

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6023062号  
(P6023062)

(45) 発行日 平成28年11月9日 (2016. 11. 9)

(24) 登録日 平成28年10月14日 (2016. 10. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 237/24 (2006. 01)

C O 7 D 237/24 C S P

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 22 (全 49 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-532985 (P2013-532985)  
 (86) (22) 出願日 平成23年10月7日 (2011. 10. 7)  
 (65) 公表番号 特表2013-539765 (P2013-539765A)  
 (43) 公表日 平成25年10月28日 (2013. 10. 28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/055428  
 (87) 国際公開番号 W02012/048259  
 (87) 国際公開日 平成24年4月12日 (2012. 4. 12)  
 審査請求日 平成26年10月6日 (2014. 10. 6)  
 (31) 優先権主張番号 61/391, 423  
 (32) 優先日 平成22年10月8日 (2010. 10. 8)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 512077228  
 エックスカバリー ホールディング カン  
 パニー エルエルシー  
 アメリカ合衆国, フロリダ州 33408  
 , パーム ビーチ ガーデンス, スイート  
 202エヌ, 11780 ユーエス ハイ  
 ウェイ 1  
 (74) 代理人 100114775  
 弁理士 高岡 亮一  
 (72) 発明者 リャン, コンキン  
 アメリカ合衆国, フロリダ州 33410  
 , パーム ビーチ ガーデンス, 1037  
 ビントナー プルバード

審査官 伊藤 佑一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ピリダジンカルボキサミド化合物

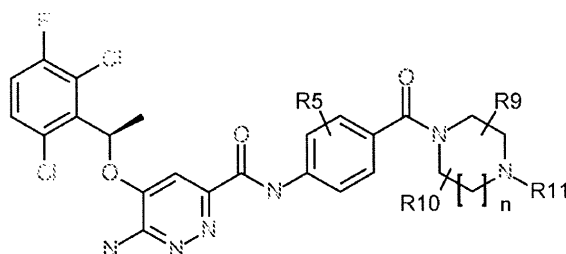
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I I の化合物:

【化 1】

III



10

又はその塩、水和物、溶媒和物、多形体、カルバミン酸塩、若しくは炭酸塩であって、式中、

nは0 ~ 2であり、

R<sub>5</sub> 及び R<sub>11</sub> はそれぞれ独立的に、H、アルキル又は Z<sup>1</sup> であり、R<sub>9</sub> は、アルキル又は Z<sup>1</sup> であり、R<sub>10</sub> はH、アルキル又は Z<sup>1</sup> であり、

各 Z<sup>1</sup> は、独立的に、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>15</sup>、SR<sup>15</sup>、S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> ペルフルオロアルコキシ、1, 2 - メチレンジオキシ、C(O)OR<sup>15</sup>、C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、OC

20

(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、C(O)R<sup>17</sup>、NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>、S(O)R<sup>17</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>、R<sup>16</sup>、オキソ、C(O)R<sup>16</sup>、C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>15</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>であり、式中、各mは独立的に0～6であり、

各R<sup>15</sup>は、独立的に、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、

各R<sup>16</sup>は、独立的に、水素、アルケニル、アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又は、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

各R<sup>17</sup>は、独立的に、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又は、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである、

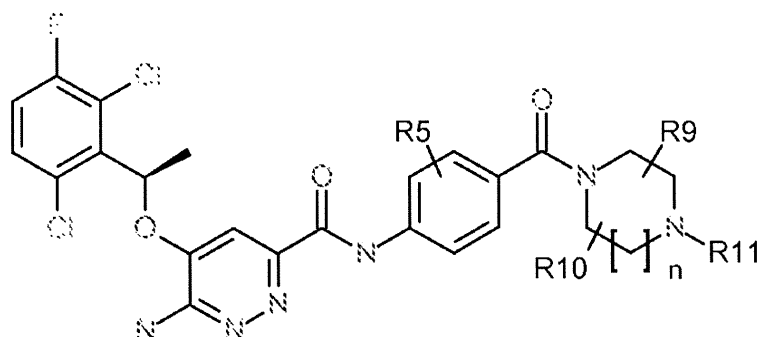
式IIIの化合物又はその塩、水和物、溶媒和物、多形体、カルバミン酸塩、若しくは炭酸塩。

### 【請求項2】

式IIIの化合物：

### 【化2】

III



又はその塩、水和物、溶媒和物、多形体、カルバミン酸塩、若しくは炭酸塩であって、式中、

nは2であり、

R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>は、それぞれ独立的に、H、アルキル又はZ<sup>1</sup>であり、

各Z<sup>1</sup>は、独立的に、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>15</sup>、SR<sup>15</sup>、S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>ペルフルオロアルコキシ、1,2-メチレンジオキシ、C(O)OR<sup>15</sup>、C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、OC(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>C(NR<sup>16</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、S(O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、C(O)R<sup>17</sup>、NR<sup>15</sup>C(O)R<sup>17</sup>、S(O)R<sup>17</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>、R<sup>16</sup>、オキソ、C(O)R<sup>16</sup>、C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>15</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>であり、各mは独立的に0～6であり、

各R<sup>15</sup>は、独立的に水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルであり、

各R<sup>16</sup>は、独立的に、水素、アルケニル、アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又は、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、

各R<sup>17</sup>は、独立的に、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテ

ロアリール、 $C_1 - C_4$  アルキル又は、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された  $C_1 - C_4$  アルキルである、  
式 I I I の化合物又はその塩、水和物、溶媒和物、多形体、カルバミン酸塩、若しくは炭酸塩。

【請求項 3】

式中、 $R_{11}$  は水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

式中、 $R_{11}$  は水素である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

前記化合物が、

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 3 , 3 - ジメチルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ; または、  
{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ;  
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

対象における疾患の治療における使用のための、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記疾患は、c - met、ron、Ax1、又はALK若しくはEML4 - ALK及びNPM - ALKキナーゼなどのその融合タンパク質によって、あるいは、c - met、ron、Ax1及びALKキナーゼのうちの一つ以上の変異によって仲介される、請求項 6 に記載の使用のための化合物。

【請求項 8】

前記疾患が、癌又は増殖性疾患である、請求項 6 に記載の使用のための化合物。

【請求項 9】

前記疾患が、肺、結腸、胸、前立腺、肝臓、脳、腎臓、卵巣、胃、皮膚、及び骨の癌、胃癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、リンパ腫、神経芽細胞腫、及び肝細胞癌、乳頭状腎細胞癌、又は、頭頸部扁平上皮癌である、請求項 6 に記載の使用のための化合物。

【請求項 10】

前記疾患が、PF - 2341066 による治療に対して耐性がある非小細胞肺癌 ( NSCLC ) である、請求項 6 に記載の使用のための化合物。

【請求項 11】

前記疾患が、脳転移を伴う非小細胞肺癌 ( NSCLC ) である、請求項 6 に記載の使用のための化合物。

【請求項 12】

前記疾患が、神経疾患、統合失調症、うつ病、コカイン中毒若しくは乱用、タバコ中毒若しくは乱用、又はアルコール中毒若しくは乱用、肥満、糖尿病、または心血管疾患である、請求項 6 に記載の使用のための化合物。

【請求項 13】

請求項 1、3、5 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、疾患の治療において使用するための組成物。

【請求項 14】

対象における疾患の治療における使用のための、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記疾患は、c - met、ron、Ax1、又はALK若しくはEML4 - ALK及びNPM - ALKキナーゼなどのその融合タンパク質によって、あるいは、c - met、ron、Ax1及びALKキナーゼのうちの一つ以上の変異によって仲介される、請求項 14 に記載の使用のための化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 16】

前記疾患が、癌又は増殖性疾患である、請求項 14 に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 17】

前記疾患が、肺、結腸、胸、前立腺、肝臓、脳、腎臓、卵巣、胃、皮膚、及び骨の癌、胃癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、リンパ腫、神経芽細胞腫、及び肝細胞癌、乳頭状腎細胞癌、又は、頭頸部扁平上皮癌である、請求項 14 に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 18】

前記疾患が、PF-2341066 による治療に対して耐性がある非小細胞肺癌 (NSCLC) である、請求項 14 に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 19】

前記疾患が、脳転移を伴う非小細胞肺癌 (NSCLC) である、請求項 14 に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 20】

前記疾患が、神経疾患、統合失調症、うつ病、コカイン中毒若しくは乱用、タバコ中毒若しくは乱用、又はアルコール中毒若しくは乱用、肥満、糖尿病、または心血管疾患である、請求項 14 に記載の使用のための化合物。

## 【請求項 21】

前記化合物が、

{5 - [(1R) - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル} - N - {4 - [(4 - メチル (1, 4 - ジアザペルヒドロ

エピニル)) カルボニル] フェニル} カルボキサミド; または、  
{5 - [(1R) - 1 - (2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル) エトキシ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル} - N - {4 - (1, 4 - ジアザペルヒドロエピニルカルボ

ニル) フェニル} カルボキサミド;

である、請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 22】

請求項 2、4、14 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、疾患の治療において使用するための組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願

本願は、2010 年 10 月 8 日出願の米国仮出願番号第 61 / 391, 423 号の利益を主張し、その内容は全体的に本明細書中に組み込まれる。

## 【0002】

本発明は、新規のピリダジン誘導体、その塩、溶媒和物、水和物及び多形体に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む組成物並びに、プロテインキナーゼ調節に関連する疾患及び症状の治療方法におけるそのような組成物の使用を提供する。

## 【背景技術】

## 【0003】

プロテインキナーゼは、タンパク質のチロシン、セリン、及びトレオニン残基のヒドロキシル基のリン酸化を触媒する酵素である。細胞寿命の多くの態様 (例えば、細胞成長、分化、増殖、細胞周期及び生存) は、プロテインキナーゼ活性に依存する。更に、異常なプロテインキナーゼ活性は、癌及び炎症などの疾患のホストに関連している。従って、多大な努力が、プロテインキナーゼ活性を調節するための方法を同定することへ向けられている。特に、プロテインキナーゼ阻害剤として作用する小分子を同定するために、多くの試みがなされている。

## 【0004】

c - Met 癌原遺伝子は、Met 受容体チロシンキナーゼをコードする。Met 受容体

10

20

30

40

50

は、145 kDaの鎖に対してジスルフィド結合する50 kDaの鎖から成る、190 kDaのグリコシル化された二量体複合体である。鎖は細胞外で見つけれ、一方、

鎖は膜貫通ドメイン及びサイトゾルドメインを含む。Metは、前駆体として合成され、タンパク質分解的に、成熟した及びサブユニットを生成するために切断される。それは、細胞間相互作用に関与しているリガンド受容体ファミリーであるセマフォリン及びプレキシニンに、構造的な類似性を示す。Metについてのリガンドは、肝細胞増殖因子(HGF)、散乱因子ファミリーのメンバーであり、プラスミノゲンといくつかの相同性を有する(Longati, P. et al., Curr. Drug Targets 2001, 2, 41-55); Trusolino, L. and Comoglio, P. Nature Rev. Cancer 2002, 2, 289-300)。

10

#### 【0005】

Metは、腫瘍形成及び腫瘍転移において機能する。Metの、そのリガンドであるHGFを伴った発現は、トランスフォーム性、腫瘍形成性、及び転移性である(Jeffers, M. et al., Oncogene 1996, 13, 853-856; Michieli, P. et al., Oncogene 1999, 18, 5221-5231)。Metは、ヒトの癌においてかなりの割合で過剰発現され、原発腫瘍及び転移の間の移行時に増幅される。多くの研究は、c-Met及び/又はHGF/SFの発現と、異なる種類の癌(肺、結腸、乳房、前立腺、肝臓、膵臓、脳、腎臓、卵巣、胃、及び、骨の癌を含む)の疾患進行の状態とを関連付けてきた。更に、c-Met又はHGFの過剰発現は、予後不良と、肺、肝臓、胃及び乳房を含む主要なヒトの癌の数における疾患の転帰とを関連付けることを示している。c-Metはまた、膵臓癌、神経膠腫、及び、幹細胞癌などのような、成功した治療レジメンの無い癌に直接的に関係している。

20

#### 【0006】

強化されたキナーゼ活性を示すMet変異体は、乳頭状腎癌の遺伝性及び散発性の両方の形態で同定されている(Schmidt, L. et al., Nat. Genet. 1997, 16, 68-73; Jeffers, M. et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 1997, 94, 11445-11500)。HGF/Metは、頭頸部扁平上皮癌細胞における、アノイクス、懸濁液誘導プログラム細胞死(アポトーシス)を阻害することが示されている。アノイクス耐性又は足場非依存性生存率は上皮細胞の発癌性形質転換の特徴である(Zeng, Q. et al., J. Biol. Chem. 2002, 277, 25203-25208)。

30

#### 【0007】

Met/HGFの発現増加が、結腸癌(Fazekas, K. et al., Clin. Exp. Metastasis 2000, 18, 639-649)、乳癌(Elliott, B. E. et al., 2002, Can. J. Physiol. Pharmacol. 80, 91-102)、前立腺癌(Knudsen, B. S. et al., Urology 2002, 60, 1113-1117)、肺癌(Siegfried, J. M. et al., Ann. Thorac. Surg. 1998, 66, 1915-1918)、胃癌(Amemiya, H. et al., Oncology 2002, 63, 286-296)を含む、多くの転移性腫瘍において見られる。HGF-Metシグナル伝達はまた、アテローム性動脈硬化症のリスク増加(Yamamoto, Y. et al., J. Hypertens. 2001, 19, 1975-1979; Morishita, R. et al., Endocr. J. 2002, 49, 273-284)及び、肺線維症の増加(Crestani, B. et al., Lab. Invest. 2002, 82, 1015-1022)と関連している。

40

#### 【0008】

Axlは、Tyro3及びMerも含む、受容体チロシンキナーゼ(RTKs)のサブファミリーに属する。それは、もともとは、慢性骨髄性白血病の患者からクローニングし、過剰発現した場合には、形質転換の可能性を示す。Axl過剰発現は、様々なヒトの癌

50

において報告され、肺癌、前立腺癌、乳癌及び胃癌、並びに、腎細胞癌及び神経膠芽腫における浸潤及び転移に関連する。最近の研究は、「チロシンキナーゼスイッチ」を介した A x l 過剰発現は、消化管間質腫瘍におけるイマチニブに対する抵抗性につながることを示した。A x l 発現は、化学療法薬及びにより誘導され、A x l の過剰発現は、急性骨髄性白血病における薬剤耐性を付与する。A x l はまた、内皮細胞の遊走及び管形成を調節することが示されている。これらの知見は、A x l が腫瘍形成の複数の側面の調節に関与している可能性があることを示唆している（確認のために、Li et al, Oncogene 2009, 28: 3442 を参照されたい）。

#### 【0009】

未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) は、プロテインキナーゼの受容体チロシンキナーゼ (RTK) スーパーファミリーに属する。通常の成人のヒトの組織における ALK の発現は、内皮細胞、周皮細胞及び希少な神経細胞に限定される。発癌性、構成的な活性 ALK 融合タンパク質は、未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) 中及び、t (2; 染色体転座による炎症筋線維芽細胞腫瘍 (IMT) において発現する。ALK はまた、近年、非小細胞肺癌及び神経芽細胞腫の小部分に癌遺伝子として関与している (Choi et al, Cancer Res 2008; 68: (13); Webb et al, Expert Rev. Anticancer Ther. 9 (3), 331-356, 2009)。

#### 【0010】

未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) は、特徴的な形態、免疫表現型、及び予後のリンパ腫の高悪性度非ホジキンファミリーのサブタイプである。ALCL は、T 細胞から発生し、希に、B 細胞表現型を示す可能性もあると仮定されている。更に、オリジナルの細胞が未知のままであり、「null」として分類される症例の 40% が存在する。CD30 (Ki-1) の発現に基づいて、最初に Stein らによって組織学的実態として記述されるように、ALCL は、リンパ節の関与有り又は無しで、皮膚、骨、軟組織、及び他の器官に罹患する全身性疾患を呈する。ALCL は、少なくとも二つのサブタイプに細分化することが可能であり、未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 及び、ヌクレオホスミン (NPM) のような様々な融合パートナーとの間における、染色体再配列の存在又は非存在により特徴付けられる。ALCL の場合の薬 50 ~ 60% は、t (2; 5; ) (p23; q35) 染色体転座に関連し、これは、NPM と並置された ALK 受容体チロシンキナーゼの細胞内ドメインからなるハイブリッド遺伝子を生成する。得られた融合タンパク質、NPM-ALK は、構成的チロシンキナーゼ活性を有し、in vitro で様々な造血細胞タイプを変換し、in vivo で腫瘍形成をサポートすることが示されている。例えば、トロポミオシン-3 及びクラスリン重鎖などのその他のあまり頻繁ではない ALK 融合パートナーは、ALCL 及び CD30 - 陰性瀰漫性大細胞リンパ腫において同定されている。シグナル伝達及びいくつかの生物学的機能の微妙な違いにもかかわらず、全ての融合は、線維芽細胞及び造血細胞に形質転換されているように見える。動物モデルにおける NPM-ALK の白血病ポテンシャルの広範な分析は、更に、ALK - 幼生 ALCL 及び他の疾患の進行において、NPM-ALK 及び他の ALK の再配列の重要性を裏付けている。

#### 【0011】

ALK 融合タンパク質はまた、細胞株及び / 又は炎症性筋線維芽細胞腫瘍 (IMT)、神経外胚葉性腫瘍、神経膠芽腫、黒色腫、横紋筋肉腫、及び食道扁平上皮癌を含む他の種々の腫瘍を表すプライマリ検体中で検出されてきた (Webb TR, Slavish J, et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2009; 9 (3): 331-356 による評価を参照されたい)。最近では、ALK も乳癌及び大腸癌の小さな割合に関与している (Lin E, Li L, et al. Exon Array Profiling Detects EML4-ALK Fusion in Breas

10

20

30

40

50

t, Colorectal, and Non-Small Cell Lung Cancers. Mol Cancer Res 2009; 7(9): 1466-76)

。

#### 【0012】

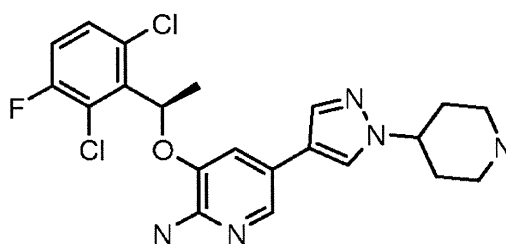
ALKは更に、神経疾患に関与している。ALKキナーゼドメインが削除された場合の成人ALKホモ接合体の評価は、基礎的海馬前駆細胞増殖の年代に依存した増加及び成体脳におけるこの受容体の役割に矛盾した行動試験における変異を明らかにした(Billsland JG, Wheeldon A, Mead A, et al. Behavioral and neurochemical alterations in mice deficient in anaplastic lymphoma kinase suggest therapeutic potential for psychiatric indications. Neuropsychopharmacology 2008; 33: 685-700)、これらのALK遺伝子欠損動物は、尾懸垂試験及びPorsolt水泳試験及び新規物体認識試験での向上した性能において、身悶え時間の増加を示した。神経化学分析は選択的に前頭皮質内の基礎的ドーパミン作動性シグナルの増加を示す。これらの結果は、成体脳におけるALKの機能が、前頭皮質及び海馬の機能を調節し、統合失調症、うつ病及び物質(コカイン)依存症などの精神適応症のための新しい標的としてALKを識別することを示している。

#### 【0013】

PF-2341066などの2-アミノ-ピリジン、HGF受容体チロシンキナーゼ(c-Met)及びALKの強力な阻害剤として報告されている(J. G. Christensen, et al. Abstract LB-271, AACR 2006 meeting; H. Y. Zou et al. Cancer Res 2007; 67: 4408; 特許公開: 国際公開第2004/076412号, 国際公開第2006/021881号, 国際公開第2006/021886号)

#### 【化1】

PF-234,1066



#### 【0014】

PF-02341066(クリゾチニブ)の第I相試験において、劇的な60%の放射線応答率が、EML4-ALKを有するNSCLC患者で観察されている(Kwak EL, Camidge DR, Clark J, et al. Clinical activity observed in a phase I dose escalation trial of an oral c-met and ALK inhibitor, PF-02341066. J Clin Oncol 2009; 27: 15s abstract 3509)。その後の展開試験はその活性を確認した: 50人の評価可能な患者のうちの、64%が客観的応答(ORR)を達成し、90%が病気のコントロールを有していた(Bang Y, Kwak KL, Shaw DR, et al. Clinical activity of the oral ALK inhibitor, PF-02341066, in ALK-positive patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2010; 28: 7s, suppl; abstr 3

）。劇的な応答が化学療法及びEGFR阻害薬に抵抗性であった患者で観察されたのは驚くべきことである。更に、ほとんどの患者は、わずかな副作用を有し、ALKの阻害の良好な耐容性を示唆している。これらの結果は、効果的な代替的な治療の選択肢を有していない、NSCLC患者のこのサブセットについての安全且つ効果的な標的として、ALKを検証した。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0015】

しかし、PF-02341066への劇的な反応は一時的に過ぎない。ほとんどの患者は、抵抗力を発達させ、疾患は、治療の約6～18ヶ月後に進行する。特に、患者の大部分は、PF-02341066では治療することができない脳転移が現れている。

#### 【0016】

以前、本発明者らは、プロテインキナーゼ阻害剤として置換ピリダジンカルボキサミド化合物を記載した（国際公開第2009/154769号）。これらの化合物のほとんどは、 $<100\text{ nm}$ のIC<sub>50</sub>を備えるc-Met及びALKを強力に阻害する。上記のようなALK融合タンパク質を用いたNSCLCなどのキナーゼ介在性疾患の治療法の選択肢における満たされていない必要性が依然として存在するため、本明細書において、本発明者らは更に、未だ満たされていない医療ニーズに対処するためのピリダジン化合物の最適化を行った。

#### 【0017】

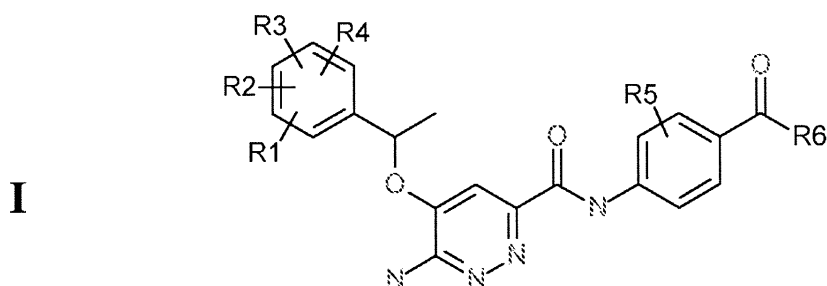
本発明は、ピリダジン誘導体化合物（例えば、本明細書中の式の化合物）、その化合物を含む組成物、並びに、その化合物及びその化合物を含む組成物を使用する方法に関する。前記化合物及びそれらを含む組成物は、プロテインキナーゼ調節活性によって仲介されるか、又は、それに関連する疾患又は病徴を、治療又は予防するために有用である。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0018】

本発明は、単離された式Iの化合物

#### 【化2】



又はその塩、又はプロドラッグ、又はその塩、又はその水和物、溶媒和物、又は多形体を提供することによって、上記の問題を解決し、式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>は、それぞれ独立的にH、アルキル又はZ<sup>1</sup>であり、

R<sub>6</sub>はアルキル、OR<sub>7</sub>、NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、アリール又はヘテロアリール、飽和若しくは不飽和ヘテロシクリルであり、式中R<sub>6</sub>は任意に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル及びZ<sup>1</sup>から独立的に選択された1～3個の基によって置換され、

R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は、それぞれ独立的に、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールから選択されるか、又は、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>は窒素と共に、単環又は二環式ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し、

各Z<sup>1</sup>は、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>15</sup>、SR<sup>15</sup>、S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>ペルフルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>ペルフルオロアルコキシ、1,2-メチレンジオキシ、C(O)NR<sup>15</sup>、C(O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、OC(O)N



$R^{15}R^{16}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $C(O)R^{17}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{17}$ 、 $S(O)R^{17}$ 、 $S(O)_2R^{17}$ 、 $R^{16}$ 、オキソ、 $C(O)R^{16}$ 、 $C(O)(CH_2)mOH$ 、 $(CH_2)mOR^{15}$ 、 $(CH_2)mC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{17}$ であり、ここで各  $m$  は、独立的に 0 ~ 6 であり、

各  $R^{15}$  は、独立的に、水素、 $C_1 - C_4$  アルキル又は  $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり、

各  $R^{16}$  は、独立的に、水素、アルケニル、アルキニル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 - C_4$  アルキル又は、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された  $C_1 - C_4$  アルキルであり、

10

各  $R^{17}$  は、独立的に、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 - C_4$  アルキル又は、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された  $C_1 - C_4$  アルキルであり、

但し、 $R_6$  は、メチルピペラジニル、ピロリジニル、メタンアミノ、ピペラジニルではないことを条件とする。

#### 【発明の効果】

#### 【0019】

本発明の化合物及びそれらを含む組成物は、プロテインキナーゼにより調節された疾患、障害、即ち、例えば *c-met*、*ron*、*Axl*、*ALK* 並びに、*EML-4* 及び *NPM-AL* などのその融合タンパク質などのプロテインキナーゼの阻害により効果的に治療される障害、又はその症状の重症度を治療又は軽減するために有用である。

20

#### 【0020】

別の態様において、本発明はそれを必要とする対象における疾患又は病徴を治療する方法に関し、本明細書中の任意の式の化合物、又は、製薬塩、その（又はその組成物）の溶媒和物又は水和物の有効量を対象に投与することを含む。疾患又は病徴は、プロテインキナーゼ（例えば、*c-met*、*ron*、*Axl*、*ALK* 並びに、*EML-4* 及び *NPM-AL* などのその融合タンパク質など）により調整された任意のそれらのものであり得る。疾患又は病徴は、例えば、癌又は増殖性疾患若しくは障害（例えば、本明細書に引用したものを含む）であり得る。

30

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0021】

【図1】図1は、*PF-2341066* 又は本明細書中の実施例1の化合物のいずれかにより処理された、*H3122* 細胞のアポトーシスを示す。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0022】

定義

#### 【0023】

用語「寛解」及び「治療」は互換的に使用され、それらの両方は、疾患（例えば、本明細書中に引用した疾患又は障害）の減少、抑制、減衰、減退、阻止、又は発症若しくは進行の安定化を意味する。

40

#### 【0024】

「疾患」は、細胞、組織又は器官の正常な機能を損傷又は妨害する、任意の症状又は障害を意味する。

#### 【0025】

「マーカー」は、疾患又は障害に関連付けられている任意の変異を意味する。例えば、発現レベルでの変異を有する任意のタンパク質若しくはポリヌクレオチド、又は、疾患若しくは障害と関連付けられている活性などである。

#### 【0026】

50

本開示において、「含む (comprise)」、「含む (comprising)」、「含む (containing)」、及び「有する (having)」などは、米国特許法において用いられるものに起因する意味を有し、「含む (includes)」、「含む (including)」などを意味する可能性があり；「本質的になる (consisting essentially of)」又は「本質的に構成される」などは、米国特許法において用いられるものに起因する意味を有し、その用語はオープンエンドであり、基本的なものであれば記載されている以上のものが存在することが可能であるか、又は、記載されたものの新規な特性は、記載されているが従来技術の実施形態を除外するもの以上の存在により変化を受けない。

【0027】

10

本明細書で使用する「化合物」はまた、塩、プロドラッグ及び本明細書中の式の化合物のプロドラッグ塩を含むことを意図する。その用語はまた、前述の任意のものの、任意の溶媒和物、水和物及び多形体を含む。本願中に記載される本発明の特定の態様中の「プロドラッグ」、「プロドラッグ塩」、「溶媒和物」、「水和物」、又は「多形体」の特定の記載は、用語「化合物」がこれらの他の形態の記載なしで使用される本発明の別の態様におけるこれらの形態の意図された省略として解釈されるべきではない。

【0028】

本発明の化合物の塩は、アミノ官能基、又は、カルボキシル官能基などの化合物の塩基性及び酸性基などの、化合物の酸性基及び塩基性基の間で形成される。他の好ましい実施形態によると、化合物は、薬学的に許容可能な酸付加塩である。

20

【0029】

本明細書で使用し、特に明記のない限り、用語「プロドラッグ」は、本発明の化合物を提供するために、加水分解、酸化又はそうでなければ、生物条件下 (in vitro 又は in vivo) で反応可能である化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学条件下でそのような反応の際にのみ活性になり得るか、又は、それらは、未反応の形態で活性を有し得る。本発明において企図するプロドラッグの例は、アミド、エステル、カルバメート、及びリン酸類似体などの生体加水分解可能な部分を含む、本明細書に開示の式の内の任意の一つの化合物の類似体又は誘導体を含むが、それらに限定されない。プロドラッグは、典型的に、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 により記載された方法などの周知の方法を用いて調製することが可能であり (Manfred E. Wolff ed., 5th ed.); また、Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of The therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, 「Biotransformation of Drugs」も参照されたい。

30

【0030】

本明細書で使用し、特に明記のない限り、用語「生体加水分解性部分」は、1) 化合物の生物学的活性を破壊せず、取り込み、作用の持続時間又は作用の開始などの in vivo での化合物の有利な特性をそれに基づいて付与する；又は、2) それ自身が生物学的に不活性であるが、生物学的に活性な化合物へ in vivo で変換される、官能基 (例えば、アミド、エステル、カルバミン酸塩、炭酸塩、又はリン酸類似体のいずれか) を意味する。

40

【0031】

プロドラッグ塩は、アミノ官能基などのプロドラッグの酸及び塩基性基の間、又は、カルボキシ官能基などのプロドラッグの塩基及び酸性基の間に形成される化合物である。一実施形態において、プロドラッグ塩は、薬学的に許容可能な塩である。

【0032】

特に好ましいプロドラッグ及びプロドラッグ塩は、そのような化合物が哺乳類に投与される場合 (例えば、経口投与された化合物が、より容易に血中に吸収されることにより) に本発明の化合物の生物利用性を増加するか、又は、親種に対する生物学的区画 (例えば

50

、脳又は中枢神経系)への親化合物の送達を増強するものである。好ましいプロドラッグは、腸管膜を通して水溶解又は能動輸送を増強する基は、本明細書に記載される式の構造に追加される誘導体を含む。例えば、Alexander, J. et al. Journal of Medicinal Chemistry 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. Design of Prodrugs; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pp 113-191; Digenis, G. A. et al. Handbook of Experimental Pharmacology 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. Medicinal Research Reviews 1981, 1, 189-214. を参照されたい。

#### 【0033】

本明細書で使用する用語「薬学的に許容可能」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等なしにヒト及び他の哺乳動物の組織と接触させて使用するのに適しており、合理的な利益/リスク比に相応する成分を指す。「薬学的に許容可能な塩」は、レシピエントへ投与する際に、直接的又は非直接的のいずれかにより、本発明の化合物又は化合物のプロドラッグを提供することが可能な任意の非毒性塩を意味する。

#### 【0034】

薬学的に許容可能な塩を形成するために一般的に用いられる酸は、二硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、及び、パラ-トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、双酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラ-ブromoフェニル、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などの有機酸、及び、関連する無機及び有機酸を含む。そのような薬学的に許容可能な塩は、従って、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、一水素リン酸塩、二水素リン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオレート塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩などの塩を含む。好ましい薬学的に許容可能な酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、及び特にマレイン酸などの有機酸とともに形成されるもののような鉱酸と用いて形成された塩を含む。

#### 【0035】

本発明のプロドラッグの酸性官能基を有する薬学的に許容される塩を形成するのに適した塩基は、ナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属の水酸化物;カルシウム及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物;アルミニウム及び亜鉛などの他の金属の水酸化物;アンモニア及び、非置換又は、ヒドロキシ-置換されたモノ-、ジ-、若しくはトリアルキルアミンなどのアミン;ジクロロヘキシルアミン;トリブチルアミン;

ピリジン；N - メチル、N - エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ - 、ビス - 若しくはトリス - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミン、2 - ヒドロキシ - t e r t - ブチルアミン、若しくはトリス - ( ヒドロキシメチル ) メチルアミンなどのモノ - 、ビス - 、トリス - ( 2 - ヒドロキシ - 低級アルキルアミン ) ；N , N - ジメチル - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミン又はトリ - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミンなどのN , N - ジ - 低級アルキル - N - ( ヒドロキシ低級アルキル ) - アミン；N - メチル - D - グルカミン；及びアルギニン、リシンなどのアミノ酸を含むが、それらに限定されない。

【 0 0 3 6 】

本明細書で使用する、用語「水和物」は、更に非共有結合分子間力により結合した水の化学量論的又は非化学量論的な量を含む化合物を意味する。

10

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用する、用語「溶媒和物」は、更に、非共有結合分子間力によって結合した、水、アセトン、エタノール、メタノール、ジクロロメタン、2 - プロパノールなどの化学量論的又は非化学量論的な量の溶媒を含む、化合物を意味する。

【 0 0 3 8 】

本明細書で使用する、用語「多形体」は、例えば、X線粉末回折パターン又は赤外線分光法などの物理的手段によって特徴付けることができる、化合物又はその複合体の固体結晶形体を意味する。同じ化合物の異なる多形体は、異なる物理的、化学的及び/又は分光的特性を示し得る。異なる物理的特性は、安定性（例えば、熱、光又は水分に対して）、圧縮性及び密度（製剤及び製品製造において重要）、吸湿性、溶解性、及び溶解率（生物学的利用能に影響を与え得る）を含むが、それらに限定されない。安定性における違いは、化学反応性（例えば、別の多形体で構成される場合に比べて、一多形体で構成した場合、剤形がより迅速に色落ちするような、差動酸化）又は、機械的特性（例えば、速度論的に有利な形体が熱力学的に安定な多形体に変形されるように、錠剤がストレージ上で崩壊する）又は両方（例えば、一多形体の錠剤は、高湿度での崩壊の影響を受けやすい）における化学的反応性における変化に起因し得る。多形体の異なる物理的特性は、それらの処理に影響を与え得る。例えば、一多形体は、溶媒和物を形成しやすいか、又は、例えば、その粒子の形状又はサイズ分布などにより、別のものよりも不純物を濾過又は洗浄することがより困難である可能性がある。

20

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用する用語「他の立体異性体を実質的に含まない」は、他の立体異性体が25%未満、好ましくは他の立体異性体が10%未満、より好ましくは他の立体異性体が5%未満、及び最も好ましくは他の立体異性体が2%未満、又は、他の立体異性体が「X%」未満（ここで、Xは0~100の数字であり、0及び100を含む）存在する。ジアステレオマーを得る又は合成する方法は、当該技術分野において良く知られており、最終化合物へ、又は出発物質へ又は中間体へて適用し得る。他の実施形態は、化合物が単離された化合物であるものである。本明細書で使用する用語「少なくともX%エナンチオマー的にリッチである」は、化合物の少なくともX%が単一のエナンチオマー形態であり、Xは0~100の0及び100を含む数字である。

30

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用する「安定化合物」は、製造及び、明細書に詳述する目的のために有用であるために、十分な時間、化合物の完全性を維持するのに十分な安定性を有する化合物を指す（例えば、治療薬への製剤、治療用化合物の製造に使用するための中間体、単離又は保存可能な中間体化合物、単離又は保存可能な中間体化合物、治療剤に応答する疾患又は症状を治療することを指す）。

40

【 0 0 4 1 】

「立体異性体」は、エナンチオマー及びジアステレオマーの両方を指す。

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用する用語、「ハロ」又は「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素の任意のラジカルを指す。

50

## 【 0 0 4 3 】

用語「アルク」又は「アルキル」は、1～12個の炭素原子、好ましくは1～8個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を指す。「低級アルキル」という表現は、1～4個の炭素原子（1及び4を含む）のアルキル基を指す。

## 【 0 0 4 4 】

用語「アリールアルキル」は、アルキル水素原子がアリール基で置換されている部分を指す。

## 【 0 0 4 5 】

用語「アルケニル」は、少なくとも一つの二重結合を有する、2～10個、好ましくは2～4個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を指す。アルケニル基が窒素原子と結合している場合、そのような基は、直接的に二重結合を有する炭素を介して結合されないことが好ましい。

10

## 【 0 0 4 6 】

用語「アルコキシ」は、 $-O-$ アルキルラジカルを指す。用語「アルキレンジオキシ」は、Rがアルキレンを表す、構造 $-O-R-O-$ の二価種を指す。

## 【 0 0 4 7 】

用語「アルキニル」は、少なくとも一つの三重結合を有する、2～10個、好ましくは2～4個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を指す。アルキニル基が窒素原子と結合している場合、そのような基は、直接的に三重結合を有する炭素を介して結合されないことが好ましい。

20

## 【 0 0 4 8 】

用語「アルキレン」は、単結合（例えば、 $-(CH_2)_x-$ 、式中 $x$ は1～5）により結合される、1～5個の炭素原子の二価の直鎖ブリッジを指し、これは1～3個の低級アルキル基で置換され得る。

## 【 0 0 4 9 】

用語「アルケニレン」は、単結合により結合され、1～3個の低級アルキル基で置換され得る、一つ又は二つの二重結合を有する、2～5個の炭素原子の直鎖ブリッジを指す。例示的なアルケニレン基は、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH=CH-$ 及び $-CH(C_2H_5)CH=CH-$ である。

30

## 【 0 0 5 0 】

用語「アルキニレン」は、単結合により結合され、1～3個の低級アルキル基で置換され得る、その中に一つの三重結合を有する2～5個の炭素原子の直鎖ブリッジを指す。例示的なアルキニレン基は、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH(C_2H_5)C\equiv C-$ 及び $-C\equiv C-CH(C_2H_5)CH_2-$ である。

## 【 0 0 5 1 】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」及び「シクロアルケニル」は、それぞれ、3～12個の炭素、好ましくは3～8個の炭素、より好ましくは3～6個の炭素を有する、飽和及び部分的に不飽和な環状炭化水素基を含む。

## 【 0 0 5 2 】

用語「Ar」又は「アリール」は、6～14個の炭素原子を含む、芳香族環式基（例えば、6員の単環、10員の二環又は、14員の三環系）を指す。例示的なアリール基は、フェニル、ナフチル、ビフェニル及びアントラセンを含む。

40

## 【 0 0 5 3 】

「ヘテロアリール」は、N、O又はSから選択された1、2、3又は4個の環状ヘテロ原子を含み、残りの環状原子がCであり、更に、完全に共役した電子系を有し、式中、0、1、2、3又は4個の各環の原子は置換基により置換されていてもよい、5～12個の環状原子の単環又は融合環（即ち、原子の隣接対を共有する環）基を指す。ヘテロアリール基の非限定的な例は、ピロール、フラン、チオフェニン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、キノリン、キナゾリン、イソキノ

50

リン、プリン及びカルバゾールである。

【 0 0 5 4 】

用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環式」又は「ヘテロシクロ」は、完全に飽和又は部分的に不飽和の環状基、例えば、3～7員の単環、7～12員の二環、又は10～15員の三環系を指し、少なくとも一つの環中に少なくとも一つのヘテロ原子を有し、各環の0、1、2又は3個の原子は、置換基により置換されていてもよい。ヘテロ原子を含む各ヘテロ環式基は、窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子から選択される、1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し得、前記窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化されていてもよく、前記窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよい。ヘテロ環式基は、環又は環系の任意のヘテロ原子又は炭素原子で取り付けられ得る。

10

【 0 0 5 5 】

用語「ヘテロシクリル」は、完全に飽和又は部分的に不飽和な環状基、例えば、3～7員の単環、7～12員の二環、又は10～15員の三環系を指し、少なくとも一つの環中に少なくとも一つのヘテロ原子を有し、各環の0、1、2又は3個の原子は、置換基により置換されていてもよい。ヘテロ原子を含むヘテロシクリル基の各環は、窒素原子、酸素原子及び/又は硫黄原子から選択される、1、2、3、又は4個のヘテロ原子を有し得、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意に四級化されていてもよい。ヘテロシクリル基は、環又は環系の任意のヘテロ原子又は炭素原子で取り付けられ得る。

【 0 0 5 6 】

20

用語「置換基」は、例えば、その基の任意の原子で、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールなどの本明細書に記載された任意の官能基において「置換された」基を指す。適切な置換基は、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR^{15}$ 、 $SR^{15}$ 、 $S(O)_2OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $C_1-C_2$  ペルフルオロアルキル、 $C_1-C_2$  ペルフルオロアルコキシ、1,2-メチレンジオキシ、 $C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ 、 $NRC(NR)NRR$ 、 $S(O)_2NR^{13}R$ 、 $R^{17}$ 、 $C(O)R^{17}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{17}$ 、 $S(O)R^{17}$ 、 $S(O)_2R^{17}$ 、 $R^{16}$ 、オキソ、 $C(O)R^{16}$ 、 $C(O)(CH_2)_nOH$ 、 $(CH_2)_nOR^{15}$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{17}$ を含むがそれらには限定されず、 $n$ は独立的に0～6(0及び6を含む)である。各 $R^{15}$ は、独立的に水素、 $C_1-C_4$ アルキル又は $C_3-C_6$ シクロアルキルである。各 $R^{16}$ は、独立的に、水素、アルケニル、アルキニル、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1-C_4$ アルキル又は、1,7- $C_3-C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された $C_1-C_4$ アルキルである。各 $R^{16}$ は、独立的に、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1-C_4$ アルキル又は、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された $C_1-C_4$ アルキルである。各 $C_3-C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、並びに、各 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 及び $R^{17}$ 中の $C_1-C_4$ アルキルは、任意に、ハロゲン、 $CN$ 、 $C_1-C_4$ アルキル、 $OH$ 、 $C_1-C_4$ アルコキシ、 $NH_2$ 、 $C_1-C_4$ アルキルアミノ、 $C_1-C_4$ ジアルキルアミノ、 $C_1-C_2$ ペルフルオロアルキル、 $C_1-C_2$ ペルフルオロアルコキシ又は、1,2-メチレンジオキシで置換され得る。

30

40

【 0 0 5 7 】

用語「オキソ」は、酸素原子を指し、炭素に取り付けられるとカルボニルを形成し、窒素に取り付けられるとN-オキシドを形成し、硫黄に取り付けられるとスルホキシド又はスルホンを形成する。

【 0 0 5 8 】

用語「アシル」は、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル又はヘテロアリールカルボニル置換基を指し、それらの

50

内の任意のものは、更に、置換基によって置換されていてもよい。

【0059】

本明細書で使用する、用語タンパク質「変異」は、正常な生理的状态からの変化として定義される。例示的な変異は、突然変異（単数又は複数）、トランケーション（単数又は複数）、他のタンパク質（単数又は複数）との融合（単数又は複数）、過剰発現、又は発現低下を含む。

【0060】

本明細書中の可変式の任意の定義における化学基のリストの詳述は、任意の単一基又はリストした基の組み合わせとしての可変式の定義を含む。本明細書中の可変式の実施形態の詳述は、任意の単一の実施形態又は、任意の他の実施形態若しくはそれらの部分との組み合わせとしての実施形態のものを含む。本明細書中の実施形態の詳述は、任意の単一の実施形態又は任意の他の実施形態若しくはそれらの部分との組み合わせとしての実施形態のものを含む。

10

【0061】

本発明の化合物は、一つ又は複数の不斉中心を含み、従って、ラセミ体及びラセミ混合物、単一のエナンチオマー、個々のジアステレオマー及びジアステレオマー混合物として生じ得る。これらの化合物の全てのそのような異性体の形態は、明示的に本発明に含まれる。本発明の化合物はまた、複数の互変異性体で表すことができる、そのような例において、本発明は明示的に、本明細書に記載した化合物の全ての互変異性体を含む。

【0062】

20

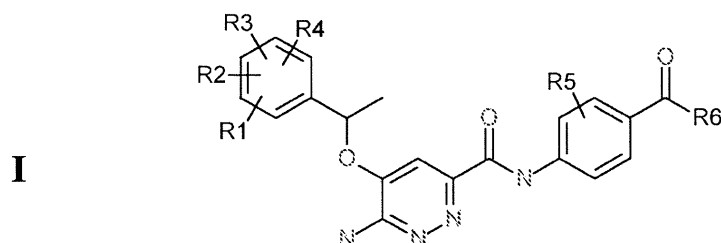
そのような化合物の全てのそのような異性体は、明示的に本明細書中に含まれる。本明細書に記載の化合物の全ての結晶形は、明示的に本発明に含まれる。

【0063】

本発明の化合物

一態様において、本発明は式 I の化合物：

【化3】



30

又はその塩、又はプロドラッグ、又はそのプロドラッグの塩、又は、その水和物、溶媒和物又は多形体を提供し、式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  のそれぞれは、独立的に、H、アルキル又は  $Z^1$  であり；

$R_6$  はアルキル、 $OR_7$ 、 $NR_7R_8$ 、アリール又はヘテロアリール、飽和又は不飽和ヘテロシクリルであり、 $R_6$  は任意に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル及び  $Z^1$  から独立的に選択される 1 ~ 3 個の基によって置換されていてもよく、

40

$R_7$  及び  $R_8$  は、それぞれ独立的に、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールから選択されるか、又は、 $R_7$  及び  $R_8$  は窒素とともに、単環又は二環式ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し；

各  $Z^1$  はハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{15}$ 、 $SR^{15}$ 、 $S(O)_2OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $C_1 - C_2$  ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_2$  ペルフルオトアルコキシ、1, 2 - メチレンジオキシ、 $C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $C(O)R^{17}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{17}$ 、 $S(O)R^{17}$ 、 $S(O)_2R^{17}$ 、 $R^{16}$ 、オキソ、 $C(O)$

50

)  $R^{16}$ 、 $C(O)(CH_2)_mOH$ 、 $(CH_2)_mOR^{15}$ 、 $(CH_2)_mC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{17}$ であり、各 $m$ は独立的に0～6であり；

各 $R^{15}$ は、独立的に、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

各 $R^{16}$ は、独立的に、水素、アルケニル、アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 - C_4$ アルキル又は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された $C_1 - C_4$ アルキルであり；

各 $R^{17}$ は、独立的に、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 - C_4$ アルキル又は、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された $C_1 - C_4$ アルキルであり；

但し、 $R_6$ は、メチルピペラジニル、ピロリジニル、メタンアミノ、ピペラジニルではないことを条件とする。

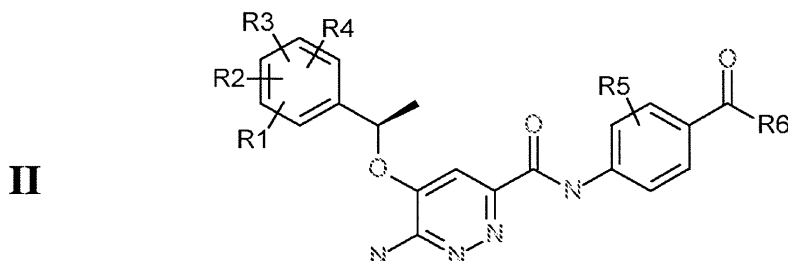
#### 【0064】

一実施形態において、本発明は、 $R_7$ 及び $R_8$ が窒素とともに、1～3個の $Z^1$ 基により任意に置換された二環式のヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成する、式Iの化合物を提供する。

#### 【0065】

別の実施形態において、本発明は、式IIの化合物：

#### 【化4】



又はその塩、又はプロドラッグ、又はそのプロドラッグの塩、又は、その水和物、溶媒物又は多形体を提供し、式中、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ のそれぞれは、独立的に、H、アルキル又は $Z^1$ であり；

$R_6$ はアルキル、 $OR_7$ 、 $NR_7R_8$ 、アリール又はヘテロアリール、飽和若しくは不飽和ヘテロシクリルであり、 $R_6$ は、任意に、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル及び $Z^1$ から独立的に選択された1～3個の基により置換されていてもよく；

$R_7$ 及び $R_8$ は、それぞれ独立的に、H、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールから選択されるか、又は、 $R_7$ 及び $R_8$ は窒素とともに単環又は二環式のヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し；

各 $Z^1$ は、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OR^{15}$ 、 $SR^{15}$ 、 $S(O)_2OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $C_1 - C_2$ ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_2$ ペルフルオロアルコキシ、1, 2 - メチレンジオキシ、 $C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $C(O)R^{17}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{17}$ 、 $S(O)R^{17}$ 、 $S(O)_2R^{17}$ 、 $R^{16}$ 、オキソ、 $C(O)R^{16}$ 、 $C(O)(CH_2)_mOH$ 、 $(CH_2)_mOR^{15}$ 、 $(CH_2)_mC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{17}$ であり、各 $m$ は独立的に0～6であり；

各 $R^{15}$ は、独立的に、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル又は $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

各 $R^{16}$ は、独立的に、水素、アルケニル、アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 - C_4$ アルキル又は、 $C_3 - C_6$ シク



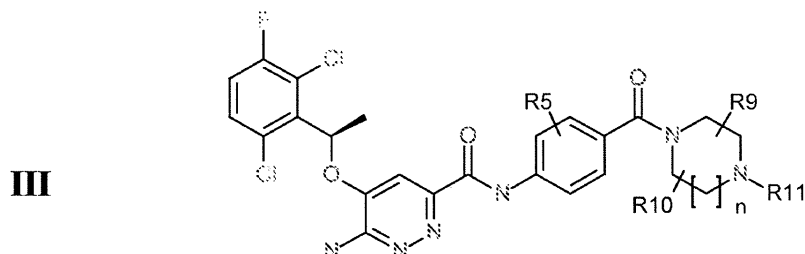
ロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された  $C_1 - C_4$  アルキルであり；

各  $R^{1-7}$  は独立的に、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 - C_4$  アルキル又は、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された  $C_1 - C_4$  アルキルである。

【0066】

更なる実施形態において、本発明は以下の式の化合物

【化5】



10

又はその塩、又はプロドラッグ、又はそのプロドラッグの塩、又はその水和物、溶媒和物、又は多形体を提供し、 $n$ は0～2であり； $R_5$ 、 $R_{11}$ のそれぞれは独立的に、H、アルキル又は $Z^1$ であり； $R_9$ はアルキル又は $Z^1$ であり； $R_{10}$ はH、アルキル又は $Z^1$ であり；各 $Z^1$ は独立的に、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{15}$ 、 $SR^{15}$ 、 $S(O)_2$   $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $C_1 - C_2$  ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_2$  ペルフルオロアルコキシ、1,2-メチレンジオキシ、 $C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $C(O)R^{17}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{17}$ 、 $S(O)R^{17}$ 、 $S(O)_2R^{17}$ 、 $R^{16}$ 、オキソ、 $C(O)R^{16}$ 、 $C(O)(CH_2)mOH$ 、 $(CH_2)mOR^{15}$ 、 $(CH_2)mC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{17}$ であり、各 $m$ は独立的に0～6であり；

20

各 $R^{15}$ は、独立的に、水素、 $C_1 - C_4$  アルキル又は、 $C_3 - C_6$  シクロアルキルであり；

30

各 $R^{16}$ は、独立的に、水素、アルケニル、アルキニル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 - C_4$  アルキル、又は、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された  $C_1 - C_4$  アルキルであり；

各 $R^{17}$ は、独立的に、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 - C_4$  アルキル、又は、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された  $C_1 - C_4$  アルキルである。

【0067】

別の実施形態において、本発明は上記の式IIIの化合物を提供し、 $n$ は2であり； $R_5$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ はそれぞれ独立的に、H、アルキル又は $Z^1$ であり；

40

各 $Z^1$ は独立的に、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $OR^{15}$ 、 $SR^{15}$ 、 $S(O)_2OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $C_1 - C_2$  ペルフルオロアルキル、 $C_1 - C_2$  ペルフルオロアルコキシ、1,2-メチレンジオキシ、 $C(O)OR^{15}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}C(NR^{16})NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $C(O)R^{17}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{17}$ 、 $S(O)R^{17}$ 、 $S(O)_2R^{17}$ 、 $R^{16}$ 、オキソ、 $C(O)R^{16}$ 、 $C(O)(CH_2)mOH$ 、 $(CH_2)mOR^{15}$ 、 $(CH_2)mC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}S(O)_2R^{17}$ であり、 $m$ は独立的に0～6(0及び6を含む)であり；

各 $R^{15}$ は、独立的に、水素、 $C_1 - C_4$  アルキル又は $C_3 - C_6$  シクロアルキルであ

50

り；

各  $R^{16}$  は、独立的に、水素、アルケニル、アルキニル、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 - C_4$  アルキル、又は、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された  $C_1 - C_4$  アルキルであり；

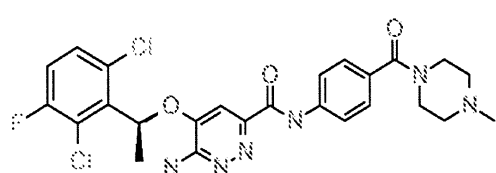
各  $R^{17}$  は、独立的に、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $C_1 - C_4$  アルキル、又は、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル若しくはヘテロアリールで置換された  $C_1 - C_4$  アルキルである。

【0068】

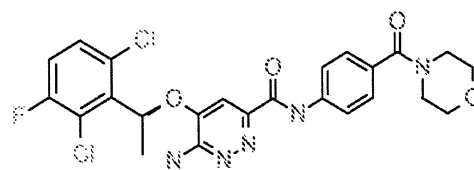
本発明の代表的な化合物を、表1及び表2に示す。これらの例において、指定がない限り、キラル炭素原子の立体化学は、独立的に、 $RS$ 、 $R$ 又は $S$ のいずれかである。表1及び表2の構造を含む本明細書に示す構造は、対応する水素原子（単数又は複数）が明示的に表示されない特定の  $-NH-$ 、 $-NH_2$ （アミノ）及び  $-OH$ （ヒドロキシル）基を含み得る；しかしながら、それらは、場合に応じて、 $-NH-$ 、 $-NH_2$  - 又は  $-OH$  として読まれるべきである。特定の構造において、棒状の結合が描かれ、メチル基を示すことを意味する。

【表1】

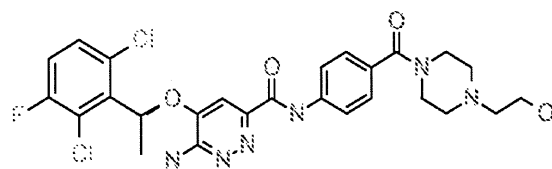
表1



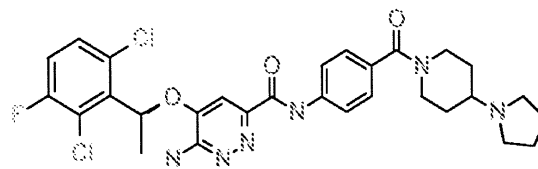
2



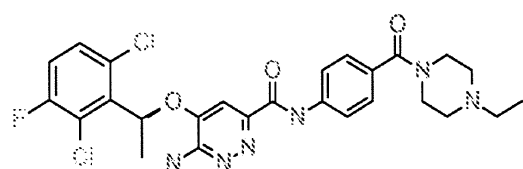
3



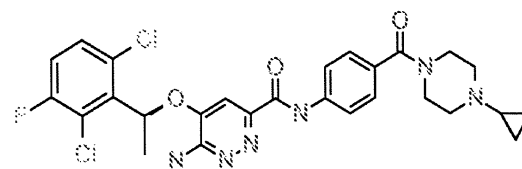
4



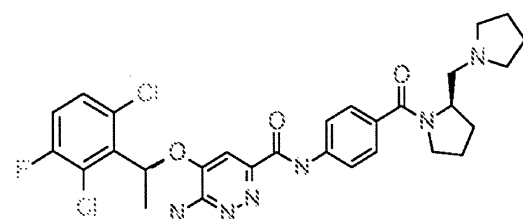
5



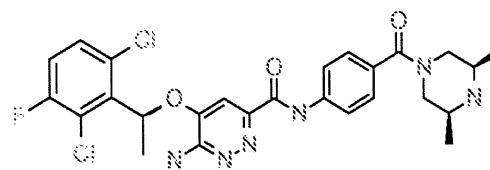
6



7



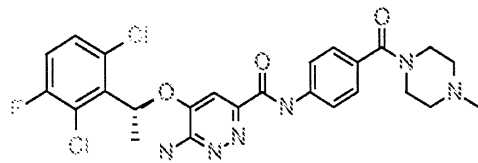
8



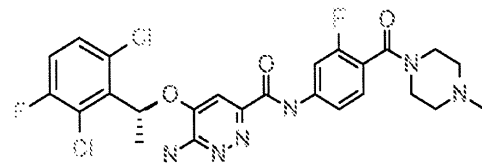
9

【表 2】

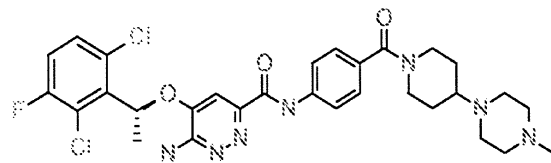
表 2



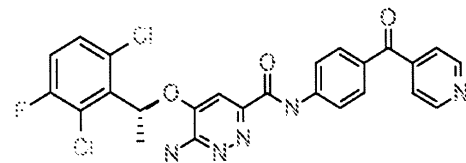
1



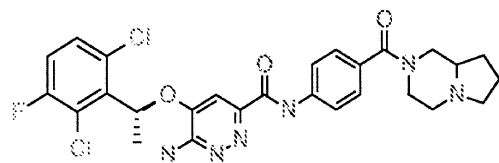
10



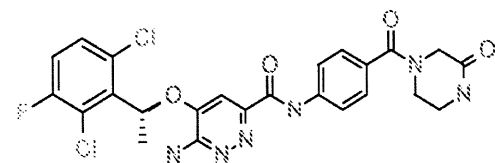
11



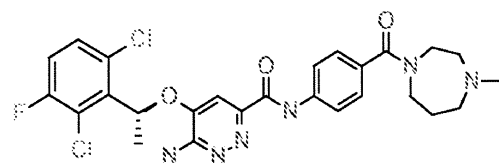
12



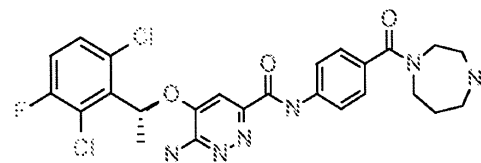
13



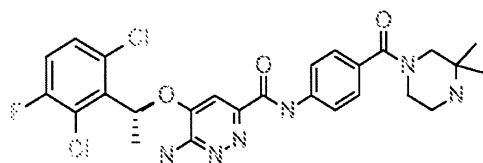
14



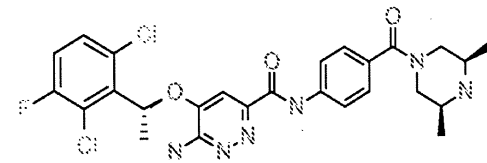
15



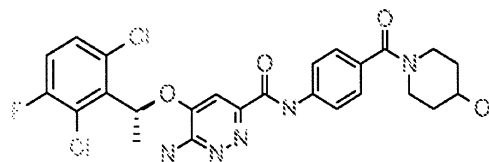
16



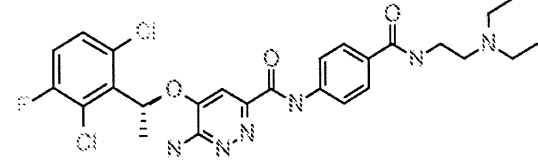
17



18



19



20

【 0 0 6 9 】

本発明の代表的な化合物のリストを以下に示す。

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 4 - メチルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ;

{ 5 - [ ( 1 S ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 4 - メチルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

{ 6 - アミノ - 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリダジン - 3 - イル } - N - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イルカルボニル ) フェニル ] カルボキサミド ;

{ 6 - アミノ - 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリダジン - 3 - イル } - N - ( 4 - { [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジニル ] カルボニル } フェニル ) カルボキサミド ;

{ 6 - アミノ - 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 4 - ピロリジニルピペリジル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ;

{ 6 - アミノ - 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 4 - エチルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ;

{ 6 - アミノ - 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 4 - シクロプロピルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ;

N - ( 4 - { [ ( 2 R ) - 2 - ( ピロリジニルメチル ) ピロリジニル ] カルボニル } フェニル ) { 6 - アミノ - 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリダジン - 3 - イル } カルボキサミド ;

N - { 4 - [ ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } { 6 - アミノ - 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリダジン - 3 - イル } カルボキサミド ;

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 3 - フルオロ - 4 - [ ( 4 - メチルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ;

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - ( 4 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジニル ) ピペリジル ] カルボニル } フェニル ) カルボキサミド ;

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - [ 4 - ( 4 - ピリジルカルボニル ) フェニル ] カルボキサミド ;

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 3 , 6 - ジアザビシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 3 - イル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ;

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 3 - オキソピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ;

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 4 - メチル ( 1 , 4 - ジアザベルヒドロロエピニル ) ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ;

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - [ 4 - ( 1 , 4 - ジアザベルヒドロロエピニルカルボニル ) フェニル ] カルボキサミド ;

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 3 , 3 - ジメチルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ;

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミド ;

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 4 - ヒドロキシピペリジル ) カルボニル

10

20

30

40

50

〕フェニル〕カルボキサミド；

{ 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - ( 4 - { N - [ 2 - ( ジエチルアミノ ) エチル ] カルバモイル } フェニル ) カルボキサミド

【 0 0 7 0 】

本明細書中の式の化合物の合成は、当業者の合成化学により容易に行うことができる。関連する手順及び中間体は、例えば、本明細書中に開示されている。本明細書中に引用された、特許、特許出願及び刊行物のそれぞれは、従来の雑誌又はインターネットを介して利用可能なものであるかにかかわらず、参照によりその全体が組み込まれる。

【 0 0 7 1 】

本明細書中の式の化合物の合成のための他のアプローチが、容易に、本明細書に引用した文献から適応させることができる。これらの手順の変化形及びそれらの最適化は、通常の実施者の技術の範囲内である。

【 0 0 7 2 】

上記の特定のアプローチ及び化合物は、何ら限定することを意図するものではない。本明細書中のスキーム中の化学的構造は、同じ変数名（例えば、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R$ 、 $R'$ 、 $X$  など）により識別されるか胃中により、本明細書の化合物式における対応する一の化学基の定義（部分、原子など）を用いて、本明細書に相応に定義される可変式を示す。別の化合物構造の合成に使用するための化合物構造における化学基の適合性は、当業者の知識の範囲内である。本明細書の化合物の合成及びそれらの前駆体の合成の更なる手順は、本明細書中のスキームには明示的には示されていないルート内のものも含むが、当業者の化学者の方法の範囲内である。必要に応じて、副生成物の競合を最小限に抑え、反応条件を最適化するための方法は、当該技術分野で知られている。本明細書中の化合物の合成を可能にするために、適切な保護基を追加又は削除するために、本明細書中に記載した方法はまた、追加のステップを、本明細書に特に記載したステップの前又は後のいずれかに含み得る。更に、様々な合成ステップを、所望の化合物を得るための代替的なシーケンス又は順序で実施し得る。該当する化合物の合成に有用な合成化学変換及び保護基の方法論（保護及び脱保護）は当該分野で公知であり、例えば、*R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)*; *T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3 Ed., John Wiley and Sons (1999)*; *L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994)*; 及び、*L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)* 及びそれらの次の版に記載されたものを含む。

【 0 0 7 3 】

本明細書中に書かれた方法は、一つの式の化合物を別の式の化合物へ変換することを意図する。変換のプロセスは、*in situ*で行われ、又は中間体化合物の単離をすることができる1つまたは複数の化学変換を指す。変換は、本明細書に引用した参考文献を含め、当該技術分野で公知の技術およびプロトコルを使用して、追加の試薬を有する出発化合物又は中間体を反応させることを含み得る。中間体は、精製して又は精製することなく（例えば、濾過、上流、昇華、結晶化、磨砕、固相抽出及びクロマトグラフィー）使用することができる。

【 0 0 7 4 】

本発明により想定される置換基及び可変式の組み合わせは、安定した化合物の形成をもたらす組み合わせのみである。

【 0 0 7 5 】

本発明はまた、効果的な量の本明細書中の任意の式の化合物、又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物、多形体又はプロドラッグ、該当する場合には前記化合物及び許容可能な担体を含む組成物を提供する。好ましくは、本発明の化合物は、医薬用途（「医薬組成物」）のために処方され、担体は薬学的に許容可能な担体である。担体（単数又は複数）は、製剤の他の成分と適合するという意味で、また、薬学的に許容可能な担体の場合には、一般的に医薬品において使用される量でそのレシピエントに有害ではないという意味で、「許容可能」でなければならない。

【0076】

本発明の医薬組成物において使用され得る、薬学的に許容可能な担体、補助剤、及びビヒクルは、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、塩又は、硫酸プロタミンなどの電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂を含むが、それらに限定されない。

【0077】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、経鼻、局所（口腔及び舌下を含む）、膣又は非経口（皮下、筋肉内、静脈内及び皮内を含む）投与に適したものを含む。特定の実施形態において、本明細書中の式の化合物は、経皮的に（例えば、経皮パッチを使用して）投与される。他の製剤は、例えば、錠剤及び徐放性カプセル剤などの単位投与形態、及びリポソーム中の形態で好適には調製され得、また、薬学分野で公知の任意の方法によって調製し得る。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17th ed., 1985) を参照されたい。

【0078】

そのような調製方法は、一種以上の補助成分を構成する担体などの投与される成分の分子と会合させる工程を含む。一般的に、組成物は、均一にし、密接に液体担体、リポソーム又は微粉化した固体担体又はその両方と有効成分とを会合させ、そして必要な場合、生成物を成形することによって調製される。

【0079】

特定の好ましい実施形態において、化合物を経口的に投与する。経口投与に適した本発明の組成物は、粉末又は顆粒として；水性液体又は非水性液体中の溶液又は懸濁液として；又は水中油の液体エマルジョン又は油中水のエマルジョンとして、又はボラスとしてのリポソーム中のパックとして、それぞれが所定の量の活性成分を含有する、カプセル、小袋剤、又は錠剤などとして存在し得る。軟ゼラチンカプセルは、有利に化合物の吸収速度を高めることができる、懸濁液を含むために有用であり得る。

【0080】

錠剤は、任意の一つ以上の補助成分とともに、圧縮又は成形することにより製造することができる。圧縮された錠剤は、適切な機械中で、粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を、任意に、結合剤、潤滑剤、不活性希釈材、防腐剤、界面活性剤又は分散剤と混合して、圧縮することにより調製され得る。成形された錠剤は、適切な機械の中で、不活性希釈材で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって作られ得る。錠剤は、任意に、コーティング又は刻み目をつけられ、その中の活性成分のゆっくりとした又は制御された放出を提供するように、製剤化され得る。本明細書に記載したもの及び当該技術分野で知られている他の化合物などの、そのようなゆっくりとした又は制御された薬学的に活性な成分の組成物の放出は、当該技術分野で知られており、いくつかの発行された米国特許中に記載されており、その内のいくつかは、米国特許第4,369,172号明細書、及び4,842,866号明細書及びそこに引用された参考文献を含むがそれらには限

10

20

30

40

50

定されない。コーティングは、腸への化合物の送達のために使用することができる（例えば、米国特許第 6, 638, 534 号明細書、5, 217, 720 号明細書、及び 6, 569, 457 号明細書、6, 461, 631 号明細書、6, 528, 080 号明細書、6, 800, 663 号明細書、及びそこに引用された参考文献を参照されたい）。本発明の化合物について有用な性剤化は、腸溶性層が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを含む腸溶性ペレットの形態である。

【0081】

経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体は、ラクトース及びコーンスターチを含む。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤もまた、典型的に添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈材は、ラクトース及び乾燥コーンスターチを含む。水性懸濁液を経口投与する場合、活性成分は乳化剤及び懸濁剤と組み合わせられる。所望の場合、特定の甘味料及び／又は香味料及び／又は着色剤を添加してもよい。

10

【0082】

局所投与に適した組成物は、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカントである風味の基礎成分を含むトローチ剤；及び、ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアなどの不活性基剤中に活性成分を含むトローチを含む。

【0083】

非経口投与に適した組成物は、意図されたレシピエントの血液と等張な性剤をレンダリングする、抗酸化材、緩衝材、静菌剤及び洋室を含み得る水性及び非水性の注射液；及び、懸濁剤及び増粘剤を含み得る、水性及び非水性無菌懸濁液を含む。性剤は、単位容量又は複数容量の容器、例えば、密封アンプル及びバイアルに入れて提供され得、且つ、例えば使用する直前に注射用の水などの滅菌液体担体の添加のみを必要とする、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存され得る。即時注射溶液及び懸濁液は、滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製し得る。

20

【0084】

そのような注射溶液は、例えば、滅菌の注射可能な水性又は油性の懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤（例えば、T w e e n 80 など）及び懸濁剤を使用して、当該技術分野で知られている手法によって製剤化し得る。無菌の注射可能な性剤はまた、例えば、1, 3 - ブタンジオールなどの非毒性である非経口的に許容可能な希釈材又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液又は懸濁液であり得る。使用され得る、許容可能なビヒクル及び溶媒は、マンニトール、水、リンゲル溶液及び等張性塩化ナトリウム溶液である。更に、無菌の固定油は、溶媒又は懸濁媒体として使用される。この目的のために、合成モノ - 又はジグリセリドを含む、任意の無刺激性固定油を用いることができる。オレイン酸及びそのグリセルド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油又はヒマシ油、特にポリオキシエチル化したものなどの、天然の薬学的に許容可能な油であるため、注射剤の調製において有用である。これらの油溶液又は懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈材又は分散剤を含み得る。

30

【0085】

本発明の医薬組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらの組成物は、本発明の化合物と、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、従って、活性成分を放出するように直腸内で溶けてしまう適切な非刺激性賦形剤とを混合することにより、調製することができる。そのような材料は、ココアバター、蜜蝋及びポリエチレングリコールを含むが、それらに限定されない。

40

【0086】

本発明の医薬組成物は、経鼻エアロゾル又は吸入により投与され得る。そのような組成物は、医薬製剤の技術分野において良く知られている手法により調製し、生理食塩水中に溶液として調製し得、ベンジルアルコール又は他の適切な防腐剤、生物学的利用能を促進する吸収促進剤、フルオロカーボン及び／又は他の当該技術分野で公知の可溶化剤又は分散剤を使用する。

【0087】

50

本発明の医薬組成物の局所投与は、所望の治療が局所適用によって容易にアクセス可能な領域又は器官を伴う場合に、特に有用である。肌への局所的な適用のために、医薬組成物は、担体中に懸濁又は溶解した活性成分を含む、適切な軟膏に製剤化されるべきである。本発明の化合物の局所的な投与のための担体は、鉱油、液化石油、白色石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水を含むがそれらに限定されない。或いは、医薬組成物は、担体中に懸濁又は溶解した活性化合物を含有する適切なローション又はクリームに製剤化することができる。適切な担体は、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水を含むが、それらに限定されない。本発明の医薬組成物はまた、局所的に直腸座薬により、又は適切な浣腸製剤によって、下部腸管へ適用することができる。局所的な経皮パッチ及びイオン導入投与も、本発明に含まれる。

10

#### 【0088】

そのような化合物を哺乳類へ投与する場合（例えば、経口投与された化合物が、より容易に血中に吸収されるようにすることによって）又は、親種に対する生物学的区画（例えば、脳又は中枢神経系）への親化合物の送達を増強する場合、特に好ましい誘導体およびプロドラッグは、本発明の化合物の生物学的利用能を増加させるものである。好ましいプロドラッグは、水溶性を促進するか又は腸管膜を通過する能動輸送を促進する基が、本明細書に記載される式の構造へ追加される誘導体を含む。例えば、Alexander, J. et al. Journal of Medicinal Chemistry 1988, 31, 318-322; Bundgaard, H. Design of Prodrugs; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92; Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30, 451-454; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pp 113-191; Digenis, G. A. et al. Handbook of Experimental Pharmacology 1975, 28, 86-112; Friis, G. J.; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. Medicinal Research Reviews 1981, 1, 189-214を参照されたい。

20

30

#### 【0089】

対象の治療薬の適用は、目的の部位へ投与されるように、局所的であってよい。様々な手法が、注射剤として、カテーテル、トロカール、発射体、プルロニックゲル、ステント、薬物徐放性ポリマー又は内部アクセスを提供する他の装置の使用など、目的の部位において対象に組成物を提供するために使用することができる。

#### 【0090】

他の実施形態によると、本発明は、前記薬剤放出デバイスを本発明の化合物又は組成物と接触させるステップを含む、移植可能な薬剤放出デバイスを含浸させる方法を提供する。移植可能な薬剤放出デバイスは、生分解性ポリマーカプセル又はビュレット、非分解性、拡散性ポリマーカプセル及び生分解性ポリマーウェハを含むが、それらに限定されない。

40

#### 【0091】

別の実施形態によると、本発明は、本発明の化合物又は化合物を含む組成物でコーティングされた化合移植可能な医療機器を提供し、前記化合物は治療的に活性である。

#### 【0092】

別の実施液体において、本発明の組成物は更に、第二の治療剤を含む。第二の治療剤は、単独で投与されるか又は本明細書の任意の式の化合物と共に投与される場合、有利な特

50



性を有するか示すことが知られている、任意の化合物又は治療剤を含む。これらの化合物と有用に組み合わせることができる薬剤は、上述の他のキナーゼ阻害剤及び／又は疾患及び障害の治療のための他の化学療法剤を含む。

【0093】

そのような剤は、当該技術分野で詳細に記載されている。好ましくは、第二の治療剤は、癌から選択される疾患又は症状の治療又は予防に有用な剤である。

【0094】

更により好ましい、本発明の化合物と同時に処方される第二の治療剤は、c-met、ron、Ax1又はALK及び、疾患／障害を仲介するEML4-ALK及びNPM-ALKなどの融合タンパク質の治療において有用な剤である。

10

【0095】

別の実施形態において、本発明は、本発明の化合物及び互に関連付けられている第二の剤の個別の投与形態を提供する。本明細書で使用する「互に関連付けられている」は、個別の投与形態が、一緒に販売され投与される（お互いに24時間以内に、連続して又は同時に）ことが意図されるのが明らかなように、個別の剤形と一緒にパッケージされるか又はそうでなければ、お互いに結合している。

【0096】

本発明の医薬組成物において、本発明の化合物は、有効量で存在している。本明細書で使用する、用語「有効量」は、適切な投与計画で投与した場合、治療を受けている障害の重症度、持続器官又は進行を軽減又は改善し、治療を受けている障害の進行を防ぎ、治療を受けている障害の後退を生じさせ、又は、他の治療の予防的又は治療的效果（単数又は複数）を向上させるのに、十分である量を指す。

20

【0097】

動物及びヒト（体表面の平方メートル当たりのミリグラムに基づく）についての投与量の相互関係は、Freireich et al., (1966) Cancer Chemother Rep 50: 219に記載されている。体表面積は、約患者の身長と体重から決定することができる。例えば、Scientific Tables, Gigy Pharmaceuticals, Ardley, N.Y., 1970, 537を参照されたい。本発明の化合物の有効量は、約0.001mg/kg～約500mg/kg、より好ましくは0.01mg/kg～約50mg/kg、より好ましくは0.1mg/kg～約2.5mg/kgの範囲であり得る。効果的な投与量は、当業者によって認識されるように、治療される疾患、疾患の重症度、投与経路、患者の性別、年齢及び一般的な健康状態、賦形剤の使用、他の剤の使用などの他の治療処置との併用の可能性及び治療医師の判断などによっても変化する。

30

【0098】

第二の治療剤を含む医薬組成物について、有効量の第二の治療剤は、通常、その剤のみを使用して単剤療法の体制で利用する投与量の約20%～約100%である。好ましくは、有効量は、通常の単剤療法の投与量の約70%～約100%である。これらの第二の治療剤の通常の単剤療法の投与量は、当該技術分野で知られている。例えば、Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)を参照されたく、これらの参考文献は参照により本明細書中に全体的に組み込まれる。

40

【0099】

なお、上記で参照した第二の治療剤のいくつかは、本発明の化合物と相乗的に作用することが期待される。これが生じる場合、第二の治療剤及び／又は本発明の化合物の有効量が、単剤療法に必要なとされるようにも低減することができる。これは、第二の治療剤又は本発明の化合物のいずれかの毒性の副作用を最小化し、効能を相乗改善し、管理又は使用

50

のしやすさの向上、及び／又は、化合物の調製又は性剤全体の費用の減少という、利点を有する。

【0100】

治療方法

別の実施形態によると、本発明は、有効量の本発明の化合物又は組成物を前記対象に投与するステップを含む、疾患又は障害又はそれらの症状（例えば、本明細書中に記載されているものなど）を罹患しているか、又はその影響を受けやすい対象を治療する方法を提供する。そのような疾患は、当該技術分野で良く知られており、また、本明細書中にも開示している。

【0101】

一態様において、治療方法は、例えば、c - met、ronなどのプロテインキナーゼによって仲介される疾患の治療を含む。別の態様において、治療方法は、c - met、ron、Ax1、又はALK又は、EML4 - ALK及びNPM - ALKキナーゼなどのその融合タンパク質又は、c - met、ron、Ax1、及びALKキナーゼの内の一つ以上の変異によって仲介される疾患の治療を含む。

【0102】

別の態様において、本発明は、対象に本明細書中の任意の式の化合物を投与することを含む、対象における疾患を治療する方法を提供する。

【0103】

別の態様において、本発明は、対象に本明細書中の式の任意の化合物を含む組成物を投与することを含む、対象における疾患を治療する方法を提供する。

【0104】

特定の実施形態において、疾患は、c - met又はronキナーゼにより仲介される。別の実施形態において、疾患は癌又は増殖性疾患である。

【0105】

更に別の実施形態において、疾患は、肺、結腸、胸、前立腺、肝臓、膵臓、脳、腎臓、卵巣、胃、皮膚及び骨癌、胃癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫及び肝細胞癌、乳頭状腎癌、又は、頭頸部扁平上皮癌である。

【0106】

更に別の実施形態において、疾患は、PF - 2341066による治療に抵抗性である非小細胞肺癌（NACLC）である。

【0107】

更に別の実施形態において、疾患は、脳転移を伴う非小細胞肺癌（NACLC）である。

【0108】

更に別の実施形態において、疾患は、神経疾患、統合失調症、うつ病、及び物質（例えばコカイン、タバコ、又はアルコール）中毒又は虐待、又は関連する疾患（例えば、肥満、糖尿病、心血管疾患）などの精神疾患である。

【0109】

一実施形態において、本発明の方法は、疾患又は症状を罹患しているか、又はその影響を受けやすい対象を治療するために使用される。そのような疾患、障害又はその症状は、例えば、プロテインキナーゼ（例えば、c - met、ron、Ax1、ALK及び、EML4 - ALK及びNPM - ALKなどの融合タンパク質など）によって調節される疾患である。疾患又は疾患症状は、例えば、癌又は増殖性疾患又は障害であり得る。疾患又は疾患症状は、肺、結腸、胸、前立腺、肝臓、膵臓、脳、腎臓、卵巣、胃、皮膚及び骨の癌、胃癌、乳癌、膵臓癌、神経膠腫、及び肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌の乳頭状腎癌であり得る。本明細書中に記載される方法は、対象が特定の記載された治療を必要とするとして識別される、方法を含む。そのような治療を必要とする対象の識別は、対象又は医療専門家の判断によりすることが可能であり、主観的（例えば、意見）又は客観的（例えば、試験や診断法による測定）にすることができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 1 0 】

更に別の実施形態において、本明細書中の式の化合物（及びその組成物）は、他の治療剤（例えば、抗癌剤、神経疾患剤、精神疾患剤、心血管疾患剤、抗肥満又は糖尿病剤）に対する進んだ耐性を備える治療を受けてきた、疾患又は障害を有する対象を治療するために使用できる。一態様において、本明細書中の法法は、PF - 2341066を用いた治療に耐性のある（又は、PF - 2341066への進んだ耐性を有すると識別された）対象に、本明細書中の式の化合物（又はその組成物）を投与することを含む。他の態様において、対象はそれによって、障害が、本明細書中の式の化合物を用いた治療の前に比較して、調節されるか又は改善されるように、そのような治療に応答する。

## 【 0 1 1 1 】

別の実施形態において、本発明は、細胞を一つ以上の本明細書中の任意の式の化合物に摂食させることを含む、細胞中のプロテインキナーゼ（例えば、プロテインチロシンキナーゼ、本明細書中に記載したキナーゼ）の活性を調節する方法を提供する。

## 【 0 1 1 2 】

別の実施形態において、上記の治療方法は更に、前記対象に一つ以上の第二の治療剤を同時投与するステップを含む。第二の治療剤の選択は、本明細書中の適応症について有用であることが知られている任意の第二の治療剤から製造することができる。追加の治療剤は、例えば、抗癌剤、抗増殖剤、抗新生物剤、抗腫瘍剤、代謝拮抗型ノチミジレート合成酵素阻害剤抗腫瘍剤、抗生物質型抗腫瘍剤、又は、例えば、ビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン、ビンデシン、ビネストラミド（vinestramide）、ビノレルビン、ピントリプトール、ピンゾリジン、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン、酢酸メゲストロール、アナストロゾール、レトラゾール、ボラゾール、エキセメスタン、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロン、酢酸ゴセレリン、ルプロリド、フィナステリド、ハーセプチン、メトトレキサート、5 - フルオロウラシル、シトシンアラビノシド、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エビルピシン、イダルピシン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン、シスプラチン、カルボプラチン、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソウレア、チオテファン、ビンクリスチン、タキソール、タキソテル、エトポシド、テニポシド、アムサクリン、イリノテカン、トポテカン、エポチロン、イレッサ、アバスチン、OSI - 774、血管新生阻害剤、EGFR阻害剤、MEK阻害剤、VEGFR阻害剤、CDK阻害剤、Her1及びHer2阻害剤及びモノクローナル抗体を含む、癌治療プロトコルにおける主要剤又は補助剤として典型的に投与される任意の他の薬剤（例えば、抗悪心、抗貧血など）を含む、疾患、障害又はその症状の治療のための薬剤を含むがそれらに限定されない。

## 【 0 1 1 3 】

本明細書で使用する用語「同時投与」は、第二の治療剤を、単一投与形態（例えば、本発明の化合物及び、上記のような第二の治療剤を含む本発明の組成物）の一部として、又は別々の、複数の剤形として、本発明の化合物と共に投与し得る。或いは、追加の薬剤を、本発明の化合物の投与の前に、投与に連続して、又は投与の後に、投与し得る。そのような併用治療処理において、本発明の化合物及び第二の治療剤（単数又は複数）の両方を、従来の方法により投与する。対象に本発明の化合物及び第二の治療剤の両方を投与することを含む、本発明の組成物の投与は、同じ治療剤、任意の他の第二の治療剤又は本発明の任意の化合物を、前記対象に、治療過程の別の時に別々に投与することを妨げるものではない。

## 【 0 1 1 4 】

これらの治療剤の効果的な量は、当業者に良く知られており、投与のための指針は、本明細書に引用した特許及び公開された特許出願並びに、Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharma

10

20

30

40

50

copoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) and other medical texts 中に見つけることができる。しかしながら、第二の治療剤の最適な有効量の範囲を決定することは、当業者の知識の範囲内である。

【0115】

第二の治療剤が対象に投与される本発明の一実施形態において、効果的な量の本発明の化合物は、第二の治療剤が投与されない場合のその効果的な量よりも少ない。別の実施形態において、第二の治療剤の効果的な量は、本発明の化合物を投与しない場合のその効果的な量よりも少ない。このようにして、いずれかの薬剤の高い投与量に関連する所望ではない副作用を最小化し得る。他の潜在的な利点（改善した投薬レジメンを制限することなく及び／又は薬剤コストを減少させることを含む）は、当業者には明らかであろう。

10

【0116】

更に別の態様において、本発明は、本明細書の任意の式の化合物の単独での又は、一つ以上の上述の第二の治療剤を伴う、上記の疾患、障害又は症状の対象における治療及び予防のための、単一組成物又は別々の剤形としてのいずれかの薬剤の製造における使用を提供する。本発明の別の態様は、本明細書中に記載の疾患、障害又はその症状の治療又は予防における使用のための、本明細書中の式の化合物である。

【0117】

他の態様において、本明細書中の方法は、更に治療投与に対する対象の応答を監視することを含む方法である。そのような監視は、治療計画のマーカー又は指標として、被写体組織、体液、検体、細胞、タンパク質、化学マーカー、遺伝物質などの定期的なサンプリングをすることを含み得る。別の方法において、対象は、このような治療に関連するマーカーまたは適合性の指標のためのアセスメントによりプレスクリーニングされるか又はそのような治療を必要としているとして識別される。

20

【0118】

一実施形態において、本発明は、治療プロセスを監視する方法を提供する。その方法は、診断マーカー（マーカー）のレベル（例えば、本明細書中の化合物により調節された、本明細書に記載の任意の標的又は細胞型）を決定するステップ、又は、本明細書に記載の障害又はその症状に罹患しているか又は影響を受けやすい対象における診断測定（例えば、スクリーニング、アッセイ）を含み、ここで対象は、その疾患又は症状を治療するのに十分な程度に、本明細書に記載の治療量の化合物を投与されている。その方法において決定されたマーカーレベルは、対象の疾患の状態を確立するために、健康な通常の対照又は、他の罹患者のいずれかにおけるマーカーの既知のレベルと比較することができる。好ましい実施形態において、対象における第二のマーカーレベルを、第一のレベルの決定よりも後の時点で決定し、二つのレベルは、疾患の経過又は治療の効果を監視するために比較する。特定の好ましい実施形態において、対象における治療前のマーカーレベルは、本発明による治療を開始する前に決定し；この治療前のマーカーレベルは、次に、治療の有効性を決定するために、治療を開始した後の対象におけるマーカーのレベルと比較することができる。

30

【0119】

特定の方法の実施形態において、対象のマーカー及びマーカー活性のレベルを少なくとも一回決定する。マーカーレベルと、例えば、以前に又は後に同じ患者、別の患者、又は一般的な対象から得られたマーカーレベルの別の測定値との比較は、本発明による治療が望ましい効果を有し、それにより適宜投与量レベルの調整を可能にするかどうかを決定するのに有用であり得る。マーカーレベルの決定は、当技術分野で既知の又は本明細書に記載の任意の適切なサンプリング／発現アッセイ法を用いて行うことができる。好ましくは、組織又は流体サンプルは、最初に対象から取り除かれる。適切なサンプルの例は、血液、尿、組織、口又は頬細胞、及び毛根を含む毛髪サンプルを含む。他の適切なサンプルは、当業者に知られている。サンプル中のタンパク質レベル及び／又はmRNAレベル（例えば、マーカーレベル）の決定は、酵素免疫測定法、ELISA、放射性／アッセイ

40

50

技術は、プロットティング／化学発光法、リアルタイムPCR等を含むがそれらに限定されない、当業者に知られている任意の適切な技法を用いて実施することができる。

【0120】

本発明はまた、本明細書に記載したものを含む、疾患、障害又はその症状を治療するために使用するキットを提供する。これらのキットは、a) 本明細書中の任意の式の化合物又はその塩又はプロドラッグ又はそのプロドラッグの塩又はその水和物、溶媒和物又はその多形体を含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は容器中にある；及び、b) 本明細書に記載したものを含む、疾患、障害又はその症状を治療するための医薬組成物の使用方法を説明する手順を含む。

【0121】

容器は、前記医薬組成物を保持することができる、任意の容器又はその他の密封又は密封可能な装置であり得る。例は、瓶、分割されたチャンバ又は複数チャンバのホルダー瓶を含み、各区分又はチャンバは、前記組成物の一回投与量、各区分が前記組成物の一回投与量を含む分割されたホイルパケット、又は、前記組成物の一回投与量を分配するディスペンサーを含む。容器は、例えば、紙又は段ボール箱、ガラス又はプラスチックの瓶又はジャー、再封止可能なパグ（例えば、別の容器に入れるための錠剤の「詰め替え」を保持するための）などの薬学的に許容可能な材料で作られているか、又は、治療スケジュールに従ってパックから押し出すための個々の用量のプリスターパックである、当該技術分野で知られている任意の従来の形状又は形態とすることができる。用いられる容器は、一般的に、段ボール箱が液体懸濁液を保持するために使用されないなど、関与する具体的な剤形に依存し得る。一つ以上の容器を、単一の剤形を販売する単一のパッケージ内で一緒に使用することは、実現可能である。例えば、錠剤を瓶に入れ、順番に箱の中に入れることもできる。好ましくは、容器は、プリスターパックである。

【0122】

キットは、更に、情報及び／又は医師、薬剤師又は対象のための指示を含み得る。そのような記憶補助は、どのように指定された錠剤又はカプセルを摂取すべきであるかのレジメンの日数に対応する投与量を含む、各チャンバ又は分割に印刷された番号を含むか、又は、各チャンバ若しくは分割上に印刷された日数、又は、同じ種類の情報が含まれているカードを含む。

【0123】

本明細書に記載の化合物は、例えば、本明細書に記載のものを含む、当該技術分野で知られているプロトコルを使用して、それらの生物学的活性を評価することができる。本明細書の特定の化合物は、それらを潜在的な薬剤として優れた候補としている、予期せぬ優れた属性（例えば、P450、代謝安定性、Met、Ronなどの阻害；薬物動態学的組成など）を示す。

【0124】

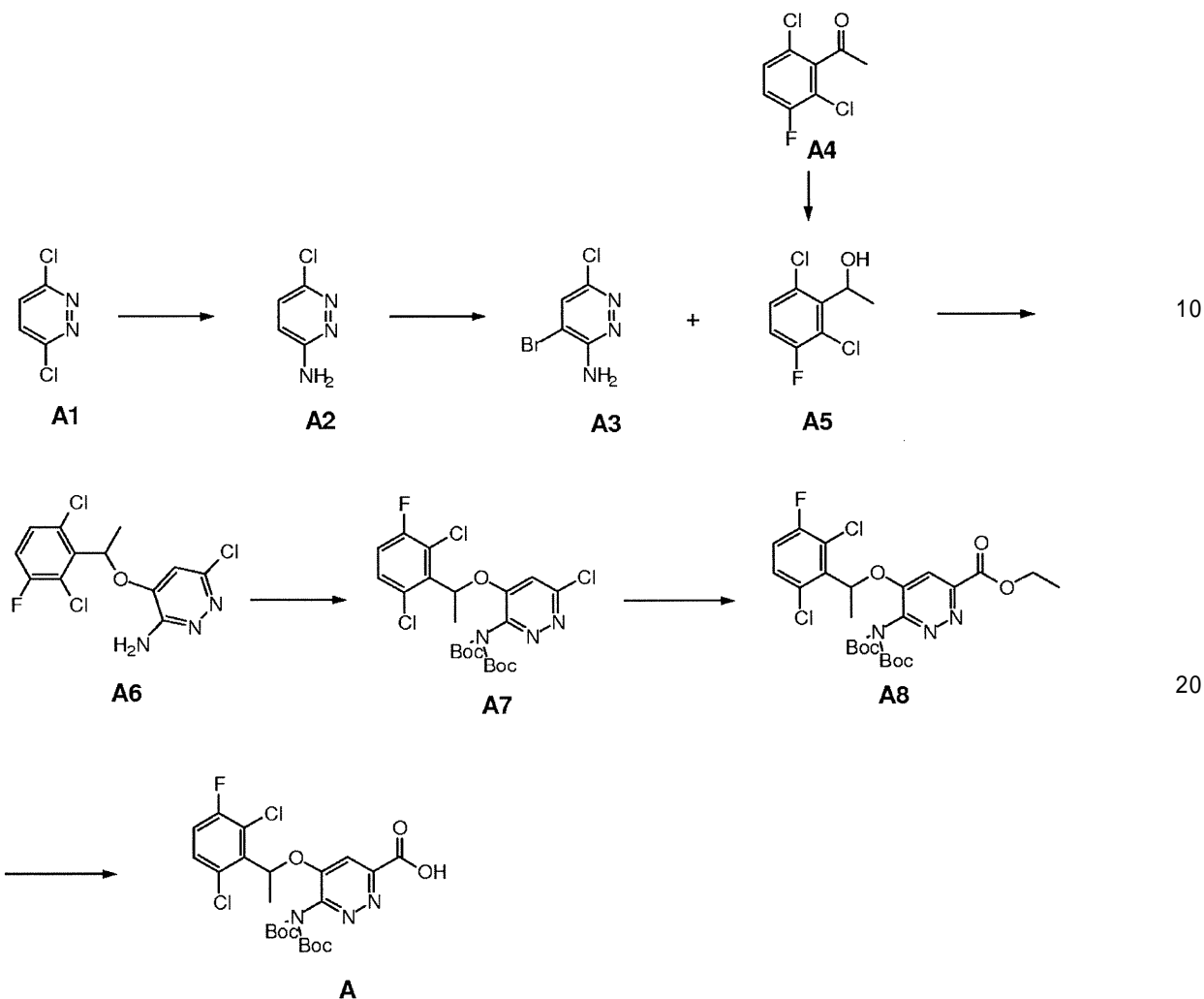
本明細書に引用する全ての参照は、それが印刷、電子、コンピュータ可読記憶媒体又は他の形態であるかどうかによらず、明示的に、参照により、要約、記事、雑誌、刊行物、テキスト、論文、技術データシート、インターネットウェブサイト、データベース、特許、特許出願、及び特許公報を含むがそれらに限定されないその全体が本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0125】

5 - [ ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - { ( t e r - ブトキシ ) - N - [ ( t e r t - ブチル ) オキシカルボニル ] カルボニルアミノ } ピリダジン - 3 - カルボン酸 ( A ) の合成

## 【化 6】



## 【 0 1 2 6 】

ステップ 1：2.5% 水酸化アンモニウム（3 L）中の A 1（400 g、2.68 mol）の懸濁液を、封管中で 12 時間 130℃ で加熱した。管を 0℃ まで冷却した後、混合物を濾過した。得られた固体を水で数回洗浄し、真空中で乾燥させ、A 2 を得た（284 g、82%）。

## 【 0 1 2 7 】

ステップ 2：メタノール（3.5 L）中の A 2 の溶液（284 g、2.19 mol）へ、室温で  $\text{NaHCO}_3$ （368.4 g、4.38 mol）を加え、その後に、臭素（350 g、2.19 mol）を滴下した。添加が完了した後、混合物を 20 時間攪拌し、次に、濾過して、メタノールで数回洗浄した。濾液を濃縮して、残渣を水（2 L）中に溶解し、酢酸エチルで抽出した（2 L × 3）。合わせた有機層を、10% のチオ硫酸ナトリウム水溶液（2 L）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2 L）、及び食塩水（2 L）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（E A：P E = 2：1）で精製し、A 3 を得た（159.8 g、35%）。

## 【 0 1 2 8 】

ステップ 3：0℃ に冷却したメタノール（800 mL）中の A 4 溶液（150 g、0.72 mol）へ、 $\text{NaBH}_4$ （66 g、1.74 mol）を複数回に分けて加えた。得られた混合物を室温で約 1 時間攪拌して、蒸発させた。水（1 L）を残渣へ 0℃ で加え、その後、3 N の  $\text{HCl}$  を  $\text{pH} = 6$  になるまで加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した（400 mL × 4）。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して A 5 を得た（148.6 g、98%）。

## 【 0 1 2 9 】

30

40

50

ステップ4：THF（3 L）中のA5溶液（147.6 g、0.71 mol）へ、60%のNaH（28.4 g、0.71 mol）を0 で加え、得られた混合物をその温度で30分間攪拌し、次に、A3（147 g、0.71 mmol）を迅速に加えた。得られた混合物を還流下で一晩加熱し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EP = 4：1）で精製し、進んだ中間体A6を得た（89.3 g、37.6%）。

【0130】

ステップ5：DMF（1 L）中のA6溶液（97 g、0.288 mol）へ、Boc20（113 g、0.519 mol）及びDMAP（7 g、58 mmol）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 10：1）で精製し、A7を得た（136 g、88%）。

【0131】

ステップ6：酢酸ナトリウム（41 g、0.50 mol）を、エタノール/DMF〔（5：1）（1200 mL）〕中のA7の溶液（136 g、0.25 mmol）へ加えた。混合物を脱気し、次に、Pd（dppf）Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（18.63 g、22.5 mmol）を加えた。得られた混合物を、CO雰囲気下で90 にて1.5時間加熱し、次に、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 1：4）で精製し、A8を得た（141 g、97%）。

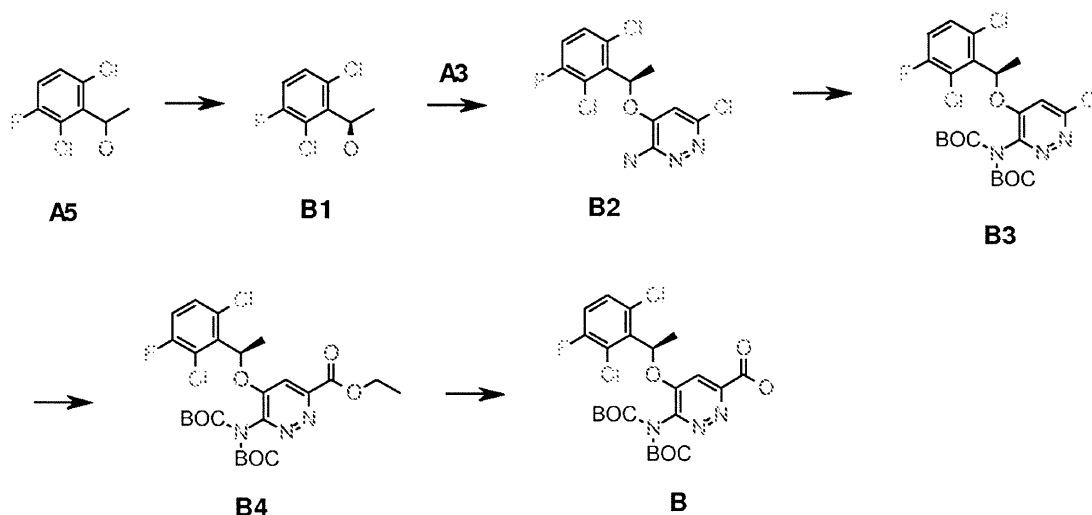
【0132】

ステップ7：THF（650 mL）中のA8の溶液（141 g、0.246 mol）へ、1 NのLiOH水溶液（390 mL）を加えた。得られた混合物を室温で週末の間攪拌し、次に、2 NのHClでpH = 5まで酸性化し、酢酸エチルで抽出した（300 mL × 5）。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮してAを得た（134 g、99%）。

【0133】

6 - [ビス（tert - ブトキシカルボニル）アミノ] - 5 - [（1R） - 1 - （2，6 - ジクロロ - 3 - フルオロ - フェニル）エトキシ]ピリダジン - 3 - カルボン酸（B）の合成

【化7】



【0134】

ステップ1：1，2 - ジクロロエタン（3500 mL）中のA5溶液（219 g、1.05 mol）へ、Boc - D - Pro（141 g、0.65 mol）を加え、その後、EDCI（163 g、0.85 mol）及びDMAP（21.57 g、0.18 mol）を0 で加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次に、水（3500 mL）を加えて分離し、水層をDCMで抽出し（1500 mL × 3）、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（PE：EA = 30：1）で精製し、B1を得た（55.96 g、収率：51.1%）。

## 【0135】

ステップ2：THF（1200 mL）中のB1溶液（59.6 g、268 mmol）へ、60%のNaH（10.71 g、268 mmol）を0 で加え、得られた混合物をその温度で30分間攪拌し、次に、A3（55.82 g、268 mmol）を迅速に加えた。得られた混合物を還流下で一晩加熱し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 4：1）で精製し、進んだ中間体B2を得た（33.95 g、37.7%）。<sup>1</sup>H-NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ = 1.87（d, 3H）, 5.08（s, 2H）, 6.03 - 6.09（m, 1H）, 6.42（s, 1H）, 7.14（t, 1H）, 7.35（dd, 1H）。LC-MS [M+H]<sup>+</sup>：336.0。

## 【0136】

ステップ3：DMF（400 mL）中のB2溶液（33.95 g、101 mmol）へ、Boc2O（39.59 g、182 mmol）及びDMA P（2.46 g、20.2 mmol）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 10：1）で精製し、残渣をPE：EA = 10：1で処理して、B3を得た（46.9 g、86.7%）。

## 【0137】

ステップ4：酢酸ナトリウム（14.34 g、175 mmol）を、エタノール/DMF [(5：1) (480 mL)] 中のB3溶液（46.9 g、87.4 mmol）へ加えた。混合物を脱気し、次に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（7.14 g、8.74 mmol）を加えた。得られた混合物をCO雰囲気下で一晩90 にて加熱し、次に蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 4：1）で精製し、B4を得た（47.1 g、94.0%）。<sup>1</sup>H-NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ = 1.38（s, 18H）, 1.46（t, 3H）, 1.88（d, 3H）, 4.45 - 4.53（m, 2H）, 6.18（q, 1H）, 7.13（t, 1H）, 7.34（dd, 1H）, 7.57（s, 1H）。LC-MS [M+H]<sup>+</sup>：574.0。

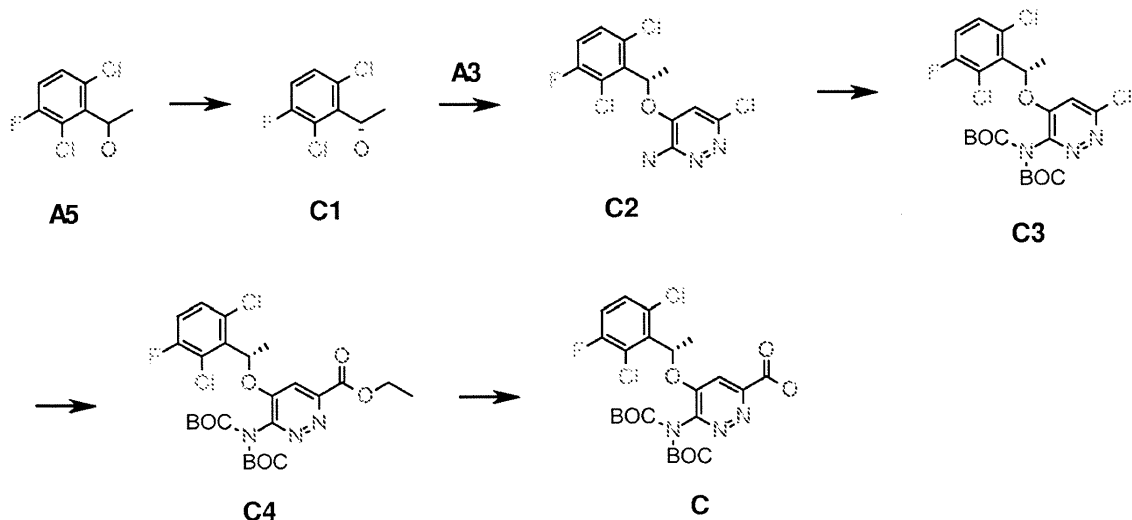
## 【0138】

ステップ5：THF（400 mL）中のB4溶液（47.1 g、82.1 mmol）へ、1 NのLiOH水溶液（98.5 mL）を加えた。得られた混合物を室温で週末の間攪拌し、次に、2 NのHClでpH = 5まで酸性化し、酢酸エチルで抽出した（400 mL × 3）。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮してBを得た（45.9 g、100%）。

## 【0139】

6 - [ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 5 - [(15) - 1 - (2,6-ジクロロ-3-フルオロ-フェニル)エトキシ]ピリダジン - 3 - カルボン酸 (C) の合成

## 【化8】





## 【0140】

ステップ1：1，2 - ジクロロエタン（800 mL）中のA5溶液（41.8 g、200 mmol）へ、Boc-L-Pro（26.9 g、125 mmol）を加え、その後、EDCI（31.1 g、163 mmol）及びDMAP（4.12 g、33.8 mmol）を0 で加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次に、水（350 mL）を加えて分離し、水層をDCMで抽出し（150 mL × 3）、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（PE：EA = 30：1）で精製し、C1を得た（13.72 g、収率：65.6%）。

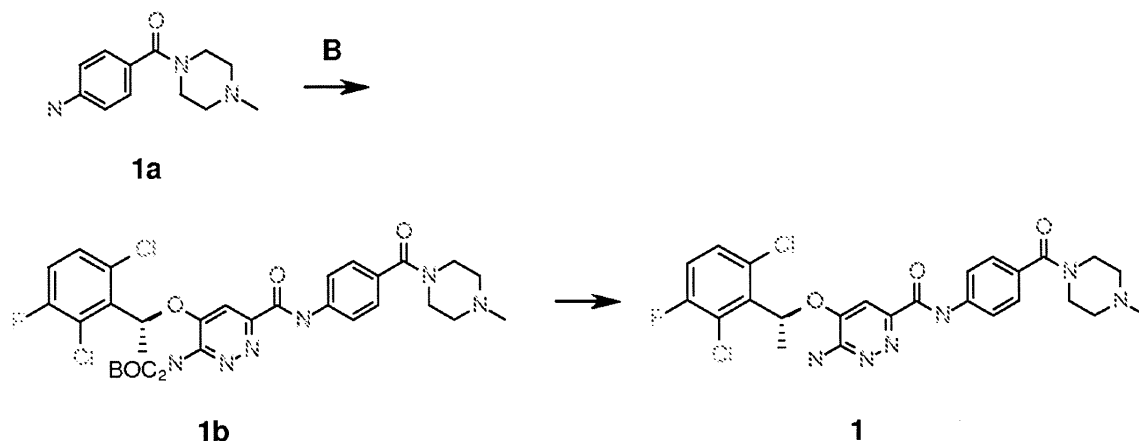
## 【0141】

ステップ2：C1～Cの手順は、B1～Bの手順と同様であった（9.46 g、C1からの収率：26.4%）。

## 【0142】

実施例1：{5-[(1R)-1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ]-6-アミノピリダジン-3-イル}-N-{4-[(4-メチルピペラジニル)カルボニル]フェニル}カルボキサミドの合成

## 【化9】



## 【0143】

ステップ1：DMF（100 mL）中のB（10.92 g、20.0 mmol）、HATU（9.12 g、24.0 mmol）及びDIEA（3.87 g、30.0 mmol）の混合物を、室温で0.5時間攪拌し、次に、1a（5.26 g、24.0 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー（EA：MeOH = 5：1）で精製し、1bを得た（12.43 g、83.2%）。

## 【0144】

ステップ2：1b（12.43 g、16.7 mmol）を、DCM（90 mL）及びTFA（30 mL）の混合物中に溶解し、室温で2時間攪拌し、蒸発させた。残渣を、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>によりpH = 8に調整し、DCMで抽出した（150 mL × 5）。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。残渣をメタノールを用いて粉碎し、濾過し、次に、固体をDCM中に溶解し、Et<sub>2</sub>O中のHCl溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、次に、濃縮し、オイルポンプで乾燥させ1を得た（8.31 g、80.5%）。<sup>1</sup>H-NMR（300 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）：δ = 1.84（d，3H），2.76（d，3H），3.02 - 3.10（m，2H），3.37 - 3.53（m，5H），3.40 - 4.26（m，1H），6.27（q，1H），7.11（s，1H），7.42 - 7.51（m，3H），7.58 - 7.62（m，1H），7.86 - 7.88（m，2H）。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>：547.2。

## 【0145】

実施例2：{5-[(1S)-1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ]-6-アミノピリダジン-3-イル}-N-{4-[(4-メチルピペラジニル)カ

10

20

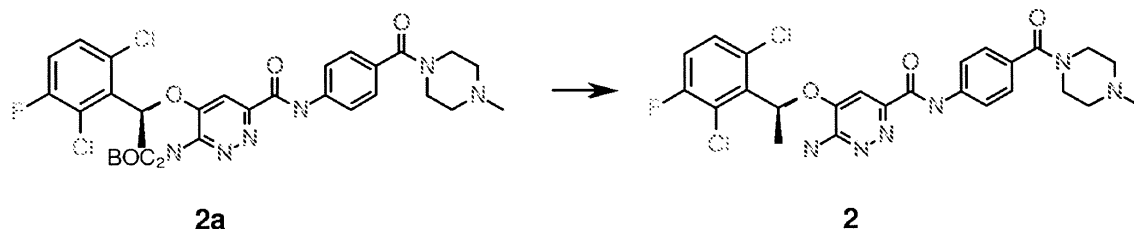
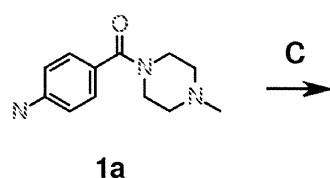
30

40

50

ルボニル } フェニル } カルボキサミドの合成

【化 1 0】



10

【 0 1 4 6 】

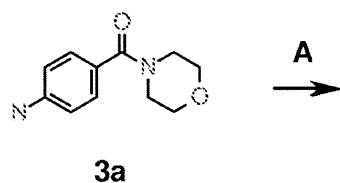
合成は、実施例 1 の合成と同様であった ( 1 . 3 0 g ) 。  $^1\text{H-NMR}$  ( 3 0 0 MHz ,  $\text{DMSO}-d_6$  ) :  $\delta$  = 1 . 8 6 ( d , 3 H ) , 2 . 4 8 - 2 . 5 2 ( m , 2 H ) , 2 . 7 6 ( d , 3 H ) , 3 . 0 2 - 3 . 1 2 ( m , 2 H ) , 3 . 3 3 - 3 . 4 7 ( m , 4 H ) 6 . 3 1 ( q , 1 H ) , 7 . 1 2 ( s , 1 H ) , 7 . 4 3 - 7 . 6 6 ( m , 4 H ) , 7 . 9 1 ( d , 2 H ) , 8 . 2 2 ( b r s , 2 H ) , 1 0 . 8 1 ( s , 1 H ) , 1 1 . 2 2 ( b r s , 1 H ) 。 LC - MS [ M + H ]  $^+$  : 5 4 7 . 1 。

20

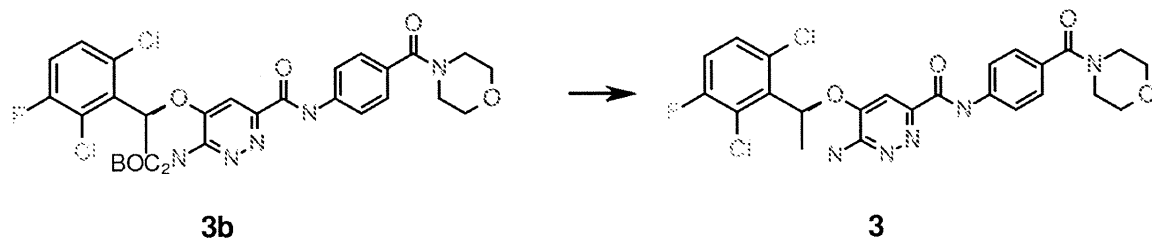
【 0 1 4 7 】

実施例 3 : { 6 - アミノ - 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリダジン - 3 - イル } - N - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イルカルボニル ) フェニル ] カルボキサミドの合成

【化 1 1】



30



【 0 1 4 8 】

合成は、実施例 1 の合成と同様であった ( 6 0 m g 、最終ステップについて 8 7 % ) 。  $^1\text{H-NMR}$  ( 3 0 0 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1 . 9 0 ( d , 3 H ) , 3 . 5 8 - 3 . 7 2 ( m , 8 H ) , 5 . 4 0 ( s , 2 H ) , 6 . 2 5 ( q , 1 H ) , 7 . 0 7 - 7 . 1 2 ( m , 1 H ) , 7 . 3 2 - 7 . 3 7 ( m , 1 H ) , 7 . 4 0 - 7 . 4 5 ( m , 3 H ) , 7 . 7 3 - 7 . 7 6 ( m , 2 H ) , 9 . 9 0 ( s , 1 H ) 。 LC - MS [ M + H ]  $^+$  : 5 3 4 . 0 。

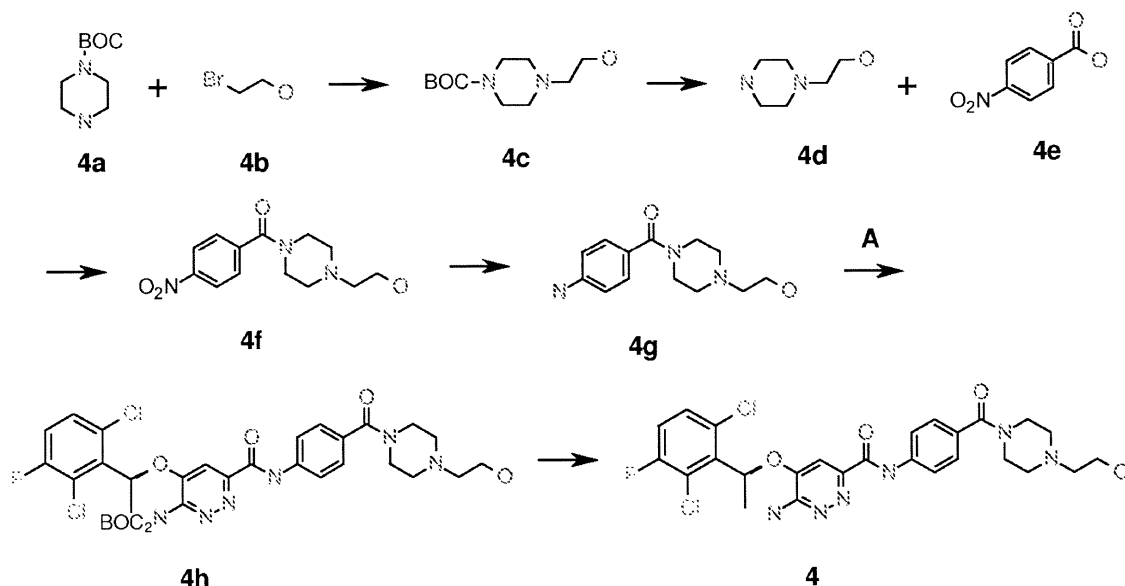
40

【 0 1 4 9 】

実施例 4 : { 6 - アミノ - 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリダジン - 3 - イル } - N - ( 4 - { [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジニル ] カルボニル } フェニル ) カルボキサミドの合成

50

## 【化 1 2】



10

## 【 0 1 5 0 】

ステップ 1 :  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 mL) 中の 4a (0.5 g、2.7 mmol)、4b (0.34 g、2.7 mmol) 及び  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.74 g、5.35 mmol) の混合物を還流下で 2.5 時間加熱した。固体は濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、4c を得た (0.4 g、65%)。

20

## 【 0 1 5 1 】

ステップ 2 : 4c (400 mg、1.74 mmol) を、DCM (5 mL) 及び TFA (1.5 mL) の混合物中に溶解した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、蒸発させ、4d を得た。

## 【 0 1 5 2 】

ステップ 3 : DMF 中の 4e (500 mg、3 mmol)、HATU (1.71 g、4.5 mmol) 及び DIEA (1.16 g、9 mmol) 溶液へ、4d (320 mg、4.5 mmol) を加えた。混合物を一晩室温で攪拌した。蒸発後、残渣をカラムクロマトグラフィー (EA : MeOH = 4 : 1) で精製し、4f を得た (0.52 g、79%)。

30

## 【 0 1 5 3 】

ステップ 4 : MeOH 中の 4f (370 mg) 溶液へ、10% の Pd/C (200 mg) を加えた。混合物を室温で 1 時間水素化した。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させて 4g を得た (276 mg、86.5%)。

## 【 0 1 5 4 】

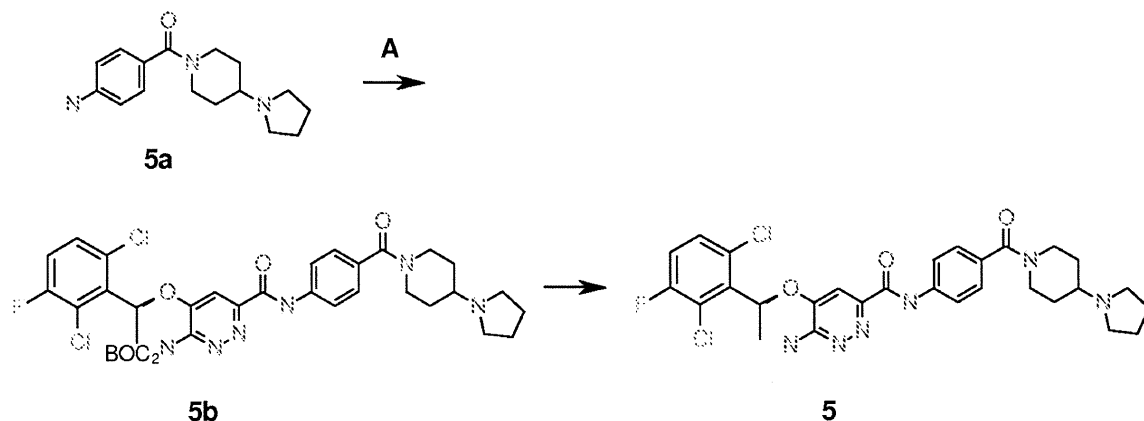
ステップ 5 : 4g ~ 4 の手順は、実施例 1 の手順と同様であった (45 mg、4d からの収率 25%)。 $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.90 (d, 3H), 2.85 - 2.89 (m, 6H), 3.82 (t, 6H), 5.53 (s, 2H), 6.25 (q, 1H), 7.07 - 7.12 (m, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 3H), 7.75 - 7.77 (m, 2H), 9.90 (s, 1H)。LC-MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  : 577.0。

40

## 【 0 1 5 5 】

実施例 5 : { 6 - アミノ - 5 - [ ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 4 - ピロリジニルピペリジル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミドの合成

## 【化 13】



10

## 【 0 1 5 6 】

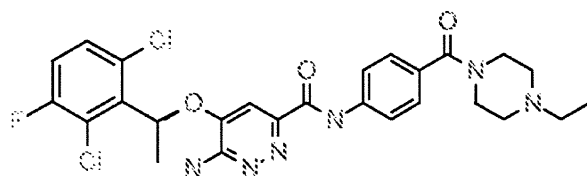
合成は、実施例 1 の合成と同様であった ( 67 mg、最終ステップについて 68% )。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  = 1.50 - 1.58 ( m, 3 H ), 1.77 - 2.00 ( m, 7 H ), 1.90 ( d, 3 H ), 2.22 - 2.29 ( m, 1 H ), 2.55 - 2.59 ( m, 4 H ), 2.94 - 3.02 ( m, 2 H ), 5.38 ( s, 2 H ), 6.25 ( q, 1 H ), 7.06 - 7.12 ( m, 1 H ), 7.32 - 7.41 ( m, 4 H ), 7.71 - 7.74 ( m, 2 H ), 9.87 ( s, 1 H ). LC - MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  : 601.0.

20

## 【 0 1 5 7 】

実施例 6 : { 6 - アミノ - 5 - [ ( 2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 4 - エチルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミドの合成

## 【化 14】

**6**

30

## 【 0 1 5 8 】

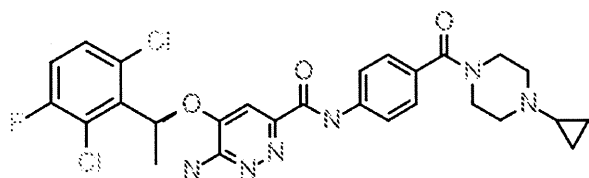
合成は、実施例 1 の合成と同様であり、6を得た ( 305 mg )。 $^1\text{H-NMR}$  ( 300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) :  $\delta$  = 1.25 ( t, 3 H ), 1.87 ( d, 3 H ), 2.48 - 2.51 ( m, 2 H ), 2.98 - 3.15 ( m, 4 H ), 3.37 - 3.47 ( m, 4 H ), 6.27 ( q, 1 H ), 7.10 ( s, 1 H ), 7.43 - 7.64 ( m, 4 H ), 7.90 ( d, 3 H ), 10.76 ( s, 1 H ), 11.07 ( br s, 1 H ). LC - MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  : 560.8.

40

## 【 0 1 5 9 】

実施例 7 : { 6 - アミノ - 5 - [ ( 2, 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] ピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 4 - シクロプロピルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミドの合成

## 【化 15】



7

## 【0160】

10

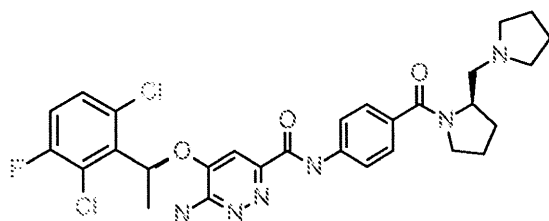
合成は、実施例1の合成と同様であり、7を得た(280mg)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.79(d, 2H), 1.17(t, 3H), 1.86(d, 3H), 2.78-2.86(m, 1H), 3.27-3.55(m, 6H), 4.03-4.30(m, 1H), 6.29(q, 1H), 7.13(s, 1H), 7.44-7.54(m, 2H), 7.60-7.65(m, 1H), 7.90(d, 2H), 8.22(brs, 1H), 10.79(s, 1H), 11.50(brs, 1H). LC-MS[M+H]<sup>+</sup>: 572.7.

## 【0161】

実施例8: N-(4-{(2R)-2-(ピロリジニルメチル)ピロリジニル}カルボニル)フェニル}{6-アミノ-5-[(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ]ピリダジン-3-イル}カルボキサミドの合成

20

## 【化 16】



8

30

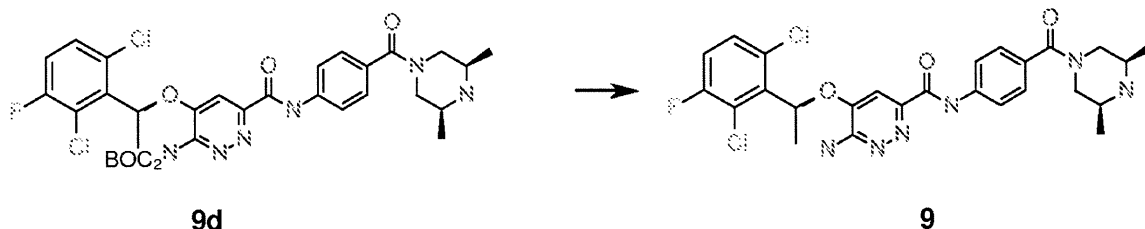
## 【0162】

合成は、実施例1の合成と同様であり、8を得た(547mg)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.69-1.79(m, 1H), 1.85-1.98(m, 9H), 2.09-2.16(m, 1H), 3.04-3.22(m, 2H), 3.30-3.47(m, 3H), 3.54-3.74(m, 3H), 4.42-4.50(m, 1H), 6.30(q, 1H), 7.13(s, 1H), 7.48-7.65(m, 4H), 7.87-7.90(m, 2H), 8.40(brs, 2H), 10.45(brs, 1H), 10.79(s, 1H). LC-MS[M+H]<sup>+</sup>: 600.7.

## 【0163】

実施例9: N-{4-[(3S, 5R)-3,5-ジメチルピペラジニル]カルボニル}フェニル}{6-アミノ-5-[(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ]ピリダジン-3-イル}カルボキサミドの合成

40



ステップ1：DMF（20 mL）中の4e（732 mg、4.38 mmol）、HATU（2.50 g、6.57 mmol）及びDIEA（1.13 g、8.8 mmol）の溶液を室温で0.5時間攪拌し、次に、DMF（50 mL）中の9a（1.0 g、8.8 mmol）溶液へ、0℃で1時間滴下した。反応が完了した後、混合物を蒸発させ、残渣をDCM（50 mL）中に溶解させ、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させて、9bを得た（808 mg、70%）。

ステップ 2 : 9 b ~ 9 c の手順は、4 f ~ 4 g までの手順と同様であり、9 c を得て、精製することなしに次のステップで使用した。

ステップ3：9cからの9の合成は、実施例1のものと同様であり、9を得た(125 mg)。<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.25(d, 6H), 1.86(d, 3H), 2.95-3.16(m, 2H), 3.46-3.60(m, 4H), 6.30(q, 1H), 7.13(s, 1H), 7.48-7.65(m, 4H), 7.87(s, 2H)。LC-MS[M+H]<sup>+</sup>: 560.8。

実施例 10 : { 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 3 - フルオロ - 4 - [ ( 4 - メチルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミドの合成

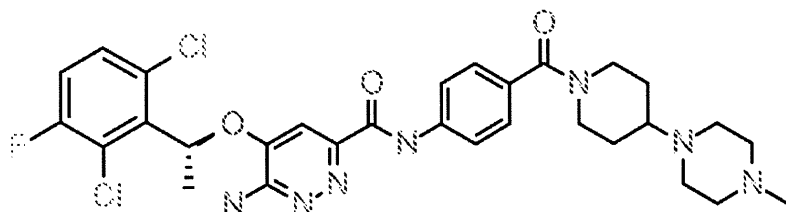
[illegible]

10

合成は、実施例 1 の合成と同様であり、10 を得た (265 mg)。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) :  $\delta$  = 1.82 (d, 3H), 2.79 (d, 3H), 2.92 - 3.09 (m, 2H), 3.16 - 3.49 (m, 4H), 3.60 - 3.65 (m, 1H), 4.48 - 4.59 (m, 1H), 6.22 (q, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 2H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.74 - 7.87 (m, 2H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup> : 565.2.

**【 0 1 6 9 】**

実施例 11 : { 5 - [ ( 1 R ) ] - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ } - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - ( 4 - { [ 4 - ( 4 - メチルピペラジニル ) ピペリジル ] カルボニル } フェニル ) カルボキサミドの合成  
【化 19】



10

# 11

## 【 0 1 7 0 】

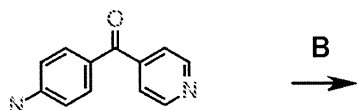
合成は、実施例 1 の合成と同様であり、11を得た(425mg)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): = 1.63 - 1.71(m, 2H), 1.82(d, 3H), 2.03 - 2.25(m, 2H), 2.69 - 3.08(m, 6H), 3.46 - 3.82(m, 8H), 4.40 - 4.60(m, 1H), 6.24(q, 1H), 7.10(s, 1H), 7.36 - 7.59(m, 4H), 7.81(d, 2H). LC-MS[M+H]<sup>+</sup>: 630.3.

20

## 【 0 1 7 1 】

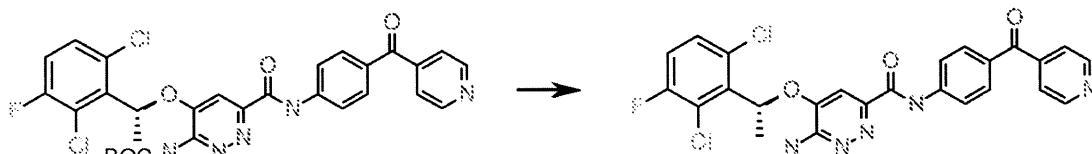
実施例 12 : { 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - [ 4 - ( 4 - ピリジルカルボニル ) フェニル ] カルボキサミドの合成

## 【化 20】



12a

30



12b

12

## 【 0 1 7 2 】

ステップ 1 : DMF ( 15 mL ) 中の B ( 567 mg、1.04 mmol )、HATU ( 475 mg、1.25 mmol ) 及び DIEA ( 216 mg、2.08 mmol ) の混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次に、12a ( 247 mg、1.25 mmol ) を加えた。得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー ( EA : MeOH = 5 : 1 ) で精製し、12bを得た(260mg、34.4%)。

40

## 【 0 1 7 3 】

ステップ 2 : DCM ( 10 mL ) 及び TFA ( 3 mL ) の混合物中の 12b ( 260 mg、0.36 mmol ) の溶液を室温で 2 時間攪拌し、蒸発させた。残渣を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で pH = 8 へ調整し、DCM で抽出した ( 10 mL × 5 )。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。残渣を、メタノールで粉砕し、濾過し、12を得た(120mg、63.7%)。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): = 1.82(d, 3H), 3.41(s, 3H), 6.21(q, 1H), 7.02(s, 2H), 7.

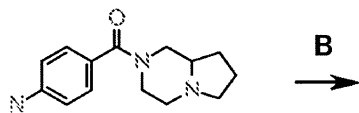
50

4.7 (t, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 3H), 7.77 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 8.80 (d, 2H), 10.95 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 526.1

【0174】

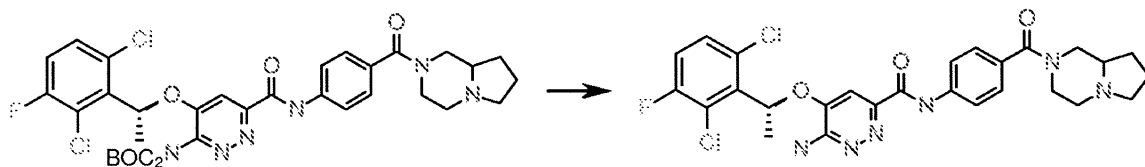
実施例13: {5-[ (1R)-1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ]-6-アミノピリダジン-3-イル}-N-{4-[ (3,6-ジアザピシクロ[4.3.0]ノン-3-イル)カルボニル]フェニル}カルボキサミドの合成

【化21】



13a

10



13b

13

20

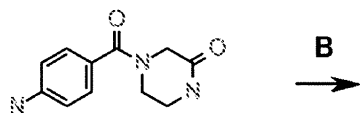
【0175】

手順は、実施例1の手順と同様であった(35mg)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): = 1.86 (d, 3H), 1.65 - 2.44 (m, 5H), 3.21 - 3.53 (m, 8H), 5.00 (brs, 2H), 6.29 (q, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.43 - 7.54 (m, 3H), 7.60 - 7.65 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.27 (brs, 2H), 10.81 (s, 1H), 11.64 (d, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 573.2.

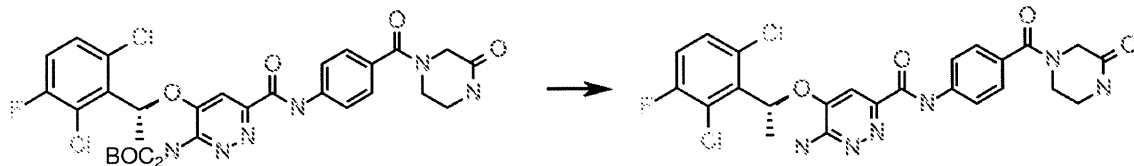
【0176】

実施例14: {5-[ (1R)-1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ]-6-アミノピリダジン-3-イル}-N-{4-[ (3-オキソピペラジニル)カルボニル]フェニル}カルボキサミドの合成

【化22】



14a



14b

14

40

【0177】

手順は、実施例1の手順と同様であった(23.3mg)。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): = 1.86 (d, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.79 - 3.88 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 5.55 (brs, 2H), 6.25 (q, 1H), 6.56 (q, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.32 - 7.47 (m, 4H), 7.78 (d, 2H), 9.92 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 546.

50

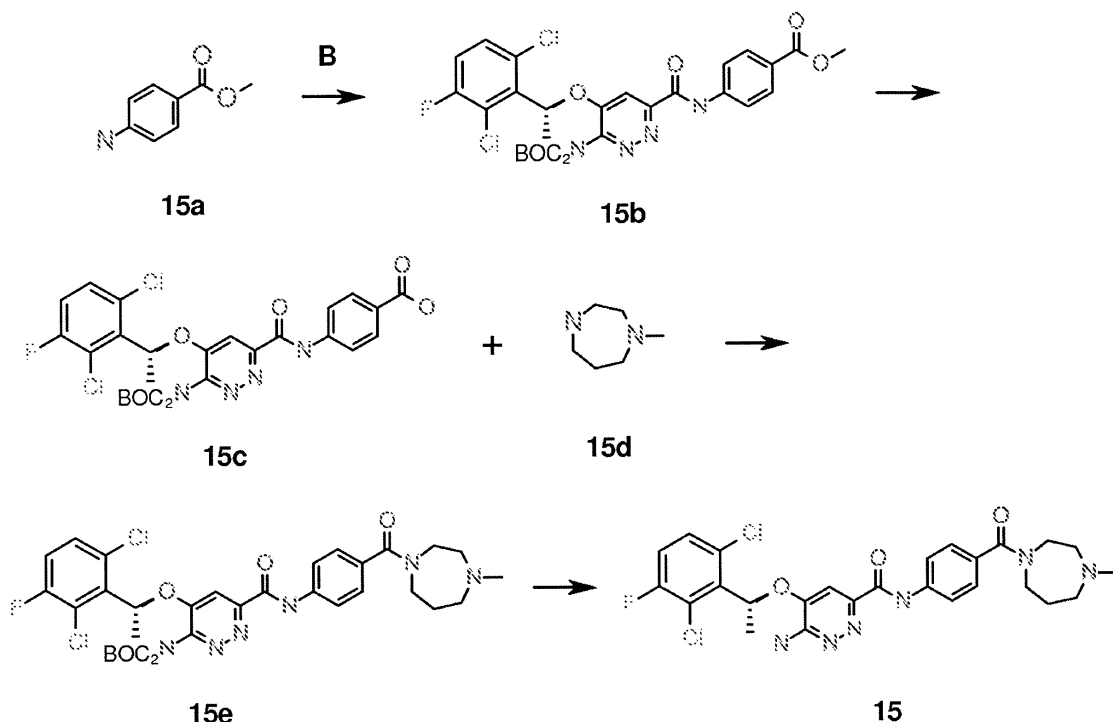


1 .

【 0 1 7 8 】

実施例 15 : { 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 4 - メチル ( 1 , 4 - ジアザベルヒドロエピニル ) ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミドの合成

【 化 2 3 】



10

20

【 0 1 7 9 】

ステップ 1 : DMF ( 15 mL ) 中の B ( 1.09 g、2.0 mmol )、HATU ( 0.99 g、2.6 mmol ) 及び DIEA ( 516 mg、4.0 mmol ) の混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、次に、15a ( 939 mg、2.6 mmol ) を加えた。得られた混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー ( P

30

【 0 1 8 0 】

ステップ 2 : THF 中の 15b ( 1.05 g、1.55 mmol ) の溶液へ、1 N の LiOH ( 1.96 mL、1.86 mmol ) を加えた。室温で 5 時間攪拌した後、反応混合物を 1 N の HCl で pH = 5 ~ 6 まで酸性化した。有機溶媒を蒸発させ、残渣を DCM で抽出した ( 30 mL × 3 )。合わせた有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して 15c ( 0.95 g、92.2% ) を得た。

【 0 1 8 1 】

15c ~ 15 の手順は、12a ~ 12 の手順と同様であった ( 30 mg、15c からの収率 : 35.7% )。1H-NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) :  $\delta$  = 1.90 ( d, 3 H ), 2.02 - 2.08 ( m, 2 H ), 2.38 - 2.39 ( m, 1 H ), 2.49 - 2.55 ( m, 2 H ), 2.58 - 2.62 ( m, 1 H ), 2.67 - 2.76 ( m, 3 H ), 2.91 - 2.93 ( m, 1 H ), 3.51 - 3.59 ( m, 2 H ), 3.77 - 3.87 ( m, 2 H ), 5.51 ( s, 2 H ), 6.23 ( q, 1 H ), 7.10 ( t, 1 H ), 7.32 - 7.45 ( m, 4 H ), 7.75 ( d, 2 H ), 9.89 ( br s, 1 H )。LC-MS [ M + H ]<sup>+</sup> : 561.2

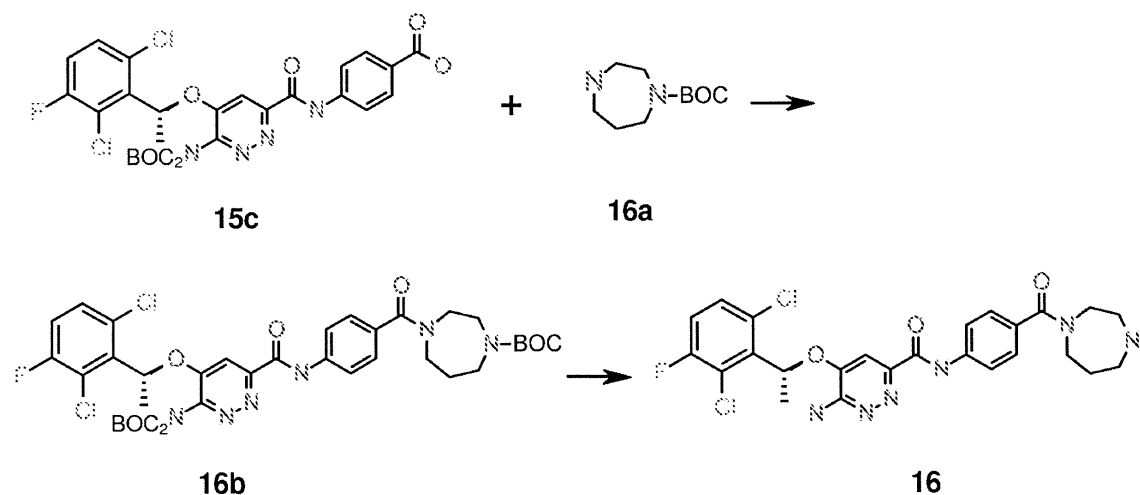
40

【 0 1 8 2 】

実施例 16 : { 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - [ 4 - ( 1 , 4 - ジアザベルヒドロエピニルカルボニル ) フェニル ] カルボキサミドの合成

50

## 【化 2 4】



10

## 【 0 1 8 3】

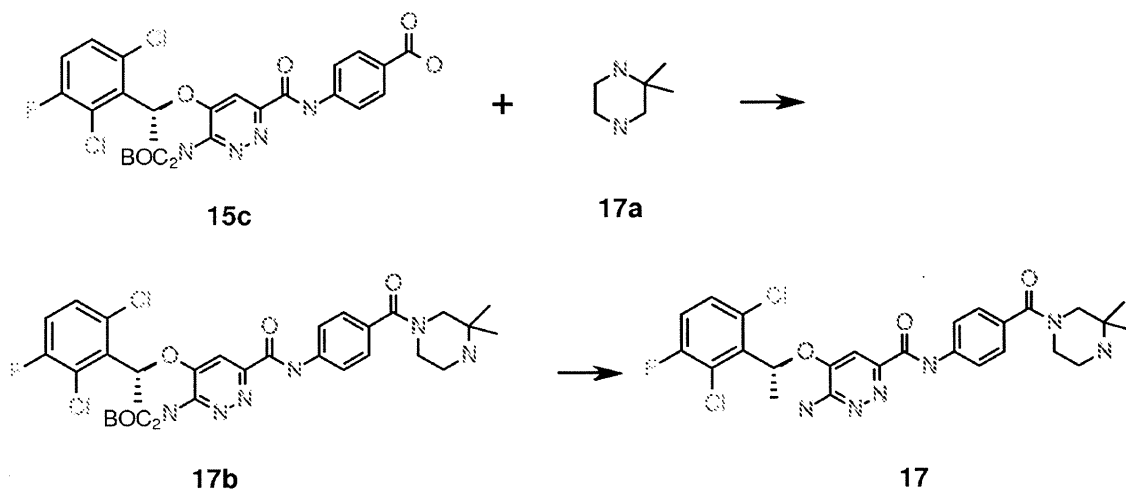
15c ~ 16 の手順は、12a ~ 12 の手順と同様であった (86 mg、15c からの収率: 93.9%)。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.83 (d, 3H), 1.90 - 2.07 (m, 2H), 3.13 - 3.24 (m, 4H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 3.63 - 3.66 (m, 1H), 3.78 - 3.82 (m, 1H), 4.66 (brs, 3H), 6.28 (q, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 3H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.87 (d, 2H), 8.18 (brs, 1H), 9.35 (brs, 2H), 10.75 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 547.1

20

## 【 0 1 8 4】

実施例 17: {5-[(1R)-1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ]-6-アミノピリダジン-3-イル}-N-{4-[(3,3-ジメチルピペラジニル)カルボニル]フェニル}カルボキサミドの合成

## 【化 2 5】



30

40

## 【 0 1 8 5】

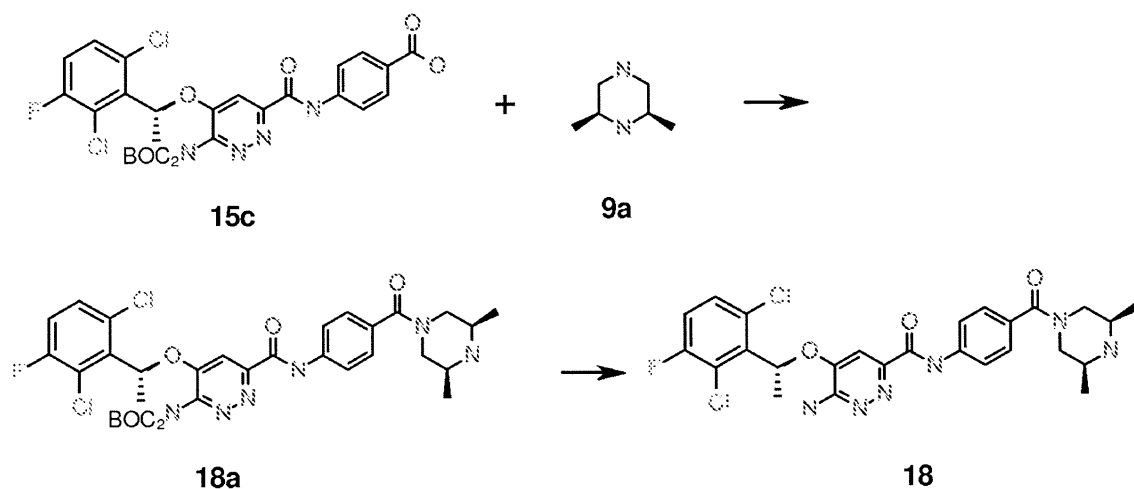
15c ~ 17 の手順は、12a ~ 12 の手順と同様であり、17を得た (37 mg、15c からの収率 28.7%)。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.41 - 1.70 (m, 6H), 1.89 (d, 3H), 3.17 - 3.21 (m, 2H), 3.68 - 4.01 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 6.26 (q, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 4H), 7.78 (d, 2H), 9.93 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 561.2.

50

## 【 0 1 8 6 】

実施例 18 : { 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( ( 3 S , 5 R ) - 3 , 5 - ジメチルピペラジニル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミドの合成

## 【 化 2 6 】



10

## 【 0 1 8 7 】

15c ~ 18 の手順は、12a ~ 12 の手順と同様であり、18を得た ( 31 mg、15c からの収率 24.6% )。<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : δ = 1.25 - 1.43 ( m, 6 H ), 1.91 ( d, 3 H ), 3.15 - 3.48 ( m, 4 H ), 3.66 - 3.89 ( m, 0.5 H ), 4.55 - 4.78 ( m, 0.5 H ), 5.49 ( s, 2 H ), 6.26 ( q, 1 H ), 7.10 ( t, 1 H ), 7.33 - 7.44 ( m, 4 H ), 7.78 ( d, 2 H ), 9.93 ( s, 1 H )。LC-MS [ M + H ]<sup>+</sup> : 561.2。

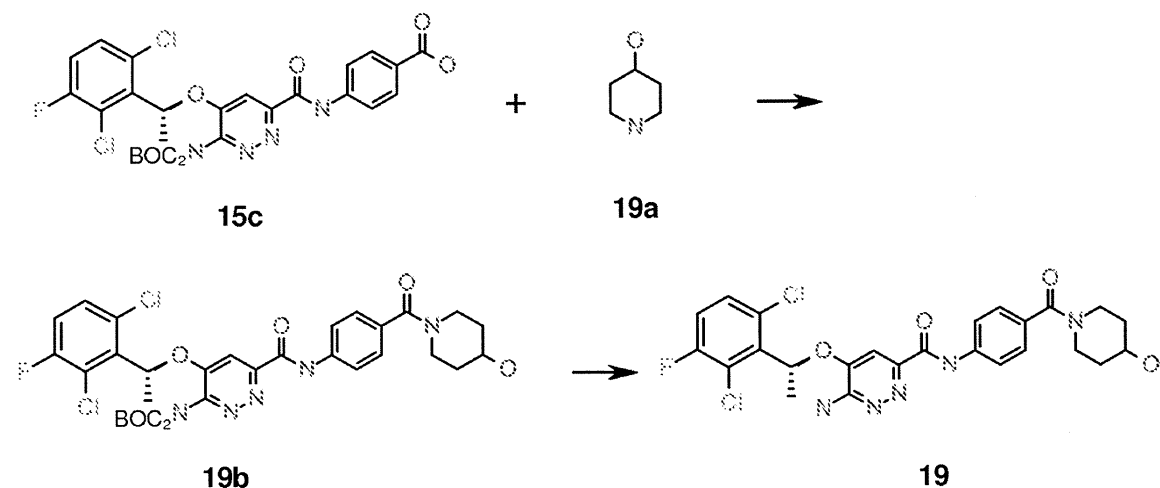
20

## 【 0 1 8 8 】

実施例 19 : { 5 - [ ( 1 R ) - 1 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 3 - フルオロフェニル ) エトキシ ] - 6 - アミノピリダジン - 3 - イル } - N - { 4 - [ ( 4 - ヒドロキシピペリジル ) カルボニル ] フェニル } カルボキサミドの合成

30

## 【 化 2 7 】



40

## 【 0 1 8 9 】

15c ~ 19 の手順は、12a ~ 12 の手順と同様であり、19を得た ( 30.3 mg、15c からの収率 : 30.3% )。<sup>1</sup>H-NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : δ = 1.53 - 1.59 ( m, 2 H ), 1.88 - 1.94 ( m, 5 H ), 3.21 - 3.27 ( m, 4 H ), 3.66 - 3.89 ( m, 0.5 H ), 4.55 - 4.78 ( m, 0.5 H ), 5.49 ( s, 2 H ), 6.26 ( q, 1 H ), 7.10 ( t, 1 H ), 7.33 - 7.44 ( m, 4 H ), 7.78 ( d, 2 H ), 9.93 ( s, 1 H )。

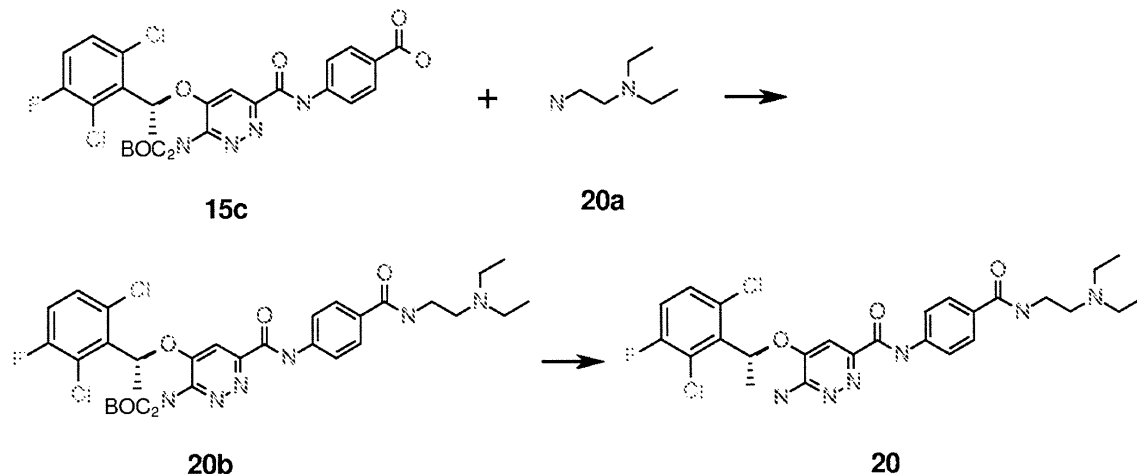
50

3.3 (m, 2H), 3.66 - 3.75 (m, 1H), 3.93 - 3.99 (m, 1H), 5.89 (brs, 2H) 6.25 (q, 1H), 7.06 - 7.09 (m, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 4H), 7.73 (d, 2H), 9.80 (s, 1H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 548.1

# 【0190】

実施例20: {5-[ (1R)-1-(2,6-ジクロロ-3-フルオロフェニル)エトキシ]-6-アミノピリダジン-3-イル}-N-{4-{N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]カルバモイル}フェニル}カルボキサミドの合成

# 【化28】



# 【0191】

15c ~ 20の手順は、12a ~ 12の手順と同様であり、20を得た(35.4mg、15cからの収率: 35.5%)。1H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.25 - 1.39 (m, 6H), 1.89 (d, 3H), 3.26 - 3.38 (m, 6H), 3.74 (t, 2H) 6.26 (q, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.82 - 7.90 (m, 4H). LC-MS [M+H]<sup>+</sup>: 563.2.

# 【0192】

生物学データ

実施例21: Met、ALK、Ax1 生物学アッセイ

# 【0193】

キナーゼアッセイ。アッセイは、Fabian et al. (2005) Nature Biotechnology, vol. 23, p. 329及びKaraman et al. (2008) Nature Biotechnology, vol. 26, p. 127に記載されるように、実施した。

# 【0194】

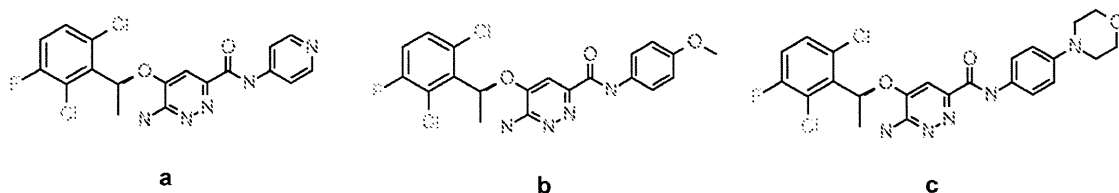
ほとんどのアッセイについて、キナーゼタグ付きファージ株は、BL21下部由来のE. coli宿主内において、24ウェルブロック中で平行に増殖した。E. coliは、対数期まで増殖させ、冷凍ストック(感染多重度~0.1)由来のT7ファージへ感染させ、溶解まで32で振盪させながらインキュベートした(-90分)。溶解物を遠心分離し(6,000×g)、細胞残屑を除去するために、濾過した(0.2mm)。残りのキナーゼは、HEK-293細胞で産生され、その後、qPCR検出のためにDNAとタグ付けされた。ストレプトアビジンでコーティングされた磁性ビーズを、キナーゼアッセイのためのアフィニティ樹脂を生成するために、室温で30分間ビオチン化した小分子リガンドで処理した。リガンド結合されたビーズを、過剰量のビオチンでブロッキングし、非結合リガンドを除去し、非特異的結合ファージを低減させるために、ブロッキング緩衝液(SeaBlock (Pierce), 1% BSA, 0.05% Tween 20, 1mM DTT)で洗浄した。結合反応は、1倍結合緩衝液(20% SeaB

lock, 0.17 x PBS, 0.05 % Tween 20, 6 mM DTT) 中で、キナーゼ、リガンド結合親和性ビーズ及び試験化合物を結合させることによって組み立てられた。試験化合物は、100 % DMSO 中で40倍ストックとして調製し、直接アッセイに対して希釈した。全ての反応は、最終体積0.04 mlのポリプロピレン384-ウェルプレート中で行った。アッセイプレートは、1時間振盪しながら室温でインキュベートし、親和性ビーズを洗浄緩衝液(1倍PBS、0.05 % Tween 20)で洗浄した。ビーズを次に、溶出緩衝液(1倍PBS、0.05 % Tween 20、0.5 mM非ビオチン親和性リガンド)に再懸濁し、30分間振盪しながら室温でインキュベートした。溶出液中のキナーゼ濃度をqPCRで測定した。

#### 【0195】

本発明中のほとんどの化合物は、 $< 10 \text{ nM}$ 及びいくつかは $< 1 \text{ nM}$ の $\text{IC}_{50}$ 値を備える、非常に強力なALK阻害剤である。いくつかの化合物はまた、 $< 20 \text{ nM}$ の $\text{IC}_{50}$ を備える、c-Met及びAxlの強力な阻害作用を示した。対照的に、カルボニルフェニル置換されたカルボキサミド、例えば、a(ピリジン置換されたカルボキサミド)、b(メトキシフェニル置換されたカルボキサミド)、又はc(モルホリノフェニル置換されたカルボキサミド)を有さない類似の化合物は、依然として強力なc-Met阻害剤( $\text{IC}_{50}$ は $< 20 \text{ nM}$ である)であるにもかかわらず、それに比べて非常に弱いALK阻害活性を示した( $\text{IC}_{50}$ は $> 10 \text{ nM}$ である)。

#### 【化29】



#### 【0196】

また、R-エナンチオマーは、ALKに対して活性異性体であることが発見された。実施例1は、 $1 \text{ nM}$ 未満の $\text{IC}_{50}$ を示した一方、その異性体(実施例2)は、このアッセイにおいてALKに対して $50 \text{ nM}$ まで不活性であった。

#### 【0197】

本発明のいくつかの化合物(例えば、実施例1、13、15、16、17、18)は、PF-2341066よりも強力なALK阻害剤であり、従ってそれは、PF-2341066に対する耐性を圧倒する潜在能力を有する(表3)。

#### 【表3】

表3 AmbitアッセイにおけるALK阻害活性( $\text{nM}$ での $\text{IC}_{50}$ )

Cpd	PF-2341066	Ex 1	Ex 13	Ex 15	Ex 16	Ex 17	Ex 18
$\text{IC}_{50}$	$>2$	$<1$	$<1$	$<1$	$<1$	$<1$	$<1$

#### 【0198】

本発明における多数の化合物は、非常に良好な効力を発揮する。更に、いくつかの化合物(例えば、実施例16及び18)は、国際公開第国際公開第2009/154769号明細書において記載される化合物よりも強力である。例えば、国際公開第国際公開第2009/154769号明細書の実施例6は、本アッセイにおいて $17 \text{ nM}$ の $\text{IC}_{50}$ を示し、これに対して、本発明における実施例18については $< 1 \text{ nM}$ の値を示していた。

#### 【0199】

実施例22: ALK融合タンパク質を用いた主要細胞の細胞生存率アッセイ

生存率実験では、ALK融合タンパク質(H3122、H2228)を有する細胞腫瘍細胞を、25%~33%集密で、96ウェルプレートへ播種し、次の日に単独又は組み合わせて薬剤へ曝した。薬剤を加えてから72時間後、細胞タイターブルー試薬(Prom

10

20

30

40

50

e g a、M a d i s s o n、W I )を加え、蛍光を製造業者の指示に従って、スペクトラマックス分光光度計 ( M o l e c u l a r D e v i c e s , S u n n y v a l e , C A )で測定した。全ての実験ポイントは、六重の複製を設定し、少なくとも独立して二回実施した。I C <sub>50</sub> のポイントは、W i n d o w s (登録商標)用のグラフパッドプリズムバージョン5を用いて計算した。曲線は、応答式に対するログ(阻害剤)を用いた非線形回帰モデルを使用して適合させた。

#### 【0200】

細胞生存率アッセイにおいて、本発明のいくつかの化合物(例えば、実施例1、16、18)は、P F - 2341066よりも、H3122及びH2228腫瘍細胞増殖の阻害においてより強力であり、したがって、これらは、P F - 2341066に対する耐性を

10

#### 【表4】

表4 H3122及びH2228腫瘍細胞増殖の阻害(nMでのI C<sub>50</sub>)

化合物	PF-2341066	Ex 1	Ex 16	Ex 18
H3122	>150	<50	<30	<30
H2228	>150	<100	<100	<100

#### 【0201】

本発明の多数の化合物は、非常に良好な効力を発揮する。更に、本発明の実施例16及び18は、本アッセイにおいて>50nMのI C<sub>50</sub>を示した国際公開第国際公開第2009/154769号明細書中に記載された実施例25及び26よりも強力である。

20

#### 【0202】

実施例23: A L K融合タンパク質を用いた、腫瘍細胞の細胞アポトーシスアッセイ  
アポトーシス実験について、細胞を25%の集密度で12ウェルプレートへ播種し、トリプリケートでA L K T K Iを用いて処理した。薬剤を加えてから72時間後、細胞を収集し、P B S中で洗浄し、製造業者の指示に従って、アネキシンV及びヨウ化プロピジウムで染色した(V y b r a n t アポトーシスアッセイキット、I n v i t r o g e n、C a r l s b a d、C A)。データをF A C S X C a n t o I I (B D B i o s c i e n c e s、S a n J o s e、C A)で収集し、W i n L i s tフローサイトメリー解析ソフトウェア(V e r i t y S o f t w a r e、T o p c h a m、M E)を使用して処理した。

30

#### 【0203】

アポトーシスアッセイにおいて、実施例1は、同じ濃度におけるP F - 2341066よりも、H3122細胞におけるアポトーシスの誘導において、より効果的であった(図1)。

#### 【0204】

実施例24 c - M e t 受容体リン酸化アッセイ

A549細胞を本アッセイにおいて使用する。細胞を、24ウェルプレート中へ、増力培地(R P M I + 10% F B S)4,000細胞/ウェルの密度で播種し、付着のために一晩37で培養した。細胞を、スターベーション培地(R P M I + 1% B S A)へ曝す。試験化合物の希釈液をプレートへ加え、1時間37でインキュベートする。細胞を次に室温まで15分間で冷却し、その後、15分間40ng/mlのH G Fにより活性化した。細胞を氷冷したP B Sで一度洗浄し、次に、4で1時間、110µl/ウェルの溶解緩衝液(C e l l S i g n a l i n g # 9803 + 0.2%プロテアーゼ阻害剤、S i g m a P I 860)を用いて溶解した。細胞溶解物を遠心管に移し、4で10分間10000rpmで回転させ、リン酸化H G F Rを製造業者の指示に従って、ヒトP h o s p h o - H G F R / c - M e t E L I S A k i t (R & D、D Y C 2480)により定量する。

40

50

## 【0205】

## 実施例25：ヒトミクロソーム安定性

プールされたヒト肝ミクロソーム (1 mg/mL) を、試験化合物 (1 μM) を用いて、リン酸緩衝液 (pH 7.4) 中で37℃でインキュベートする。反応を、NADPH (1 mMの最終濃度) の添加で開始する。インキュベーションは、有機溶媒を添加して、0、5、10、20、40、60分後に停止する。急冷したサンプルを、LC/MS/MS検出によって変化していない試験化合物について分析する。パーセントターンオーバーは、インキュベートしていないサンプル (0分) における変化していない試験化合物の量に対する、インキュベートしたサンプル中に残存する変化していない試験化合物の量 (ピーク面積) の比によって決定する。半減期は、パーセントターンオーバーデータに基づいて算出する。

10

## 【0206】

本アッセイにおいて、実施例16 (n = 2である式IIIの化合物) 及び実施例18 (R9及びR10がメチルである、式IIIの化合物) は、国際公開第2009/154769号明細書に公開されている実施例25の類似化合物よりも長い半減期を有していた。

## 【0207】

## 実施例26：脳透過率

化合物が、血液脳関門 (BBB) を通過できるかどうかを判断するために、マウスに試験化合物を投与する。投与の2時間後、マウスを屠殺し、血液及び脳組織を採取し、試験化合物の濃度を分析する。脳透過率を、血漿中濃度に対する、脳組織中の化合物の濃度の比として画定する。

20

## 【0208】

本アッセイにおいて、実施例18 (R9及びR10がメチルであり、Rnは水素である、式IIIの化合物) は、R9及びR10が水素でありRnがメチルである実施例1よりも、高い脳透過率を有しており、これは、実施例18が実施例1よりも脳内のALKをより阻害することを示している。

## 【0209】

実施例27：SH-SY5Y頭蓋内腫瘍モデルにおける、クリゾチニブ (PF-1066) 及び実施例18のin vivoでの抗腫瘍効果

30

## 【0210】

方法：Balb/Cヌードマウスは、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内注入 (100 mg/kg体重) により麻酔した。10 μlフル培地量中の百万のSH-SY5Y細胞を、小動物定位固定装置を用いて、尾状被殻領域に注入した。移植後7日目に、腫瘍を有するマウスを、4つの群、PF-1066、実施例18低投与量、実施例18高投与量、及びヒビクルを強制経口投与により一日二回 (BID) を付与した群へ分けて、治療を動物が死ぬまで停止した。動物の生存率、体重を観察し、記録した。

## 【0211】

結果：連続的な治療の後、ヒビクル対照群、一日二回 (BID) の50 mg/kgでのPF-1066、BIDの25及び50 mg/kgでの実施例18の生存期間中央値 (MST) は、それぞれ、25日間、28日間、25日間及び34.5日間である (p < 0.01)。従って、実施例18は、50 mg/kg BIDのこれらの腫瘍を有するマウスを統計的有意性をもって長寿命化した。一方、クリゾチニブは、同じ容量で統計的有意性を有せずに、僅かに寿命を延長した。

40

## 【0212】

本発明者らは、本発明の多数の実施形態について説明してきたが、本発明者らの基本的な実施例は、本発明の化合物及び方法を利用する他の実施形態を提供するために、変更し得ることは明らかである。従って、本発明の範囲は、例示によって表される特定の実施形態によるよりも、添付の特許請求の範囲によって画定されるべきであることは明らかである。

50

## 【 0 2 1 3 】

本願を通して引用した全ての参照の内容（参考文献、発行された特許、公開特許出願、及び同時係属中の特許出願を含む）は、ここに、参照によりその全体が、本明細書中に明示的に組み込まれる。特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、一般に、当業者に知られている意味を与える。

【 図 1 】

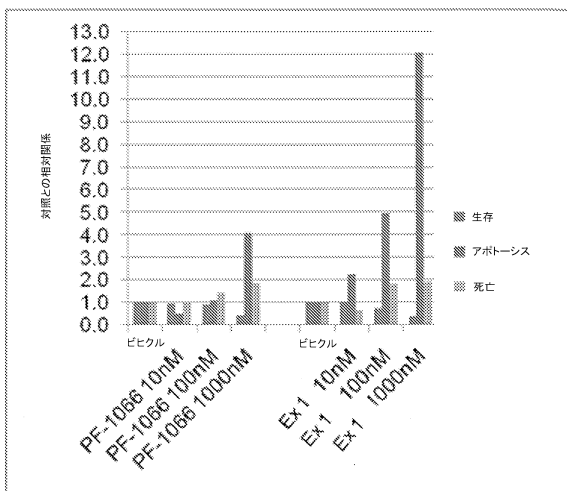


図1 PF-2341066又は実施例1のいずれかによる薬剤処理により誘発された、H3122細胞のアポトーシス



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/34
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/551	(2006.01)	A 6 1 K	31/551

(56)参考文献 国際公開第2009/154769(WO, A1)

特表2010-516680(JP, A)

特表2008-510792(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

CAplus/REGISTRY(STN)