

(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2017-502978

(P2017-502978A)

(43) 公表日 平成29年1月26日(2017.1.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/506</b> (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 6 3
<b>A 6 1 P 35/00</b> (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 13/12</b> (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
<b>C 0 7 D 401/14</b> (2006.01)	C 0 7 D 401/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2016-544793 (P2016-544793)	(71) 出願人	591032596
(86) (22) 出願日	平成26年12月16日 (2014.12.16)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ ト ベシュレンクテル ハフツング
(85) 翻訳文提出日	平成28年9月5日 (2016.9.5)		Merck Patent Gesell schaft mit beschrae nkter Haftung
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/003365		ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ ルムシュタット フランクフルター シュ トラーセ 250
(87) 国際公開番号	W02015/104042		Frankfurter Str. 25 0, D-64293 Darmstadt , Federal Republic o f Germany
(87) 国際公開日	平成27年7月16日 (2015.7.16)	(74) 代理人	100102842
(31) 優先権主張番号	14000036.5		弁理士 葛和 清司
(32) 優先日	平成26年1月7日 (2014.1.7)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腎細胞癌 (RCC) の処置のための使用のための6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリダジン誘導体

(57) 【要約】

腎細胞癌 (RCC) の処置のための使用のための3-(1-{3-[5-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)-ピリミジン-2-イル]-ベンジル}-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル)-ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容される塩および/または溶媒和物。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

腎細胞癌（RCC）の処置のための使用のための 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容される塩および / または溶媒和物。

## 【請求項 2】

腎細胞癌（RCC）の処置のための使用のための 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル塩酸塩水和物。

10

## 【請求項 3】

1 日に 1 0 0 m g ~ 8 0 0 m g の量で患者に投与される化合物である、請求項 1 または 2 に記載の 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル。

## 【請求項 4】

経口投与される化合物である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル。

## 【請求項 5】

腎細胞癌（RCC）の処置のための医薬の製造のための 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容される塩および / または溶媒和物の使用。

20

## 【請求項 6】

腎細胞癌（RCC）の処置のための医薬の製造のための 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル塩酸塩水和物の使用。

## 【請求項 7】

化合物が、1 日に 1 0 0 m g ~ 8 0 0 m g の量で患者に投与される、請求項 5 または 6 に記載の使用。

30

## 【請求項 8】

化合物が、経口投与される、請求項 5 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 9】

腎細胞癌（RCC）が乳頭状腎細胞癌（pRCC）である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容される塩および / または溶媒和物。

## 【発明の詳細な説明】

40

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、腎細胞癌（RCC）の処置のための使用のための、好ましくは乳頭状腎細胞癌（pRCC）の処置のための使用のための 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および / または溶媒和物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

本発明には、有益な特性を有する新規な医薬組成物、特に医薬の調製のために使用する

50

ことができるものを見出すという目的があった。

また、本発明の目標は、肝細胞癌の予防および処置のための新しい組成物である。

本発明による 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および / または溶媒和物は、良好に耐用性でありながら、非常に有益な薬理学的特性を有することが見出された。

【 0 0 0 3 】

腎細胞癌 ( R C C ) は、成人における腎がんの最も一般的なタイプである。それは成人の悪性腫瘍のおよそ 3 %、腎臓から生じる新生物の 9 0 - 9 5 % を占める。腎細胞癌 ( R C C 、 以前はハイパー腎腫瘍として知られていた ) は、近位尿細管、G F ( 糸球体濾液 ) を糸球体からネフロンの下向きの脚に送る腎臓の非常に小さい管、の内壁に発生する腎臓がんである。R C C は成人における腎がんの最も一般的なタイプであり、症例のおよそ 8 0 % を占める。それは全ての泌尿器科のがんの最も致死的であるものの中にあるといわれている。初期の処置は根治的または部分的腎摘出術であり、治癒的処置の中心である。腫瘍が腎実質に止まる場合、5 年生存率は 6 0 - 7 0 % であるが、転移が広がった場合これは相当に低くなる。R C C の特別なタイプは p R C C ( 乳頭状腎細胞癌 ) である。

10

【 0 0 0 4 】

c - M e t 経路の活性化は R C C を含む、さまざまな悪性腫瘍に生じる。公表された研究は、c - M e t が R C C および特に乳頭状腎細胞癌 ( p R C C ) における乏しい病理学的な特徴および予知に関連しているということを示す。

20

【 0 0 0 5 】

R C C は切除可能な、早期の疾患で存在している患者においてのみ治癒できる。進行した局所のまたは転移性の疾患は約 1 5 % の 5 年生存率になる。しかしながら、転移性 R C C の博物学は異質であり、特に孤立した転移部位および良好な一般状態を有する患者に対しては、攻撃的対症処置が勧められる。サイトカイン療法に対する応答速度は一般に 2 5 % 未満を維持し、完全奏効は稀である。これらの結果を改善するために、細胞毒性化学療法を伴う、および伴わない生物製剤の組み合わせが研究されている。

ここで、我々は、M e t キナーゼ阻害剤 3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および / または溶媒和物が R C C において、好ましくは p R C C において活性であるということの説明する。

30

【 0 0 0 6 】

先行技術

3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリルは、W O 2 0 0 9 / 0 0 6 9 5 9 A 1 に記載されている。

3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル塩酸塩水和物は W O 2 0 0 9 / 0 0 7 0 7 4 A 1 に記載されている。

40

【 発明の概要 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、腎細胞癌 ( R C C ) の処置のための使用のための、好ましくは乳頭状腎細胞癌 ( p R C C ) の処置のための使用のための、3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および / または溶媒和物に関する。

【 0 0 0 8 】

さらに、本発明は、腎細胞癌 ( R C C ) の処置のための使用のための、好ましくは乳頭状腎細胞癌 ( p R C C ) の処置のための使用のための、3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メ

50

チル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリル塩酸塩水和物に関する。

さらに、本発明は、1日に100mg ~ 800mgの量を患者に投与される化合物である、3 - (1 - {3 - [5 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および/または溶媒和物に関する。

【0009】

さらに、本発明は、経口投与される化合物である、3 - (1 - {3 - [5 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および/または溶媒和物に関する。

さらに、本発明は、腎細胞癌(RCC)の処置のための、好ましくは乳頭状腎細胞癌(pRCC)の処置のための使用のための医薬の製造のための3 - (1 - {3 - [5 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および/または溶媒和物の使用に関する。さらに、本発明は、腎細胞癌(RCC)の処置のための、好ましくは乳頭状腎細胞癌(pRCC)の処置のための使用のための医薬の製造のための3 - (1 - {3 - [5 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ -

【0010】

さらに、本発明は、化合物が、1日に100mg ~ 800mgの量、好ましくは1週間に200mg ~ 700mgの量、特に好ましくは、1日に250mg ~ 350mgの量で患者に投与される、3 - (1 - {3 - [5 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリル、またはその薬学的に許容し得る塩および/または溶媒和物、または3 - (1 - {3 - [5 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリル塩酸塩水和物、である上記に記載されたような使用に関する。

さらに、本発明は、化合物が経口投与される、3 - (1 - {3 - [5 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および/または溶媒和物、または3 - (1 - {3 - [5 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリル塩酸塩水和物、である上記に記載されたような使用に関する。

【0011】

3 - (1 - {3 - [5 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および/または溶媒和物、または3 - (1 - {3 - [5 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリル塩酸塩水和物の治療は、任意に、さらに放射線での処置を含むことができる。本発明は、その上、腎細胞癌(RCC)の処置のための、好ましくは乳頭状腎細胞癌(pRCC)の処置のための使用のための放射線治療に先立つ、3 - (1 - {3 - [5 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリルまたはその薬学的に許容し得る塩および/または溶媒和物の投与の開始を含む新しい治療方法に関する。

【0012】

10

20

30

40

50

本発明はまた、該化合物の光学活性体（立体異性体）、エナンチオマー、ラセミ体、ジアステレオマーならびに水和物および溶媒和物に関する。

本発明はまた、化合物の塩の溶媒和物、例えば塩酸塩の一水和物または二水和物に関する。

#### 【0013】

化合物の溶媒和物という用語は、それらの相互引力により形成する化合物への不活性溶媒分子の付加を意味するものと解釈される。溶媒和物は、例えば、一水和物または二水和物またはアルコールである。

#### 【0014】

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

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

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

#### 【0015】

##### 薬学的塩および他の形態

本発明の前述の化合物を、これらの最終的な非塩形態で用いることができる。一方、本発明はまた、当該分野において知られている手順により、これらの化合物の、種々の有機および無機酸類および塩基類から誘導し得る、これらの薬学的に許容し得る塩の形態における使用を包含する。3 - (1 - {3 - [5 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリルおよび N - ((S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - イソニコチンアミドの薬学的に許容し得る塩形態は、大部分、慣用的な方法により調製される。

#### 【0016】

化合物がカルボキシル基を含む場合には、その好適な塩の1種を、該化合物を好適な塩基と反応させて対応する塩基付加塩を得ることにより、生成することができる。かかる塩基は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物；水酸化バリウムおよび水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物；アルカリ金属アルコキシド類、例えばカリウムエトキシドおよびナトリウムプロポキシド；ならびにピペリジン、ジエタノールアミンおよび N - メチルグルタミンなどの種々の有機塩基である。該化合物のアルミニウム塩も同様に包含される。

#### 【0017】

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

#### 【0018】

したがって、該化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩には、以下のものが含まれる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファ スルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクトール酸塩(ムチ

10

20

30

40

50

ン酸から)、ガラクトロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩、しかしこれは、制限を表すものではない。

【0019】

さらに、本発明の化合物の塩基性塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄(III)、鉄(II)、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガン(II)、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩が含まれるが、これは制限を表すことを意図しない。前述の塩の中で、好ましいのは、アンモニウム；アルカリ金属塩ナトリウムおよびカリウム、ならびにアルカリ土類金属塩カルシウムおよびマグネシウムである。

【0020】

薬学的に許容し得る有機無毒性塩基から誘導される、化合物の塩には、第一、第二および第三アミン類、天然に存在する置換アミン類をも含む置換アミン類、環状アミン類、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hyd rabamine)、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオプロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン(トロメタミン)の塩が含まれるが、これは制限を表すことを意図しない。

【0021】

塩基性窒素含有基を含有する本発明の化合物を、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルハロゲン化物などの剤、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよびtert-ブチル；ジ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル硫酸塩、例えば硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル；(C<sub>10</sub>~C<sub>18</sub>)アルキルハロゲン化物、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ならびにアリール(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキルハロゲン化物、例えば塩化ベンジルおよび臭化フェネチルを用いて四級化することができる。本発明の水溶性および油溶性の化合物の両方を、かかる塩を用いて調製することができる。

【0022】

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

【0023】

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

塩基性化合物の酸付加塩を、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させ、慣用的な方法で塩の生成を生じることにより、調製する。塩形態を塩基と接触させ、慣用的方法で遊離塩基を単離することにより、遊離塩基を再生することができる。遊離塩基形態は、あ

10

20

30

40

50

る観点において、極性溶媒への溶解性などのいくつかの物理的特性の点で、それらの対応する塩形態と異なるが、本発明の目的のためには、塩は、他の点ではそれらのそれぞれの遊離塩基形態に相当する。

【0024】

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

10

【0025】

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

【0026】

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

20

【0027】

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

30

【0028】

医薬処方物を、投与単位あたり所定量の活性成分を含む投与単位の形態で、投与することができる。かかる単位は、処置される状態、投与の方法、ならびに患者の年齢、体重および状態に依存して、例えば0.5 mg ~ 1 g、好ましくは1 mg ~ 700 mg、特に好ましくは5 mg ~ 100 mgの本発明の化合物を含むことができ、または医薬処方物を、投与単位あたり所定量の活性成分を含む投与単位の形態で投与することができる。好ましい投与単位処方物は、前に示したように、一日用量もしくは部分的用量を含むもの、または活性成分のこの対応する比である。さらに、このタイプの医薬処方物を、薬学分野において一般的に知られている方法を用いて製造することができる。

40

【0029】

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

【0030】

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

50

単位として投与することができる。

【0031】

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

【0032】

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

10

【0033】

さらに、所望により、または所要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに染料を、同様に混合物中に包含させることができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖類、例えばグルコースまたはベータ-ラクトース、トウモロコシから作られた甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろうなどが含まれる。

20

【0034】

これらの投与形態において用いられる潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、制限されずに、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンゴムなどが含まれる。錠剤を、例えば散剤混合物を調製し、混合物を顆粒化または乾燥圧縮し、潤滑剤および崩壊剤を加え、混合物全体を圧縮して錠剤を得ることにより、処方する。散剤混合物を、好適な方法で粉碎した化合物を上記のように希釈剤または塩基と、および随意に結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン、溶解遅延剤、例えばパラフィン、吸収促進剤、例えば第四級塩および/または吸収剤、例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムと混合することにより、調製する。

30

【0035】

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

【0036】

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

40

【0037】

経口液体、例えば溶液、シロップおよびエリキシル剤などを、所定量が予め特定された量の該化合物を含むように、投与単位の形態で調製することができる。シロップを、該化合物を水溶液に好適な風味剤と共に溶解することにより調製することができ、一方エリキシル剤を、無毒性アルコール性ビヒクルを用いて調製する。懸濁液を、該化合物を無毒性

50

ビヒクル中に分散させることにより、処方することができる。可溶化剤および乳化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール類およびポリオキシエチレンソルビトールエーテル類など、保存剤、風味添加剤、例えばペパーミント油もしくは天然甘味剤もしくはサッカリンなど、または他の人工甘味料などを、同様に加えることができる。

【0038】

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

【0039】

該化合物およびこれらの塩、溶媒和物、互変異性体および立体異性体をまた、リポソーム送達系、例えば小さい単層の小胞、大きい単層の小胞、および多層の小胞などの形態で、投与することができる。リポソームを、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリン類などから形成することができる。

【0040】

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

【0041】

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

【0042】

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

直腸内投与のために適合された医薬処方物を、坐剤または浣腸剤の形態で投与することができる。

【0043】

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

【0044】

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

非経口投与のために適合された医薬処方物には、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質を含む水性および非水性の無菌注射溶液であって、これにより処方物が処置されるべきレシピエントの血液と等張になるもの；ならびに水性および非水性の無菌懸濁液であって、懸濁媒体および増粘剤を含み得るもの、が含まれる。処方物を、単一用量または複数用

10

20

30

40

50

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

【0045】

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

【0046】

化合物の治療的有効量は、例えば、動物の年齢および体重、処置が必要である正確な状態およびその重篤度、処方物の性質および投与方法を含む数々の要因に依存し、最終的には、処置する医師または獣医師により決定される。しかしながら、本発明の化合物の有効量は、一般的に、1日あたり0.1~100mg/レシピエント(哺乳類)の体重1kgの範囲内、特に典型的には1日あたり1~10mg/体重1kgの範囲内である。

【0047】

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

【0048】

本明細書で定義した抗がん処置は、単独療法として適用してもよく、または、本発明の組成物に加えて、従来 of 外科手術または放射線療法を伴ってもよい

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

【0049】

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

【0050】

用語「治療的に有効」または「治療的有効量」は、哺乳動物における疾患または障害を処置するのに有効な薬物の量を指す。がんの場合、薬物の治療的有効量は、がん細胞の数を減少させ得、腫瘍サイズを小さくし得、末梢臓器へのがん細胞浸潤(infiltration)を阻害し(すなわち、ある程度の減速および好ましくは停止させ)得、腫瘍転移を阻害し(ある程度の減速および好ましくは停止させ)得、腫瘍増殖をある程度阻害し得、および/または1以上のがんに関連する症状をある程度緩和し得る。薬物が現存するがん細胞の成長を妨げ得るおよび/または死滅させ得る程度に、それは細胞増殖抑制性および/または細胞傷害性であり得る。がん治療のために、有効性は、例えば、疾患が進行するまでの時間(TTP)を評価することおよび/または応答速度(RR)を決定することにより測定することができる。

【0051】

使用

3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン

10

20

30

40

50

- 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリル塩酸塩水和物は、哺乳類のための、特にヒトのための、腎細胞癌 ( R C C ) の処置における、好ましくは乳頭状腎細胞癌 ( p R C C ) の処置のための使用のための薬学的に活性な成分として適している。

【 0 0 5 2 】

実験

前臨床 R C C モデルにおける、3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ) - ピリミジン - 2 - イル] - ベンジル} - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - ベンゾニトリル塩酸塩水和物の評価。この目的のために、複数の患者由来の腫瘍モデルを得た：

7 8 6 - 0 ( A T C C C R L - 1 9 3 2 ) ヒト一次性腎細胞腺癌  
 A - 4 9 8 ( A T C C H T B - 4 4 ) ヒト乳頭表皮腎臓癌  
 C a k i - 1 ( A T C C H T B - 4 6 ) ヒト腎臓癌  
 C A K I - 2 ( D S M A C C 5 4 ) ヒト腎臓癌  
 G - 4 0 1 ( A T C C C R L 1 4 4 1 ) ヒト腎臓のラブドイド腫瘍  
 G - 4 0 2 ( A T C C C R L 1 4 4 0 ) ヒト腎臓平滑筋芽腫  
 S K - N E P - 1 ( A T C C H T B - 4 8 ) ヒトユーイング肉腫  
 S N 1 2 A 1 ( N C I パイアル 0 5 0 2 7 5 0 ) ヒト腎癌

【 0 0 5 3 】

7 8 6 - 0 : 腎癌細胞株 7 8 6 - 0 は 5 8 歳男性コーカサス人の患者の一次性腎細胞腺癌から樹立された。細胞は微絨毛およびデスモソームの両方を提示し、軟寒天中で成長させることができる。先の研究は 7 8 6 - 0 細胞株が von-Hippel-Lindau ( V H L ) 遺伝子における不活性化した突然変異を隠すことを示した。

【 0 0 5 4 】

A - 4 9 8 : 腎臓癌 A - 4 9 8 は、A S T , M D H , N P の I E F を有するヒトと確認された 5 2 歳男性の 1 9 7 3 年における腎臓癌から樹立された。

【 0 0 5 5 】

C a k i - 1 : C a k i - 1 細胞株は腎臓の明細胞癌を有する 4 9 歳のコーカサス人の男性における転移部位 ( 皮膚 ) から 1 9 7 1 年に樹立された。C a k i - 1 は、上皮の形態を提示し粘着性の培養液中で成長するヒト明細胞腎細胞癌 ( c c R C C ) 株である。トランスウェルフィルター上で成長する場合、これらの細胞は、頂端表面上の微絨毛を有する分極化された単層を形成し、近位尿細管上皮の特徴を提示する。さらに、C a k i - 1 細胞はまた腎がんを研究するために有用なモデルである。それらは C a k i - 2 細胞よりも 5 - フルオロウラシルおよびソラフェニブ ( V E G F R 1 - 3 , P D G F R - b および R a f - 1 のマルチキナーゼ阻害剤 ) に対して感受性がある。C a k i - 1 細胞は野生型フォン・ヒッペル-リンダウ ( V H L ) 腫瘍抑制タンパク質を提示し、免疫不全状態のマウスにおいて腫瘍を形成することが知られている。

【 0 0 5 6 】

C a k i - 2 : この細胞株は腎臓癌を有する 6 9 歳のコーカサス人の男性に由来する。細胞は、微小繊維および多層層体を含む。それらはまた微絨毛を提示する。同所性のおよび s . c . 移植におけるこの細胞株により形成されたヌードマウス腫瘍の最近の評価 ( K. Pulkkanen and J. Parkinen, personal communication ) は、Kovacs らの基準による嚢胞性乳頭腎細胞癌と一致した。

【 0 0 5 7 】

G - 4 0 1 : 3 か月の男性コーカサス人の腫瘍に由来した。高度に形質転換しており、軟寒天において成長する。高度に未分化であった。G - 4 0 1 は当初ウィルムス腫瘍に由来する細胞株として記載された。かかる腫瘍の分類の変化により、該細胞株は Garvin により 1 9 9 3 年に調査され、腎臓のラブドイド腫瘍由来としてより適切に分類されるべきであることが見出された。

【 0 0 5 8 】

10

20

30

40

50

G - 4 0 2 : この細胞は9か月の女性コーカサス人の腫瘍から樹立した。高度に形質転換しており、軟寒天において成長する。免疫無防御のマウスにおけるこの細胞株により形成された腫瘍は、腎臓のヒトコーカサス腎滑筋芽腫由来として分類された。

【 0 0 5 9 】

S K - N E P - 1 : 遺伝子発現プロファイルによると、以前は未分化のウィルムス腫瘍を表すと考えられていた細胞株であるS K - N E P - 1は、代わりにユーイング肉腫に関するものであるということが示された。R T - P C Rは、S K - N E P - 1がユーイング肉腫のE W S - F L 1 1 遺伝子融合転写物の特徴を提示することを確認し、D N A 配列はそれらの転写でE W Sのエクソン7をF L 1 1のエクソン5と繋ぐことを示した。

【 0 0 6 0 】

S N 1 2 A 1 : この腫瘍細胞株は43歳男性における根治的腎摘出術後の一次性腎腫瘍から得られた腫瘍組織に由来する。腫瘍は、腎周脂肪の広範囲の侵襲 ( invasion ) を有する腎細胞癌と診断された。

【 0 0 6 1 】

免疫無防備状態のマウスにおけるこれらの腫瘍モデルの増殖再生の後、3 - ( 1 - { 3 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) - ピリミジン - 2 - イル ] - ベンジル } - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - ベンゾニトリル塩酸塩水和物を、許容できる生着率を有するモデルにおいて評価した。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2014/003365

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/506 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/078897 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; BECKER AXEL [DE]; KUEHN CLEMENS [DE]; SAAL CHR) 15 July 2010 (2010-07-15) page 20, line 2 page 1 page 36, line 15 - line 16 page 31, line 21 -----	1-9
X	WO 2009/006959 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; DORSCH DIETER [DE]; STIEBER FRANK [DE]; SCHADT) 15 January 2009 (2009-01-15) cited in the application page 23, line 14 claim 1 ----- -/--	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
<p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>*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)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>*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</p> <p>*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</p> <p>*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</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
3 February 2015	11/02/2015	
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  Büttner, Ulf	

1

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/003365
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	F. BLADT ET AL: "EMD 1214063 and EMD 1204831 Constitute a New Class of Potent and Highly Selective c-Met Inhibitors", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 19, no. 11, 3 April 2013 (2013-04-03), pages 2941-2951, XP055164351, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3247 page 2949, column 2 - page 2950 -----	1-9
X	M. MEDOVA ET AL: "The Novel ATP-Competitive Inhibitor of the MET Hepatocyte Growth Factor Receptor EMD1214063 Displays Inhibitory Activity against Selected MET-Mutated Variants", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 12, no. 11, 23 September 2013 (2013-09-23), pages 2415-2424, XP055163340, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0151 figure 1 page 2415 -----	1-9
X	ELENA GHISO ET AL: "Targeting MET: why, where and how?", CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, vol. 13, no. 4, 1 August 2013 (2013-08-01), pages 511-518, XP055163299, ISSN: 1471-4892, DOI: 10.1016/j.coph.2013.05.018 page 516; table 1 page 516 -----	1-9
A	SCHMIDT ET AL: "Germline and Somatic Mutations in the Tyrosine Kinase Domain of the MET Proto-Oncogene in Papillary Renal Carcinomas", JOURNAL OF UROLOGY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 159, no. 2, 1 February 1998 (1998-02-01), page 619, XP005565310, ISSN: 0022-5347, DOI: 10.1016/S0022-5347(01)63909-0 the whole document -----	1-9

1

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/003365

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010078897 A1	15-07-2010	AR 074996 A1	02-03-2011
		AU 2009336839 A1	25-08-2011
		CA 2749012 A1	15-07-2010
		CN 102272121 A	07-12-2011
		CO 6400191 A2	15-03-2012
		DK 2373640 T3	06-10-2014
		EA 201101039 A1	28-02-2012
		EC SP11011248 A	31-10-2011
		EP 2373640 A1	12-10-2011
		ES 2522629 T3	17-11-2014
		HR P20140908 T1	07-11-2014
		JP 2012514609 A	28-06-2012
		KR 20110111472 A	11-10-2011
		NZ 594404 A	26-04-2013
		PE 04742012 A1	04-05-2012
		PE 13172014 A1	26-09-2014
		PT 2373640 E	30-09-2014
		SG 172831 A1	29-08-2011
		SI 2373640 T1	28-11-2014
		SM T201400161 B	15-01-2015
		TW 201029655 A	16-08-2010
		US 2011269767 A1	03-11-2011
		US 2014200221 A1	17-07-2014
		WO 2010078897 A1	15-07-2010
-----			
WO 2009006959 A1	15-01-2009	AR 066543 A1	26-08-2009
		AR 067505 A1	14-10-2009
		AU 2008274534 A1	15-01-2009
		AU 2008274670 A1	15-01-2009
		BR PI0813707 A2	30-12-2014
		CA 2692867 A1	15-01-2009
		CA 2693600 A1	15-01-2009
		CN 101687857 A	31-03-2010
		CN 101743241 A	16-06-2010
		CO 6170360 A2	18-06-2010
		CO 6270257 A2	20-04-2011
		DE 102007032507 A1	02-04-2009
		DK 2164843 T3	01-12-2014
		DK 2164844 T3	20-08-2012
		EA 201000093 A1	30-06-2010
		EA 201000094 A1	30-06-2010
		EC SP109953 A	31-03-2010
		EC SP109957 A	31-03-2010
		EP 2164843 A1	24-03-2010
		EP 2164844 A1	24-03-2010
		EP 2754660 A1	16-07-2014
		ES 2388883 T3	19-10-2012
		ES 2526352 T3	09-01-2015
		HK 1142891 A1	04-04-2014
		HK 1145265 A1	02-05-2014
		HR P20120661 T1	30-09-2012
		IL 203091 A	31-10-2013
		IL 203094 A	29-08-2013
		JP 5426543 B2	26-02-2014
		JP 5426544 B2	26-02-2014
		JP 2010532768 A	14-10-2010
		JP 2010532774 A	14-10-2010
		KR 20100031771 A	24-03-2010

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2006)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/003365

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		KR 20100050504 A	13-05-2010
		NZ 583187 A	28-10-2011
		PE 02872009 A1	19-03-2009
		PT 2164843 E	23-12-2014
		PT 2164844 E	31-08-2012
		SG 183739 A1	27-09-2012
		SI 2164844 T1	30-10-2012
		TW 200906409 A	16-02-2009
		UA 99621 C2	10-09-2012
		UA 99833 C2	10-10-2012
		US 2010197690 A1	05-08-2010
		US 2010234354 A1	16-09-2010
		US 2012295908 A1	22-11-2012
		US 2013184260 A1	18-07-2013
		US 2013184261 A1	18-07-2013
		US 2014128396 A1	08-05-2014
		US 2015011534 A1	08-01-2015
		WO 2009006959 A1	15-01-2009
		WO 2009007074 A1	15-01-2009
-----			

## フロントページの続き

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

(72)発明者 ブラット, フリードヘルム

ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 0 ハイデルベルク、ヴェルダーシュトラッセ 3 6

(72)発明者 フリーゼ - ハミム, マンヤ

ドイツ連邦共和国 6 4 5 4 6 メルフェルデン - ヴァルドルフ、シュトックハウゼンシュトラッセ 1

Fターム(参考) 4C063 AA03 BB08 CC31 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 BC42 GA07 GA13 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA81

ZB26