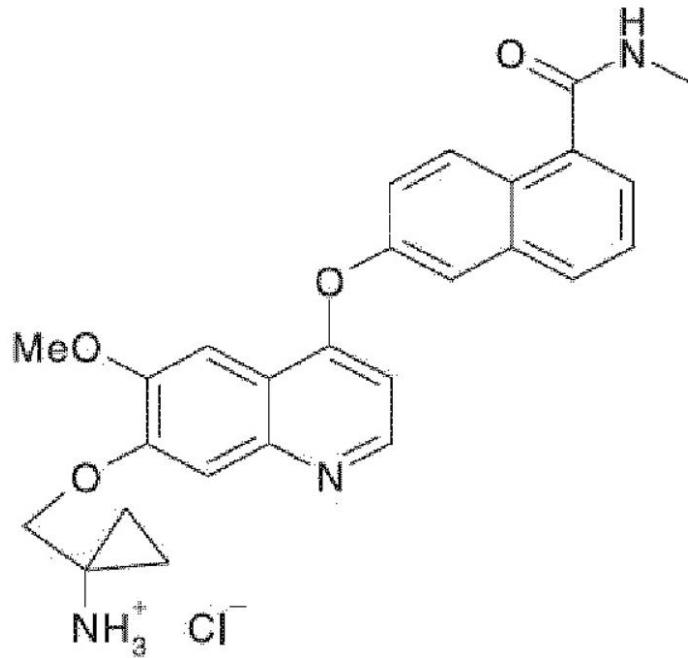


20

30

*) E-3810 (ルシタニブ (lucitanib))

【化 4 5】



10

20

*) BAY1163877、TAS-120、ARQ087、ASP5878、FF284

*) 抗体又は関連化合物、例えばHGS1036/FP-1039；MFGR1877S；AV-370；GP369/AV-396b；HuGAL-FR21；モノクローナル抗体（BAY1179470、RG-7444）等

【0166】

本明細書に記載される組合せに更に有用な作用物質には、承認済みの化学療法剤に抵抗性を示す腫瘍細胞における化学受容性を確立し、薬物感受性悪性疾患におけるかかる化合物の有効性を増強するために抗腫瘍剤と組み合わせて有用であることが見出されたカルシウム拮抗薬であるベラパミルが含まれる。Simpson WG, The calcium channel blocker verapamil and cancer chemotherapy. Cell Calcium. 1985 Dec;6(6):449-67を参照されたい。付加的に、未だ知られていない化学療法剤が本発明の化合物と組み合わせて有用であるとして企図される。

30

【0167】

本発明の別の実施形態では、本発明の化合物は放射線療法と組み合わせて投与することができる。本明細書で使用される場合、「放射線療法」はそれを必要とする対象を放射線に曝露することを含む療法を指す。かかる療法は当業者に既知である。適切な放射線療法のスキームは、放射線療法を単独で又は他の化学療法薬と組み合わせて用いる臨床療法に既に用いられているものと同様である。

【0168】

本発明の別の実施形態では、本発明の化合物は遺伝子療法と組み合わせて投与することができる。本明細書で使用される場合、「遺伝子療法」は腫瘍発生に関与する特定の遺伝子を標的とする療法を指す。考え得る遺伝子療法戦略としては、欠陥癌阻害遺伝子の回復、成長因子及びそれらの受容体をコードする遺伝子に対応するアンチセンスDNAを用いた細胞形質導入又はトランスフェクション、RNAベース戦略、例えばリボザイム、RNAデコイ (decoys)、アンチセンスメッセンジャーRNA及び低分子干渉RNA (siRNA) 分子、並びにいわゆる「自殺遺伝子」が挙げられる。

40

【0169】

本発明の他の実施形態では、本発明の化合物を免疫療法と組み合わせて投与することができる。本明細書で使用される場合、「免疫療法」は腫瘍発生に関与する特定のタンパク質を、かかるタンパク質に特異的な抗体を介して標的とする療法を指す。例えば、血管内皮成長因子に対するモノクローナル抗体が癌の治療に使用されている。

50

【0170】

第2の医薬を本発明の化合物に加えて使用する場合、2つの医薬は同時に（例えば別個又は単一の組成物において）、いずれかの順序で逐次に、ほぼ同じ時点で、又は別個の投薬スケジュールで投与することができる。後者の場合、2つの化合物は有利又は相乗的な効果が達成されることを確実にするのに十分な期間並びに量及び方法で投与される。組合せの各成分の好ましい投与の方法及び順序、並びにそれぞれの投与量及び投与計画は、本発明の化合物と併せて投与される特定の化学療法剤、それらの投与経路、治療される特定の腫瘍及び治療される特定の宿主によって決まることが理解される。

【0171】

当業者に理解されるように、化学療法剤の適切な用量は概して、化学療法薬が単独で又は他の化学療法薬と組み合わせて投与される臨床療法に既に用いられているものと同様であるか又はそれよりも低い。

【0172】

最適な投与の方法及び順序並びに投与量及び投与計画は、当業者により従来の方法を用いて、本明細書に提示される情報を考慮して容易に決定され得る。

【0173】

一例としては、白金化合物は1治療過程につき体表面積1平方メートル当たり1 mg～500 mg (mg/m^2)、例えば50 mg/m^2 ～400 mg/m^2 の投与量、特にシスプラチンについては約75 mg/m^2 の投与量、カルボプラチンについては約300 mg/m^2 の投与量で有利に投与される。シスプラチンは経口で吸収されず、したがって静脈内注射、皮下注射、腫瘍内注射又は腹腔内注射によって送達しなければならない。

【0174】

一例としては、タキサン化合物は1治療過程につき体表面積1平方メートル当たり50 mg～400 mg (mg/m^2)、例えば75 mg/m^2 ～250 mg/m^2 の投与量、特にパクリタキセルについては約175 mg/m^2 ～250 mg/m^2 の投与量、ドセタキセルについては約75 mg/m^2 ～150 mg/m^2 の投与量で有利に投与される。

【0175】

一例としては、カンプトテシン化合物は1治療過程につき体表面積1平方メートル当たり0.1 mg～400 mg (mg/m^2)、例えば1 mg/m^2 ～300 mg/m^2 の投与量、特にイリノテカンについては約100 mg/m^2 ～350 mg/m^2 の投与量、トポテカンについては約1 mg/m^2 ～2 mg/m^2 の投与量で有利に投与される。

【0176】

一例としては、ビンカアルカロイドは1治療過程につき体表面積1平方メートル当たり2 mg～30 mg (mg/m^2)の投与量、特にビンブラスチンについては約3 mg/m^2 ～12 mg/m^2 の投与量、ビンクリスチンについては約1 mg/m^2 ～2 mg/m^2 の投与量、ビンORELビンについては約10 mg/m^2 ～30 mg/m^2 の投与量で有利に投与され得る。

【0177】

一例としては、抗腫瘍ヌクレオシド誘導体は体表面積1平方メートル当たり200 mg～2500mg (mg/m^2)、例えば700 mg/m^2 ～1500 mg/m^2 の投与量で有利に投与され得る。5-フルオロウラシル (5-FU) は一般に、200 mg/m^2 ～500 mg/m^2 (好ましくは3 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ～15 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) の範囲の用量での静脈内投与により使用される。ゲムシタピンは1治療過程につき約800 mg/m^2 ～1200 mg/m^2 の投与量で有利に投与され、カペシタピンは約1000 mg/m^2 ～2500 mg/m^2 の投与量で有利に投与される。

【0178】

一例としては、アルキル化剤は1治療過程につき体表面積1平方メートル当たり100 mg～500 mg (mg/m^2)、例えば120 mg/m^2 ～200 mg/m^2 の投与量、特にシクロフォスファミドについては約100 mg/m^2 ～500 mg/m^2 の投与量、クロラムブシルについては約0.1 mg/kg ～0.2 mg/kg (体重) の投与量、カルムスチンについては約150 mg/m^2 ～200 mg/m^2 の投与量、ロムスチンについては約100 mg/m^2 ～150 mg/m^2 の投与量で有利に投与され得る。

【0179】

一例としては、ポドフィロトキシン誘導体は1治療過程につき体表面積1平方メートル当たり30 mg～300 mg (mg/m²)、例えば50 mg/m²～250 mg/m²の投与量、特にエトポシドについては約35 mg/m²～100 mg/m²の投与量、テニポシドについては約50 mg/m²～250 mg/m²の投与量で有利に投与され得る。

【0180】

一例としては、アントラサイクリン誘導体は1治療過程につき体表面積1平方メートル当たり10 mg～75 mg (mg/m²)、例えば15 mg/m²～60 mg/m²の投与量、特にドキソルビシンについては約40 mg/m²～75 mg/m²の投与量、ダウノルビシンについては約25 mg/m²～45 mg/m²の投与量、イダルビシンについては約10 mg/m²～15 mg/m²の投与量で有利に投与され得る。

10

【0181】

一例としては、抗エストロゲン化合物は特定の作用物質及び治療される病態に応じて1日約1 mg～100 mgの投与量で有利に投与され得る。タモキシフェンは1日2回、5 mg～50 mg、好ましくは10 mg～20mgの投与量で有利に経口投与され、治療効果を達成及び維持するのに十分な時間にわたって療法を継続する。トレミフェンは1日1回、約60 mgの投与量で有利に経口投与され、治療効果を達成及び維持するのに十分な時間にわたって療法を継続する。アナストロゾールは1日1回、約1 mgの投与量で有利に経口投与される。ドロロキシフェンは1日1回、約20 mg～100 mgの投与量で有利に経口投与される。ラロキシフェンは1日1回、約60 mgの投与量で有利に経口投与される。エキセメスタン1日1回、約25 mgの投与量で有利に経口投与される。

20

【0182】

一例としては、生物製剤は体表面積1平方メートル当たり約1 mg～5 mg (mg/m²)の投与量で、又は異なる場合は当該技術分野で既知のように有利に投与され得る。例えば、トラスツマブは1治療過程につき1 mg/m²～5 mg/m²、特に2 mg/m²～4 mg/m²の投与量で有利に投与される。

【0183】

投与量は例えば1治療過程につき1回、2回又はそれ以上投与することができ、これを例えば7日、14日、21日又は28日毎に繰り返すことができる。

【0184】

本発明の化合物は対象に全身的、例えば静脈内、経口、皮下、筋肉内、皮内又は非経口的に投与することができる。本発明の化合物は対象に局所的に投与することもできる。局所送達システムの非限定的な例としては、血管内薬物送達カテーテル、ワイヤー、薬理的ステント (pharmacological stents) 及び管腔内ペービング (endoluminal paving) を含む腔内医療デバイスの使用が挙げられる。特に、本発明の化合物は経口投与される。

30

【0185】

本発明の化合物は、標的部位での化合物の高い局所濃度を達成するために、更に標的化剤と組み合わせて対象に投与することができる。加えて、本発明の化合物は、薬物又は作用物質を数時間～数週間の範囲の期間にわたって標的組織と接触させて維持する目的で速放又は徐放用に配合することができる。

【0186】

本発明は、薬学的に許容可能な担体と併せて式 (I) の化合物を含む医薬組成物も提供する。医薬組成物は約0.1 mg～1000 mg、好ましくは約100 mg～500 mgの化合物を含有し、選択される投与方法に好適な任意の形態を構成することができる。

40

【0187】

「薬学的に許容可能な」という表現は、必要に応じて動物又はヒトに投与した場合に有害反応、アレルギー反応又は他の厄介な反応を生じない分子実体及び組成物を指す。獣医学的使用も同様に本発明に含まれ、「薬学的に許容可能な」組成物には臨床使用及び／又は獣医学的使用の両方のための組成物が含まれる。

【0188】

担体には結合剤、懸濁化剤、潤滑剤、風味料 (flavorants)、甘味料、保存料、染料及

50

びコーティング剤を含むが、これらに限定されない必要な不活性の医薬賦形剤が含まれる。経口投与に好適な組成物には丸薬、錠剤、カプレット、カプセル（各々、即時放出、時限放出及び持続放出配合物を含む）、顆粒及び粉末等の固体形態、並びに溶液、シロップ、エリキシル、エマルジョン及び懸濁液等の液体形態が含まれる。非経口投与に有用な形態としては、滅菌溶液、エマルジョン及び懸濁液が挙げられる。

【0189】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物の徐放のための医薬組成物も含む。組成物は徐放性担体（通例、ポリマー担体）と本発明の化合物とを含む。

【0190】

徐放性の生分解性担体は当該技術分野でよく知られている。これらの担体は、その中に活性化合物（複数の場合もある）を捕捉し、好適な環境（例えば水性、酸性、塩基性等）下でゆっくりと分解／溶解し、それにより体液中で分解／溶解して、その中の活性化合物（複数の場合もある）を放出する粒子を形成し得る材料である。粒子はナノ粒子（すなわち、直径約1 nm～500 nm、好ましくは直径約50nm～200 nm、最も好ましくは直径約100 nmの範囲）であるのが好ましい。

【0191】

本発明は本発明の医薬組成物を調製する方法も提供する。活性成分としての式（I）の化合物は、従来の医薬配合法に従って医薬担体と密に混ぜられ、この担体は例えば経口投与又は非経口投与、例えば筋肉内投与に所望される調製物の形態に応じて広範な形態をとることができる。経口剤形の組成物の調製においては、通常、医薬培地のいずれを用いてもよい。このため、液体経口調製物、例えば懸濁液、エリキシル及び溶液等については、好適な担体及び添加剤として水、グリコール、油、アルコール、着香料、保存料、着色料等が挙げられ、固体経口調製物、例えば粉末、カプセル、カプレット、ジェルキャップ及び錠剤等については、好適な担体及び添加剤としてデンプン、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤等が挙げられる。それらの投与しやすさのために、錠剤及びカプセルが最も有利な経口投与単位形態であり、この場合、固体医薬担体が当然用いられる。所望に応じて、錠剤を標準技法によって（糖）コーティング又は腸溶コーティングしてもよい。非経口剤（parenterals）については、担体は通常は滅菌水を含むが、他の成分が、例えば溶解性を助長する等の目的で又は保存のために含まれていてもよい。注射用懸濁液を調製することもでき、この場合、適切な液体担体、懸濁化剤等が用いられ得る。徐放のための調製物では、例えば徐放性担体、通例ポリマー担体、及び本発明の化合物を初めに有機溶媒に溶解又は分散させる。次いで、得られる有機溶液を水溶液に添加し、水中油型エマルジョンを得る。水溶液は界面活性剤（複数の場合もある）を含むのが好ましい。続いて、有機溶媒を水中油型エマルジョンから蒸発させ、徐放性担体と本発明の化合物とを含有する粒子のコロイド懸濁液を得る。

【0192】

本明細書における医薬組成物は投与単位、例えば錠剤、カプセル、粉末、注射、茶さじ量（teaspoonful）等につき、上記の効果的な用量を送達するのに必要な量の活性成分を含有する。本明細書における医薬組成物は投与単位、例えば錠剤、カプセル、粉末、注射、坐剤、茶さじ量等につき、1日当たり約0.01 mg/kg～200mg/kg（体重）を含有する。好ましくは、範囲は1日当たり約0.03mg/kg～約100 mg/kg（体重）、最も好ましくは1日当たり約0.05 mg/kg～約10 mg/kg（体重）である。化合物は1日当たり1回～5回の計画で投与することができる。しかしながら、投与量は患者の要件、治療される病態の重症度及び用いられる化合物に応じて変更してもよい。連日投与又は断続的（post-periodic）投薬も用いられ得る。

【0193】

これらの組成物は経口投与、非経口投与、鼻腔内投与、舌下投与若しくは直腸投与、又は吸入若しくは通気による投与のための錠剤、丸薬、カプセル、粉末、顆粒、滅菌非経口溶液若しくは懸濁液、定量エアロゾル若しくは液体噴霧剤、点滴剤、アンプル、自己注射デバイス又は坐剤等の単位剤形であるのが好ましい。代替的には、組成物は週1回又は月1

回の投与に好適な形態で与えることができ、例えばデカン酸塩等の活性化合物の不溶性塩が筋肉内注射用のデポー調製物の提供に適合し得る。錠剤等の固体組成物の調製については、主要活性成分を医薬担体、例えば従来の錠剤化成分、例えばトウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム又はゴム、及び他の医薬希釈剤、例えば水と混合して、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の均一な混合物を含有する固体予備処方（preFormulation）組成物を形成する。これらの予備処方組成物を均一と称する場合、活性成分が組成物全体に均一分散しており、組成物を錠剤、丸薬及びカプセル等の等しく効果的な剤形へと容易に分割することができることを意味する。次いで、この固体予備処方組成物を、0.1 mg～約500 mgの本発明の活性成分を含有する上記のタイプの単位剤形へと分割する。新規の組成物の錠剤又は丸薬を、持続性作用の利点をもたらす剤形を提供するためにコーティングするか又は他の形で配合することができる。例えば、錠剤又は丸薬は内部投与成分及び外部投与成分を含み、外部投与成分を内部投与成分の外層の形態とすることができる。2つの成分は、胃内での崩壊に耐え、内部成分が無傷で十二指腸に入ることを可能にするか、又は放出を遅らせる働きをする腸溶層によって隔てられていてもよい。様々な材料をかかると腸溶層又はコーティングに使用することができ、かかる材料にはセラック、アセチルアルコール及びセルロースアセテート等の材料とともに多数のポリマー酸が含まれる。

10

【0194】

経口での又は注射による投与のための式（I）の化合物が組み込まれ得る液体形態としては、水溶液、適切に風味付けされたシロップ、水性又は油懸濁液、並びに綿実油、ゴマ油、ヤシ油又はラッカセイ油等の食用油を含む風味付けされたエマルション、並びにエリキシル及び同様の医薬ビヒクルが挙げられる。水性懸濁液に好適な分散剤又は懸濁化剤としては、合成及び天然ゴム、例えばトラガカント、アカシアゴム、アルギン酸塩、デキストラン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン又はゼラチンが挙げられる。適切に風味付けされた懸濁化剤又は分散剤の液体形態には、合成及び天然ゴム、例えばトラガカント、アカシアゴム、メチルセルロース等が含まれ得る。非経口投与については、滅菌懸濁液及び溶液が望ましい。概して好適な保存料を含有する等張性調製物が、静脈内投与が所望される場合に用いられる。

20

【0195】

有利に、式（I）の化合物を単回1日用量で投与するか、又は総1日投与量を1日2回、3回若しくは4回の分割用量で投与することができる。さらに、本発明の化合物は好適な鼻腔内ビヒクルの局部的使用による鼻腔内形態、又は当業者に既知の経皮皮膚パッチで投与することができる。経皮送達システムの形態で投与するためには、投与量の投与は当然ながら、投与計画全体を通して断続的ではなく連続的である。

30

【0196】

例えば、錠剤又はカプセルの形態での経口投与については、活性薬物成分は経口の非毒性の薬学的に許容可能な不活性担体、例えばエタノール、グリセロール、水等と組み合わせることができる。さらに、所望又は必要な場合、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤及び着色料を混合物に組み込んでもよい。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えばグルコース又はβ-ラクトース、トウモロコシ甘味料、天然及び合成ゴム、例えばアカシアゴム、トラガカント、又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、塩化ナトリウム等が挙げられるが、これらに限定されない。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガム等が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0197】

本発明の化合物の1日投与量は、成人ヒトで1日当たり1mg～5000 mgの広範囲にわたって変化させることができる。経口投与については、組成物は治療される患者への投与量の対症調整（symptomatic adjustment）のために0.01ミリグラム、0.05ミリグラム、0.1ミリグラム、0.5ミリグラム、1.0ミリグラム、2.5ミリグラム、5.0ミリグラム、10.0ミリグラ

50

ム、15.0ミリグラム、25.0ミリグラム、50.0ミリグラム、100ミリグラム、150ミリグラム、200ミリグラム、250ミリグラム及び500ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形態で提供されるのが好ましい。有効量の薬物は通常、1日当たり約0.01 mg/kg～約200mg/kg（体重）の投与量レベルで供給される。特に、範囲は1日当たり約0.03 mg/kg～約100 mg/kg又は約0.03 mg/kg～約15 mg/kg（体重）、より具体的には1日当たり約0.05 mg/kg～約10mg/kg（体重）である。本発明の化合物は1日当たり4回まで又はそれ以上、好ましくは1日当たり1回又は2回の計画で投与することができる。

【0198】

投与される最適な投与量は当業者によって容易に決定され、使用される特定の化合物、投与方法、調製物の強度、投与方法及び病状の進行によって変化し得る。加えて、患者の年齢、体重、食生活及び投与時期を含む治療される特定の患者と関連する因子により、投与量を調整する必要がある。

【0199】

本発明の化合物は小単層ベシクル、大単層ベシクル及び多層ベシクル等のリポソーム送達システムの形態で投与することもできる。リポソームはホスファチジルコリン、スフィンゴミエリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン（phosphatidylcholines）、カルジオリピン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルイノシトール、ジアシルトリメチルアンモニウムプロパン、ジアシルジメチルアンモニウムプロパン及びステアリルアミン等の両親媒性脂質、トリグリセリド等の中性脂質、並びにそれらの組合せを含むが、これらに限定されない様々な脂質から形成することができる。リポソームはコレステロールを含有していても、又はコレステロールを含まなくてもよい。

【0200】

本発明の化合物は局所的に投与することもできる。血管内薬物送達カテーテル、ワイヤー、薬理的ステント及び管腔内ペーピング等の任意の送達デバイスを利用することができる。かかるデバイスの送達システムは、管理者によって制御される速度で化合物を送達する局所注入カテーテルを備えていてもよい。

【0201】

本発明は腔内医療デバイス、好ましくはステントと、治療的投与量の本発明の化合物とを含む薬物送達デバイスを提供する。

【0202】

「ステント」という用語は、カテーテルによって送達することが可能な任意のデバイスを指す。ステントは、外科手術による外傷に起因する血管組織の望ましくない内向きの成長等の身体的奇形に起因する血管閉鎖を予防するために日常的に使用される。ステントは多くの場合、閉塞を緩和するために管の内腔に入れたままにしておくのに適切な管状の拡張型の格子形構造を有する。ステントは内腔壁に接触する表面及び内腔に露出する表面を有する。内腔壁に接触する表面は管の外表面であり、内腔に露出する表面は管の内表面である。ステントはポリマー製、金属製、又はポリマー及び金属製であり、任意に生分解性であってもよい。

【0203】

一般に、ステントは非拡張形態で内腔に挿入された後、in situで自律的に又は第2のデバイスの助けにより拡張する。拡張の典型的な方法は、血管の壁成分と関連する閉塞を剪断及び破壊し、拡大された内腔が得られるように狭窄血管又は身体通路内で膨張するカテーテルに搭載された血管形成バルーンを用いて行われる。米国特許第6,776,796号（Falotico et al.）に記載のような自己拡張型ステントを利用することもできる。ステントと炎症及び増殖を予防する薬物、作用物質又は化合物との組合せは、血管形成術（angioplasty）後の再狭窄に最も有効な治療をもたらし得る。

【0204】

式（I）の化合物は、多数の方法で様々な生体適合材料を利用してステントに組み込む又は固定することができる。例示的な一実施形態では、化合物をポリマーポリピロール等

のポリマーマトリクスに直接組み込み、続いてステントの外表面にコーティングする。化合物はポリマーを介した拡散によってマトリクスから溶出する。ステント及び薬物をステントにコーティングする方法は当該技術分野で詳細に論考されている。別の例示的な実施形態では、ステントを初めに化合物の溶液、エチレン-酢酸ビニル (ethylene-co-vinylacetate) 及びポリブチルメタクリレートを含む基層でコーティングする。次いで、ステントをポリブチルメタクリレートのみを含む外層で更にコーティングする。外層は化合物が過度に速く溶出し、周辺組織に入ることを防ぐ拡散障壁として働く。外層又はトップコートの厚さにより、化合物がマトリクスから溶出する速度が決まる。ステント及びコーティング方法は国際公開第9632907号、米国特許出願公開第2002/0016625号及びそれらに開示される参考文献で詳細に論考されている。

10

【0205】

本発明の化合物の溶液及び生体適合材料／ポリマーは、ステント内又はステント上に多数の方法で組み込むことができる。例えば、溶液をステントに吹き付けるか、又はステントを溶液に浸すことができる。好ましい実施形態では、溶液をステントに吹き付けた後、乾燥させる。別の例示的な実施形態では、溶液を一方の極性に帯電させ、ステントを逆の極性に帯電させる。このようにして、溶液及びステントを互いに付着させる。このタイプの吹き付けプロセスを用いることで、廃棄物を低減し、コーティングの厚さの更なる制御を達成することができる。化合物は或る組織と接触するステントの外表面にのみ固定するのが好ましい。しかしながら、一部の化合物については、ステント全体をコーティングしてもよい。ステントに適用される化合物の用量と薬物の放出を制御するポリマーコーティングとの組合せが薬物の有効性に重要である。化合物は少なくとも3日間～およそ6ヶ月まで及びそれ以上、好ましくは7日間～30日間にわたってステント上に残存するのが好ましい。

20

【0206】

様々な非浸食性の生体適合性ポリマーを本発明の化合物と併せて利用することができる。異なるポリマーを異なるステントに利用し得ることに留意することが重要である。例えば、上記のエチレン-酢酸ビニル及びポリブチルメタクリレートマトリクスがステンレス鋼ステントとともに奏功する。他のポリマーを、ニッケル及びチタンの合金等の超弾性特性を示す材料を含む他の材料から形成されるステントとともにより効果的に利用することができる。

30

【0207】

再狭窄は冠動脈血管形成術後の顕著な罹患率及び死亡率の原因である。再狭窄は弾性収縮力、血栓形成、内膜過形成及び細胞外基質リモデリングを含む4つのプロセスの組合せによって生じる。幾つかの成長因子が再狭窄をもたらすこれらのプロセスに関与することが近年同定されている。Schiele TM et. al., 2004, "Vascular restenosis - striving fortherapy." Expert Opin Pharmacother. 5(11):2221-32を参照されたい。血管平滑筋細胞 (VSMC) はc-Met受容体を発現する。c-Metのリガンドである肝細胞成長因子への曝露は遊走表現型を示すようにこれらの細胞を刺激する。Taher et.al., Hepatocyte growth factor triggers signaling cascadesmediating vascular smooth muscle cell migration. BiochemBiophys Res Commun. (2002) 298(1):80-6、MorishitaR, Aoki M, Yo Y, Ogihara T. Hepatocyte growth factor as cardiovascular hormone: role of HGF in thepathogenesis of cardiovascular disease. Endocr J. (2002) Jun;49(3):273-84を参照されたい。培地から動脈内膜へのVSMC遊走はアテローム性動脈硬化症及び再狭窄の発症において役割を果たし、c-Metキナーゼ活性の拮抗薬は、これらの疾患の治療において実行可能な治療戦略を与えると考えられる。

40

【0208】

したがって、本発明はステント等の腔内医療デバイスから本発明の化合物を治療有効量で放出することによる送達の制御を含む、血管壁における再狭窄、内膜過形成又は炎症を含むc-Metに関連する障害を治療する方法を提供する。本発明は、血管壁における再狭窄、内膜過形成又は炎症を含むc-Metに関連する障害の治療に使用される式 (I) の化合物も

50

提供する。

【0209】

ステントを身体の内腔に導入する方法は既知であり、本発明の化合物でコーティングしたステントはカテーテルを用いて導入するのが好ましい。当業者に理解されるように、方法はステント移植の位置に基づいて僅かに変化する。冠動脈ステント移植については、ステントを担持するバルーンカテーテルを冠動脈に挿入し、ステントを所望の部位に配置する。バルーンが膨張し、ステントが拡張する。ステントが拡張すると、ステントは内腔壁と接触する。ステントを配置した後、バルーンを収縮させ、取り出す。ステントは内腔壁表面に直接接触する化合物を担持する、内腔に接触する表面により適所にとどまる。ステント移植は必要に応じて抗凝固療法を伴っていてもよい。

10

【0210】

本発明のステントに使用される化合物の送達に最適な条件は、使用される異なる局所送達システム、並びに使用される化合物の特性及び濃度によって異なる。最適化され得る条件としては、例えば化合物の濃度、送達容量、送達速度、血管壁の侵入深さ、近位膨張圧力 (proximal inflation pressure)、穿孔の量及びサイズ、並びに薬物送達カテーテルバルーンの適合性が挙げられる。条件は、例えば平滑筋細胞の増殖能又は血管抵抗若しくは内腔径の変化によって測定される、再狭窄に起因する顕著な動脈閉塞が生じないように損傷部位の平滑筋細胞増殖の阻害に対して最適化され得る。最適条件は動物モデル研究からのデータに基づいて日常的計算法を用いて決定することができる。

【0211】

本発明の化合物を投与する別の代替方法は、コンジュゲートをその意図される作用部位、すなわち血管内皮細胞又は腫瘍細胞に指向する標的化剤に化合物をコンジュゲートすることである。抗体及び非抗体標的化剤の両方を使用することができる。標的化剤とその対応する結合パートナーとの間の特異的な相互作用のために、本発明の化合物を標的部位又は標的部位近くにおいて高い局所濃度で投与し、それにより標的部位でより効果的に障害を治療することができる。

20

【0212】

抗体標的化剤には、腫瘍細胞、腫瘍血管系又は腫瘍間質の標的化可能又は接近可能な成分に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントが含まれる。腫瘍細胞、腫瘍血管系又は腫瘍間質の「標的化可能又は接近可能な成分」は表面で発現される、表面で接近可能な又は表面に局在化した成分であるのが好ましい。抗体標的化剤には、壊死腫瘍細胞から放出される細胞内成分に結合する抗体又はその抗原結合フラグメントも含まれる。かかる抗体は透過性に誘導され得る細胞、又は実質的に全ての新生細胞及び正常細胞の細胞ゴースト中に存在する不溶性細胞内抗原 (複数の場合もある) に結合するが、哺乳動物の正常生細胞の外部では存在せず又は接近可能でないモノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメントであるのが好ましい。本発明においては、標的化可能又は接近可能な成分は、接近可能であり、標的組織上又は標的組織近くで発現されることからc-Met受容体であり得る。

30

【0213】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は任意の免疫結合剤 (immunologic binding agent)、例えばIgG、IgM、IgA、IgE、F(ab')₂、一価フラグメント、例えばFab'、Fab、Dab、並びに改変抗体、例えば組み換え抗体、ヒト化抗体、二重特異性抗体等を広く指すことを意図したものである。抗体はポリクローナルであっても又はモノクローナルであってもよいが、モノクローナルが好ましい。実質的に任意の固形腫瘍タイプの細胞表面に対して免疫学的特異性を有する非常に多岐にわたる抗体が当該技術分野で既知である (Thorpe et al.に対する米国特許第5,855,866号における固形腫瘍に対するモノクローナル抗体の総括表を参照されたい)。腫瘍に対する抗体を作製及び単離する方法が当業者に既知である (Thorpe et al.に対する米国特許第5,855,866号、及びThorpe et al.に対する米国特許第6,34,2219号)。

40

【0214】

治療部分を抗体にコンジュゲートする技法が既知であり、例えばAmon et al., "Monocl

50

onal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985)、Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987)、Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985)を参照されたい。同様の技法を本発明の化合物を非抗体標的化剤に付着させるために適用することもできる。当業者は非抗体標的化剤、例えば小分子、オリゴペプチド、多糖又は他のポリアニオン化合物とのコンジュゲートを形成する方法を知っているか、又は決定することが可能である。

10

【0215】

血液中で適度に安定した任意の連結部分を、本発明の化合物を標的化剤に連結するために使用することができ、生物学的に解放可能な結合及び／又は選択的に切断可能なスパーサー若しくはリンカーが好ましい。「生物学的に解放可能な結合」及び「選択的に切断可能なスパーサー又はリンカー」は循環中で依然として適度な安定性を有するが、或る特定の条件下で、すなわち或る特定の環境において又は特定の作用物質と接触した場合にのみ又は優先的に解放可能、切断可能又は加水分解可能である。かかる結合としては、例えばジスルフィド及びトリスルフィド結合、並びに米国特許第5,474,765号及び同第5,762,918号に記載のような酸に不安定な結合、並びに米国特許第5,474,765号及び同第5,762,918号に記載のようなペプチド結合、エステル、アミド、ホスホジエステル及びグリコシドを含む酵素感受性結合が挙げられる。かかる選択的放出設計特徴は、意図される標的部位でのコンジュゲートからの化合物の持続放出を容易にする。

20

【0216】

本発明は、標的化剤にコンジュゲートした有効量の本発明の化合物と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0217】

本発明は、標的化剤にコンジュゲートした式(I)の化合物を治療有効量、対象に投与することを含む、c-Metに関連する障害、特に腫瘍を治療する方法を更に提供する。本発明はc-Metに関連する障害、特に腫瘍の治療に使用される標的化剤にコンジュゲートした式(I)の化合物を更に提供する。本発明はc-Metに関連する障害、特に腫瘍の治療のための薬剤の調製への標的化剤にコンジュゲートした式(I)の化合物の使用を更に提供する。

30

【0218】

抗体若しくは成長因子等のタンパク質又は多糖を標的化剤として使用する場合、これらは好ましくは注射用組成物の形態で投与される。注射用抗体溶液は静脈、動脈又は髄液中に2分間～約45分間、好ましくは10分間～20分間にわたって投与される。或る特定の場

【0219】

では、皮内及び腔内投与が皮膚の特定の領域及び／又は特定の体腔に近い領域に制限された腫瘍に有利である。加えて、髄腔内投与を脳内に位置する腫瘍に用いることができる。

標的化剤にコンジュゲートした本発明の化合物の治療有効用量は個体、疾患タイプ、疾患状態、投与方法及び他の臨床的変数によって決まる。効果的な投与量は動物モデルからのデータを用いて容易に決定可能である。固形腫瘍を担持する実験動物が、臨床環境へと移行する前に適切な治療量を最適化するために用いられることが多い。かかるモデルは効果的な抗癌戦略を予測するうえで非常に信頼性が高いことが知られている。例えば、固形腫瘍を担持するマウスが、有益な抗腫瘍効果を最小限の毒性でもたらす治療剤の作用範囲を決定するために前臨床試験において広く使用される。

40

【0220】

HGF/MET経路はT細胞活性を調節することによって直接的に、またT細胞アネルギーに関与する酵素を誘導することによって間接的により多くの免疫抑制腫瘍微小環境を誘導することに関与する。したがって、式(I)の化合物によるMet経路阻害はチェックポイント遮

50

断薬に対する免疫応答をプライミングし（チェックポイント遮断薬としては、例えばPD-1及びCTLA-4の遮断薬が挙げられる）、腫瘍により誘導される免疫抑制を緩和し、宿主免疫応答を活性化し得る。

【0221】

上記の明細書では本発明の原理を教示するが、実施例は例示目的で提示され、本発明の実施は通常の変形、適合及び／又は修飾の全てを添付の特許請求の範囲及びそれらの均等物に含まれるように包含する。

【符号の説明】

【0222】

Westernblotting for EBC-1. Cells incubated with the compounds at indicated doses for24h EBC-1のウェスタンブロット法。指定用量の化合物とともに24時間インキュベートした細胞 10

Compound A 化合物A

Compound of formula (I) 式(I)の化合物

Total Met 全Met

β -Actin β -アクチン

pMet proteinlevels normalized to actin in EBC-1 cells after treatment with compounds 化合物による処理後にEBC-1細胞中のアクチンに対して正規化したpMetタンパク質レベル

actin アクチン 20

Westernblotting for Snu-5. Cells incubated with the compounds at indicated doses for24h Snu-5のウェスタンブロット法。指定用量の化合物とともに24時間インキュベートした細胞

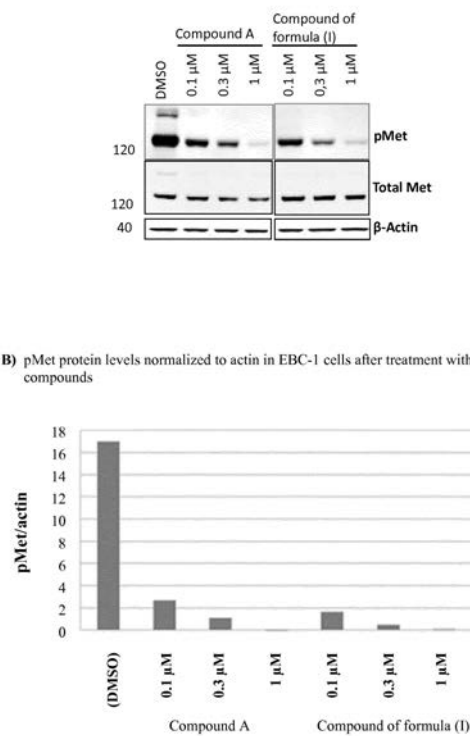
pMet proteinlevels normalized to actin in Snu-5 cells after treatment with compounds 化合物による処理後にSnu-5細胞中のアクチンに対して正規化したpMetタンパク質レベル

signal シグナル

concentrationcompound 化合物の濃度

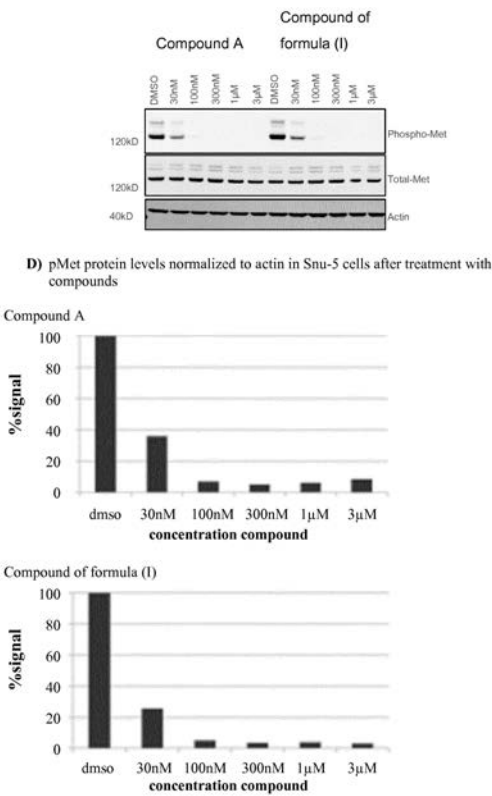
【 図 1 - 1 】

A) Western blotting for EBC-1. Cells incubated with the compounds at indicated doses for 24h



【 図 1 - 2 】

C) Western blotting for Snu-5. Cells incubated with the compounds at indicated doses for 24h



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/078525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 C07B59/00 A61K101/02 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) C07D C07B		
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, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/075567 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LU TIANBAO [US]; ALEXANDER RICHARD [US]) 5 July 2007 (2007-07-05) cited in the application claims 1,13; example 61 -----	1-17
A	WO 2008/155378 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; GOVAERTS TOM CORNELIS HORTENSE [BE]; WE) 24 December 2008 (2008-12-24) claims 1,7 ----- -/--	1-17
☒ 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 19 January 2016		Date of mailing of the international search report 29/01/2016
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 Schuemacher, Anne

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/078525

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHAO ET AL: "The kinetic isotope effect in the search for deuterated drugs", DRUG NEWS AND PERSPECTIVES, PROUS SCIENCE, ES, vol. 23, no. 6, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 398-404, XP009139025, ISSN: 0214-0934 Challenges, on p.403; -----	1-17
A	FISHER MICHAEL B ET AL: "The complexities inherent in attempts to decrease drug clearance by blocking sites of CYP-mediated metabolism", CURRENT OPINION IN DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 9, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 101-109, XP009130718, ISSN: 1367-6733 conclusion, p.107; -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/078525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007075567 A1	05-07-2007	AP 3433 A	31-10-2015
		AR 058703 A1	20-02-2008
		AU 2006331912 A1	05-07-2007
		BR P10620292 A2	08-11-2011
		CA 2634721 A1	05-07-2007
		CN 101374843 A	25-02-2009
		CR 10170 A	24-11-2008
		EA 200870085 A1	30-12-2008
		EC SP088573 A	30-07-2008
		EP 1966214 A1	10-09-2008
		GT 200800105 A	10-10-2008
		HN 2008000931 A	22-10-2013
		IL 192108 A	27-02-2014
		JP 5292102 B2	18-09-2013
		JP 2009525263 A	09-07-2009
		KR 20080085154 A	23-09-2008
		MA 30084 B1	01-12-2008
		NZ 568807 A	27-05-2011
		PE 00082011 A1	31-01-2011
		PE 07522007 A1	13-08-2007
		SV 2008002963 A	18-01-2010
		TW 200801007 A	01-01-2008
		UA 98297 C2	10-05-2012
		US 2007203136 A1	30-08-2007
		US 2009098181 A1	16-04-2009
		UY 30041 A1	31-05-2007
		WO 2007075567 A1	05-07-2007
		ZA 200806277 A	29-09-2010
WO 2008155378 A1	24-12-2008	AR 067133 A1	30-09-2009
		EP 2170894 A1	07-04-2010
		JP 5548123 B2	16-07-2014
		JP 5761878 B2	12-08-2015
		JP 2010532322 A	07-10-2010
		JP 2014166998 A	11-09-2014
		JP 2015180658 A	15-10-2015
		TW 200918064 A	01-05-2009
		US 2010197912 A1	05-08-2010
		WO 2008155378 A1	24-12-2008

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 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
	A 6 1 P 19/02	
	A 6 1 P 27/02	
	A 6 1 P 9/00	

(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 フレール, パトリック, ブラジウス
 スイス, 4 3 0 3 カイザーアウークシュト, ソルヴィアス アーゲー ロメルパルク 2
- (72)発明者 ヒリセン, ロナルダス, アルノダス, ヘンドリカ, ヨーゼフ
 ベルギー, 2 3 4 0 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーク 3 0, ヤンセン ファーマシューテ
 イカ エンヴェー
- (72)発明者 ホウピス, イオアニス, ニコラオス
 ベルギー, 2 3 4 0 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーク 3 0, ヤンセン ファーマシューテ
 イカ エンヴェー
- (72)発明者 ミーアポエル, リーフエン
 ベルギー, 2 3 4 0 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーク 3 0, ヤンセン ファーマシューテ
 イカ エンヴェー
- (72)発明者 ペレラ, ティモシー, ピエトロ, スレン
 イギリス, オックスフォード オーエックス4 4 7ユーイー, ミルトン ロード スタッッドハン
 プトン, 1
- (72)発明者 ピエ, フィリップ, ジェームス
 ベルギー, 2 3 4 0 ベーアセ, トゥルンハウツェヴェーク 3 0, ヤンセン ファーマシューテ
 イカ エンヴェー

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB06 CC08 EE04 FF10 GG01 HH04
 4C084 AA19 NA14 ZA331 ZA961 ZB151 ZB211 ZB261 ZB271 ZC751
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 HA12 MA01 MA02 MA04 MA05
 NA14 ZA33 ZA36 ZA96 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZC75
 4C206 AA01 JB14 MA02 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA96 ZB15 ZB21
 ZB26 ZB27 ZC75

【要約の続き】

る。

【選択図】なし図面訳